

Т.П. Якимова,  
О.А. Міхановський,  
О.В. Слободянюк

ДУ Інститут медичної  
радіології ім. С.П. Григор'єва  
АМН України, Харків

## Особливості патоморфозу раку ендометрія після передопераційного курсу променевої терапії

Peculiarities of endometrium cancer  
pathomorphisms after pre-operative radiation  
therapy

**Цель работы:** Определение роли хирургического и лучевого методов при лечении различных клинико-морфологических вариантов рака эндометрия при малых суммарных очаговых дозах лучевой терапии.

**Материалы и методы:** Для достижения поставленной цели нами изучены клинико-морфологические особенности опухолей у 20 больных РТМ I-II (T1a-2N0M0) в возрасте 55–76 лет.

Предоперационный курс лучевой терапии (ЛТ) проводили на аппарате РОКУС-М в режиме классического дробного фракционирования по 2 Гр на область малого таза и зоны регионарного метастазирования суммарной очаговой дозой (СОД) 20 Гр. Хирургическое лечение выполняли в объеме экстирпации матки с придатками. С 10–14-х суток послеоперационного периода курс ЛТ был продолжен до СОД 40–46 Гр. При морфологическом исследовании удаленного макропрепарата определяли гистологическую структуру опухоли, степень ее дифференцировки, глубину инвазии в миометрий, а также степень лучевого повреждения опухоли по разработанной нами методике.

**Результаты:** Основной гистологической формой рака эндометрия является умереннодифференцированная аденокарцинома (60,0%). Низкодифференцированный железистый рак выявляется в 15,0% случаев, высокодифференцированный — в 5,0% случаев. Лучевое повреждение опухоли на тканевом уровне, в среднем, было весьма незначительным и составило  $1,58 \pm 0,06$  условных единиц по 4-бальной системе. При этом объем резидуальной опухоли был равен 39,5%, а ее лучевое повреждение зарегистрировано у 8 (40,0%) пациенток, то есть менее, чем у половины больных. Дистрофические изменения в опухолевых клетках выявлены у 95,0% пациенток (19 человек). На фоне незначительного лучевого повреждения опухоли на тканевом уровне установлен довольно низкий митотический индекс ( $5,4 \pm 0,3$ ‰) и средний уровень патологических митозов, что свидетельствует о подавлении пролиферативных свойств опухоли под влиянием ЛТ.

**Выводы:** При лучевом воздействии гамма-терапии в СОД 20 Гр на рак эндометрия в целом выявляется слабовыраженное лучевое повреждение опухоли и незначительная ее регрессия как на тканевом, так и на клеточном уровне. Вместе с тем, предоперационная ЛТ РТМ в СОД 20 Гр угнетает пролиферативные свойства опухоли, о чем свидетельствует низкий митотический индекс и высокий уровень патологических митозов.

**Ключевые слова:** рак тела матки, предоперационный курс лучевой терапии, патоморфоз.

**Objective:** To determine the role of surgery and radiotherapy in treatment of different clinical morphological variants of endometrial cancer at low total focal doses of radiation therapy.

**Material and methods:** Clinical morphological peculiarities of the tumors from 20 patients with uterine body cancer (T1a-2N0M0) aged 55–76 were investigated.

Preoperative radiotherapy was delivered using РОКУС-М unit in traditional fractionation 2 Gy to the area of the small pelvis and regional metastases (total focal dose of 20 Gy). The uterus with the adnexa were removed surgically. From days 10–14 of the postoperative period RT was continued up to focal dose of 40–46 Gy. Morphology of the removed tissue was done using the original protocol to determine the tumor histology, degree of differentiation, depth of invasion as well as the degree of radiation damage.

**Results:** Main histological form of endometrial cancer was moderately differentiated adenocarcinoma (60.0%). Poorly differentiated glandular cancer was revealed in 15.0% of cases, highly differentiated in 5.0%. Radiation damage of the tumor was moderate,  $1.58 \pm 0.06$  conventional units using 4-point system. The volume of the residual tumor was 39.5%, its irradiation damage was registered in 8 persons (40%). Dystrophic changes in the tumor cells were revealed in 95.0% of cases (19 persons). Low mitotic index ( $5.4 \pm 0.3$ ‰) and medium level of pathological mitoses were revealed against a background of inconsiderable radiation lesion, which suggests inhibition of proliferative properties of the tumor due to RT.

