

УДК 616.62-006.6-085.849-089.163

НЕКОТОРЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАТОМОРФОЗА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ УСКОРЕННОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

© 2007 г. К. Н. Ковров, А. Ю. Вальков, *А. В. Архипов, М. Ю. Вальков

Северный государственный медицинский университет,

*Областной клинический онкологический диспансер», г. Архангельск

В России на долю рака мочевого пузыря (РМП) в структуре онкологической заболеваемости приходится 2,7 %. Стандартизованный показатель заболеваемости мужчин в 2003 году составил 11,9, женщин – 1,7 (на 100 тыс. населения соответствующего пола) [1].

При лечении раннего РМП стандартным методом считается трансуретральная резекция опухоли (ТУР). ТУР – это разновидность эндоскопической электрохирургической операции, при которой удаление тканей (резекция) и коагуляция сосудов осуществляется электрическим током высокой частоты при помощи специального эндоскопического инструмента – резектоскопа, проведенного по просвету уретры [4]. Показанием к ТУР мочевого пузыря является РМП в стадии T_{1,2}.

Частота рецидивов только после ТУР составляет в среднем, по данным разных авторов, от 50 до 90 % [5, 7, 10]. Для усиления противоопухолевой эффективности используют сочетания ТУР с различными способами специального противоопухолевого воздействия: внутривезикулярные инстилляции химиопрепаратов, БЦЖ [8], лазерную деструкцию, фотодинамическую терапию [5, 6, 9]. В числе этих методов – лучевая терапия (ЛТ). Причем, несмотря на то, что ЛТ широко используется в лечении инвазивных форм рака мочевого пузыря, ее место при раннем РМП не определено.

Учитывая, что, по мнению большинства авторитетных специалистов в области онкоурологии, даже при раннем РМП опухолевым полем является вся слизистая мочевого пузыря, использование наиболее эффективного из известных методов консервативного лечения рака, каким, мы убеждены, является ЛТ, высокоцелесообразно. В клинике Архангельского областного онкологического диспансера перед ТУР применяется ЛТ в режиме ускоренного фракционирования. Такое сочетание позволяет добиться достоверного уменьшения частоты рецидивов [2]. Ранее на модели рака желудка нами были обнаружены специфические изменения в опухоли под воздействием ЛТ в таких же режиме фракционирования и дозе [3]. Перед настоящим исследованием была поставлена цель изучения характера микроскопических изменений в опухоли мочевого пузыря после предоперационного облучения в редуцированной, нерадикальной дозе.

Материал и методы

Больным проводили комбинированное лечение, заключавшееся в сочетании предоперационного облучения и хирургического вмешательства в объеме трансуретральной резекции. Лучевую терапию осуществляли в режиме ускоренного фракционирования, облучая больных ежедневно в течение пяти дней подряд, как правило, с понедельника по пятницу, по 2,5 Гр дважды в день с интервалом между сеансами 4,5–6 часов до суммарной дозы 25 Гр.

Методами обзорной микроскопии и морфометрии изучены биопсийный и операционный материал 6 больных раком мочевого пузыря, которым произведено комбинированное лечение, включавшее предоперационную лучевую терапию в режиме ускоренного фракционирования с последующей трансуретральной резекцией опухоли. К признакам лучевого патоморфоза опухоли отнесены дистрофически-дегенеративные изменения (дискомплексаия, вакуолизация ядра и цитоплазмы раковых клеток, мелкоочаговые некрозы, нарастание ядерного и клеточного полиморфизма), сопровождающиеся воспалением и стромально-сосудистыми реакциями. Средние площадь и объем ядер облученных неопластических клеток в переходных-клеточных карциномах высокой степени злокачественности превышали аналогичные показатели в биоптатах соответственно в 1,72 и в 2,35 раза (лучевая кардио-мегалия).

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, предоперационная лучевая терапия, лучевой патоморфоз опухоли.

Облучение осуществляли на линейном ускорителе электронов Сіпас 2100 С производства Varian либо на гамма-терапевтической установке РОКУС-М («Равенство», СПб.) в статическом режиме с трех полей по изоцентру в положении на животе. Размеры полей облучения составляли 8–10 x 14 см (надлобковое – угол наклона оси пучка излучения к горизонтальной оси 180° и 2 паракрестцовых под углами 45–50° и 310–315°) с захватом мочевого пузыря и зон регионального метастазирования. В объем облучения (90 % изодозу), учитывая склонность РМП к поражению всей слизистой мочевого пузыря, включали весь орган. Хирургическое вмешательство осуществляли непосредственно по окончании курса.

Для изучения исходных и индуцированных облучением морфологических характеристик РМП методами обзорной микроскопии и морфометрии исследованы окрашенные гематоксилином и эозином гистологические срезы биопсийного и операционного материала шести пациентов. Из них двое имели папиллярную переходно-клеточную карциному высокой степени злокачественности, а у четверых был диагностирован переходно-клеточный рак низкой степени злокачественности. При морфометрии для измерения ядер опухолевых клеток до и после облучения использовали окуляр-микрометр МОВ-1-15 x У4.2. Площадь ядер вычисляли по формуле

$$S = \frac{\pi}{4} \times L \times B,$$

а их объем – по формуле

$$V = \frac{\pi}{6} \times L \times B^2,$$

где L – длинная ось, а B – короткая ось ядра эллипсоидной формы.

Результаты и обсуждение

Первичный, взятый до применения ЛТ, биопсийный материал был представлен кусочками слизистой мочевого пузыря с сосочковыми разрастаниями эпителия, характерными для папиллярной переходно-клеточной неоплазии данного органа. Уровень клеточного полиморфизма варьировал в зависимости от гистологической степени злокачественности. Так, условно высококодифференцированные папиллярные карциномы (гистологическая степень злокачественности 0–I по ВОЗ) демонстрировали сохранную гистоархитектонику переходного эпителия, сопровождаясь лишь его умеренным утолщением, небольшой степенью полиморфизма и утраты полярности клеток и единичными, базально расположенными правильными митотическими фигурами (рис. 1А). Низко же дифференцированные опухоли (гистологическая степень злокачественности II–III) показывали более широкую вариацию размеров и ориентации ядер, характеризовались многочисленными, часто атипическими митозами и зачастую – инфильтрацией опухолевыми клетками собственного слоя слизистой (рис. 1Б).

Стромальные компоненты в большинстве случаев были представлены исключительно собственной плас-

тинкой слизистой, подслизистый и мышечный слои в биопсийном материале, как правило, отсутствовали и, следовательно, не были доступны для анализа. Соединительная ткань lamina propria была отечна, богата мелкими сосудами, в различной степени инфильтрирована воспалительными элементами, среди которых обычно преобладали лимфоциты (рис. 2).

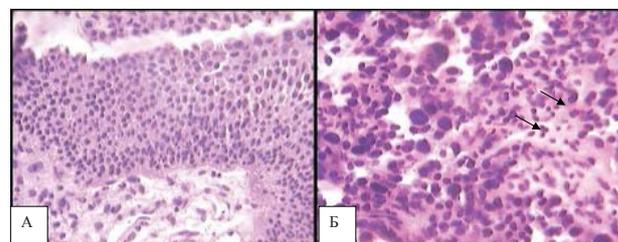


Рис. 1. А. Больная К. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря низкой степени злокачественности. Утолщение эпителия при сохранной его гистоархитектонике. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$. Б. Больная Г. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря высокой степени злокачественности. Выраженный полиморфизм и гиперхроматоз ядер. Инфильтративный рост опухолевых клеток в lamina propria сосочков (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$

Изучение операционного материала, полученного после ЛТ, выявило ряд характерных изменений, наблюдавшихся как в эпителии, так и в стромальных компонентах опухоли.

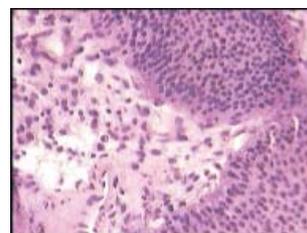


Рис. 2. Больная К. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря низкой степени злокачественности. Собственная пластинка сосочка отечна, инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими клетками. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$

По сравнению с первичным материалом клетки опухоли зачастую теряли связь друг с другом и с базальной мембраной. Выраженность такой дисконплексации варьировала от наблюдения к наблюдению: легкая ее степень характеризовалась лишь спонгиозом эпителия (рис. 3А), в продвинутых же случаях клетки располагались дисконплективно или образовывали небольшие группы. И даже внутри одного случая в разных полях зрения часто регистрировали весь спектр дисконплексации, независимо от степени дифференцировки изучаемой переходно-клеточной карциномы (рис. 3А и Б). Порой отмечали полную десквамацию эпителия с «оголением» соединительнотканых сердцевин папиллярных структур (рис. 3В).

Цитологические пострадиационные изменения касались и ядер, и цитоплазмы клеток опухоли. Увеличение объема цитоплазмы клеток с ее вакуолизацией было постоянной гистологической чертой в препаратах рака мочевого пузыря больных, получивших ЛТ (рис. 4А). Подобная вакуольная дистрофия не ограничивалась цитоплазмой, нередко захватывая и ядра клеток. В некоторых случаях ядерная вакуолизация преобладала над цитоплазматической (рис. 4Б).

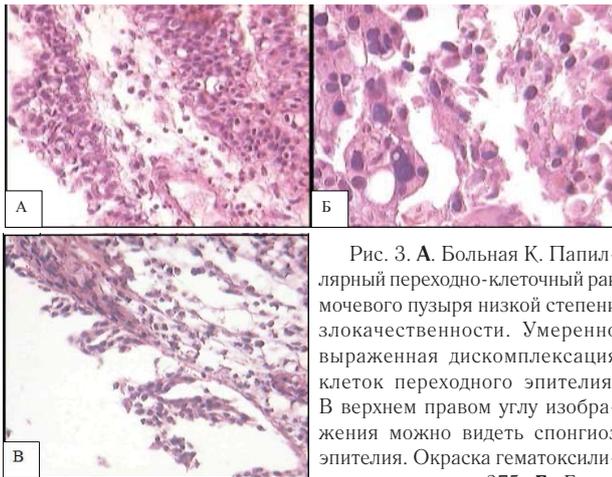


Рис. 3. А. Больная К. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря низкой степени злокачественности. Умеренно выраженная дисконформация клеток переходного эпителия. В верхнем правом углу изображения можно видеть спонгиоз эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$. Б. Больная Г. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря высокой степени злокачественности. Выраженная дисконформация клеток опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 600$.

В. Больная К. Субтотальная десквамация клеток опухоли с папиллярных структур. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$

Некробиотические проявления не были доминирующей характеристикой послелучевой гистологии переходно-клеточного рака мочевого пузыря. По-видимому, лучевая экспозиция или время между ЛТ и операцией не были достаточными для формирования дефинитивного некроза. Тем не менее в каждом из проанализированных случаев можно было найти преднекротические и некротические изменения в отдельных клетках. Они заключались в конденсации хроматина ядер, иногда его фрагментации, и апоптозе единичных опухолевых клеток (рис. 4В и Г).

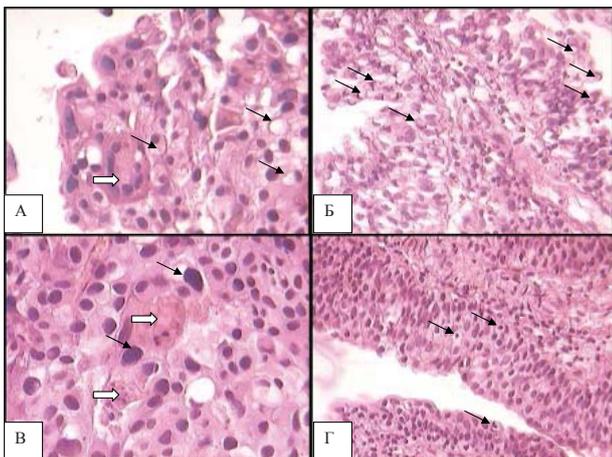


Рис. 4. А. Больная П. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря высокой степени злокачественности. Вакуолизация цитоплазмы клеток опухоли (стрелки). Гигантская клетка (фигурная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$. Б. Больная К. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря низкой степени злокачественности. Вакуолизация ядер опухолевых клеток (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$. В. Больная Г. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря высокой степени злокачественности. Конденсация хроматина ядер — кариопикноз (стрелки). Кариорексис и некротические клетки (фигурные стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 600$. Г. Больная К. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря низкой степени злокачественности. Апоптотические тельца (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$

Закономерным проявлением реакции опухоли на ЛТ следует признать воспаление. В той или иной мере выраженная лимфоидная инфильтрация lamina propria отмечалась в опухоли изначально, однако воздействие лучей приводило как к количественным, так и качественным ее изменениям. Так, возрастал объем инфильтрации собственной пластинки (рис. 5А), а состав воспалительного инфильтрата в некоторых случаях менялся на «острый», с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов. Мало того, порой гранулоциты появлялись непосредственно в опухолевых пластах, формируя микроабсцессы (рис. 5Б).

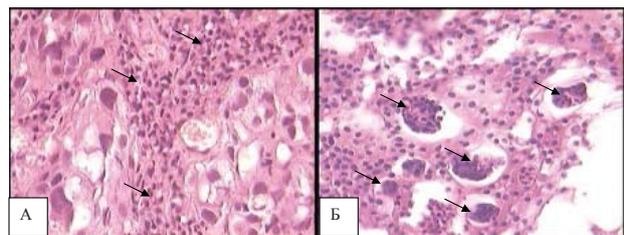


Рис. 5. А. Больная П. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря высокой степени злокачественности. Плотный воспалительный инфильтрат в lamina propria (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$. Б. Больная К. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря низкой степени злокачественности. Микроабсцессы в эпителиальных пластах (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$

В литературе, посвященной лучевому патоморфозу опухолей, имеются сведения о цитомегалии как феномене, наблюдающемся после лучевого воздействия на опухолевые клетки. Однако цито- и кариомегалия характеризует также снижение степени дифференцировки переходно-клеточной карциномы мочевого пузыря. Поэтому для чистоты оценки лучевого патоморфоза мы посчитали разумным оценивать каждый случай индивидуально попарно, сравнивая инициальную гистологическую картину с изменениями в той же опухоли, полученными после ЛТ.

При сравнении пар препаратов при одинаковом увеличении складывалось впечатление о возрастании размеров ядер опухолевых клеток в карциномах как низкой, так и высокой степени злокачественности (рис. 6А–Г). Между тем полученные результаты измерения подтвердили это впечатление только для последних. Так, средняя площадь ядер опухолевых клеток в папиллярных переходно-клеточных карциномах высокой степени злокачественности до облучения составила $(37,9 \pm 1,4)$ мкм², в то время как после ЛТ она равнялась $(65,2 \pm 5,5)$ мкм² (коэффициент увеличения 1,72), а средний объем ядер увеличился со $(151,5 \pm 9,0)$ мкм³ в биоптате до $(356,6 \pm 49,8)$ мкм³ в операционном материале (коэффициент увеличения 2,35). Нарастал полиморфизм клеток опухолей: коэффициент вариальности объемов клеток поднимался с 32,5 до 76,5 %. Для карцином низкой степени злокачественности морфометрия не выявила существенных различий этих показателей до и после облучения; возможно, это было обусловлено

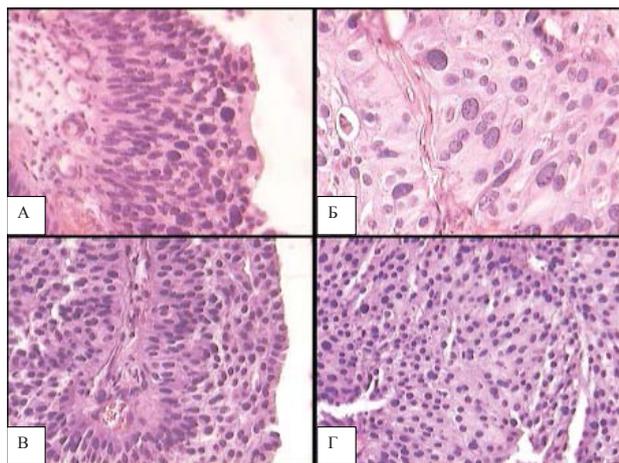


Рис. 6. **А.** Больной К. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря высокой степени злокачественности. Первичная биопсия. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$. **Б.** Тот же больной. Операционный материал. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$. **В.** Больная П. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря низкой степени злокачественности. Первичная биопсия. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$. **Г.** Та же больная. Операционный материал. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$

недостаточным объемом исследуемого материала. Тем не менее при обзорной микроскопии нарастание ядерного полиморфизма было несомненным. Изредка после лучевого воздействия на опухоль в операционном материале отмечалось появление гигантских многоядерных клеток (см. рис. 4А).

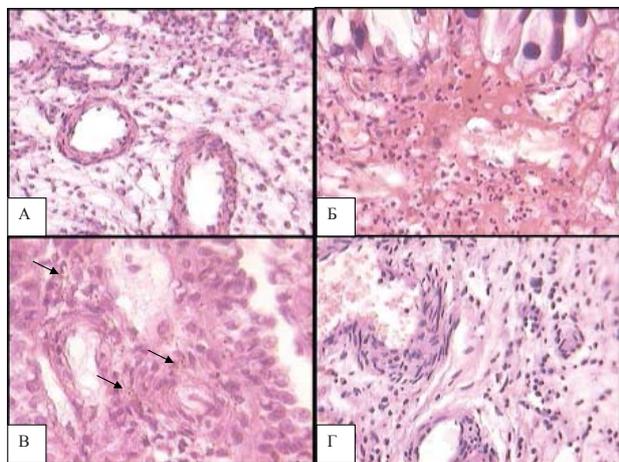


Рис. 7. **А.** Больная П. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря низкой степени злокачественности после ЛТ. Отек стромы. Эндотелиоз. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$. **Б.** Больной К. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря высокой степени злокачественности. Биопсия после ЛТ. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$. **В.** Больная К. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря низкой степени злокачественности. Гранулы гемосидерина в макрофагах (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 600$. **Г.** Больная П. Папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря низкой степени злокачественности. Толстостенные сосуды в подслизистом слое. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 375$

Строма опухоли (соединительно-тканые сердцевины сосочков или собственный слой слизистой) кроме воспаления демонстрировала возрастание отека

(рис. 7А). Были видны признаки плазморрагии, сопровождавшейся мукоидным набуханием.

В ряде случаев здесь регистрировали диапедезные кровоизлияния (рис. 7Б) и их последствия в виде накопления гемосидерина как в свободном виде, так и в цитоплазме сидерофагов (рис. 7В). В немногочисленных случаях, когда биопсийный материал содержал подслизистый слой, в нем отмечалось наличие толстостенных сосудов с утолщенной стенкой, с гипертрофией эндотелиоцитов (эндотелиоз) и фибриноидным набуханием в средней оболочке (рис. 7А и Г).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о наличии закономерных патогистологических изменений, индуцированных ЛТ, у больных раком мочевого пузыря. Это дистрофические, дегенеративные процессы (дискомплексаия опухолевых клеток, вакуолизация ядра и цитоплазмы, мелкоочаговые некрозы, кариомегалия, нарастание ядерного и клеточного полиморфизма), сопровождающиеся воспалением и стромально-сосудистыми реакциями.

Список литературы

1. Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. / Е. М. Аксель // Онкоурология. — 2005. — № 1. — С. 6—9.
2. Архипов А. В. Предоперационная лучевая терапия в комбинированном органосохраняющем лечении рака мочевого пузыря 1—2А стадии / А. В. Архипов, М. Ю. Вальков, А. Г. Золотков и др. // Экология человека. — 2006. — Приложение № 4/2. — С. 42—44.
3. Ковров К. Н. Клинико-морфологические сопоставления при комбинированном лечении рака желудка / К. Н. Ковров, М. Ю. Вальков, А. Ю. Вальков и др. // Экология человека. — 2006. — Приложение № 4/2. — С. 312—316.
4. Лопаткин Н. А. Оперативное лечение опухолей мочевого пузыря / Н. А. Лопаткин, А. Г. Мартов, С. П. Даренков и др. // Урология и нефрология. — 1999. — № 1. — С. 26—31.
5. Матвеев Б. П. Рак мочевого пузыря // Клиническая онкоурология / под ред. Б. П. Матвеева. — М.: Вердана, 2003. — С. 197—406.
6. Русаков И. Г. Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря / И. Г. Русаков, А. А. Быстров // Практическая онкология. — 2003. — Т. 4, № 4. — С. 214—224.
7. Тарасов Н. И. Трансуретральная резекция в сочетании с лучевой терапией в лечении инвазивного рака мочевого пузыря / Н. И. Тарасов, А. В. Важенин, А. Н. Тарасов // Современные эндоскопические технологии в урологии. — Челябинск, 1999. — С. 114—116.
8. Cookson M. S. Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy / M. S. Cookson, M F. Sarosdy // J. Din. Oncol. — 1992. — Vol. 148. — P. 797—801.
9. Malmström P. U. The 5-year follow-up of a randomized prospective study comparing mitomycin C and Bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma / P. U. Malmström, H. Wijkström, C. Lundholm et al. // J. Urol. — 1999. — Vol. 161. — P. 1124—1127.
10. Oosterlinck W. A prospective European organization for research and treatment of cancer genitourinary group

randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of Epirubicin or water in single stage Ta T1 papillary carcinoma of the bladder / W. Oosterlinck, K. H. Kurth, F. Schröder et al. // J. Urol. – 1993. – Vol. 149. – P. 749–752.

SOME PECULIARITIES OF URINE BLADDER CARCINOMA RADIATION PATHOMORPHOSIS AFTER PREOPERATIONAL RADIOTHERAPY IN REGIMEN OF ACCELERATED FRACTIONING

K. N. Kovrov, A. Yu. Valkov, *A. V. Arkhipov, M. Yu. Valkov

*Northern State Medical University,
Regional Clinical Oncologic Dispensary, Arkhangelsk

By means of observing microscopy and morphometry, biopsies and surgical material from 6 patients with urine bladder carcinoma who received combined treatment which included preoperational acceleratedly fractioned radiation therapy with

followed transurethral tumor removal were investigated. Degenerative changes (cellular discomplexation, nuclear and cytoplasmic vacuolization, focal necroses, increased nuclear and cellular pleomorphism) accompanied by inflammation and vascular reactions were classified as signs of radiation pathomorphosis. Mean nuclear square and volume of radiation-exposed neoplastic cells in high grade transitional cell carcinomas exceeded their counterparts in biopsies as 1,72 and 2,35 times correspondingly.

Key words: urine bladder carcinoma, preoperational radiation therapy, radiation pathomorphosis of tumor.

Контактная информация:

Вальков Андрей Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент курса патологической анатомии Северного государственного медицинского университета

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51, СГМУ

Тел. (8182) 24-31-29

Статья поступила 03.11.2006 г.