

О.П. Лукашова,
О.А. Міхановський,
О.В. Слободянюк

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

Ультраструктура клітин аденокарциноми тіла матки після застосування різних схем передопераційного променевого та хемопроменевого лікування

Ultrastructure of uterine body adenocarcinoma
cells after different protocols of pre-operative
radiation and chemotherapy

Цель работы: Анализ ультраструктуры опухолевых клеток рака тела матки в зависимости от характера комбинированного лечения для оценки эффективности проведенной терапии.

Материалы и методы: Изучены опухоли (аденокарциномы разной степени дифференцирования) 21 больной раком тела матки I–II стадии после применения разных схем лучевого и химиолучевого лечения. Курс лучевой терапии проводили в режиме классического дробного фракционирования по 2 Гр на фракцию до достижения суммарных очаговых доз (СОД) 20 и 30 Гр. 5-фторурацил (5-ФУ) в разовой дозе 250 мг вводили внутривенно за 30 мин до каждого сеанса облучения. Больных разделяли на 4 группы: I — СОД 20 Гр, II — СОД 20 Гр + 5-ФУ, III — СОД 30 Гр, IV — СОД 30 Гр + 5-ФУ. Ультраструктуру (УС) опухолевых клеток исследовали с помощью стандартных методов электронной микроскопии.

Результаты: Установлено, что во всех исследованных группах терапии выявляются случаи, в которых наблюдается обширное поражение опухолевых клеток (ОК), тогда как у других больных в опухоли сохраняются преимущественно неизмененные и, очевидно, жизнеспособные клетки. Характерными признаками ультраструктурного патоморфоза ОК являются разрушение клеток; аномальное их просветление с исчезновением органелл; резкое возрастание числа темных форм с пикнотическим ядром и вакуолизированной цитоплазмой; накопление в цитоплазме липидов, фагосом, волокнистого материала. Наблюдается также лимфоцитарная инфильтрация и прорастание пучков коллагеновых волокон между ОК. Выявлено, что при облучении в СОД 20 Гр у всех больных опухоли состоят из ОК с нарушенной УС. Увеличение СОД до 30 Гр приводит к достоверному снижению числа случаев с выраженным патоморфозом ОК так же, как и во II группе с дополнительным применением 5-ФУ (СОД 20 Гр + 5-ФУ). При одновременном повышении доз радиации и 5-ФУ в 80 % случаев отмечается выраженное поражение ОК.

Выводы: Комплекс ультраструктурных признаков патоморфоза клеток аденокарциномы тела матки как при действии радиационного, так и химического фактора в сочетании с лучевым является своеобразным для каждого случая. Клетки аденокарциномы тела матки достаточно чувствительны к облучению в дозе 20 Гр, тогда как при возрастании СОД до 30 Гр этот эффект снижается. По показателю выраженного ультраструктурного патоморфоза опухолевых клеток предоперационная химиолучевая терапия рака тела матки наиболее эффективна при увеличении доз как радиации, так и 5-ФУ (СОД 30 Гр + 5-ФУ).

Ключевые слова: рак тела матки, предоперационная химиолучевая терапия, ультраструктура.

Objective: To analyze the ultrastructure of tumor cells of uterine body cancer depending on the character of combination treatment with the purpose to assess the treatment efficacy.

Material and Methods: The tumors (different degree adenocarcinoma) of 21 patients with stage I-II uterine body cancer were investigated after application of various protocols of radiation and chemotherapy. The radiation therapy was delivered in the traditional fractions (2 Gy per fraction up to total focal dose of 20 and 30 Gy). 5-fluorouracil (5-FU) was administered intravenously at a single dose of 250 mg 30 min before each irradiation.

The patients were divided into 4 groups: group 1 – TFD 20 Gy, group 2 – TFD 20 Gy + 5-FU, group 3 – TFD 30 Gy, group 4 TFD 30 Gy + 5 FU. The ultrastructure (US) of the tumor cells was investigated using standard electron microscopy.

Results: It was established that in all groups there were patients with considerable damage of the tumor cells (TC), while in some patients the tumors preserved intact and obviously vital cells. The characteristic signs of the TC ultrastructural pathomorphism are cell destruction, abnormal lightening with organelles disappearing, considerable increase of the number of dark forms with a picnotic nucleus and vacuolized cytoplasm, accumulation of lipids, phagosomes and fibrous material in the cytoplasm. Lymphocyte infiltration and growth of collagen fibers among TC was observed. At exposure to TFD of 20 Gy all tumors consisted of TC with damaged US. Increase of TFD to 30 Gy resulted in significant reduction of the number of cases with marked pathomorphism of the TC as well as in group 2 with additional administration of 5-FU (TFD 20 Gy + 5-FU). At simultaneous increase of the dose of radiation and 5-FU resulted in marked damage of the TC in 80% of cases.

Conclusion: A complex of ultrastructural signs of uterine body adenocarcinoma cell damage both at exposure to radiation and chemical factors is particular for each case. The cells of uterine body adenocarcinoma are sensitive to irradiation at a dose of 20 Gy while with TFD increase up to 30 Gy this effect decreases. According to the parameters of ultrastructural pathomorphism pre-operative chemoradiation therapy for uterine body cancer is more effective both at increase of the doses of radiation and 5-FU (TFD 30 Gy + 5-FU).

Key words: uterine body cancer, pre-operative chemoradiation therapy, ultrastructure.

Ключові слова: рак тіла матки, передопераційна хемопроменева терапія, ультраструктура.