**Conclusion:** Gamma therapy to endometrial cancer at a dose of 20 Gy produces a weak radiation damage of the tumor, the regression is low both at tissue and cellular levels. Post-operative RT at a focal dose of 20 Gy inhibits proliferative properties of the tumor, which suggests about low mitotic index and high level of pathological mitoses.

**Key words:** uterine body cancer, preoperative radiation therapy, pathomorphism.

Рак тіла матки (РТМ) трапляється у жінок частіше ніж рак яєчників і рак шийки матки. В Україні за останнє десятиріччя захворюваність на РТМ збільшилася майже на 54% і склала 25,6 на 100 тис. населення [1].

За даними Міжнародної федерації акушерів і гінекологів, 5-річної виживаності при РТМ можливо досягти тільки у 67,7% хворих, тоді

як інші гинуть за цей період спостереження від рецидивів та метастазів пухлини [2]. Найчастіше їх розвиток зумовлений імплантацією при дисемінації пухлинних клітин (ПК) з пересічених лімфатичних і кровоносних судин або при десквамації з поверхні пухлини в ділянці операційного поля, а також їх лімфо- і гематогенним поширенням під час хірургічного втручання [3].

Одним з найефективніших методів підвищення абластики в онкологічних хворих є передопераційна променева терапія (ПТ), що сприяє значному зниженню біологічної потенції ПК до метастазування й зменшенню їх імплантаційної здатності під час оперативного втручання. Це на 10–20 % поліпшує віддалені результати лікування [4, 5].

Діапазони доз, використовуваних при передопераційному опроміненні 20–60 Гр — при пролонгованих і 20–30 Гр — при інтенсивно концентрованих курсах [5].

Незважаючи на широке застосування різних методів лікування хворих на РТМ, істотного поліпшення результатів терапії досягти не вдається. Тож актуальною залишається розробка оптимальної тактики терапії пацієнтів такого контингенту і визначення ефективності передопераційної ПТ у сумарній осередковій дозі (СОД) 20 Гр при різних клініко-морфологічних варіантах захворювання, що й стало метою нашої роботи.

## Методика дослідження

Для досягнення поставленої мети ми вивчали клініко-морфологічні особливості пухлин у 20 осіб віком 55–76 років, хворих на РТМ Т1а-2N0M0, які перед операцією одержували ПТ.

Передопераційний курс ПТ проводили на апараті РОКУС-М у режимі класичного дрібного фракціонування по 2 Гр на ділянку малого таза та зони регіонарного метастазування в СОД 20 Гр. Хірургічне лікування виконували в обсязі екстирпації матки з придатками. З 10–14-ї доби в післяопераційному періоді курс ПТ продовжили до СОД 40–46 Гр.

При морфологічному дослідженні видаленого макропрепарату визначали гістологічну структуру пухлини, ступінь її диференціювання, глибину інвазії в ендометрій і міометрій (за допомогою окулярної лінійки), а також ступінь променевого ушкодження пухлини (за розробленою нами методикою) [6, 7]. При цьому враховували ступінь регресії пухлини на тканинному рівні за 4-бальною системою (в умовних одиницях), об'єм резидуальної пухлини (цей і наступні показники — у відсотках), кількість пухлин з явищами променевого патоморфозу, ступінь дистрофії ПК і кількість пухлин з дистрофічними змінами в клітинах. Проліферативні властивості пухлини визначали на підставі обліку мітотичного індексу і кількості патологічних мітозів [8, 10]. Враховували також характер імунних і стромальних реакцій у стромі пухлини і навколишніх тканинах за розробленим нами методом [6].

