

УДК:616.65-006.6:615-032.7:612.014.2

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ РАКОВЫХ ОПУХОЛЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ИНТРА- И ПАРАТУМОРАЛЬНОЙ АУТОПЛАЗМОХИМИОТЕРАПИИ

© 2005 г. *Е.М. Непомнящая, А.Н. Шевченко, С.В. Петров*

The paper presents morphologic and immunohistochemical ground of neoadjuvant intra- and paratumoural autoplasmochemotherapy of prostatic cancer tumours.

Оценка морфологической структуры биопсийного и интраоперационного материала осуществляется на основании гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1]. Злокачественные опухоли простаты могут быть эпителиальными и неэпителиальными. В эпителиальных опухолях выделяют аденокарциному, уротелиальную и плоскоклеточную карциному (две последние формы наблюдаются довольно редко).

Микроскопически в аденокарциномах предстательной железы различают 8 морфологических типов: 1) мелкоацинарная; 2) крупноацинарная; 3) папиллярная; 4) крибровая; 5) солидно-трабекулярная; 6) эндометриоидная; 7) железисто-кистозная; 8) слизистый рак.

Основные диагностические критерии рака предстательной железы определяются его структурным атипизмом: изменяется расположение опухолевых ацинусов, характер их роста, наблюдаются различной степени выраженности инфильтрация стромы органа, иногда имеется инвазия клеток карциномы в перинеуральные и периваскулярные лимфатические щели, а также распространение опухоли за пределы органа с прорастанием прилежащих тканей.

В морфологическом диагнозе оценивается степень дифференцировки опухоли. Высокодифференцированные аденокарциномы простаты представлены мелкими или крупными железами либо папиллярными структурами. В умереннодифференцированных аденокарциномах появляются крибровые структуры или сливающиеся между собой мелкие железы. Низкодифференцированные формы рака построены из небольшого количества неправильно сформированных желез. Опухоли, не образующие железистых структур, относят к недифференцированным (анapластическим) ракам простаты. Необходимо также отметить высокую частоту первично-множественных очагов рака в предстательной железе (до 70–85 % случаев). Поэтому при оценке степени дифференцировки железистой ткани опухоли следует учитывать изменения во всех зонах предстательной железы.

Наряду с описанным подразделением карцином предстательной железы по степени дифференцировки в последние годы получила распространение оценка морфологии опухолей по шкале Глисона.

Применение любых классификаций для установления диагноза служит прежде всего определению дальнейшего течения болезни и перспективам проведения адекватной терапии.

Ангиогенез как ранний этап в прогрессии рака простаты является обязательным компонентом его роста и играет важнейшую роль в процессах метастазирования. Впервые понятие об ангиогенезе опухолей сформулировано в 1971 г. J. Folkman [2]. Теоретические и практические предпосылки базировались на вполне очевидных фактах, что для питания вновь образующейся массы необходим достаточный приток веществ, обеспечивающий жизнедеятельность клеточной популяции. Экспериментально были получены данные, что толчком к образованию новых микрососудов служат размеры опухоли, превышающие 2 мм. Ниже этого объема опухоль обеспечивается кислородом и удовлетворяет энергетические потребности посредством диффузии (преваскулярная фаза), однако для дальнейшего роста нужно образование новых кровеносных сосудов. В аваскулярной фазе пролиферация опухолевых клеток сбалансирована равной степенью смерти клетки и апоптозом в условиях существующей ангиогенной супрессии.

Однако такой процесс происходит до тех пор, пока подгруппа клеток опухоли не «включила» ангиогенный фенотип, т.е. когда процессы роста опухоли не стали зависимыми от процессов образования новых сосудов. «Включение» состоит из замены на клеточном уровне положительных и отрицательных регуляторов роста микрососудов.

Процесс ангиогенеза, как правило, является неконтролируемым, так как опухоль сама выделяет и секретирует ангиогенные вещества или активирует их в пределах внеклеточной матрицы. Опухолевые клетки могут поражать лимфоциты и макрофаги, которые также продуцируют собственные ангиогенные вещества [3].

