

# СТРОМАЛЬНО-СОСУДИСТЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИСХОДАХ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТЕЛА МАТКИ

*Зиновкин Д.А.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь*

**Реферат.** В исследовании определены изменения стромы и сосудов микроциркуляторного русла опухоли у пациенток с различными исходами эндометриоидной аденокарциномы.

**Ключевые слова:** эндометриоидная аденокарцинома, MELF-паттерн, площадь сосудов.

**Summary.** In this article were identified changes of the stroma and the vessels of the tumor microvasculature of patients with different outcomes of endometrioid adenocarcinoma.

**Keywords:** endometrioid adenocarcinoma, MELF-pattern, vessels area.

**Введение.** Рак эндометрия, или рак тела матки — одно из наиболее распространенных заболеваний женской половой сферы. В течение последних трех десятилетий во всех экономически развитых странах отмечен неуклонный рост данной патологии [1].

По данным Белорусского Канцер-регистра, в 2013 г. стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости раком тела матки в Республике Беларусь составлял 22,6/00000 женщин, при этом стандартизованный по возрасту показатель смертности составил 3,1/00000 женщин. Анализ заболеваемости указывает на повышение количества случаев данной патологии, начиная с 40 лет, при этом пик заболеваемости достигается к 60 годам [2].

Наиболее часто встречающимся гистологическим типом рака тела матки является эндометриоидная аденокарцинома (ЭА), которая составляет, по мнению разных авторов, 75–90% всех случаев рака тела матки [3, 5].

Стромально-сосудистые реакции при развитии данной опухоли мало изучены, и данные о них в отечественной и зарубежной литературе противоречивы [6].

**Цель** исследования — изучение стромального и сосудистого компонентов эндометриоидной аденокарциномы для оценки прогноза заболевания.

**Материалы и методы.** В исследовании использовались данные Белорусского канцер-регистра и архивный гистологический материал 60 пациенток с патогистологически верифицированным диагнозом ЭА I–III стадии (FIGO, 2009) [5, 6]. Пациентки были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли женщины, имевшие рецидивы либо умершие от ЭА в течении 5 лет после постановки диагноза (неблагоприятный исход). Во 2-ю группу вошли пациентки, не имевшие рецидивов в течении 5 лет после постановки диагноза (благоприятный исход). Средний возраст в группе с благоприятным исходом составил  $62,7 \pm 10,1$  года; с неблагоприятным —  $65,2 \pm 9,6$  года.

Для гистологического исследования готовились срезы толщиной 5–7 мкм, которые монтировали на обработанные L-полилизинном предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Иммуногистохимическую реакцию проводили на срезах, полученных с парафиновых блоков опухолей, фиксированных в формалине и прошедших обычную проводку с использованием высокотемпературных методов восстановления антигенной иммунореактивности (обработка в микроволновой печи). В исследовании применяли монокло-

нальные антитела к CD34 (Diagnostic Biosystems, США). Визуализацию результатов иммуногистохимической реакции и контрастирование гематоксилином производили с помощью системы Mouse UnoVue™ HRP/DAB Detection System (Diagnostic Biosystems, США).

Микропрепараты фотографировали с помощью микроскопа Nikon Eclipse 50i с цифровой фотокамерой DS-F1. Подсчет параметров производили с использованием пакета прикладных программ анализа изображения ImageJ. Измерение площади сосудов и микрососудистой плотности опухоли проводили в местах с наибольшим числом капилляров (hot spots).

Для сравнительного анализа показателей пациенток с различными исходами заболевания использовался U-критерий Манна–Уитни. Обработка данных производилась с использованием пакетов программ Statistica 8.0 [4].

**Результаты и их обсуждение.** Акроним «MELF» (microcystic, elongated, fragmented) был введен в 2003 г. Murray S.K. et al. для описания необычных изменений участков инвазии в миометрий ЭА тела матки, характеризующихся образованием микрокист, выстланных клетками с эозинофильной цитоплазмой, удлинённых железистых структур и кластеров единичных клеток [8]. Хотя считалось, что эта фибромиксоидная стромальная реакция изначально представляла собой дегенеративный процесс, ряд исследований показали, что MELF-паттерн может являться специфичной опухолевой реакцией стромы, подобно эпителиально-мезенхимальным взаимодействиям, наблюдаемым в других опухолях [7, 9]. Отличительные изменения желез, которые характеризуют MELF, часто связаны с фибромиксоидной стромальной реакцией.

Можно предположить, что данная стромальная реакция представляет собой «среду», которая усиливает распространение опухолевых клеток. Аналогичные изменения были описаны при плоскоклеточном раке вульвы, проявлявшиеся в выраженном фибромиксоидном ответе на агрессивное лечение. Ряд иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований опухолевых клеток в области MELF-паттерна инвазии ЭА выявил разобщение клеток и исчезновение экспрессии белка клеточной адгезии E-кадгерина. Вероятно, эти изменения являются определяющими к увеличению инвазивной способности ЭА и усилению метастатического потенциала [9].

В группе с неблагоприятным исходом MELF-паттерн наблюдался в 5 (16,7%) случаях. В группе с благоприятным исходом фибромиксоидные изменения характерные для MELF-паттерна отмечались в 17 (56,7%) случаях ЭА. При сравнении количества случаев наличия MELF-паттерна из групп с различным исходом заболевания была выявлена статистическая разница ( $p = 0,013$ ).

В группе пациенток с неблагоприятным исходом медиана количества сосудов в 1 мм<sup>2</sup> ткани ЭА составляла 139,1 (74,1÷174,6), в группе с благоприятным исходом определялась медиана, равная 95,5 (57,0÷171,0). При сравнении данных показателей в группах с благоприятным и неблагоприятным исходами определялась статистически значимая разница ( $p < 0,001$ ).

Медиана площади сосудов в 1 мм<sup>2</sup> ткани опухоли в 1-й группе составляла 4904,1 (4400,1÷6245,1) мкм<sup>2</sup>/мм<sup>2</sup>. Медиана данного показателя во 2-й группе составила 2818,9 (1348,2÷5449,8) мкм<sup>2</sup>/мм<sup>2</sup>. При сравнении данных показателей в группах с благоприятным и неблагоприятным исходами определялась статистически значимая разница ( $p < 0,001$ ).

Следует отметить, что сосуды в участках «hot spot» имели неровные просветы и нарушения строения эндотелия, которые проявлялись неравномерной экспрессией CD34.

**Заключение.** На основе полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. MELF-паттерн, являясь проявлением эпителиально-мезенхимального взаимодействия ЭА и организма пациентки, может быть использован как один из патоморфологических предикторов развития рецидивов данной опухоли.

2. Определение количества сосудов и их площади в 1 мм<sup>2</sup> ткани опухоли может быть использовано в качестве прогностических признаков неблагоприятного течения ЭА тела матки.

#### Литература

1. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. — М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2006. — С. 501–520.

2. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / ГУ «Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им Н.Н. Александрова»; редкол.: О.Г. Суконко [и др.]. — Минск: Проф. изд., 2012. — С. 278–295.

3. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин; под ред. О.Г. Суконко. — Минск, 2014. — С. 147–152.

4. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica / О.Ю.Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 512 с.

5. Damjanov, I. Cancer grading manual / I. Damjanov, F. Fan; ed. I. Damjanov. — New York: Springer, 2013. — P. 121–122.

6. Endometrial carcinoma / G.S. Silverberg [et al.] // World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs / A. Fattaneh [et al.].— Lyon, 2000. — P. 221–230.

7. Quantifying the risk of recurrence and death in stage III (FIGO 2009) endometrial cancer / S.A. Milgrom [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2014. — Vol. 134, № 2. — P. 297–301.

8. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance / S.K. Murray [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2003. — Vol. 22, № 4. — P. 324–333.

9. Zaino, R.J. Unusual patterns of endometrial carcinoma including MELF and its relation to epithelial mesenchymal transition / R.J. Zaino [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2014. — Vol. 33, № 4. — P. 357–364.