Рак тіла матки (РТМ) є найбільш поширеною формою серед злоякісних новоутворів жіночої статеві сфери як в Україні, так і в більшості країн світу, і складає в структурі онкозахворюваності близько 7 %. За даними Національного канцер-реєстру, в Україні захворюваність на РТМ становить 26,4 на 100 тис. населення, а показник 5-річної виживаності — 67,7 %. За останні 10 років однорічна відносна виживаність хворих з місцево-поширеними формами РТМ зросла з 85,1 до 94,3 %, а при за давних формах дещо знизилася — з 54,6 до 50,9 % [1, 2].

Основним методом лікування хворих на РТМ є комбінований з використанням хірургічного та променевого компонентів [3]. При цьому передопераційна променева терапія (ПТ) сприяє значному зниженню біологічної потенції пухлинних клітин (ПК) до метастазування й зменшенню їх імплантаційної здатності під час оперативного втручання. Це на 10–20 % поліпшує віддалені результати лікування [4, 5]. В останні роки нові можливості ПТ пов'язують з розробкою методів комплексної оптимізації за допомогою фізико-хімічних агентів, які вибірково модифікують радіочутливість нормальних тканин і пухлин або знижують життєздатність опромінених ПК. Одним із засобів посилення радіочутливості пухлин без істотного підвищення дози є використання хемопрепаратів як модифікаторів ПТ. Найчастіше застосовують цисплатин — при лікуванні раку легень, стравоходу, пухлин голови та ший, шийки матки; блеоцин — при лікуванні раку стравоходу, пухлин голови та ший, раку шийки матки; 5-ФУ — раку шлунка, пухлин голови та ший, прямої кишки, простати, тіла та шийки матки [6]. Однак, незважаючи на широке застосування різних методів лікування хворих на РТМ, істотного поліпшення результатів терапії досягти не вдається. Тому перспективним видається вивчення нестандартних режимів фракціонування дози, які враховують клітинну кінетику, а також керування тканинною радіочутливістю шляхом використання різного роду радіомодифікаторів [7].

Крім розробки оптимальної тактики лікування хворих на РТМ, актуальною зали-

шається також проблема визначення ефективності проведеної хемопрменевої терапії із застосуванням різних методів. Одним з них може бути метод електронної мікроскопії, за допомогою якого можна оцінити ступінь променевого та хемопрменевого патоморфозу пухлинних клітин і їх життєздатність.

У зв'язку з цим метою роботи стало проведення аналізу ультраструктури пухлинних клітин РТМ залежно від характеру комбінованого лікування для оцінки ефективності проведеної терапії.

Методика дослідження

Досліджено пухлини 21 хворої на РТМ I–II стадії після застосування різних схем ПТ і хемопрменевої терапії (ХПТ). Перед початком лікування одержували біопсійний матеріал, який використовували для встановлення гістологічного діагнозу і як контроль для вивчення ультраструктурної організації інтактних пухлин тіла матки. Гістологічно було діагностовано 5 випадків високодиференційованої, 9 — помірнодиференційованої та 7 — низькодиференційованої аденокарциноми.

Курс ПТ проводили на апараті РОКУС-М у режимі класичного дрібного фракціонування по 2 Гр на ділянку малого таза та зони регіонарного метастазування до досягнення сумарних осередкових доз (СОД) 20 та 30 Гр.

Препарат «5-фторурацил» (5-ФУ) у разовій дозі 250 мг вводили внутрішньо за 30 хв до кожного сеансу опромінювання. Сумарна доза 5-ФУ становила 2,5 г при опроміненні у СОД 20 Гр та 3,75 г — у СОД 30 Гр.

Хворих було розподілено на 4 групи: I — опромінення у СОД 20 Гр — 4 хворих; II — у СОД 20 Гр з додатковим введенням 5-ФУ — 6; III — у СОД 30 Гр — 6; IV — у СОД 30 Гр з додатковим введенням 5-ФУ — 5 хворих.

Хірургічне лікування виконували в об'ємі екстирпації матки з придатками.

Матеріал для електронно-мікроскопічного дослідження забирали під час операції. Одержаний біопсійний та операційний матеріал обробляли за стандартними електронно-мікроскопічними методиками [8]. Кусочки пухлини витримували спочатку у глютаральдегідному фіксаторі за Карновським, потім фіксували в 1 %-му тетраоксиді осмію за Палладе. Після зневоднювання в етанолі зростаючої концентрації та абсолютному ацетоні матеріал заливали у суміш епоксидних смол (епон-аралдит) і полімеризували 36 годин при 56 °С. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікромомі УМТП-4 Сумського ВО «Електрон» (Україна), контрастували в насиченому розчині ураніл-ацетату та цитраті свинцю за Рейнольдсом і аналізували в електронному мікроскопі EM-125 (Сумське ВО «Електрон», Україна).

Результати опрацьовували статистично за непараметричними критеріями (метод максимально правдоподібної оцінки для малої кількості спостережень, $R_{\text{мп}}$) [9].

