

УДК 618.146:616-091

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА
ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В СЛУЧАЯХ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ
ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

**К.Б. Манекенова, А.А.-Г. Жакипова, Т.М. Омаров,
Ж.К. Досмамбетова, М.Н. Перадзе, А.Т. Акжанбаева**

На операционно-биопсийном материале исследованы патоморфологические изменения стромы и паренхимы плоскоклеточного рака шейки матки с лечебным патоморфозом I–II степени после дооперационной химиолучевой терапии. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в ткани опухоли сохраняется активность ангиогенеза, а воспалительная реакция сопряжена с активацией иммунных механизмов. Предполагается, что I–II степень лечебного патоморфоза обусловлена иницирующими воздействиями иммунных механизмов на процесс опухолевого роста, влиянием перicyтов микрососудов на развитие вторичных очагов опухолевого роста, нарушениями механизмов регуляции апоптоза в ткани опухоли.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак шейки матки; лечебный патоморфоз; воспалительная реакция; ангиогенез; апоптоз.

**ОПЕРАЦИЯНЫН АЛДЫНДА ХИМИЯЛЫК НУРДАНУУ ТЕРАПИЯСЫН
АЛГАН УЧУРДА ЖАТЫН МОЮНЧАСЫНЫН ЖАЛПАК КЛЕТКАЛУУ РАГЫН
ПАТОМОРФОЗДУК ДАРЫЛООДО ПАТОМОРФОЛОГИЯЛЫК КӨРҮНҮШТӨР**

Операциялык-биопсиялык материалда операцияга чейинки химиялык нурдануу терапиясынан кийинки I–II даражадагы дарылоо патоморфозу менен жатын моюнчанын рагынын стромасынын жана паренхимасынын патоморфологиялык өзгөрүүлөрү изилденди. Өткөрүлгөн изилдөөлөрдүн натыйжалары залалдуу шишиктин тканьында ангиогенездин активдүүлүгүнүн сакталышын жана сезгенүү реакциялары иммундук механизмдердин активдешүүсү менен тутумдаш экендигин көрсөттү. I–II даражадагы дарылоо патоморфозу залалдуу шишиктин өсүү процессине иммундук механизмдердин таасири, залалдуу шишиктердин экинчи очокторунун өнүгүүсүнө майда тамырлардын перicyттеринин таасири менен, шишиктин тканьында апоптозду жөнгө салуу механизминин бузулушу менен шартталгандыгы божомолдонот.

Түйүндүү сөздөр: жатын моюнчасынын жалпак клеткалуу рагы, дарылоо патоморфозу, сезгенүү реакциясы, ангиогенез; апоптоз.

**PATHOMORPHOLOGICAL EXPRESSIONS OF THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS
OF SQUAMOUS-CELL CERVICAL CARCINOMA IN CASES OF PREOPERATIVE CHEMIOTHER**

**K.B. Manekenova, A.A.-G. Zhakipova, T.M. Omarov,
Zh.K. Dosmambetova, M.N. Peradze, A.T. Akzhanbayeva**

On operational and biopsies studied pathological changes of the stroma and parenchyma of squamous cervical cancer with curative pathomorphism I-II degree after preoperative chemo-radiotherapy. The results of these studies suggest that the activity preserved tumor tissue angiogenesis, inflammatory response and is associated with activation of immune mechanisms. It is assumed that, I-II degree pathomorphism therapeutic effects due to initiation of immune mechanisms in the process of tumor growth, the influence of pericytes of microvessels in the development of secondary foci of tumor growth, impaired regulation of apoptosis mechanisms in tumor tissue.

Keywords: squamous cervical cancer, medical pathomorphism, inflammatory response, angiogenesis, apoptosis.

С начала 70-х гг. прошлого столетия интенсивно изучаются возможности внедрения в клиническую практику химиотерапевтического лечения

и его сочетания с лучевой терапией и хирургическим лечением [1]. При проведении комплексного лечения злокачественных новообразований возни-

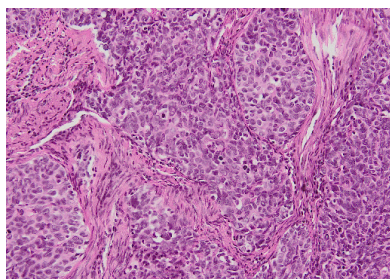


Рисунок 1 – Плоскоклеточный рак шейки матки с лечебным патоморфозом I степени после предоперационной ХЛТ: преобладание крупных и мелких очагов опухолевого роста над фибринозно-склеротическими изменениями. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 160$

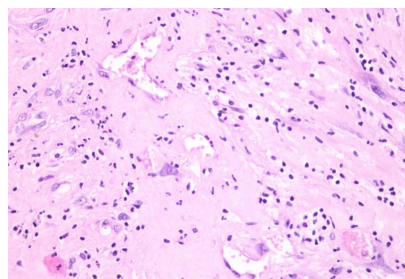


Рисунок 2 – Плоскоклеточный рак шейки матки после предоперационной ХЛТ: новообразование капилляров в очаге фиброза стромы опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

кает необходимость объективной оценки влияния лечебных агентов на структуру опухолевой ткани. Поэтому в онкологической практике часто возникает вопрос о патоморфозе опухоли – реакции ткани опухоли на повреждение, связанное с проведением того или иного метода лечения [1, 2].

Актуальными являются исследования, посвященные поиску прогностических факторов, позволяющих формировать индивидуальные схемы лечения. Одним из таких факторов является выраженность патоморфоза опухоли. В настоящее время осуществляется поиск гистологических и молекулярно-биологических особенностей опухолей, определяющих степень их терапевтического патоморфоза [3–5].

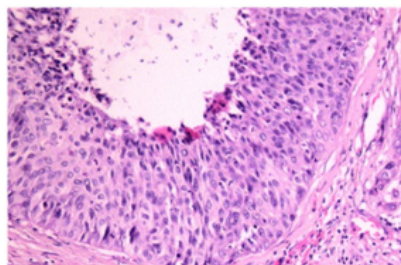
Плоскоклеточный рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний женщин репродуктивного возраста и в структуре заболеваемости органов репродуктивной системы женщин занимает 3-е место. Международным агентством по изучению рака в последние десятилетия отмечен неуклонный рост эпидемиологических показателей рака шейки матки. В настоящее время в случаях карциномы

шейки матки широко используется метод предоперационной химиолучевой терапии.

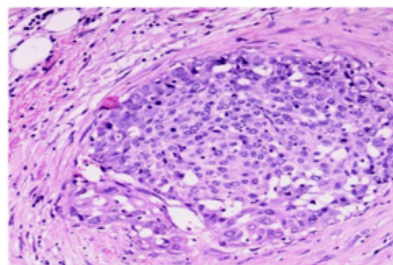
Целью нашего исследования явилось изучение патоморфологических изменений паренхимы и стромы плоскоклеточного рака шейки матки с морфологическими признаками лечебного патоморфоза I–II степени, развившегося после предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ).

Было проведено патогистологическое исследование операционно-биопсийного материала плоскоклеточного рака шейки матки 19 женщин, перенесших предоперационную химиолучевую терапию. Исследуемый материал подвергали общепринятой гистологической обработке с изготовлением гистологических срезов толщиной 5–7 микрон. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

I–II степень лечебного патоморфоза опухолевой ткани определяли по преобладанию очагов опухолевого роста над фибропластическими и некробиотическими изменениями опухолевой ткани. Патогистологическому исследованию подвергались биоптаты, где комплексы опухолевых клеток занимали более чем 2/3 площади исследуемых

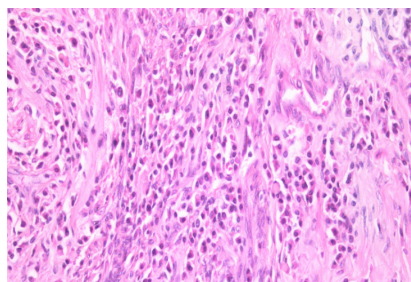


а)

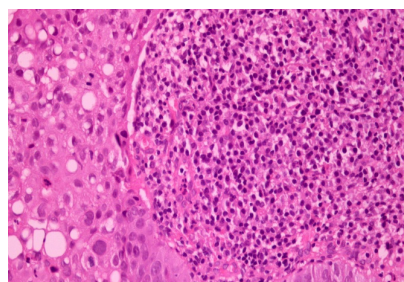


б)

Рисунок 3 – Плоскоклеточный рак шейки матки после предоперационной ХЛТ: а – комплексы опухолевых клеток оплетены сетью капилляров; б – инвазия капилляров в толщу паренхимы опухоли. Окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 160$



а)



б)

Рисунок 4 – Плоскоклеточный рак шейки матки после предоперационной ХЛТ:
а – значительное количество плазмочитов и эозинофилов в воспалительном инфильтрате стромы опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 160$; б – лейкоцитарная инфильтрация на границе очага опухолевого роста. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 160$

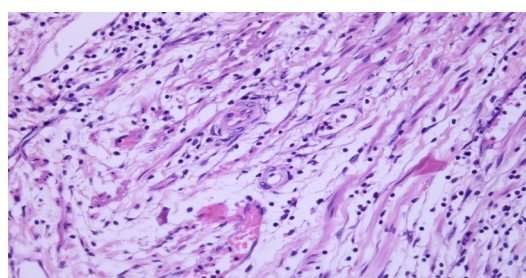


Рисунок 5 – Плоскоклеточный рак шейки матки после предоперационной ХЛТ: гиперплазия перicyтов в стенке микрососудов в очаге фиброза стромы опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

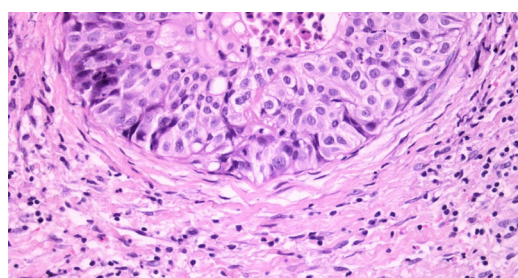


Рисунок 6 – Плоскоклеточный рак шейки матки после предоперационной ХЛТ: вакуолизация цитоплазмы клеток плоскоклеточного рака с дистопией ядра. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

гистологических срезов (рисунок 1). При микроскопическом исследовании гистологических срезов плоскоклеточного рака шейки матки с лечебным патоморфозом I–II степени отмечено, что в строме и паренхиме опухолевой ткани развиваются неравномерно выраженные фибропластические, дисциркуляторные, альтеративные, и воспалительные процессы.

Так, в очагах фиброза и склероза стромы опухоли определялись сосудистые реакции с образованием участков ангиоматоза, полнокровия сосудов и ремоделирования капиллярного русла (рисунок 2).

Комплексы опухолевых клеток были окутаны сетью сосудов капиллярного типа с явлениями инвазии микрососудов в толщу опухолевой ткани (рисунок 3).

В строме опухолевой ткани обнаруживали выраженные воспалительные реакции в виде отека, полнокровия сосудов и воспалительной клеточной инфильтрации. При этом клеточный состав инфильтратов изменялся по мере приближения к гнездышным разрастаниям плоскоклеточного рака. Так, в участках, отделенных от опухолевого очага, отмечалась лимфоцитарная инфильтрация с присутствием значительного количества плазмочитов и эозинофи-

лов. В зонах, приближенных к очагу опухолевого роста, в воспалительном инфильтрате преобладали лимфоциты, а непосредственно на границе с опухолевой тканью в инфильтрате определялось множество лейкоцитов (рисунок 4 а, б).

Вместе с тем, обращали на себя внимание реактивные изменения перicyтов в стенке микрососудов в виде неравномерно выраженной гиперплазии (рисунок 5).

В паренхиме опухолевой ткани наблюдали дистрофические изменения опухолевых клеток, явления апоптоза; умеренно выраженную лимфоцитарно-лейкоцитарную инфильтрацию.

Дистрофические процессы в атипичных клетках плоского эпителия выражались в белковой дистрофии и вакуолизации цитоплазмы с эксцентричным расположением ядра клетки (рисунок 6).

Альтеративные процессы выражались в формировании очагов некроза в центре опухолевых комплексов, цитоллизисе отдельных эпителиоцитов и развитии признаков апоптоза. При этом в одних опухолевых очагах преобладают явления апоптоза клеток опухолевой ткани, а в других очагах – апоптоза лимфоцитов (рисунок 7 а, б).

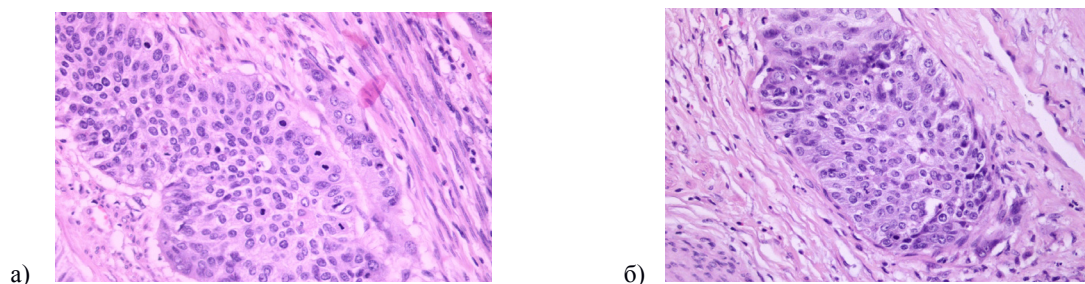


Рисунок 7 – Плоскоклеточный рак шейки матки после предоперационной ХЛТ:
а – апоптоз отдельных опухолевых клеток; бледное окрашивание цитоплазмы и кариопикноз;
б – апоптоз лимфоцитов в тоще опухолевой ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 160$;
б – лейкоцитарная инфильтрация на границе очага опухолевого роста.
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 160$

Таким образом, результаты проведенных исследований биоптатов плоскоклеточного рака шейки матки с лечебным патоморфозом I–II степени, после предоперационной химиолучевой терапии свидетельствуют о том, что в ткани опухоли сохраняется активность ангиогенеза, а воспалительная реакция сопряжена с активацией иммунных механизмов, о чем свидетельствует наличие значительного количества лимфоцитов, плазмочитов и эозинофилов в составе клеточного инфильтрата. По-видимому, I–II степень лечебного патоморфоза обусловлена иницирующими воздействиями иммунных механизмов на процесс опухолевого роста. Вместе с тем, обращает на себя внимание реакция перититов в микрососудах стромы опухоли, которые, по данным литературы, играют определенную роль в развитии вторичных очагов опухолевого роста [6]. Интересным представляются проявления апоптоза в ткани плоскоклеточного рака шейки матки при лечебном патоморфозе I–II степени, выражавшиеся в апоптозе не только клеток опухолевой ткани, но и лимфоцитов. Следовательно, имеют место нарушения механизмов регуляции апоптоза в ткани опухоли.

Полученные результаты определяют необходимость дальнейших комплексных исследований механизмом ангиогенеза, апоптоза, вторичных изменений плоскоклеточного рака шейки матки при лечебном патоморфозе различной степени, что позволит выявить новые морфологические

критерии оценки эффективности дооперационной химиолучевой терапии.

Литература

1. Швец Н.А. Гистологические и молекулярно-биологические особенности патоморфоза плоскоклеточного рака шейки матки после неадьювантной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Швец. М., 2008. 21 с.
2. Илларионова Н.А. Предоперационная химиолучевая терапия рака шейки матки с включением тегафура (предварительные данные) / Н.А. Илларионова, А.Н. Денисенко, С.С. Кузнецов и соавт. // РМЖ. 2011. № 2. С. 50.
3. Meredith C. Henderson, David O. Azorsa. The genomic and proteomic content of cancer cell-derived exosomes // Front. Oncol. 2012. – BM.
4. Apoptotic effects of signal transduction inhibitors on human tumor cells with different PTEN expression / Pfeiler G., Horn F., Latruch C., Klappenberger S., Ortman O., Trecek O. // Oncol. Rep. 2007. Vol. 18. № 5. P. 1305–9.
5. Saldivar J.S., Lopez D., Feldman R.A., Tharappel-Jacob R., de la Rosa A., Terreros D., Baldwin W.S. COX-2 overexpression as a biomarker of early cervical carcinogenesis: a pilot study // Gynecol. Oncol. 2007. Vol. 107. Suppl. 1. S. 155–62.
6. Raghu Kalluri Harvard Medical School, HMS. URL: http://medpharmconnect.com/Education_and_career/Successful_cases/8606.html (дата обращения: 18.02.2018).