## Результати та їх обговорення

Променевий патоморфоз РТМ після променевого впливу в СОД 20 Гр вивчено в 20 хворих. Дослідженням встановлено, що най-

частіше — в 12 випадках (60,0 %) мала місце помірнодиференційована аденокарцинома. Втім тільки у 1 (5,0 %) хворої як гістологічна структура діагностована високодиференційована аденокарцинома. В 3 випадках (15,0 %) зареєстровані низькодиференційована аденокарцинома і з такою ж частістю — аденоакантома. Таким чином, домінуючою пухлиною ендометрія є помірнодиференційована аденокарцинома, на яку хворіли 60,0 % пацієнток. Крім того, в 1 випадку нами зареєстрована мезодермальна змішана пухлина (5 %).

При впливі на новоутвори гамма-терапії в режимі дрібного фракціонування (СОД 20 Гр) їх променеве ушкодження на тканинному рівні було досить незначним і склало  $1,58 \pm 0,06$  умов. од. за 4-бальною системою. При цьому обсяг резидуальної пухлини дорівнював 39,5 %, а променеве ушкодження новоутвору було зареєстровано у 8 хворих (40,0 %), тобто менше, ніж у половини. Дистрофічні зміни в ПК виявлені в 95,0 % хворих (19 осіб), однак ступінь дистрофії за 3-бальною системою був мінімальним і склав усього  $1,45 \pm 0,08$  умов. од. (рис. 1). Водночас на фоні незначного променевого ушкодження пухлини можна констатувати досить низький мітотичний індекс ( $5,4 \pm 0,3$  ‰) і помірно високий рівень патологічних мітозів, що свідчить про пригнічення проліферативних властивостей новоутвору під впливом ПТ, порівняно з інтактними пухлинами, де мітотичний індекс дорівнює в середньому  $7,8 \pm 0,2$  ‰.

Стан клітинних стромальних реакцій був досить активним і за 3-бальною системою в середньому складав  $1,67 \pm 0,07$  умов. од. Разом з цим, помірно виражені й виражені імунні реакції зареєстровані у 65,0 % хворих (табл. 1). При цьому проліферація фіброblastів і активне заміщення регресуючої пухлини сполучною тканиною та збереження бар'єрних властивостей пухлинної тканини визначено у 8 пацієнток (40 %), імунна реакція на дистрофічно-змінену тканину — у 5 (25 %), зменшення стромальних реакцій — у 5 (25 %), а у 2 хворих при низькодиференційованих пухлинах строми не було взагалі.

Індекс апоптозу пухлин був низьким і склав усього  $0,74 \pm 0,15$  %.

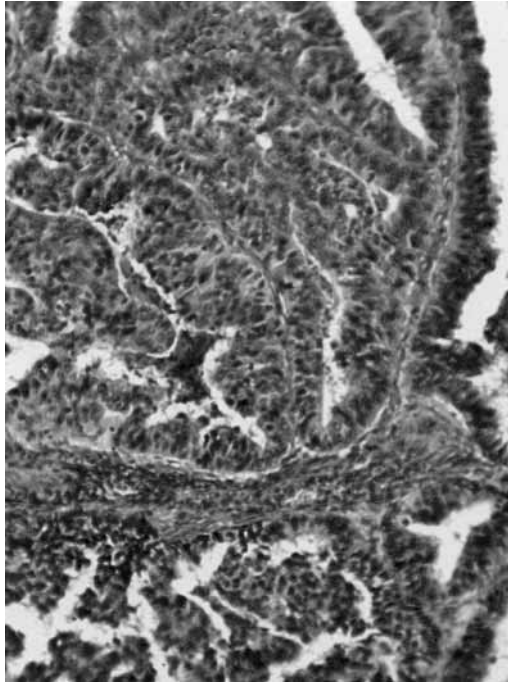


Рис. 1. Помірнодиференційована аденокарцинома без ознак регресії із слабо- та помірновираженими дистрофічними змінами пухлинних клітин. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 56$

Fig. 1. Moderately differentiated adenocarcinoma without the signs of regression with poor and moderate dystrophic changes of the tumor cells. Stained with hematoxylin-eosin,  $\times 56$