Результати та їх обговорення

Для високодиференційованої аденокарциноми тіла матки характерна наявність у пухлині залозоподібних структур (рис. 1). Як і у звичайних залозах, клітини у цих структурах

в апікальній частині з'єднані десмосомами, у латеральній — простими контактами та контактами типу «замок», а з базальною мембраною, яка оточує залозу, вони з'єднуються за допомогою напівдесмосом. У просвіт залози випинаються цитоплазматичні ворсинки. Ядра пухлинних клітин переважно округлі, світлі, з дифузним хроматином, іноді виявляється ядрце. У цитоплазмі розташовуються різноманітні органели: вільні рибосоми та полісоми, темні мітохондрії, профілі гранулярної ендоплазматичної сітки (гЕПС), окремі лізосоми та ліпідні краплини. Структура цих клітин свідчить про досить низьку секреторну активність, на що вказує відсутність комплексу Гольджі та секреторних гранул, а також електроннопрозорий вміст просвіту залоз.

При помірнодиференційованій аденокарциномі пухлинні клітини утворюють гіллясті розростання, тяжі, іноді — залозоподібні структури. Між собою вони з'єднуються простими контактами й точковими десмосомами. Зрідка спостерігається розходження плазматичних мембран з формуванням невеликих порожнин, заповнених білковою субстанцією (рис. 2). Для ультраструктури ПК характерними є світлі ядра з дифузним хроматином, які часто містять ядрця. У цитоплазмі розташовуються численні рибосоми та полісоми, досить довгі цистерни гЕПС, невелика кількість темних мітохондрій, окремі лізосоми. Зрідка виявляється комплекс Гольджі та одиничні секреторні слизові гранули. Слід зазначити, що розмір ПК значно варіює навіть у межах однієї пухлини. Трапляються темні функціонально неактивні форми з пікнотичним ядром, вузькою смужкою цитоплазми, яка містить вакуолізовані мітохондрії, грубі ліпідні краплини, вторинні лізосоми. Досить високою є мітотична активність.

У хворих з діагнозом низькодиференційована аденокарцинома тіла матки ПК розташовуються полями або гніздами в оточенні сполучної тканини. Більшість популяції складають малодиференційовані клітини, з'єднані за допомогою простих контактів і коротких десмосом. Як правило, світлі ядра з деконденсованим хроматином містять великі сітчасті ядрця. Іноді вони мають чудернацьку форму, фрагментуються. Основним компонентом

цитоплазми є вільні рибосоми та полісоми, тоді як інші органели: мітохондрії, короткі профілі гЕПС, лізосоми, ліпідні краплини складають меншість. Структура подібних клітин вказує на те, що їх функціональна активність пов'язана із синтезом білкових речовин переважно для процесів росту та поділу. У багатьох випадках виявляються ПК у стані мітозу.

Серед форм описаної структури трапляються клітини іншої будови і з іншою функціональною спрямованістю. В їх цитоплазмі поряд із значно розвиненою гЕПС і комплексом Гольджі містяться округлі порожнини, заповнені дрібногранулярною білковою речовиною, у просвіт яких випинаються ворсинки, що надає цим структурам вигляду внутріклітинної залози (рис. 3). Комплекс цих ознак свідчить про досить значну секреторну активність таких клітин, тільки секрет, що виробляється, надходить не до просвіту залоз, оскільки ці клітини їх не утворюють, а до внутріклітинного просвіту. Трапляються також темні функціонально неактивні форми з пікнотизованим ядром і вакуолізованими органелами.

Дані електронномікроскопічного аналізу свідчать, що клітини аденокарциноми частково зберігають властивості тих попередників, з яких вони походять, зокрема, здатність утворювати залози при високодиференційованих формах, тоді як у більшості випадків вони втрачають таку функцію. При малігнізації порушуються також процеси синтезу секреторного матеріалу. Ракові клітини майже не виробляють слизу: у їх цитоплазмі часто відсутні як слизові гранули, так і комплекс Гольджі, відповідальний за приєднання вуглеводної компоненти до білкової основи. Проте білковий синтез страждає менше, і його продукт надходить або до просвіту залоз (високодиференційована аденокарцинома), або до внутріклітинних просвітів (низькодиференційована аденокарцинома). І нарешті, досить багато ракових клітин втрачають майже всі властивості вихідних форм. Ці недиференційовані клітини здатні лише до процесів росту та поділу, що особливо виражено при низькодиференційованих аденокарциномах.

Фракційне опромінення у сумарній дозі 20 Гр приводить до вираженого патоморфо-

зу клітин аденокарциноми тіла матки в усіх досліджених випадках (див. табл. 1). У деяких випадках виявляються лише поля некротизованих клітин, серед яких розташовуються нейтрофільні лейкоцити. У кожному з інших — ураження клітин відбувається своєрідним для кожної пухлини шляхом. В одному з них усі ПК, розташовані полями та зібрані у залози, мають однакові порушення ультраструктури (рис. 4). При цьому їх цитоплазму заповнює сітчасто-гранулярна речовина, яка ніби притягується до плазматичної та ядерної мембран, надаючи їм стовщеного вигляду. Набряклі мітохондрії, які втрачають кристи, фрагментована гЕПС часто без рибосом та комплекс Гольджі відтискуються на периферію. У деяких клітинах накопичуються темні великі фагосоми, в інших — спостерігається руйнування каріолеми із зрівнянням вмісту ядра та цитоплазми.

В іншому випадку залозоподібні структури, утворені темними функціонально неактивними клітинами з різко пікнотичними ядрами та вакуолізованою цитоплазмою, або з аномально просвітленим ядром і електроннопрозорою цитоплазмою, виявляються замуrowаними у волокнистій сполучній тканині, причому між клітинами часто з'являються колагенові волокна, ізолюючи їх одну від одної (рис. 5). Іноді у пухлині виявляються гілясті розростання, складені зовні незміненими клітинами. Але на ультраструктурному рівні виявляється, що з органел у їх цитоплазмі містяться лише набряклі або

вакуолізовані мітохондрії й окремі ліпідні краплини, тоді як досить великий об'єм займають волокнисті структури. Ядра при цьому мають звичайний вигляд. Трапляються також ПК, заповнені ліпідними краплинами, темні функціонально неактивні форми, клітини, що руйнуються.

У групі хворих, яким проводили ХПТ (опромінення у СОД 20 Гр із застосуванням 5-ФУ), значне ураження клітин аденокарциноми трапляється лише у 2 випадках з 6, що вірогідно менше, ніж у відповідній групі з опроміненням у дозі 20 Гр. В одному з них різко порушена тонка будова ПК, які утворюють численні залози. Їх ядра просвітлені, з товстою оболонкою, у цитоплазмі зникають звичайні органели і з'являються волокнисті структури, прозорі вакуолі, або фагосоми (рис. 6). В іншому випадку залозоподібні ракові комплекси затискаються у сполучній тканині, а клітини, які їх утворюють, втрачають свою структуру, проростають колагеновими волокнами.

В деяких хворих більшість клітин аденокарциноми зберігають свою тонку будову. Основним типом ПК стають низькодиференційовані форми з характерним світлим часто плеїоморфним ядром, яке містить деконденсований хроматин, чіткі ядерця. В цитоплазмі переважають вільні рибосоми та полісоми з невеликою кількістю інших органел. Виявляються також клітини у стані мітотичного поділу. Слід відзначити, що і в цих пухлинах деякі з клітин мають ознаки порушення ультраструктури, пов'язані, можливо, із дією променевого та хемічного факторів. Так, у деяких з них з'являються ділянки просвітлення цитоплазми та темні маси у просвіті залоз, інші містять великі фагосоми на різних стадіях розсмоктування. В одиничних випадках у стінках залоз виявляється підвищена кількість дуже темних форм з пікнотичними ядрами.

Збільшення сумарної дози опромінення до 30 Гр призводить до вірогідного зниження кількості випадків із значним ураженням клітин. В одному з них спостерігаються осередки руйнування ПК у товщі сполучної тканини (рис. 7), в іншому — різноманітні порушення ультраструктури пухлинних клітин, які можуть свідчити про їх нежиттєздатність, при

Таблиця 1

Результати різних схем терапії РТМ за показником кількості випадків з вираженням ультраструктурним патоморфозом пухлинних клітин

The results of different protocols of therapy for UBC according to the number of cases of pronounced ultrastructural pathomorphosis of the tumor cells

Схема терапії	Кількість випадків			P _{мп}
	загальна	із вираженням патоморфозом ПК		
		n	n	
I 20Гр	4	4	100	I-II 0,025*
II 20Гр + 5-ФУ	6	2	33	II-IV 0,083
III 30Гр	6	2	33	III-I 0,025*
IV 30Гр + 5-ФУ	5	4	80	IV-II 0,083

* Відхилення вірогідні, p < 0,05.

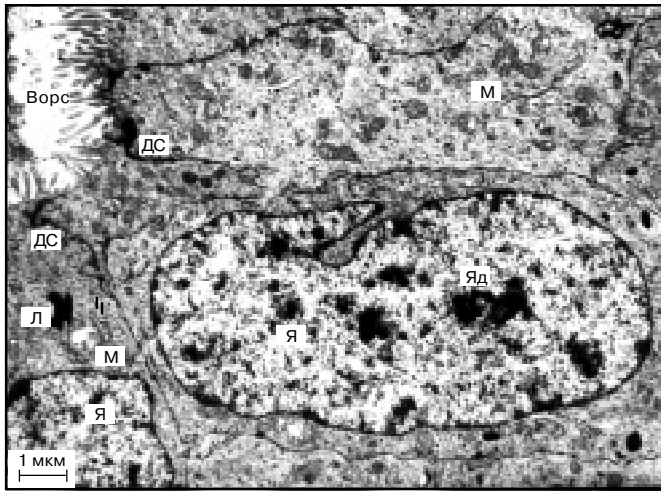


Рис. 1. Залозоподібна структура, утворена ПК у високодиференційованій аденокарциномі тіла матки: Я — ядро; Яд — ядерце; Ворс — ворсинки; ДС — десмосома; М — мітохондрія; Л — лізосома, × 4000

Fig. 1. Gland-like structure, created by the TC in highly differentiated adenocarcinoma of the uterine body. Я — nucleus; Яд — nucleolus; Ворс — villi; ДС — desmosoma; М — mitochondria; Л — lysosome, × 4000

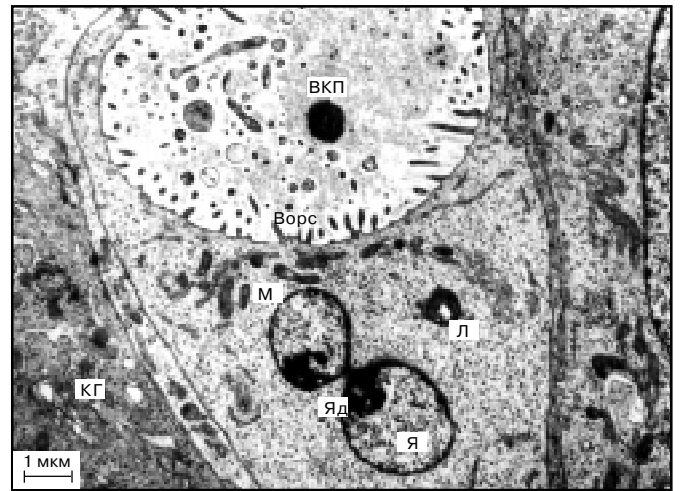


Рис. 3. Внутріклітинний просвіт у пухлинній клітині низькодиференційованій аденокарциномі тіла матки: ВКП — внутріклітинний просвіт; КГ — комплекс Гольджі, × 4000

Fig. 3. Intracellular lumen in the tumor cell of poorly differentiated adenocarcinoma of uterine body: ВКП — intracellular lumen; КГ — Golgi complex, × 4000

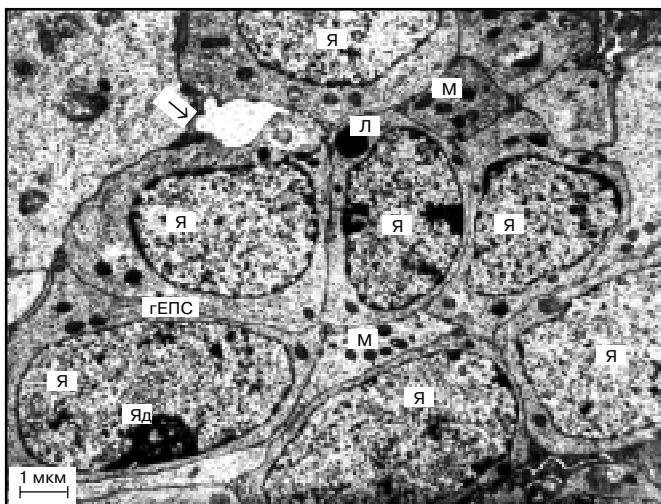


Рис. 2. Група типових ПК у помірнодиференційованій аденокарциномі тіла матки. Розходження плазматичних мембран з утворенням порожнини, заповненої білковим вмістом: → — розходження мембран, гЕПС — гранулярна ендоплазматична сітка, × 4000

Fig. 2. A group of typical TC in moderately differentiated adenocarcinoma of uterine body. Divergence of plasmatic membranes with formation of a cavity filled with protein. → — membrane divergence, гЕПС — granular endoplasmic reticulum, × 4000

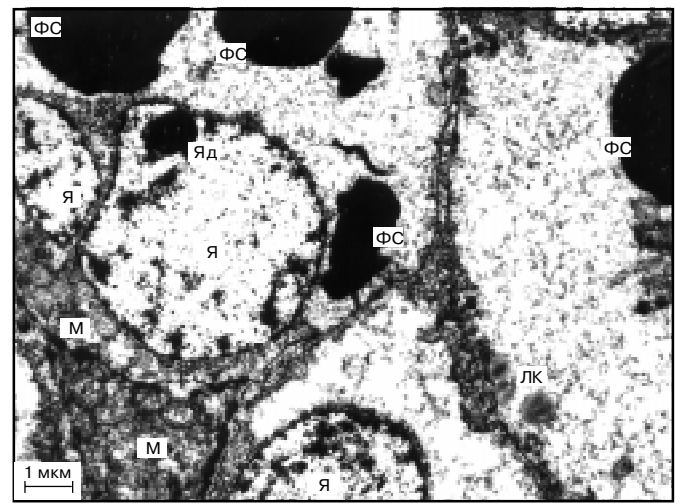


Рис. 4. Пухлинна клітина з просвітленим ядром, сітчасто-гранулярною речовиною у цитоплазмі, відтиснутими на периферію зміненими органами та великими темними фагосомами в аденокарциномі тіла матки після опромінення у СОД 20 Гр: ФС — фагосома; ЛК — ліпідна краплина, × 4000

Fig. 4. Tumor cell with a light nucleus, reticular-granular substance in the cytoplasm, displaced to the periphery changed organelle and large dark phagosomes in the uterine body adenocarcinoma after irradiation at a mean focal dose of 20 Gy: ФС — phagosome; ЛК — lipid drop, × 4000

повній відсутності незмінених форм. До таких порушень слід віднести просвітлення ядер (рис. 8), наявність численних клітин з великою кількістю ліпідних краплин, осередків фокального некрозу у цитоплазмі (рис. 9), елементів зруйнованих клітин у просвіті залоз, зростання кількості темних форм. До того ж у безпосередній близькості від пухлинних клітин зі зміненою структурою розташовуються чис-

ленні лімфоцити (див. рис. 8). У 4 випадках з 6 не виявляється помітного ураження клітин аденокарциноми. Незвичайною здається лише наявність одного з випадків у складі залозоподібних структур клітин з мікроциліями (війками) (рис. 10), хоча ці структури не є характерними для аденокарцином тіла матки і тільки зрідка присутні серед слизових клітин ендометрія, не ураженого пухлинною хворобою.

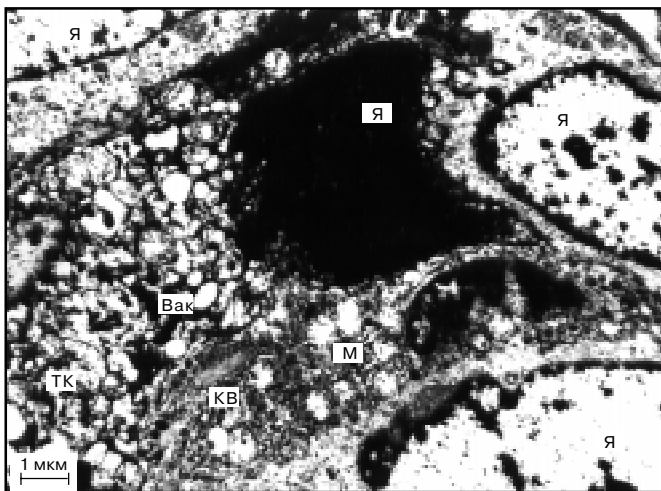


Рис. 5. Темна ПК з пікнотичним ядром і вакуолізованою цитоплазмою поряд із ПК, які містять аномально просвітлені ядра в аденокарциномі тіла матки після опромінення у СОД 20 Гр. Пучок колагенових волокон між ПК: ТК — темна клітина; КВ — колагенові волокна; Вак — вакуоль, × 4000

Fig. 5. A dark TC with picnotic nucleus and vacuolized cytoplasm near the TC, which contain abnormally light nuclei in the uterine body adenocarcinoma after irradiation at a mean focal dose of 20 Gy. A bundle of collagen fibers among TC: ТК — dark cell; КВ — collagen fibers; Вак — vacuole, × 4000



Рис. 6. Пухлинна клітина з порушеною ультраструктурою ядра, наявністю волокон у цитоплазмі в аденокарциномі тіла матки після опромінення у СОД 20 Гр та введення 5-ФУ: → — волокна, × 4000

Fig. 6. A tumor cell with nucleus ultrastructure disorders, presence of fibers in the cytoplasm in uterine body adenocarcinoma after irradiation at a mean focal dose of 20 Gy and administration of 5-FU: → — fibers, × 4000

Спільна дія радіації у СОД 30 Гр і 5-ФУ викликає значне ураження клітин аденокарциноми в 4 з 5 хворих. Як вже відзначалося, порушення їх структурно-функціонального стану не є стереотипними для всіх випадків. В одному з них переважають темні функціонально неактивні клітини з пікнотичним ядром, вакуолізованими органелами та наявністю мікроцилій, тоді як в одиничних світлих клітинах

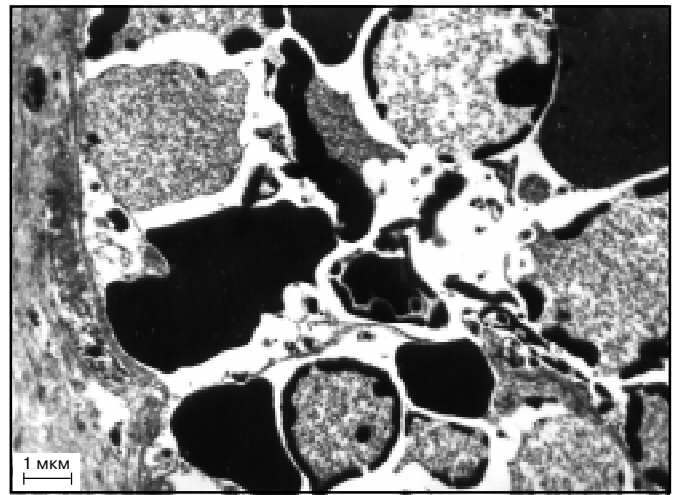


Рис. 7. Осередок руйнування ПК у товщі сполучної тканини в аденокарциномі тіла матки після опромінення у СОД 30 Гр, × 4000

Fig. 7. A focus of the TC destruction in the connective tissue of uterine body adenocarcinoma after irradiation at a mean focal dose of 30 Gy, × 4000



Рис. 8. Просвітлення ядер ПК та лімфоцит поряд з ПК в аденокарциномі тіла матки після опромінення у СОД 30 Гр: ЛФЦ — лімфоцит, × 4000

Fig. 8. Light nuclei of TC and a lymphocyte near the TC in uterine body adenocarcinoma after irradiation at a mean focal dose of 30 Gy: ЛФЦ — lymphocyte, × 4000

цитоплазми з'являються волокнисті структури. В інших — ураження локалізуються у цитоплазмі: просвітлюється її матрикс, руйнуються органели, цитоплазма заповнюється волокнами (рис. 11), велетенськими електронпрозорими вакуолями (рис. 12) або ліпідними краплинами. Іноді спостерігається поєднання різних ознак порушення ультраструктури пухлинних клітин. І тільки в 1 хворій у пухлині зберігаються майже неушкоджені клітини, об'єднані у залози, серед яких трапляються поодинокі форми з наявністю фагосом, на-

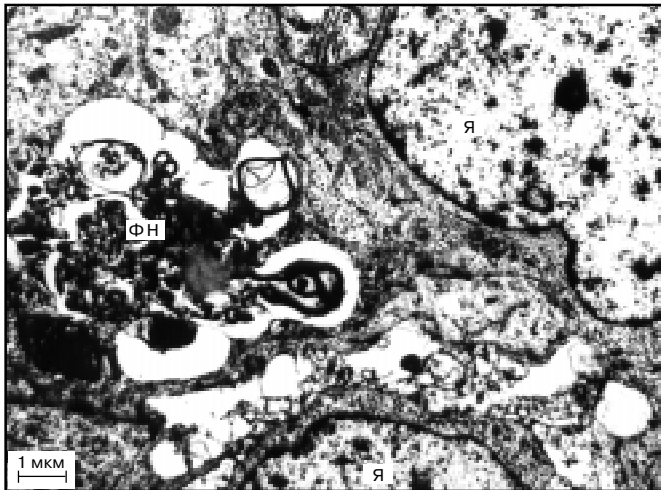


Рис. 9. Осередок фокального некрозу в цитоплазмі ПК в аденокарциномі тіла матки після опромінення у СОД 30 Гр: ФН — фокальний некроз, × 4000

