

С.Н. ШАТОХИНА, д.м.н., профессор, руководитель клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
В.И. САМБУЛОВ, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
профессор кафедры оториноларингологии ФУВ ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
М.Г. ДЕДОВА, аспирант кафедры оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
Д.М. МУСТАФАЕВ, к.м.н., научный сотрудник отделения оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
В.М. СВИСТУШКИН, д.м.н., профессор, руководитель отделения оториноларингологии ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

ПРОГНОЗ ПРОГРЕССИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РОСТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ

Анализ современной научной литературы в области диагностики, клиники и лечения больных со злокачественными новообразованиями гортани показывает, что сохраняется целый ряд проблем, связанных прежде всего с ранней диагностикой и эффективным лечением указанной патологии.

Ключевые слова: рак гортани, прогрессия новообразования, технология «литос-система», «волнистый» микросферолит

Среди злокачественных опухолей лор-органов первое место по частоте занимает рак гортани [3]. Известно, что рак гортани, как правило, появляется на фоне предшествующих хронических деструктивных и пролиферативных тканевых изменений, в том числе некоторых доброкачественных опухолей [9]. У 30–35% больных заболевание протекает бессимптомно, что является одной из причин поздней диагностики рака [4]. Кроме того, существует значительная категория больных с хроническими воспалительными заболеваниями гортани, которые длительное время наблюдаются врачами, получая противовоспалительное лечение, при этом нередко упускается момент перехода процесса в злокачественный.

■ Рак гортани, как правило, появляется на фоне предшествующих хронических деструктивных и пролиферативных тканевых изменений, в том числе некоторых доброкачественных опухолей. У 30–35% больных заболевание протекает бессимптомно, что является одной из причин поздней диагностики рака

Существующие на сегодняшний день методы диагностики выявляют уже сформировавшийся патологический очаг с клиническими проявлениями, появляющимися значительно позже от истинного начала заболевания. Известно, что минимальная масса, при которой опухоль может быть визуализирована, составляет примерно 1 г (10^9 клеток). Вместе с тем успех лечения онкологических больных напрямую зависит от стадии заболевания [2].

Неблагоприятный исход заболевания у больных раком гортани поздних стадий связывают с прогрессией новооб-

разования. Клиницисты понимают под прогрессией новообразования продолженный рост опухоли, т. е. приобретение опухолью более агрессивного роста, усиление степени ее инвазии и метастазирование. Согласно теории Л. Фулдса, прогрессия – это необратимое качественное изменение одного или нескольких свойств неоплазии, направленное в сторону увеличения уже имеющихся различий между нормальной и неопластической тканью. Для стадии прогрессии характерна нарастающая нестабильность генома, приводящая к хромосомным aberrациям. В организме накапливается число клеток с указанными изменениями, что приводит к ускорению пролиферации, усилению инвазивности и метастазированию. Измененный геном опухолевых клеток обеспечивает выработку белковых молекул, имеющих специфическую конформацию, которая определяет активацию многих протоонкогенов и ряда ферментов, что лежит в основе роста агрессивности соответствующих клонов клеток [1].

Несмотря на существование разнообразных экспериментальных моделей, ключевые механизмы прогрессии пока изучены далеко не полно. В частности, недостаточно выяснены условия, создаваемые лечебными факторами (химио-, лучевая терапия), которые могут приводить к появлению в опухоли более устойчивого к терапии и агрессивного злокачественного клона клеток.

В целях разработки способа выявления трансформации опухолевых клеток в более агрессивный клон в результате терапевтического воздействия нами была использована новая оригинальная технология – морфологический анализ биологических жидкостей (литос-система) [5]. Данная технология формирует особые возможности в диагностике неоплазии [6], а также позволяет установить соотношение процессов пролиферации и дегенерации в процессе опухолевого роста [7]. Основной целью настоящей работы явился поиск морфологических маркеров прогрессии злокачественного роста при моно- и комбинированной терапии больных раком гортани.

■ ОБЪЕКТ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под динамическим наблюдением в сроки до двух лет находились 42 больных раком гортани в возрасте от 48 до 81 года. По данным гистологического и цитологического заключений, во всех случаях диагностирован плоскоклеточный рак. По стадиям заболевания: T1N0M0 – 2 человека, T2N0M0 – 12, T3N0M0 – 19, T3N1M0 – 2, T3N2M0 – 2, T4N0M0 – 4, T4N2M0 – 1. Из 42 больных 22 получили только лучевую терапию, у 9 проведено комбинированное лечение (прямая ларингоскопия с удалением новообразования и последующим облучением), 11 пациентам выполнена ларингэктомия по поводу продолженного роста (все они ранее прошли полный курс лучевой терапии).

Кровь для исследования брали из локтевой вены при поступлении в стационар, после каждого этапа лечения (при лучевой терапии после каждого курса: 20–46 Гр; 69–70 Гр), далее при амбулаторном наблюдении за пациентами ежемесячно на протяжении полутора лет.

Помимо клинических и инструментальных методов исследования нами был использован специальный метод краевой дегидратации сыворотки крови, являющийся одним из элементов диагностической технологии «литос-система» [5].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До начала лечения у наблюдаемых больных выявлялись морфологический маркер злокачественного роста (комбинация макро- и микросферолита с одинаковой степенью анизотропии (рис. 1а) – у 25 больных и маркер дегенеративно-дистрофического процесса (макросферолит со слабой анизотропией в комбинации с высокоанизотропным микросферолитом) – у 17 больных (рис. 1б) [6, 7].

Следует отметить, что макросферолит, формирующийся при краевой дегидратации сыворотки крови, является нормальной структурой. Он имеет однотипное морфологическое строение, т. к. его образуют физиологические молекулярные структуры (рис. 2а). У онкологических больных большинство морфотипов сыворотки крови имеет дегенеративные формы, т. к. они образуются аномальными макромолекулами, продуцируемыми опухолевыми клетками, а также структурами, появляющимися в крови больных в результате разрушительного действия лучевой терапии (рис. 2 б-е).

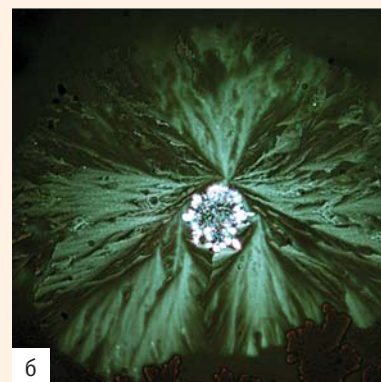
Из 42 больных после окончания лучевой или комбинированной терапии у 33 отмечен положительный эффект лечения, а у 9 больных на фоне проводимого лечения клинически наблюдался продолженный рост опухоли. При этом у семи из девяти боль-

ных (T2N0M0 – 2 человека, T3N0M0 – 2, T3N2M0 – 1, T4N0M0 – 1, T4N2M0 – 1) морфологически (литос-система) выявлены особые микросферолиты, которые располагались изолированно (не в комбинации с макросферолитами). Эти микросферолиты характеризовались наличием волнистых структур (рис. 3а). Они имели четкие отличия от описанных нами ранее микросферолитов с зернистой структурой (рис. 3б), которые определялись в сыворотке крови как при онкопатологии, так и у больных с различными хроническими заболеваниями [6].

■ Выявленный с помощью метода краевой дегидратации сыворотки крови «волнистый» микросферолит является маркером прогрессии новообразования, структура которого отражает появление в крови больного качественно новых макромолекул, вырабатываемых доминирующим более злокачественным клоном опухолевых клеток

«Волнистые» микросферолиты появились в процессе лучевой терапии у шести больных при СОД 46 Гр, а у одного больного – при СОД 69 Гр. Следует отметить, что у пяти из семи больных, получивших лучевую терапию, появление морфологического маркера злокачественного роста (патологическая агрегация макро-, микросферолитов) совпадало с появлением клинических признаков продолженного роста опухоли, а у двух больных маркер злокачественного роста определялся на 2 месяца раньше клинических признаков. При дальнейшем наблюдении за семью больными, у которых выявлялись «волнистые» микросферолиты, у пяти наступил летальный исход в течение первого года наблюдения.

Рисунок 1. Патологические агрегации макро-, микросферолитов в сыворотке крови больных раком гортани: а – маркер злокачественного роста (одинаковая степень анизотропии макро- и микросферолита); б – маркер дегенеративно-дистрофического процесса (макросферолит с низкой анизотропией в комбинации с высокоанизотропным микросферолитом). Ув. 200. Микроскопия в поляризованном свете



У двух из девяти больных с клинической прогрессией новообразования (Т3N0M0) отсутствие «волнистых» микросферолитов мы объясняем тем, что появление этих микросферолитов имеет транзитный характер, и оно, по-видимому, просто не совпало с моментом очередного взятия сыворотки крови для исследования.

Таким образом, появление «волнистых» микросферолитов мы расцениваем как результат негативного действия лучевой терапии с последующей специфической трансформацией клона опухолевых клеток, которые приобрели способность вырабатывать макромолекулы особой конформации (вторичная и третичная структура), являющиеся субстратом для образования волнистых зон в микросферолитах.

■ ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

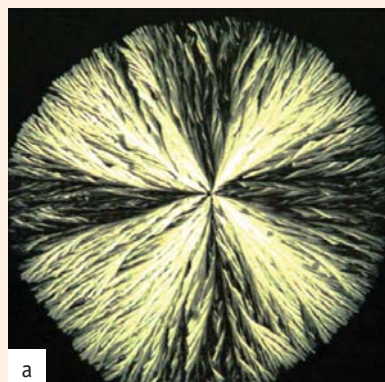
На сегодняшний день не существует общепризнанного молекулярного маркера, позволяющего с высокой долей вероятности прогнозировать инвазию и метастазирование опухоли у больных раком гортани [8]. Анализируя полученные нами результаты, мы обратились к теории прогрессии опухолей, которая была разработана на основе экспериментальных данных L. Foulds еще в 1969 г. [1]. Согласно этой теории происходит постоянный стадийный прогрессирующий рост опухоли с прохождением ею качественно отлич-

ных ступеней. В ходе дальнейших исследований P. Nowell в 1988 г. доказал, что при прогрессии опухоли может происходить ее клональная эволюция. В результате вторичных

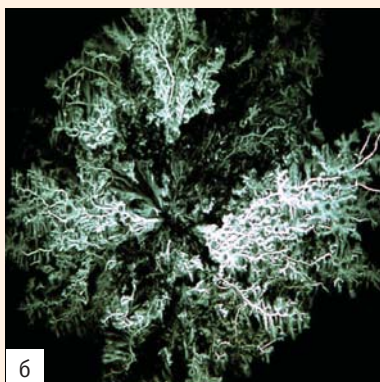
■ Новая диагностическая технология «литос-система», основанная на процессах самоорганизации биологических жидкостей, при исследовании сыворотки крови дает интегральную картину состояния гомеостаза организма больных раком гортани до начала и в процессе лечения, позволяет выявить маркер прогрессии новообразования в результате эволюционного преобразования клонов опухолевых клеток под влиянием лучевой терапии и прогнозировать дальнейшее течение заболевания

мутаций могут появляться новые клоны опухолевых клеток, что приводит к поликлоновости опухоли и доминированию наиболее агрессивных клонов. Теория клональной эволюции объясняет не только прогрессию и метастазирование злокачественной опухоли, но и дает ответы на вопросы о возможности усиления злокачественности опухоли как при

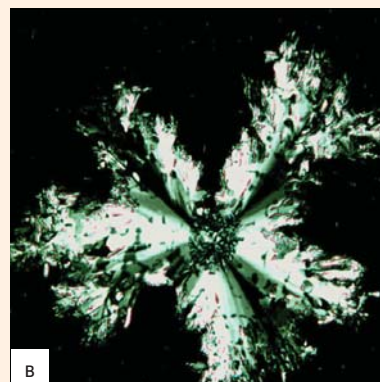
Рисунок 2. Макросферолиты сыворотки крови: а – норма (для сравнения); б–е – больных раком гортани в процессе лучевой терапии (деструктивные типы). Ув. 200. Микроскопия в поляризованном свете



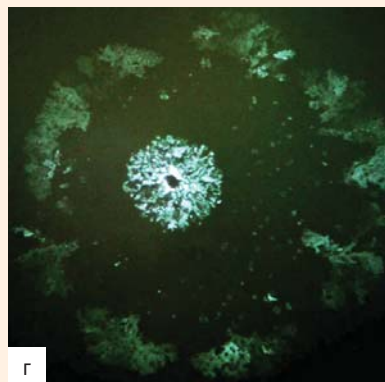
а



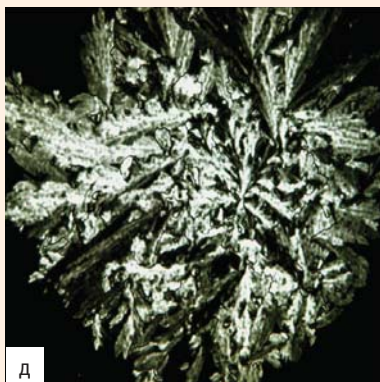
б



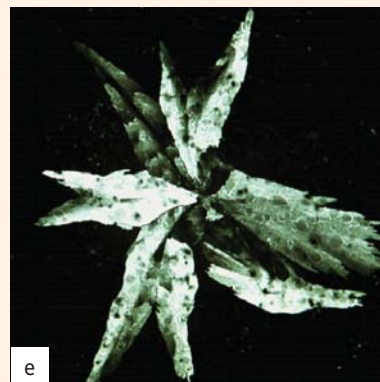
в



г



д



е

интактном ее развитии, так и после противоопухолевой терапии [1].