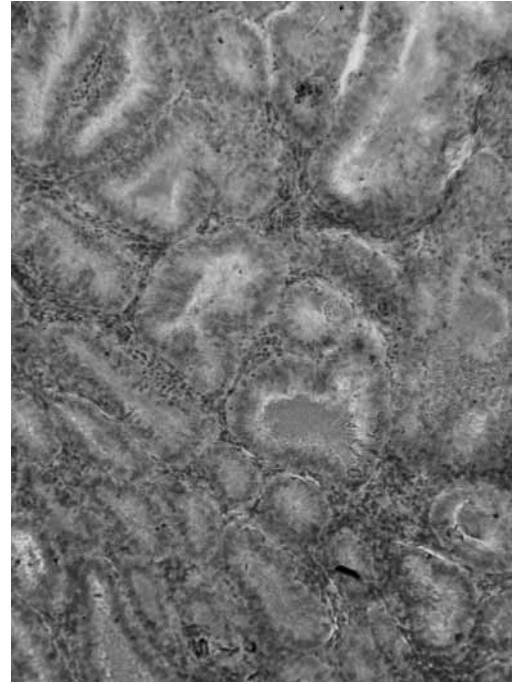


Рис. 2. Високодиференційована аденокарцинома ендометрія без ознак променевого ушкодження ні на клітинному, ні на тканинному рівні. Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 56$

Fig. 2. Highly differentiated endometrial adenocarcinoma without the signs of radiation lesions both at tissue and cellular levels. Stained with hematoxylin-eosin,  $\times 56$

Таблиця 1

*Променевий патоморфоз раку ендометрія  
Radiation pathomorphism of endometrial cancer*

Ступінь регресії пухлини, умов. од.	Ступінь дистрофії П.К., умов. од.	Мітотичний індекс, ‰	Кількість патологічних мітозів, %	Характер стромальних реакцій, умов. од.	Індекс апоптозу, %
Об'єм резид. пухлини, %	Кількість пухлин, %				
	з дистрофією	з наявністю мітозів	з патологічними мітозами	із клітинними реакціями	з апоптозом
$1,58 \pm 0,06$	$1,45 \pm 0,08$	$5,4 \pm 0,3$	$66,28 \pm 4,86$	$1,67 \pm 0,07$	$0,74 \pm 0,15$
39,50	95,00	100,00	80,00	90,00	80,00

Таблиця 2

*Порівняльний патоморфоз раку ендометрія різної гістоструктури  
Comparative pathomorphism of endometrial cancer with different histostructure*

Гістоструктура раку	Регресія пухлини	Ступінь дистрофії	Мітотичний індекс	Кількість патологічних мітозів	Індекс апоптозу	Характер стромальних реакцій
	умов. од.		‰	%		умов. од.
<b>Аденокарцинома:</b>						
високодиференційована, G1	0	0,25	5,00	40,00	0,25	2,50
помірнодиференційована, G2	2,0	1,31	3,56	70,48	0,42	1,43
низькодиференційована, G3	0	2,38	7,50	66,67	0,98	2,50
Аденоакантома	1	3	6,0	64,29	1,92	1,25
Мезодермальна змішана пухлина	0,5	0,5	17	70,59	0,3	0

Отримані результати свідчать про досить незначне ураження раку ендометрія в цілому при впливі на нього ПТ у СОД — 20 Гр. Серед найбільше прогностично значущих факторів виживаності хворих на РТМ відзначена морфологічна будова і ступінь клітинного диференціювання пухлини. Встановлена пряма залежність між ступенем інвазії, гістологічною структурою пухлини і частістю виникнення рецидивів і метастазів [1, 7]. Водночас, диференційоване вивчення променевого патоморфозу раку ендометрія показало, що найбільша радіочутливість на тканинному рівні при використанні невеликої СОД в 20 Гр притаманна помірнодиференційованій аденокарциномі (табл. 2), а на клітинному рівні зростає в міру зменшення ступеня диференціювання пухлин.