Fig. 9. A focus of focal necrosis in TC cytoplasm in uterine body adenocarcinoma after irradiation at a mean focal dose of 30 Gy: ФН – focal necrosis, × 4000

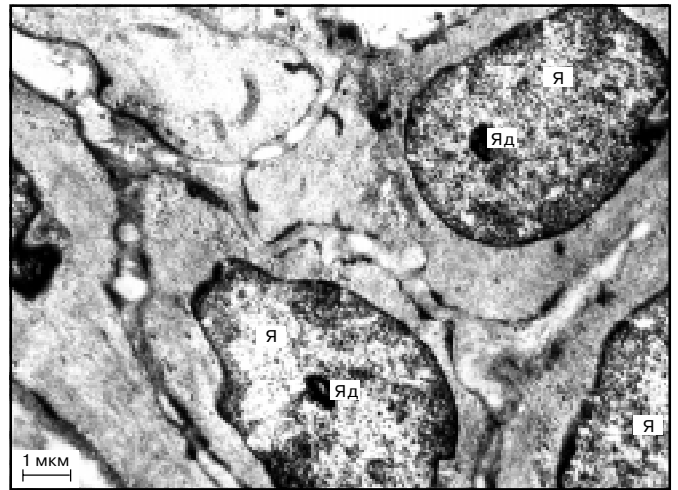


Рис. 11. Група ПК, цитоплазма яких заповнена тонкими волокнами в аденокарциномі тіла матки після опромінення у СОД 30 Гр та введення 5-ФУ, × 4000

Fig. 11. A group of TC with thin fibers in the cytoplasm in uterine body adenocarcinoma after irradiation at a mean focal dose of 30 Gy and 5-FU administration, × 4000

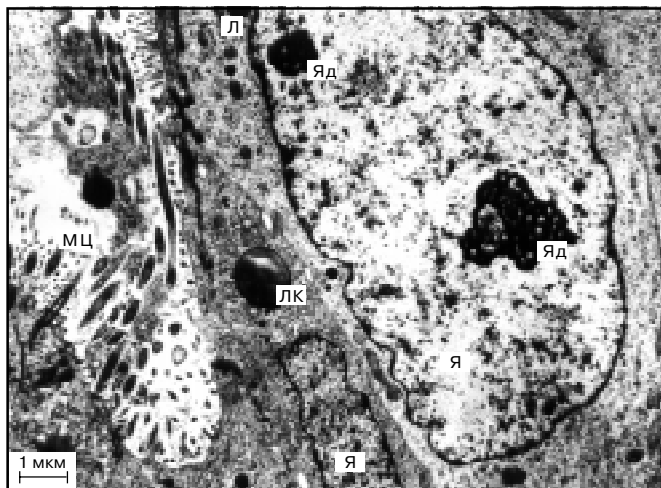


Рис. 10. Мікроцилії на апікальній поверхні ПК в аденокарциномі тіла матки після опромінення у СОД 30 Гр: МЦ — мікроцилії, × 4000

Fig. 10. Microcilia on the TC apical surface in uterine body adenocarcinoma after irradiation at a mean focal dose of 30 Gy: МЦ – microcilia, × 4000

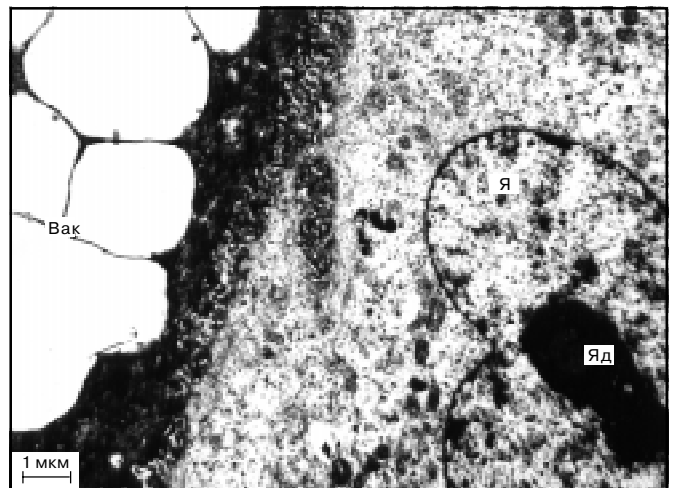


Рис. 12. Темна ПК з великими прозорими вакуолями у цитоплазмі поряд із світлою ПК з порушенням цитоплазматичних органел в аденокарциномі тіла матки після опромінення у СОД 30 Гр та введення 5-ФУ, × 4000

Fig. 12. A dark TC with large transparent vacuoles in the cytoplasm near a light TC with disorders in cytoplasmic organelle in uterine body adenocarcinoma after irradiation at a mean focal dose of 30 Gy and 5-FU administration, × 4000

копиченням ліпідних краплин, або з повним руйнуванням клітинних органел.