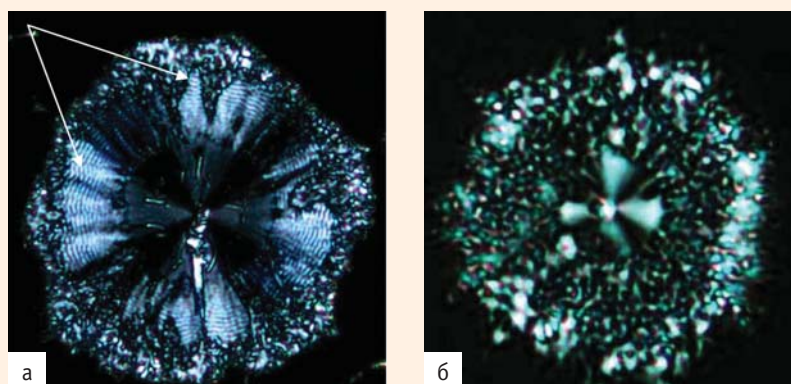
Считаем, что выявленный с помощью метода краевой дегидратации сыворотки крови «волнистый» микросферолит является маркером прогрессии новообразования, структура которого отражает появление в крови больного качественно новых макромолекул, вырабатываемых доминирующим более злокачественным клоном опухолевых клеток.

Наличие маркера дегенеративно-дистрофических изменений у части больных раком гортани (39%) до начала терапии можно объяснить следующим:

- гибелью клеток опухоли вследствие апоптоза и некроза, из-за воздействия иммунологических факторов и недостаточного кровоснабжения. Известно, что доля некротизированных клеток растет по мере увеличения размеров опухоли;
- инвазией опухолевыми клетками происходит за счет дегенерации тканей, окружающих новообразование [1];
- длительным проведением больным противовоспалительной терапии по поводу хронического ларингита. Известно, что при раке любой локализации, в том числе и раке гортани, рост злокачественной опухоли протекает на фоне значительных изменений углеводного и белкового обмена, иммунологических, метаболических, гормональных нарушений. Все это отражается в морфологической картине сыворотки крови в виде морфотипов с признаками дистрофии и дегенерации.

Таким образом, новая диагностическая технология «литос-система», основанная на процессах самоорганиза-

Рисунок 3. Микросферолиты сыворотки крови больных раком гортани: а – с волновыми структурами (показаны стрелкой); б – с зернистой структурой. Ув. 800. Микроскопия в поляризованном свете



ции биологических жидкостей, при исследовании сыворотки крови дает интегральную картину состояния гомеостаза организма больных раком гортани до начала и в процессе лечения, позволяет выявить маркер прогрессии новообразования в результате эволюционного преобразования клонов опухолевых клеток под влиянием лучевой терапии и прогнозировать дальнейшее течение заболевания.

Проведенное исследование открывает новые перспективы, касающиеся дальнейшего поиска признаков доклинической стадии злокачественного роста у больных с предраковыми заболеваниями гортани, выбора оптимального вида лечения больных раком гортани с минимальным риском возможной прогрессии новообразования, выявления причин возникновения злокачественного клона.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ганцев Ш.Х., Хуснутдинов Ш.М. Патология и морфологическая характеристика опухолевого роста. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 208 с.
2. Ключихин А.Л., Марков Г.И., Трофимов Е.И., Чернов Н.В. Ларингэктомия – клинические аспекты предшествующей трахеотомии // Вестник оториноларингологии. 2010. №1. С. 21–25.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000. 480 с.
4. Унгиадзе Г.В., Вакурова Е.С. Эндоскопическая диагностика раннего рака гортани // Сибирский онкологический журнал. 2010. Приложение №2. С. 49–50.
5. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. Хризостом. М., 2001, 303 с.
6. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Маркеры злокачественного роста в морфологической картине биологических жидкостей организма // Вopr. онкологии. Т. 56. №3. 2010. С. 293–300.
7. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Динамика морфологических маркеров неоплазии и дегенерации в сыворотке крови онкологических больных // Мед. алфавит. Современная лаборатория. 2012. №2. С. 40–43.
8. Chow K.C., Chiou S.H., Ho S.P., Tsai M.H., Chen C.L., Wang L.S., Chi K.H. The elevated serum interleukin-6 correlates with the increased serum butyrate level in patients with nasopharyngeal carcinoma // Oncol. Rep. 2003. Vol. 1. №4. P. 813–819.
9. Dreyer T., Glanz H. Laryngeal epithelial dysplasia vs. laryngeal intraepithelial neoplasia // Pathologie. 2004. №25 (1). P. 9–13.