

в клетках лимфатических узлов при гиперплазии. При лимфогранулематозе обнаруживается, как правило, диплоидное распределение ДНК [12, 14], при лимфосаркоме анеуплоидные опухоли встречаются в 15—45 % случаев, по данным разных авторов [19, 20, 21]. В наших исследованиях анеуплоидное распределение ДНК выявлено в 30,2 % случаев, чаще при бластных вариантах (46,4 %), чем при пролимфоцитарных (12 %), т. е. обнаружена связь между морфологическим вариантом опухоли и плоидностью, однако между различными вариантами бластной лимфосаркомы и плоидностью опухоли корреляции не выявлено. На связь между плоидностью, морфологическим вариантом опухоли и иммунологическим типом бластных клеток указывают ряд авторов [17, 20, 21].

Нарушение кариотипа при лимфосаркоме встречалось чаще, чем выявлялось методом ПЦ, анеуплоидия клеток сочеталась с гипердиплоидным кариотипом (>47 хромосом), хотя отдельные авторы описывают наличие анеуплоидии при нормальном числе хромосом [5, 15]. Таким образом, разделение опухолей на диплоидные и анеуплоидные методом ПЦ возможно при значительном изменении в кариотипе, когда число хромосом превышает 47.

Пролиферативная активность анеуплоидных опухолей была выше, чем диплоидных, а среди диплоидных — при бластных вариантах по сравнению с пролимфоцитарными ($p < 0,01$).

Не получено достоверных различий выживаемости больных в зависимости от плоидности опухоли ни в целом по группе, ни по стадиям процесса, хотя больные IIIB—IV стадией заболевания с анеуплоидными опухолями жили несколько меньше, чем в той же стадии с диплоидными опухолями. По данным одних авторов [7, 14, 16], выживаемость больных при неходжкинских лимфомах связана с плоидностью опухоли, по данным же других [6, 17, 18], такой зависимости не обнаружено.

Таким образом, изучение содержания ДНК методом проточной цитометрии позволило установить различный характер распределения ДНК при лимфопролиферативных заболеваниях, выявить относительно большую частоту анеуплоидных опухолей и более высокую их пролиферативную активность при бластных вариантах лимфосаркомы по сравнению с пролимфоцитарными. Установить связь между плоидностью опухоли, выживаемостью больных и длительностью безрецидивного периода болезни не удалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубрихина Г. Н., Соколова И. Н., Чистякова О. В. // Арх. пат.— 1989.— № 8.— С. 16—20.
2. Краевский Н. А., Пробатова Н. А., Ермилова Е. Д. // Арх. пат.— 1980.— № 1.— С. 87—90.
3. Пробатова Н. А. Морфологические варианты лимфосаркомы (дифференциальная диагностика, морфофункциональные критерии, вопросы гистогенеза): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.— М., 1982.
4. Bauer K. D., Merkel D. E., Winter J. N. et al. // Cancer Res.— 1986.— Vol. 46.— P. 3173—3178.
5. Bernheim A., Berger R. // Nouv. rev. franç. Hemat.— 1989.— Vol. 31, № 2.— P. 140—141.
6. Bocking A., Chatelain R., Auffermann W. et al. // Anticancer Res.— 1986.— Vol. 6.— P. 1205—1216.
7. Bunn P. A., Whang-Peng J., Carney D. N. et al. // J. clin. Invest.— 1980.— Vol. 65.— P. 1440—1448.
8. Costa A. // Basic and Applied Histochemistry.— 1981.— Vol. 25.
9. Diamond L. W., Nathwani B. N., Rappaport H. // Cancer.— 1982.— Vol. 50.— P. 1122—1135.
10. Frankfurt O. S., Slocum H. K., Rustum J. M. et al. // Cytometry.— 1984.— Vol. 5.— P. 71—80.
11. Friedlander V., Taylor L., Hedley D., Tattarshall M. // J. clin. Path.— 1984.— Vol. 37.— P. 961—974.
12. Hagemeister F. B., Raber M., Barlogie B. et al. // Proc. Amer. Ass. Cancer Res.— 1981.— Vol. 22.— P. 42.
13. Hiddemann W., Schuman J., Andreef M. et al. // Cytometry.— 1984.— Vol. 5.— P. 445—446.
14. Joensuu H., Soderstrom K., Klemi P., Eerola F. // Cancer.— 1987.— Vol. 60.— P. 3042—3048.
15. Lakkala-Paranko T., Franssila K., Lappalainen K. et al. // Cytometry Suppl.— 1987.— Vol. 1.— P. 388.
16. McLaughlin P., Osborne B., Johnston D. et al. // Cancer Res.— 1988.— Vol. 48.— P. 6614—6619.
17. Morgan D. R., Williamson J. M. S., Quirke P. et al. // Brit. J. Cancer.— 1986.— Vol. 54.— P. 643—649.
18. Roos G., Pige U., Lennert P. et al. // Oncol.— 1985.— Vol. 3.— P. 233—242.
19. Srigley J., Barlogie B., Butler J. J. et al. // Blood.— 1985.— Vol. 65.— P. 1090—1096.
20. Stanley J., Levine A. M., Fisher R. I. et al. // J. clin. Invest.— 1984.— Vol. 73.— P. 1201—1214.
21. Wain S. L., Braylan R. S., Borowitz M. J. // Cancer.— 1987.— Vol. 60.— P. 2403—2411.

Поступила 18.01.90

FLOW CYTOMETRY ANALYSIS OF LYMPHNODE CELLS IN LYMPHOMAS (HODGKIN'S DISEASE AND NON-HODGKIN'S MALIGNANT LYMPHOMA)

G. N. Zubrikhina, N. A. Probatova, Ju. V. Chervonobab, L. M. Rodionova, E. V. Fleishman, O. V. Chistyakova, R. M. Propp, I. A. Finogenova

DNA content by flow cytometric analysis was studied in 94 patients with lymphoproliferative diseases (20 — hyperplasia of lymphnode, 21 — Hodgkin's disease and 53 — non-Hodgkin's malignant lymphoma). DNA distribution was diploid in all cases of hyperplasia and Hodgkin's diseases and didn't differ from DNA distributions in normal tissues. 16 cases (30,2 %) of non-Hodgkin's lymphoma were aneuploid mainly in the cases (13) with blast type of cells. There were blast cells in three cases of prolymphocytic lymphomas with aneuploid DNA distribution patterns. Karyotypically abnormal tumors observed more often than aneuploid tumors. DNA aneuploidy revealed when karyotype has 49 chromosomes. The proliferative activity was higher in aneuploid tumors than in diploid ones and among diploid tumors it was higher in the tumors with blast type of cells. There were no evident associations of the survival and free of disease period with DNA aneuploidy. Patients with aneuploid tumors in IIIB—IV stage of disease appeared to have worse prognosis than with diploid ones in the same stages although this was not statistically significant.

© Л. А. ДУРНОВ, Л. А. МАХОНОВА, 1990

УДК 616-006-053.2-08

Л. А. Дурнов, Л. А. Маконова

СТРАТЕГИЯ ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

НИИ детской онкологии

Злокачественные новообразования у детей отличаются от таковых у взрослых преобладанием сарком, локализацией поражения, быстротой метастазирования и распространением опухолевого роста. Наиболее часто (до 35—40 %) это опухоли лимфоидной клетки и макрофагальной системы, т. е. иммунокомпетентной ткани ребенка.

Учитывая это, можно предполагать, что в этиологии и патогенезе заболевания большое значе-

ние имеет состояние иммунологической реактивности ребенка. Обращает на себя внимание большая частота незрелости опухолевой ткани с нарушением клеточной дифференцировки. Так, лимфосаркома у детей имеет диффузный характер роста с наличием только бластных вариантов заболевания.

Изучение комплекса иммунологических показателей у 200 детей с гемобластозами и 150 больных с солидными опухолями до начала специфической терапии показало, что у большинства больных имеют место количественные и функциональные нарушения клеточного звена иммунитета: снижение относительного количества Т-лимфоцитов, клеток-хелперов, увеличение числа супрессорных клеток, нарушение иммунологической реакции к опухлеассоциированным специфическим антигенам.

Исследование тех же иммунологических показателей у этих детей в динамике показало, что противоопухолевая терапия, вызывая ремиссию в течении заболевания, способствует еще большему угнетению функциональной активности Т-лимфоцитов с частым возникновением у больных различных вирусных и инфекционных заболеваний. Полученные данные послужили основанием для применения иммунокоррирующих мероприятий в программе лечения больных.

Применение с этой целью препарата тимуса (Т-активин) у 150 больных гемобластозами и у 50 детей с солидными опухолями сопровождалось восстановлением клеточного иммунитета. Одновременно исчезали симптомы интоксикации, уменьшались показатели биологической активности, значительно снижалось число осложнений и отмечалось повышение терапевтического эффекта противоопухолевой терапии. Изучение системы интерферона по способности мононуклеаров периферической крови вырабатывать интерфероны γ - и α -типов у детей, больных лимфосаркомой, выявило у большинства больных снижение этой способности мононуклеаров периферической крови к выработке ИФ, что часто коррелирует с плохим прогнозом заболевания и может указывать на снижение у них противоопухолевого иммунитета.

Препараты интерферона (человеческий лейкоцитарный интерферон, эгиферон, реаферон) применяли 90 больным острым лейкозом и с лимфосаркомой в остром периоде заболевания. У всех больных отмечены клиничко-гематологические эффекты с уменьшением опухолевой массы и улучшением самочувствия больных. В настоящее время 100 больных получают препараты интерферона, обладающие определенным противоопухолевым эффектом в сочетании с обычной программой химиотерапией в периоде ремиссии в течение 2 лет. Продолжительность жизни 83 % больных острым лимфобластным лейкозом превысила 3 года, а 70,2 % детей — 5 лет (в группе сравнения 55,7 и 48,3 % соответственно). Кроме того, интерферон вызывает активацию естественной и противоопухолевой резистентности организма ребенка. При длительном применении интерферона в периоде ремиссии отмечалось увеличение числа Т-хелперов, функционально активной популяции естественных киллеров.

Успехи в терапии злокачественных опухолей за последние годы были достигнуты благодаря при-

менению комплексной терапии с назначением интенсивных (консолидирующих) курсов химиотерапии, особенно это касается опухолей с высокой степенью злокачественного роста — лимфосаркомы и острого лейкоза, а также нейробластомы, остеогенной саркомы и др. Использование повышенных доз метотрексата (до 1 г/м^2) в сочетании с лейковорином в 2—3 раза улучшило эффективность лечения.

Применение противоопухолевых антибиотиков рубомицина, адриабластина в схемах полихимиотерапии в индукцию ремиссии улучшило не только непосредственный эффект лечения, но и увеличило сроки безрецидивного течения заболевания.

Лучевая терапия изучена во время комплексного лечения больных. Основное направление лучевой терапии — часто консолидирующие мероприятия для профилактики нейрорлейкоза, максимальное уничтожение опухолевой популяции в очагах поражения после химиотерапии при лимфогранулематозе, лимфосаркоме; после операционного вмешательства при нефробластоме, остеогенной саркоме. Различные противоопухолевые мероприятия проводятся больным в программе лечения, продолжительность которой зависит от особенностей опухоли. Существуют определенные этапы этой программы: индукция (начальные мероприятия), консолидация (наиболее полная эрадикация опухолевой массы) и лечение в периоде ремиссии (поддерживающее лечение для профилактики рецидивов болезни и проведение реабилитационных мероприятий).

Назначение тех или иных интенсивных программ комплексного лечения зависит от характеристики форм и вариантов опухоли, от локализации и распространения опухолевой инфильтрации, от различных прогностических факторов, симптомов общей интоксикации и биологической активности опухоли.

Следовательно, необходима комплексная диагностика с дифференцированным подходом к этапам программного лечения детей со злокачественными опухолями.

Комплексный подход к диагностике выполнен у 1500 детей с гемобластозами и солидными опухолями. Уточнялась морфологическая и иммунологическая характеристика опухолевых элементов с проведением цитогенетического исследования у больных лейкозами и лимфосаркомой, а также морфологическая характеристика у всех больных с солидными опухолями. У 250 больных лейкозами и лимфосаркомами проведены иммунологические исследования маркеров злокачественных клеток при использовании панели моноклональных антител.

Первичную локализацию поражения, распространение и метастазирование опухолевого роста оценивали с помощью рентгенологических, радиоизотопных методов исследования, а также с помощью ультразвуковой и компьютерной томографии с уточнением клинической стадии заболевания. Выраженность симптомов общей интоксикации (Б) и проявления биологической активности (б) дополняли характеристику стадии болезни.

В последние годы в детских клиниках у больных с нефробластомой, лейкозами, лимфосаркомами и др. была внедрена оценка прогности-

ческих факторов с применением многофакторного анализа. Это способствовало более дифференцированной терапии больных и выявлению степени проведения интенсификации химиотерапии, длительности лечения.

К 1990 г. клиника института детской онкологии добилась обнадеживающих результатов. При ретинобластоме выживаемость составила 95 %, при нефробластоме — до 80 %, при остеогенной саркоме — 50 %, при остром лимфобластном лейкозе — 60 %, при лимфосаркоме — свыше 50 %.

Таким образом, современная терапия опухолей у детей имеет тенденцию к острой индивидуализации комплексного лечения, проводимого по этапам в зависимости от прогностических факторов с применением в различных сочетаниях и дозах химиотерапии, лучевой терапии, по показаниям хирургического вмешательства, а также длительной интерферонотерапии, иммунокоррекции и мероприятий по реабилитации больных, что будет способствовать повышению эффективности лечения детей со злокачественными новообразованиями.

Поступила 11.12.89

STRATEGY OF MALIGNANT TUMOURS THERAPY IN CHILDREN

L. A. Durnov, L. A. Makhonova

On the basis of complex diagnosis of 1500 malignant tumors in children verified morphologically and immunologically with confirmed primary sites, extent and metastases there has been given the strategy of the program treatment, including remission induction, consolidation and maintenance.

In accordance with combined treatment modalities including chemo-radiotherapy there have been given indications to immunocorrection and interferonotherapy in order to increase the efficacy of therapy and rehabilitation of the patients.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1990

УДК 616-006-076.5-053.2

В. К. Соколова, Р. Ф. Корякина, Л. С. Королева,
Т. Т. Кондратьева, М. С. Кирюшкина, Т. А. Лукина,
А. С. Петрова, О. В. Чистякова

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

НИИ клинической онкологии

В настоящее время метод цитологической диагностики опухолевых и неопухолевых процессов различных локализаций применяется во всех современных клинических учреждениях как в нашей стране, так и за рубежом. Целесообразность и необходимость цитологического исследования как первичного долечебного метода морфологической диагностики уже ни у кого не вызывает сомнений.

Одним из малоразработанных разделов цитологии являются опухоли детского возраста. Сложность клинического распознавания злокачественных опухолей у детей обуславливает необходимость ранней морфологической диагностики, которая может быть осуществлена методом клинической цитологии. Значение этого метода особенно возрастает в связи с трудностью получения достаточного количества материала для патоморфологического исследования при некоторых локализациях опухоли. Между тем вопросы цитологической диагностики злокачественных опу-

холей, встречающихся в детском возрасте, мало изучены и касаются в основном небольшого количества наблюдений. Применение цитологического метода с учетом особенностей детской онкологии необходимо для своевременного распознавания опухолей и выбора адекватного метода лечения. Морфологические и клинические границы доброкачественности и злокачественности процесса у детей менее выражены, чем у взрослых.

В данном сообщении мы хотели показать возможности и эффективность метода клинической цитологии в диагностике солидных опухолей у детей. Опыт 12-летней работы (1976—1987 гг.) в лаборатории клинической цитологии ВОИЦ АМН СССР показал, что метод цитологической диагностики может быть использован почти при всех локализациях (мягкие ткани, почки, кости, лимфатические узлы, околоушная область, молочная и щитовидная железы, печень, желудочно-кишечный тракт и т. д.) и различных нозологических формах опухолей. Всего за период с 1976 по 1987 г. проведено 693 цитологических исследования. Материалом для исследования служили пунктаты, соскобы, отпечатки с опухолей и опухолеподобных поражений, а также осадки жидкостей. Для изучения цитоморфологических особенностей опухолей различного гистогенеза у детей большую роль сыграло параллельное исследование и сопоставление с гистологическими данными, проводимыми в патоморфологическом отделе ВОИЦ АМН СССР.

В последние годы разработаны и широко применяются в диагностике опухолей различных локализаций эндоскопические методы исследования (ларингоскопия, эзофагогастроскопия, колоноскопия, бронхоскопия, лапароскопия), что позволяет изучить цитоморфологические особенности ряда процессов и у детей.

Среди изученных новообразований можно выделить наиболее часто встречающиеся опухоли — это так называемые эмбриональные опухоли (нефробластома, рабдомиосаркома, гепатобластома). Они составляют около 80 % всех злокачественных новообразований. Это — истинные «детские» опухоли. В связи с этим им было уделено особое внимание.

Изучение рабдомиосарком показало разнообразие цитологических картин, отдельные из них имели характерные черты, позволяющие диагностировать эту опухоль. Отсутствие межтканевого вещества и низкая дифференцировка клеток (кругло-клеточная саркома) затрудняло определение генеза опухоли. Наибольшими особенностями отличался эмбриональный вариант рабдомиосаркомы, который приходилось дифференцировать от других опухолей, таких как фибросаркома, гистиоцитома, новообразований гладкомышечных и нервных клеток, а также опухолеподобных процессов.

Для нефробластомы в цитологических препаратах характерно сочетание эпителиального и мезенхимального компонентов. Количественное соотношение обоих компонентов и степень их дифференцировки бывают различными в каждом отдельном случае. Вариантов нефробластомы, а следовательно, и цитологических картин может быть множество. При установлении диагноза нефробластомы могут быть использованы следующие цитологические критерии: наличие нефро-