Одержані дані засвідчили, що в досліджених випадках ПТ у сумарній дозі 20 Гр приводить до вираженого патоморфозу клітин аденокарциноми тіла матки в усіх хворих, що свідчить про їх досить значну радіочутливість. Проте збільшення СОД до 30 Гр вірогідно знижує цей ефект, що, можливо, пов'язане з виникненням більш радіостійких клітинних форм при зростанні дози та тривалості лікування. Подібний феномен відзначено в експериментах з

карциномою Герена, коли, починаючи з 30 Гр, у пухлині з'являються недиференційовані клітини, майже повністю відсутні при нижчих дозах, що супроводжується зростанням мітотичної активності у пухлині [10]. Про можливість підвищення радіорезистентності ракових клітин свідчать також дані В.А. Зинченко і співавт. [11].

Несподіваним фактом стало те, що застосування 5-ФУ разом з опроміненням у дозі 20 Гр вірогідно знижує результативність терапії. Зменшення чутливості пухлинних клітин до

радіації може відбуватися внаслідок екранування найбільш уразливих для опромінення ділянок ДНК 5-фторурацилом, який вбудується в її структуру, імітуючи відповідну основу. При спільному застосуванні цього хемопрепарату та опромінення у дозі 30 Гр ефективність терапії знов зростає, очевидно, внаслідок підвищення сумарних доз радіації та 5-ФУ. Слід зазначити, що в цій групі спостерігається вірогідно менша кількість рецидивів та метастазів у віддалені терміни [12], хоча хемопроменеве лікування може супроводжуватися негативними побічними ефектами.

Таким чином, за показником кількості випадків з вираженим патоморфозом ПК найбільш результативними при застосованих схемах лікування є фракційне опромінення у СОД 20 Гр, та комбінована хемопроменева терапія при підвищеній до 30 Гр дозі радіації і збільшенні сумарної дози 5-ФУ. Ці результати можуть бути враховані у клінічній практиці. Так, очевидно, слід з обережністю підходити до підвищення доз радіації, оскільки є небезпека виникнення клону радіорезистентних ПК, і тільки при неприйнятті хемопрепаратів (побічні реакції з боку кровотворної та шлунково-кишкової систем) можна використовувати передопераційну ПТ у СОД 20 Гр. В інших випадках, особливо при підозрі або наявності метастазів, імовірніше найбільш ефективними будуть схеми лікування із паралельним збільшенням сумарних доз як радіації, так і 5-ФУ.

ВИСНОВКИ

1. Комплекс ультраструктурних ознак патоморфозу клітин аденокарциноми тіла матки як при дії променевого, так і хемічного факторів у поєднанні з променевим є своєрідним для кожного випадку.

2. Клітини аденокарциноми тіла матки досить чутливі до опромінення у дозі 20 Гр, тоді як при збільшенні СОД до 30 Гр цей ефект знижується.

3. За показником вираженого ультраструктурного патоморфозу пухлинних клітин передопераційна хемопроменева терапія РТМ

найефективніша при підвищенні доз як радіації, так і 5-ФУ (СОД 30 Гр + 5-ФУ).

Література

1. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. // *Рос. онкол. журн.* — 2000. — № 1. — С. 21–24.
2. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Демидова Л.Б. и др. *Использование противоопухолевых препаратов в качестве модификаторов реакции злокачественных опухолей на лучевую терапию* // *Матер. Второй ежегод. Рос. онкол. конф.* — М., 1998. — С. 21–22.
3. Манжура Е.П., Захарцева Л.М., Клеветенко М.П., Мицкевич Е.В. *Дифференцированное лечение больных раком эндометрия* // *Матер. IX Всерос. конф. онкол.* — СПб, 2002. — С. 234–236.
4. Иванова В.С., Воробйова Л.Л., Медведев В.С. та ін. *Роль 5-фторурацилу в комплексному лікуванні раку шийки матки* // *Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика.* — 2002. — Вип. 11, кн. 2. — С. 79–83.
5. Крикунова Л.И. // *Практич. онкол.* — СПб, 2004. — Т. 5, № 1. — С. 33–39.
6. Hoskins P. et al. // *Gynec. Cancer (Proceeding of ASCO no. 820).* — 2001. — Vol. 20. — P. 206.
7. Федоренко З.П. та ін. *Бюлетень національного онколог-реєстру України.* — 2003. — № 4. — 34 с.
8. Сусликов В.И. *Максимально правдоподобная оценка достоверности различия между результатами наблюдения, когда ожидаемое количество особей с наличием эффекта или его отсутствием в одной (или нескольких) группе (группах) меньше пяти.* // *Тез. докл. на 2-й Всесоюз. конф. по фармакол. противолучевых препаратов (Москва, 20–24 нояб. 1972 г.).* — М.: Институт биофиз. МЗ СССР, 1972. — С. 38.
9. *Electron Microscopy in Biology. A Practical Approach.* Ed. by Harris J.R. — Oxford University Press, 1991. — P. 308.
10. Лукашова О.П., Міхановський О.А. // *УРЖ.* — 2007. — Т. XV, вип. 3. — С. 344–351.
11. Зинченко В.А., Соляник Г.Л., Барабой В.А., Кулик Г.Л. // *УРЖ.* — 1994. — Т. III, вип. 2. — С. 364–365.
12. Міхановський О.А., Слободянюк О.В., Скрипник Л.Д. та ін. // *Там же.* — 2006. — Т. XIV, вип. 4. — С. 423–426.

Надходження до редакції 23.05.2008.

Прийнято 03.06.2008.

Адреса для листування:
Лукашова Ольга Петрівна,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна