

**В. Г. Сисакян, С. Э. Красильников, А. В. Герасимов, А. В. Тархов,  
Е. В. Бабаянц, А. П. Кулиджанян, И. В. Майбородин**

Новосибирский областной онкологический диспансер  
ул. Плахотного, 2, Новосибирск, 630108, Россия  
E-mail: onkolog1@mail.ru

## **КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ СОСТОЯНИЯ ПОДВЗДОШНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ**

Исследовали реакции организма больных при раке тела матки (РТМ) на неоадьювантную лучевую терапию с параллельным изучением морфологических изменений регионарных лимфатических узлов (ЛУ). Было обнаружено, что токсические реакции у женщин без неоадьювантной терапии развиваются в 10,1 % случаев, после лучевой терапии – в 24 %. Применение неоадьювантной лучевой терапии у пациентов при РТМ вызывает уменьшение содержания гемоглобина и общего белка крови, увеличение концентрации общего билирубина, повышение скорости оседания эритроцитов. Структурная организация общих подвздошных ЛУ при РТМ у больных без неоадьювантной терапии характеризуется гипертрофией и гиперплазией лимфоидных фолликулов как с герминативными центрами, так и без них. Изменения ЛУ после неоадьювантной лучевой терапии заключаются в значительном уменьшении объемной плотности лимфоидных фолликулов (вплоть до полного исчезновения узелков), происходящих на фоне разрастания соединительной ткани во всех структурах.

*Ключевые слова:* рак тела матки, лучевая терапия, токсические реакции, лимфатические узлы, склероз.

Злокачественные новообразования – главная проблема современной медицины. Онкологические заболевания вместе с сердечно-сосудистой патологией являются основной причиной смертности в развитых странах. Рак тела матки (РТМ) – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований женской половой сферы, аденокарцинома составляет более 80 % всех злокачественных опухолей эндометрия.

Лучевая терапия используется при местнораспространенных формах РТМ с распространением опухоли на шейку матки, влагалище, параметральную клетчатку (27 % больных) в сочетании с суб- и декомпенсированной соматической патологией или при абсолютном противопоказании хирургического лечения. Новые возможности современной лучевой терапии направлены не только на излечение первичного очага и зон регионарного метастазирования, но и на разработку ее вариантов, способствующих в сочетании с гормональным и лекарственным воздействием профилактике отдален-

ных лимфогематогенных метастазов РЭ [1; 2]. На сегодняшний день неоадьювантная лучевая терапия у больных при РТМ считается стандартным методом лечения. Очень важно воздействовать на регионарные лимфатические узлы (ЛУ). Однако все способы неоадьювантной терапии приводят к общим и местным осложнениям и, как следствие, снижают эффективность проводимого лечения.

В связи с этим был проведен сравнительный анализ реакций организма на неоадьювантную лучевую терапию и морфологических изменений регионарных ЛУ у больных при РТМ.

### **Материалы и методы**

В отделении онкогинекологии Новосибирского областного онкологического диспансера в 2001–2009 гг. под наблюдением, обследованием и лечением находилось 144 больных с диагнозом «Рак тела матки I, II или III стадии». По классификации «TNM» все пациенты соответствовали T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>,

$T_2N_0M_0$  или  $T_3N_{x,0-1}M_0$ . В зависимости от метода неoadьювантной терапии все больные были разделены на две группы:

1 группа – 119 больных без неoadьювантной терапии;

2 группа – 25 пациентов после неoadьювантной лучевой терапии.

Комбинированное лечение с применением предоперационной дистанционной лучевой терапии проводили в статическом режиме на линейном ускорителе SL-75/5 (Англия, 1996 г.). Использовали два противоположащих фигурных поля размером  $15 \times 17$  или  $16 \times 18$  см, разовая доза составляла 2 г, суммарная доза – 30 г (15 дней по 2 г). Операцию расширенной экстирпации матки производили через 12–14 дней после окончания лучевой терапии [3; 4]. Все пациенты в полной мере получали симптоматическое лечение и коррекцию сопутствующих заболеваний.

В обеих группах исследовали реакции организма пациентов на различные способы проведения неoadьювантной лучевой терапии. Была определена частота гипертермии, лейкопении, тромбоцитопении, тошноты, диареи, гипертермии, рвоты и инфекционных осложнений у больных без неoadьювантной терапии и после лучевого лечения.

Кроме этого, были подвергнуты обработке показатели биохимического и клинического анализов крови. В качестве показателя нормы (контроля) использовали величины, полученные на 12 здоровых донорах.

Подвздошные ЛУ без метастазов, удаленные во время радикальной операции у больных при РТМ, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина не менее 24 часов, обезвоживали в градиенте этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Срезы толщиной 7–10 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизон и по Романовскому.

Для исследования структурной организации общих подвздошных лимфатических узлов и цитогаммы клеточных элементов в отдельных структурах данных органов применяли квадратную тестовую систему, совмещаемую на экране компьютера с изображением, полученным при помощи цифровой видеокамеры микроскопа. Для изучения показателей структуры ЛУ (с помощью объектива с увеличением  $\times 5$ ) конечная площадь тестового квадрата была рав-

на 10 000 мкм<sup>2</sup> (сторона квадрата 100 мкм) [5].

Статистическую обработку результатов проводили на прикладной статистической программе MS Excel (Microsoft, USA), определяли среднее арифметическое и ошибку среднего арифметического (стандартное отклонение). Различия между средними считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и обсуждение

Процент токсических реакций в группе пациентов без неoadьювантной терапии был равен 10,1 %, в данной группе все реакции были обусловлены гипертермией. При инфилтративном росте опухоли происходит повреждение окружающих тканей, в результате тромбоза или пережатия сосудов часть тканей вокруг опухоли и в самой опухоли некротизируется. Продукты распада поврежденных тканей являются антигенами, и при попадании их в кровеносное русло организм отвечает, в первую очередь, гипертермическими реакциями.

Гипертермия после лучевой терапии составляла 24 %, т. е. хирургических вмешательств с гипертермией больше в 2,4 раза, чем в группе без предоперационного противоопухолевого лечения. Лучевая терапия способствует массивному повреждению как тканей вокруг опухоли (лучевой ожог), так и клеток самой опухоли. При распаде некротизированных в результате облучения тканей и попадании их в организм развивается гипертермическая реакция на присутствие антигенов. Поэтому после лучевой терапии повышение температуры тела было зарегистрировано чаще, чем у пациентов без неoadьювантной терапии.

При изучении изменений биохимических показателей крови пациентов при раке тела матки и сравнении их с таковыми у здоровых доноров Сибирского региона были обнаружены достоверные отличия только двух параметров. После лучевой терапии концентрация общего белка плазмы крови была статистически достоверно меньше на 32 %, чем у здоровых доноров. Концентрация общего билирубина сыворотки крови у здоровых людей была меньше в 2,8 и 3 раза соответственно, чем у больных без неoadьювантной терапии и больных после облучения.

Количество эритроцитов в периферической крови у больных при РЭ после облучения было статистически достоверно ниже на 32,9 %, чем у здоровых доноров. У пациентов при РТМ без неоадьювантной терапии и после лучевого лечения была уменьшена концентрация гемоглобина на 24,8 и 21,7 % соответственно, по сравнению со здоровыми донорами. Скорость оседания эритроцитов у пациентов без неоадьювантной терапии и после облучения была выше в 2,8 и 3,4 раза соответственно.

В результате общей интоксикации организма у онкологических больных, возможные причины которого были рассмотрены выше (инфильтративный рост, тромбоз и пережатие сосудов, некрозы вокруг опухоли и ее центре), страдают функции печени, по-видимому, из-за этого в обеих группах пациентов при РЭ возрастает концентрация билирубина. Кроме того, повышению уровня билирубина может способствовать некроз мышечных тканей (распад миоглобина) матки и окружающих органов при инфильтрирующем росте опухоли и вовлечении их в воспалительный инфильтрат. Хроническая интоксикация из места воспалительного процесса также приводит к повышению скорости оседания эритроцитов и анемии.

После лучевой терапии к интоксикации, вызванной развитием злокачественной опухоли, присоединяется интоксикация,

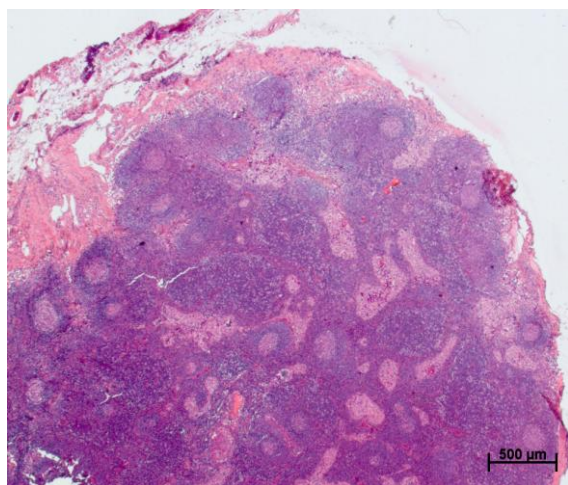


Рис. 1. Подвздошный лимфатический узел пациентки при раке эндометрия без неоадьювантной терапии. Большое число гипертрофированных лимфоидных фолликулов без центров размножения и с герминативными центрами, узелки расположены в несколько рядов. Окраска гематоксилином и эозином

обусловленная всасыванием продуктов распада поврежденных в результате лучевого воздействия тканей (нормальных и опухолевых). Это также сказывается на состоянии печеночных функций, вследствие чего происходит снижение общего белка плазмы крови, так как большинство белковых фракций крови синтезируется именно в печени.

Практически у всех больных при РЭ без неоадьювантной терапии подвздошные ЛУ без метастазов были гипертрофированы, в них присутствовало большое число крупных фолликулов как без герминативных центров, так и с центрами размножения. Гипертрофированные фолликулы могут располагаться в корковом веществе в несколько рядов. Такая гиперплазия и гипертрофия лимфоидных фолликулов происходит при стимуляции ЛУ антигенами. Эти изменения хорошо известны и описаны в литературе [6] (рис. 1).

Из осложнений в предоперационном периоде в данной группе была отмечена только гипертермия. Развитие гипертермических реакций, скорее всего, также обусловлено попаданием в организм токсинов и метаболитов из места опухолевой агрессии. Кроме того, интоксикация из места развития опухоли вызывает увеличение скорости оседания эритроцитов, возрастание концентрации билирубина и снижение гемоглобина в крови. Другими словами, при развитии гипертермии до операции у больных при РЭ без неоадьювантной терапии можно ожидать повышения скорости оседания эритроцитов, возрастания концентрации билирубина, уменьшения содержания гемоглобина в крови. На фоне этого при патоморфологическом исследовании подвздошных ЛУ вероятно диагностирование выраженной гипертрофии и гиперплазии лимфоидных фолликулов обоих типов.

В группе пациенток при РЭ после лучевой терапии в общих подвздошных ЛУ возросла объемная плотность капсулы и соединительнотканых прослоек в корковом и мозговом веществе. Величины значений этих показателей были больше в 2, 5,1 и 2,8 раза соответственно. Найденная склеротизация данных органов обусловлена, в первую очередь, указанным неоадьювантным способом лечения. Радиационное воздействие на ЛУ приводит к уменьшению объема лимфоидной ткани и замещению ее фиб-

розной. Функциональные изменения характеризуются потерей фильтрационной функции и снижением пропускной способности [7–9].

После облучения на срезе ЛУ, по сравнению с женщинами без предоперационного консервативного лечения, относительная площадь коркового плато была меньше на 45,6 % при одновременном возрастании объема паракортикальной зоны в 2,1 раза. Также сократились показатели относительной площади лимфоидных фолликулов как без центров размножения, так и с герминативными центрами. Следует отметить, что после облучения лимфоидные узелки без светлых центров отсутствовали в ЛУ у 45,4 % обследованных, тогда как у женщин без предоперационной терапии эти структуры были найдены во всех случаях. Величины значений показателей объемной плотности фолликулов без центров и с центрами размножения на срезе ЛУ после лучевой терапии были меньше в 5,8 раза, или на 72,5 %, относительно состояния узелков у больных без неoadъювантной терапии. Скорее всего, именно с опухолевой антигенной стимуляцией ЛУ связано снижение относительной плотности на срезе органов коркового плато, лимфоидных фолликулов без герминативных центров после облучения. Ионизирующая радиация приводит к супрессии митотической активности и дифференцировки клеток В-лимфоцитарной линии [10–12]. Чем митотически активнее клетки, тем более выражено супрессивное действие ионизирующей радиации [11] (рис. 2).

Из осложнений данного способа неoadъювантной терапии, так же как и у пациентов без предоперационного консервативного лечения, но значительно чаще, была отмечена только гипертермия. В данном случае развитие гипертермических реакций также обусловлено попаданием в организм токсинов и метаболитов из места роста злокачественной опухоли. Воздействие ионизирующей радиации приводит к некрозу и распаду части опухолевых структур, повреждению окружающих тканей. При подавлении функций ЛУ в результате лучевой терапии, о чем свидетельствуют склеротические процессы, чужеродные вещества из региона лимфосбора не задерживаются и не обезвреживаются в этих органах, а происходит диссеминация антигенов и токсинов по всему организму. В результате этого также

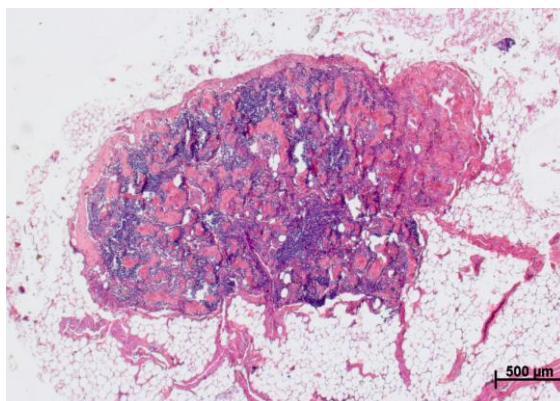


Рис. 2. Полное отсутствие лимфоидных фолликулов всех типов в подвздошном лимфатическом узле больной при раке тела матки после неoadъювантной лучевой терапии. Отложения фибрина и явления склероза во всех отделах органа. Окраска гематоксилином и эозином

происходит усиление и учащение гипертермических реакций у данной категории больных, увеличение скорости оседания эритроцитов, возрастание концентрации билирубина и снижение содержания гемоглобина в крови. После развития гипертермии в результате неoadъювантной лучевой терапии при РЭ в подвздошных ЛУ можно ожидать выраженных склеротических процессов с уменьшением численности лимфоидных фолликулов без центров размножения. Подобные изменения подвздошных ЛУ, по видимому, способствуют тому, что в группе после лучевой терапии хирургические вмешательства с осложнениями (несостоятельность швов) проходят чаще, чем в группе без предоперационного противоопухолевого лечения.

## Выводы

1. Частота и структура осложнений у больных при РТМ определяется проведением неoadъювантной терапии. Токсические реакции у женщин без неoadъювантной терапии развиваются в 10,1 % случаев, после лучевой терапии – в 24 %. У пациентов без неoadъювантной терапии и после проведения лучевого лечения регистрируется только гипертермия, но после облучения гипертермическая реакция была обнаружена в 2,4 раза чаще.

2. Применение неоадьювантной лучевой терапии у пациентов при РЭ вызывает уменьшение содержания гемоглобина и общего белка крови, увеличение концентрации общего билирубина, повышение скорости оседания эритроцитов.

3. Структурная организация общих подвздошных ЛУ при РТМ у больных без неоадьювантной терапии характеризуется гипертрофией и гиперплазией лимфоидных фолликулов как с герминативными центрами, так и без них. Изменения подвздошных ЛУ при РЭ после неоадьювантной лучевой терапии заключаются в значительном уменьшении объемной плотности лимфоидных фолликулов (вплоть до полного исчезновения узелков без центров размножения) и объема мозговых синусов, происходящих на фоне разрастания соединительной ткани во всех структурах, особенно в корковом веществе.

4. При гипертермии до операции у больных при РЭ без неоадьювантной терапии можно ожидать повышение скорости оседания эритроцитов, возрастание концентрации билирубина, уменьшение содержания гемоглобина в крови. На фоне этого при патоморфологическом исследовании подвздошных ЛУ вероятно диагностирование выраженной гипертрофии и гиперплазии лимфоидных фолликулов обоих типов. Вследствие развития гипертермии в результате неоадьювантной лучевой терапии при РЭ в подвздошных ЛУ можно ожидать выраженных склеротических процессов с уменьшением численности лимфоидных фолликулов без центров размножения.

### Список литературы

1. Крикунова Л. И., Киселева М. В., Шентерева Н. И., Салманова К. О. Сочетанная лучевая терапия рака матки в условиях средней мощности дозы // Рос. онкол. журн. 2003. № 5. С. 15–19.
2. Крикунова Л. И. Лучевая терапия рака матки // Рос. онкол. журн. 2004. № 5. С. 15–19.
3. Гранов А. М., Винокуров В. Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб.: Фолиант, 2002. 350 с.
4. Давыдов М. И., Кузнецова В. В., Нечушкина В. М. Лекции по онкогинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 425 с.
5. Майборodin И. В., Гаврилова В. В., Колмакова И. А. и др. Возрастные и половые особенности тканей десны в норме и при деструктивном хроническом периодонтите. // Стоматология. 2009. Т. 88, № 2. С. 29–33.
6. Колотова Н. М., Майборodin И. В., Фурсов С. А., Лушникова Е. Л., Зарубенков О. А., Майбородина В. И. Морфология параректальных лимфатических узлов при раке прямой кишки после проведения неоадьювантной терапии // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2010. Т. 149, № 2. С. 213–218.
7. Maschuw K., Kress R., Ramaswamy A. et al. Short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients leads to a reduction of the detectable number of lymph nodes in resection specimens // Langenbecks Arch. Surg. 2006. Vol. 391, № 4. P. 364–368.
8. Shvero J., Koren R., Marshak G., Sadvov R., Hadar T., Yaniv E., Konichezsky M., Feinmesser R., Gal R. Histological changes in the cervical lymph nodes after radiotherapy // Oncol. Rep. 2001. Vol. 8, № 4. P. 909–911.
9. Wijesuriya R. E., Deen K. I., Hewavisen-thi J. et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer down-stages the tumor but reduces lymph node harvest significantly // Surg. Today. 2005. Vol. 35, № 6. P. 442–445.
10. Шарецкий А. Н., Абрамова М. П., Замуляева И. А., Кулиш Ю. С. Сочетанный эффект ионизирующего излучения и бензола на некоторые показатели иммунореактивности в селезенке и лимфатических узлах // Радиационная биология и радиоэкология. 1997. Т. 37, № 3. С. 387–394.
11. Anderson R. E., Warner N. L. Ionizing radiation and the immune response // Adv. Immunol. 1976. Vol. 24. P. 215–335.
12. Chen D., Hoshi H., Tanaka K. et al. Effect of sublethal X-irradiation on follicular trapping of immune complexes in the mouse lymph node // Okajimas Folia Anat. Jpn. 1997. Vol. 74, № 5. P. 181–191.

**V. G. Sisakyan, S. E. Krasilnikov, A. V. Gerasimov, A. V. Tarkhov, E. V. Babayants,  
A. P. Kulidzhanyan, I. V. Majborodin**

**RELATIONSHIPS BETWEEN CLINICAL PICTURE  
AND ILIAC LYMPHATIC NODES MORPHOLOGY IN UTERINE CANCER**

Effects of the neoadjuvant radiation therapy on the organism's reaction and on morphological changes of the local lymphatic nodes in patient with uterine cancer have been studied. Toxic reactions without neoadjuvant therapy have developed in 10.1 %, compared to 24 % after radiation. Neoadjuvant radiation therapy in uterine cancer patients is associated with hemoglobin and serum protein decrease, along with elevation of total bilirubin level and ESR. The iliac lymph nodes structural organization in uterine cancer patients who have not underwent neoadjuvant therapy is characterized by hypertrophy and hyperplasia of lymphoid follicles, either with and without germ centers. The lymphatic nodes changes after the neoadjuvant therapy includes significant decrease in the bulk density of lymphoid follicles (to the point of complete disappearance of the nodules), against the background of connective tissue hyperplasia in all structures.

*Keywords:* uterine cancer, radiation therapy, toxic reactions, lymphatic nodes, sclerosis.