Активация эндотелиальных клеток приводит к стереотипному процессу и вызывает формирование новых сосудов.

Ангиогенез опосредует опухолевый рост. Плотность капилляров отражает процесс образования новых сосудов. От последней зависит рост опухоли. Плотность капилляров больше в раке простаты, чем в нормальной ткани, и соответствует распространению и прогрессии опухоли. Эндотелий сосудов выделяет активные вещества, действующие как паракринные посредники роста опухоли.

Применение препаратов, ингибирующих ангиогенные процессы, является перспективным направлением в лечении рака предстательной железы. Общий предшественник клеток, формирующих эндотелиальную и гемопоэтическую системы, имеет ряд общих поверхностных антигенов, например, CD-антигены. В период эмбриогенеза эндотелиальные предшественники устремляются в развивающиеся органы и затем дифференцируются в сосудистые сети под влиянием ряда факторов.

Внутриопухолевая микрососудистая сеть в предстательной железе также выявляется при гистологическом исследовании с помощью антител,

количественная оценка экспрессии которых позволяет качественно оценить процесс ангиогенеза [4].

Впервые сравнительное микроскопическое исследование микрососудистого русла при РПЖ и ДГПЖ было проведено S.A. Bigler и соавт. [5]. Авторы проанализировали соотношение исследуемых морфологических показателей с данными Gleason, уровнями ПСА до лечения, стадией заболевания у больных после радикальной простатэктомии. M. Silberman и соавт. [3] выявлена связь показателей, характеризующих процесс ангиогенеза в опухолях предстательной железы, с прогрессированием процесса, но не с показателем Gleason, равным 5–7. M.C. Bettencourt и соавт. [6] не выявили связи процессов ангиогенеза в опухоли предстательной железы с возрастом и расовой принадлежностью больного. Однако была отмечена зависимость между стадией опухолевого процесса и показателем Gleason. Авторы установили, что при показателе < 90 5-летняя безрецидивная выживаемость больных РПЖ после радикальной простатэктомии была выше (71 %), чем при показателе > 90 (51 %) ($p < 0,006$).

Нами проведено морфологическое исследование, направленное на оценку степени патоморфоза в опухолях предстательной железы на фоне проводимого комплексного (гормонально-лучевого) лечения в двух подгруппах больных: с применением интратуморальной аутоплазмохимии (ИТАПХТ) ($n = 38$) и без нее ($n = 36$). Контролем для каждой из подгрупп служили результаты первичных морфологических исследований биоптатов простаты, полученных при трансректальной биопсии предстательной железы.

Под действием проведенной терапии в опухолевых биоптатах наступали различные изменения.

В паренхиматозном компоненте опухоли можно было видеть нерезко выраженные некробиотические и дистрофические процессы, выражавшиеся в кариопикнозе и кариолизисе, вакуолизации цитоплазмы (рис. 1а).

Отмечалось отчетливое увеличение стромального компонента опухоли с развитием плотной волокнистой, местами гиалинизированной соединительной ткани. Площадь паренхиматозного компонента соответственно сокращалась (рис. 1б–г).

Критериями оценки степени патоморфоза выступали площади паренхимы, стромы, очагов некроза, индекс повреждения паренхимы (табл. 1).

Площадь паренхимы в процессе лечения достоверно изменилась в обеих подгруппах, снизившись на 28,4 % в подгруппе ИТАПХТ+ДГТ и на 14,7 % в подгруппе ДГТ. Динамика между группами оказалась равной 13,7 %, что составило достоверную разницу ($p = 0,045$).

Площадь стромального компонента в процессе комплексного лечения также возросла в обеих подгруппах, динамика составила 21,4 % в подгруппе ИТАПХТ+ДГТ ($p = 0,02$) и 11,9 % в подгруппе ДГТ. Достоверного различия между группами, а также между подгруппой ДГТ и контролем не получено.

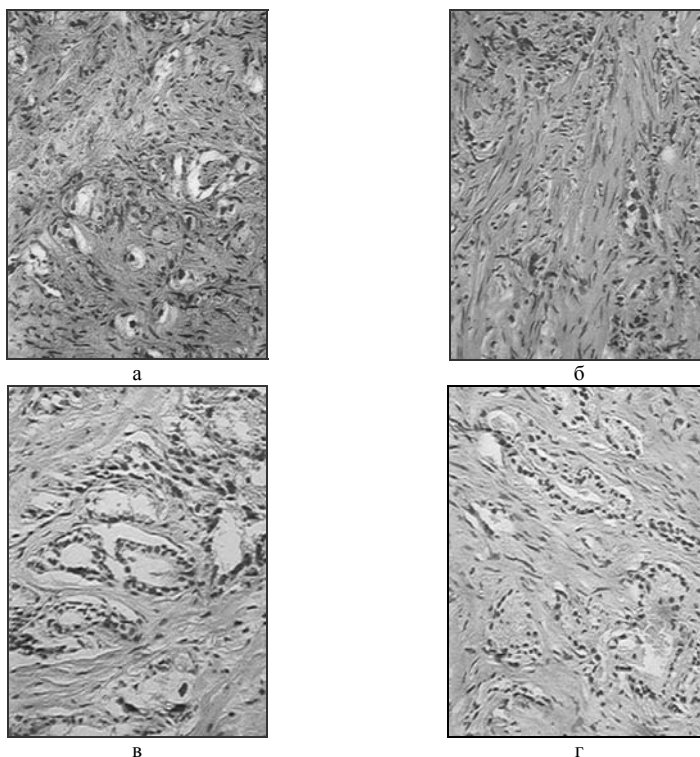


Рис. 1. Гистологическое исследование опухолей предстательной железы: а – опухоль после АПХТ. Мелкие комплексы ацинарной аденокарциномы среди выраженного гиалиноза стромы; б – опухоль после АПХТ. Мелкие комплексы ацинарной аденокарциномы среди выраженного гиалиноза стромы; в – опухоль после АПХТ. Комплексы раковых желез среди гиалинизированной стромы; г – выраженный склероз в опухоли после АПХТ; Окраска а-г – гематоксилином и эозином. а-в – $\times 200$; г – $\times 160$

Таблица 1

**Соотношение площадей паренхимы, стромы и очагов некроза
в раковых опухолях предстательной железы
при различных видах лечения**

Вид лечения	Площадь паренхимы, %	Площадь стромы, %	Площадь некрозов, %
ДГТ+ИТАПХТ	$37,8 \pm 4,1^{* \#}$	$54,4 \pm 5,6^{*}$	$7,8 \pm 0,8$
ДГТ	$51,5 \pm 5,6^{*}$	$45,1 \pm 5,1$	$3,4 \pm 0,4$
Опухоли без лечения (контроль)	$66,2 \pm 6,9$	$33,2 \pm 3,9$	0,6

* – $p < 0,05$ – достоверное изменение по сравнению с контрольной группой; # – $p < 0,05$ – достоверное различие между группами.

Площадь очагов некроза в опухоли изменилась у больных обеих подгрупп. Динамика этого показателя в обеих подгруппах имела качественное значение, достоверных отличий не обнаружено.

Индекс повреждения паренхимы в обеих подгруппах составил соответственно 42,9 и 22,3. Степень патоморфоза в зависимости от индекса повреждения и вида лечения представлена в табл. 2.

Таблица 2

**Степень патоморфоза и индекс повреждения паренхимы
в зависимости от вида лечения**

Вид лечения	ИП	Степень патоморфоза
ДГТ+ИТАПХТ	42,9*	II
ДГТ	22,3	II

* $p < 0,05$ – достоверное различие между группами.

В обеих подгруппах имела II степень патоморфоза опухоли. Однако у больных первой подгруппы среднее значение индекса повреждения паренхимы оказалось достоверно выше аналогичного показателя второй подгруппы—42,9 и 22,3 соответственно ($p = 0,03$).

Такое соотношение объясняется тем, что в каждой подгруппе были различные значения ИП и степени патоморфоза, что представлено на диаграмме (рис. 2).

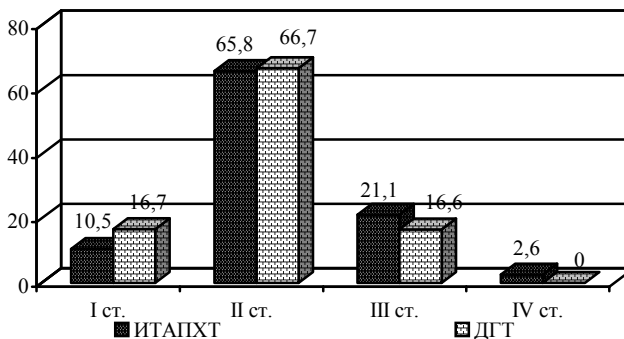


Рис. 2. Распределение степеней патоморфоза опухолей у больных подгрупп ИТАПХТ и ДГТ

При одинаковых значениях II степени патоморфоза можно отметить, что в подгруппе ИТАПХТ III степень патоморфоза отмечена чаще, чем в подгруппе ДГТ (21,1 и 16,6 % соответственно). У одного больного первой подгруппы диагностирована I степень патоморфоза опухоли. В подгруппе ДГТ таких случаев не обнаружено. Во второй подгруппе чаще выявлена I степень патоморфоза.

Анализ клинических симптомов проводимой терапии показал, что из 74 больных положительный эффект достигнут у 58 (78,4 %), 38 больных из подгруппы ИТАПХТ и 20 больных из подгруппы ДГТ.

У 16 больных имела место резистентность опухоли к проводимому лечению: стабилизация процесса (11 больных) и прогрессирование заболевания (5 пациентов).

Исследование патоморфоза опухоли при положительном ответе на лечение и при его (ответе) отсутствии выявило следующие закономерности (табл. 3).

Таблица 3

**Морфологические изменения в опухоли в зависимости
от эффекта лечения**

Критерий	Подгруппы		
	«+» эффект	«-» эффект	Контроль
	Площадь, %		
Паренхимы	28,4±3,2*#	54,1±5	66,2±6,5
Стромы	63,7±6,8*#	44,4±5,2	33,2±3,4
Некроза	7,9±0,8	1,5	0,6
ИП (среднее значение)	55,6*	28,4	
Степень патоморфоза	III	II	—

* – $p < 0,05$ – достоверное изменение по сравнению с контрольной группой; # – $p < 0,05$ – достоверное различие между группами.

В подгруппе больных, имевших позитивный эффект от проводимого комплексного лечения, получено достоверное изменение основных критериев патоморфоза по сравнению как с контрольной подгруппой, так и с подгруппой больных без эффекта от проводимого лечения. Площадь паренхимы уменьшились в подгруппе с положительным эффектом лечения на 37,8 % ($p = 0,01$), в подгруппе без эффекта – на 12,1 ($p = 0,052$). Площади стромального компонента возросла в подгруппе «+» на 30,5 % ($p = 0,015$), в подгруппе «-» на 11,2 ($p = 0,052$). Площади очагов некрозов недостоверно увеличивались в обеих подгруппах.

Сравнительная оценка в двух подгруппах индекса повреждения паренхимы выявила его достоверные различия. ИП в подгруппе «+» равнялся в среднем 55,6, в подгруппе «-» – 28,4 ($p = 0,03$).

В подгруппе «+» отмечена III степень патоморфоза, в подгруппе «-» – II степень.

Проведенное морфологическое исследование показало, что в раковых опухолях предстательной железы на фоне проводимого комплексного лечения с интратуморальной аутоплазмохимиотерапией наступают более выраженные изменения (альтеративные, некробиотические и дистрофические) по сравнению с гормонально-лучевым.

Иммуногистохимически определяли плотность сосудов микроциркуляторного русла (CD34) в раковых опухолях предстательной железы. При этом выделены две подгруппы больных, получавших комплексное лечение: подгруппа с положительным ответом на проводимое лечение и без него.

В первую подгруппу («+») включены 10 больных, получавших ИТАПХТ+ДГТ и имевших полную (1 больной) и частичную (9 больных) регрессию опухоли. Во вторую подгруппу («-») вошли 8 больных с прогрессией заболевания: 2 из третьей клинической группы и 6 – из четвер-

той. Контролем служили результаты первичных морфологических исследований до лечения.

Установлено, что динамика исследуемых иммуногистохимических критериев значительно отличалась в двух подгруппах (табл. 4).

Таблица 4

**Динамика плотности сосудов микроциркуляторного русла
в ходе лечения**

Критерий	Подгруппы		
	«+» эффект	«-» эффект	Контроль
Плотность сосудов опухоли на 1 мм ² (CD34)	32,1±7,2*#	79,1±12,1	94,3±18,7

* – $p < 0,05$ – достоверное изменение по сравнению с контрольной группой;

– $p < 0,05$ – достоверное различие между группами.

Анализируя количественные и качественные характеристики микроциркуляторного русла опухоли предстательной железы морфометрически и иммуногистохимически (с использованием маркера эндотелиальных клеток – CD 34), было установлено, что при раке простаты отмечается выраженное развитие микрососудов, плотность которых достигает 93–98 на 1 мм², в среднем составляя 94,3±18,7 на 1 мм².

В первой подгруппе «+» при повторных иммуногистохимических исследованиях обнаружено снижение плотности микрососудов в опухоли практически в 3 раза от исходного, составив в среднем 32,1±7,2 на 1 мм² (рис. 3 а, б).

Плотность сосудов микроциркуляторного русла в подгруппе больных без эффекта составляла 79,1±12,1 на 1 мм², что в 2,1 раза превышало плотность сосудов в подгруппе с наличием эффекта («+»), $p = 0,02$. Снижение плотности сосудов по сравнению с контрольной группой было недостоверным ($p = 0,05$).

То есть, под действием АПХТ происходили процессы, направленные на подавление ангиогенеза.

Экспрессия внутриклеточного PSA, оцениваемая морфометрически, изменялась в обеих подгруппах (табл. 5). В подгруппе «+» экспрессия внутриклеточного PSA снизилась в 3 раза по сравнению с исходной (с 48,3 до 14,8 %), что составило достоверную разницу с показателями контрольной группы и подгруппы «-».

Эти данные позволили сделать вывод о диагностической и прогностической значимости иммуногистохимических исследований в оценке эффекта проводимой терапии.

В опухолях простаты под воздействием терапии (ИТАПХТ) в некоторых железах определялась положительная экспрессия PSA (рис. 3в, г), однако она была выражена в меньшей степени по сравнению с контролем.

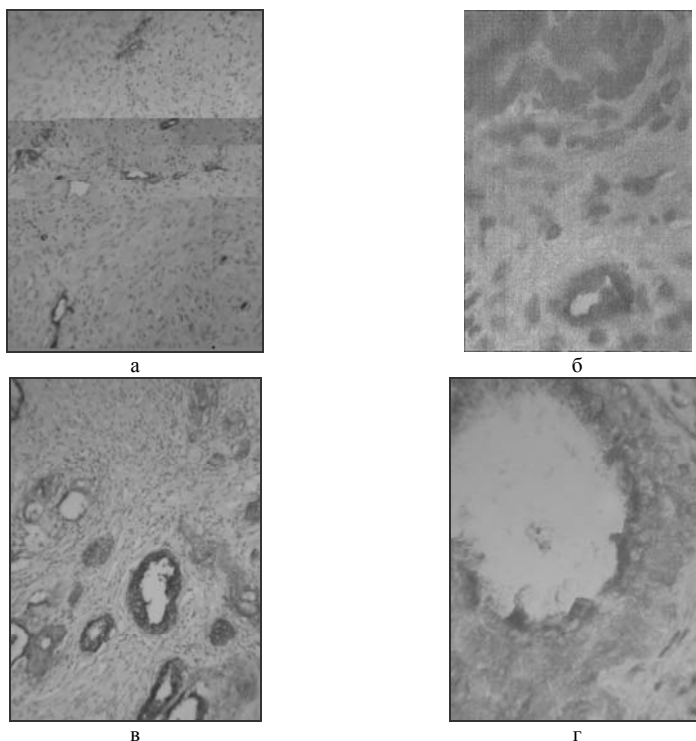


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование опухолей предстательной железы: а – на фоне фиброза стромального компонента определяются одиночные сосуды капиллярного типа; б – одиночные сосуды микроциркуляторного русла под действием ИТАИПХТ; в – положительная экспрессия в эпителии желез. $\times 160$; г – положительная экспрессия PSA в эпителии желез. $\times 400$. Экспрессия: а, б – CD34; в, г – PSA; а – $\times 100$; б, г – $\times 160$

Таблица 5

Динамика экспрессии внутриклеточного PSA в зависимости от результатов комплексного лечения

Критерий	Подгруппы		
	«+» эффект	«-» эффект	Контроль
Экспрессия внутриклеточного PSA, %	$14,8 \pm 2,6^{*}\#$	$35,4 \pm 6,7$	$48,3 \pm 7,4$

* – $p < 0,05$ – достоверное изменение по сравнению с контрольной группой;

– $p < 0,05$ – достоверное различие между группами.

В подгруппе «-» экспрессия внутриклеточного PSA уменьшалась до $35,4 \pm 6,7$ %, что по сравнению с контрольной подгруппой было статистически недостоверно ($p = 0,06$).

Кроме того, под действием эндотуморальной аутоплазмохимиотерапии было отмечено снижение интенсивности окрашивания опухолевых

клеток с формированием очагов неравномерно низкого окрашивания или его исчезновения.

Таким образом, проведенное морфологическое исследование полифокальных трансректальных биоптатов предстательной железы под действием интра- и паратуморальной АПХТ (группа ИТАПХТ) выявило комплекс следующих изменений.

В паренхиматозном компоненте наблюдались некробиотические и дистрофические процессы со снижением площади паренхимы на 28,4 % (достоверно ниже показателей контрольной группы и группы ДГТ).

Отмечено увеличение площади стромального компонента опухоли на 21,4 %, замещение им паренхиматозного (достоверно ниже показателей контрольной группы).

Индекс повреждения паренхимы у больных третьей группы оказался в среднем равен 42,9, в четвертой – 22,3 ($p = 0,03$).

Происходило достоверное уменьшение плотности сосудов микроциркуляторного русла (в 3 раза от контрольной).

Отмечено снижение экспрессии внутриклеточного PSA в 2,5 раза.

Результаты проведенного морфологического и иммуногистохимического исследований коррелировали с клиническими данными.

Литература

1. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Mal Yenital orgaus. Tumours of Prostate. Lyon, 2004. P. 159–215.
2. Folkman J. // N. Engl. J. Med. 1971. Vol. 285. P. 1182–1186.
3. Silberman M., Partin A., Veltri R., Epstein J. // Cancer. 1997. Vol. 79. P. 772–779.
4. Bauer J.J. et al. // Cancer. 1997. Vol. 79. P. 952–962.
5. Bigler S.A., Deering R.E., Brawer M.K. // Hum. Pathol. 1993. Vol. 24. P. 220–226.
6. Bettencourt M.C., Bauer J.J., Sesterhenn I.A. // J. Urol. 1998. Vol. 160. P. 459–465.

*Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
Казанский клинический онкологический диспансер*

20 июля 2005 г.

УДК 616

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АУТОГЕМОХИМИОТЕРАПИИ

© 2005 г. В.П. Никитина

The findings of investigation of uterine carcinoma patients hypophysial – gonadial system functional condition changes under the influence of autohemo- therapy as a primery treatment stage are presented in paper. The most informative parameters to control the treatment results were emphasized among the parameters that characterize the endocrine system condition.

Аутогемохимиотерапия (АГХТ) являлась первым этапом комплексного противоопухолевого лечения 57 больных раком тела матки. Всем боль-