Порівняльний патоморфоз раку ендометрія різної гістологічної структури показав неоднозначність променевого впливу на пухлину не тільки різної гістологічної структури, але і в середині новоутвору однієї гістоструктури. Так, у середньому регресія пухлини на тканинному рівні найзначніша при помірнодиференційованій аденокарциномі, але регресія при цій формі раку виявлена тільки в 50 % випадків. Менший, слабкий ступінь регресії пухлини встановлено при аденоакантомі, але дистрофічні зміни у ПК при цьому були найбільші. Високо- й низькодиференційована аденокарцинома в наших випадках не мала ознак променевого ушкодження пухлини на тканинному рівні (рис. 2), що, можливо, пов'язане з невеликою частістю цих форм раку, різним станом стромальних та імунних реакцій і глибиною інвазії пухлин у міометрій.

Дистрофічні зміни в ПК виявлені в усіх групах хворих. У пацієток з наявністю високодиференційованої аденокарциноми спостерігається не тільки відсутність регресії новоутвору, але й найнижчий рівень дистрофічних змін у клітинах пухлини — всього 0,25 умов. од. за 3-бальною системою, тобто ледь виражені дистрофічні зміни в невеликій частині ПК. Найвираженіші такі зміни в ПК виявлені при аденоакантомі, а значні, помірновиражені — при низькодиференційованому раці ендометрія (рис. 3). При мезодермальній змішаній пухлині променевий патоморфоз практично не зареєст-

рований ні на тканинному, ні на клітинному рівнях. Не була пригніченою і проліферативна активність ПК. При цій гістологічній формі пухлини спостерігався найвищий мітотичний індекс — 17 ‰ і відсутність клітинних як стромальних, так і імунних реакцій у пухлині.

Ступінь проліферативної активності пухлин у середньому найбільш пригнічений при помірнодиференційованій аденокарциномі ендометрія, як і найбільш виражений ступінь регресії й дистрофії ПК. В той же час в 1 хворій мітотичний індекс залишався високим — 14 ‰. Це залежить значною мірою від глибини інвазії пухлини в міометрій та особливості характеру росту пухлин.

У середньому мітотичний індекс при помірнодиференційованій аденокарциномі ендометрія після променевого впливу на пухлину СОД 20 Гр став найнижчим порівняно з цим показником при інших гістологічних формах раку. Кількість патологічних мітозів також найбільша, як і при мезодермальній змішаній пухлині, що властиво для останньої як досить злоякісної і низькодиференційованої. Така висока кількість

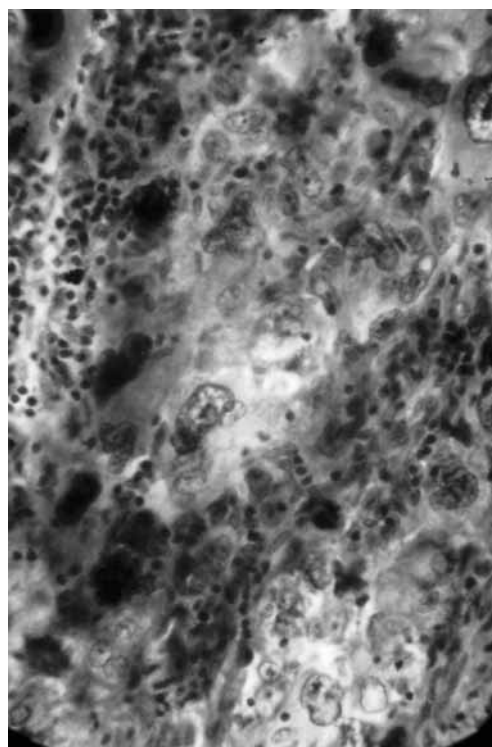


Рис. 3. Низькодиференційована аденокарцинома ендометрія з вираженими дистрофічними змінами клітин пухлини. Забарвлення гематоксилином та еозином,  $\times 280$

Fig. 3. Poorly differentiated endometrial adenocarcinoma with marked dystrophic changes of the tumor cells. Stained with hematoxylin-eosin,  $\times 280$

патологічних мітозів, з одного боку, сприяє появі нових клітинних клонів, тому що є результатом мутації генома під впливом іонізуючої радіації, а з іншого — може призвести до некротичних змін, оскільки клітина з патологічними мітозами гине. Але наступна за ПТ операція нівелює небезпеку мутацій клітин променевого генезу.

Характер стромальних клітинних реакцій, як і імунних, досить варіабельний, як при різних гістологічних формах раку, так і серед однієї структури. Найбільш виражені клітинні реакції строми були при високо- і низькодиференційованих пухлинах, отже їх варто вважати імуногенними. При низькодиференційованих аденокарциномах ендометрія клітинні реакції строми відповідали 2 та 3 умов. од. При високодиференційованій аденокарциномі характер стромальних реакцій високий і становить 2,5 умов. од., а при помірнодиференційованих формах — варіює від слабких до виражених. При раці ендометрія строми звичайно небагато, але в більшості випадків (55 %) вона або імуногенна (20 %) — помірно чи досить інтенсивно інфільтрована імунокомпетентними клітинами, або має добру фібробластичну реакцію (35 %). Свідченням можливої імунозалежності та її реакції на імунотерапію може бути місцева імунна реакція строми пухлини. Індекс апоптозу при всіх гістологічних формах раку вельми низький, але його рівень зростає в міру зниження ступеня диференціації аденокарциноми. Максимальний рівень індексу апоптозу виявляється при аденоакантомі. Тобто його величина пов'язана як з гістологічною структурою пухлин, так і зі ступенем диференціювання аденокарциноми.

## ВИСНОВКИ

1. Основною гістологічною структурою раку ендометрія є помірнодиференційована аденокарцинома (60,0 %). Низькодиференційований рак виявляється в 15,0 % випадків, високодиференційований — в 5,0 %.

2. При променевому впливі гамма-терапії в СОД 20 Гр на рак ендометрія у цілому виявляється слабо виражена регресія пухлини як на тканинному, так і на клітинному рівні.

3. Передопераційна ПТ РТМ у СОД 20 Гр пригнічує проліферативні властивості пухлини, знижуючи мітотичний індекс та підвищуючи кількість патологічних мітозів.

4. Апоптоз раку ендометрія практично не виражений і променевий вплив у терапевтичній дозі 20 Гр не викликає індукції апоптозу. Рівень індексу апоптозу зростає при зменшенні ступеня диференціювання аденокарциноми і найбільш виражений при аденоакантомі.

## Література

1. Манжурова Е.П., Захарцева Л.М., Клеветенко М.П., Мицкевич В.Е. Дифференцированное лечение больных раком эндометрия // Тез. докл. IX Всерос. конф. онкол. — СПб, 2002. — С. 234–235.
2. Баринов В.В. Мировые стандарты и результаты лечения рака эндометрия // Тез. докл. V Рос. онкол. конф. — М., 2001. — С. 1–5.
3. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. — СПб, 2002. — С. 18–58.
4. Крикунова Л.И. // Практ. онкол. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 33–39.
5. Фильченкова А.А. // Онкол. — 1999. — № 2. — С. 122–135.
6. Якимова Т.П. Иммуноморфологические критерии оценки эффективности и прогнозирования предоперационной лучевой терапии рака молочной железы // Информ. письмо. — К., 1982. — 2 с.
7. Якимова Т.П. Морфологические критерии оценки эффективности лучевого лечения и прогноза при раке молочной железы // Информ. письмо. — К., 1986. — 2 с.
8. Алов И.А. Цитопатофизиология и патология митоза. — М.: Медицина, 1972. — 264 с.
9. Казанцева И.А. // Архив патол. — 1980. — № 2. — С. 77–82.
10. Баринов В.В. Мировые стандарты и результаты лечения рака эндометрия // Тез. докл. V Рос. онкол. конф. — М., 2001. — С. 1–5.

Надходження до редакції 05.04.2007.

Прийнято 06.04.2007.

Адреса для листування:  
Якимова Тамара Петрівна,  
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,  
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна