

УДК 613.146—006.6

Г. А. АРЗУМАНЯН, Т. Д. МАХМУРЯН, А. Г. ХАНГЕЛЬДЯН,
С. С. ШАХНАЗАРЯН

ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ РАЗНОЙ ГИСТОСТРУКТУРЫ И ЗРЕЛОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОЗЫ ДИСТАНЦИОННОЙ ГАММА-ТЕРАПИИ

У 195 женщин, страдающих раком шейки матки III стадии разной гистологической структуры и зрелости, в динамике изучались клинико-цитологические показатели в зависимости от доз дистанционной гамма-терапии. Исследования показали зависимость регресса опухоли от величины доз облучения и гистологического строения опухоли.

В гинекологической клинике цитодиагностика получила особенно большое признание [1, 2, 4, 8, 11]. В основу цитологической диагностики положено изучение морфологических изменений клеток и ядер, предшествующих деструктивному росту перед погружением в строму. Каким-либо специфических цитологических признаков, патогномоничных для клеток раковой опухоли, не выявлено. Поэтому рак цитологическим исследованием диагностируется при наличии в цитограммах целого ряда морфологических отклонений как в структуре клеток и ядер, так и в строении клеточных комплексов. Цитологическое исследование также позволяет определить разновидность и степень дифференциации раковой опухоли шейки матки. Не менее ценным в клинической цитологии является возможность использования этого метода для оценки чувствительности раковых клеток к лучевой терапии, осуществляемой в комплексе с клиническим обследованием.

Целью настоящей работы явилось изучение действия дистанционной гамма-терапии на рак шейки матки в зависимости от величины применяемых доз. В связи с этим 195 женщин, страдающих раком шейки матки III стадии, были подвергнуты динамическому клинико-цитологическому обследованию. При гистологическом исследовании у 186 женщин была установлена плоскоклеточная форма рака: плоскоклеточный рак малой зрелости был выявлен в 62 случаях, средней зрелости — в 105 и зрелая форма — в 19 случаях; у 9 больных обнаружен железистый рак. Цитологическое заключение в 192 случаях совпало с гистологическим (98,5%), в трех случаях злокачественная природа опухоли не была установлена по причине неприцельного забора материала.

Для обследования была подобрана сравнительно однородная группа больных с параметральным распространением опухоли, большая часть больных находилась в возрасте от 45 до 60 лет. Забор материала

и цитологические исследования больным производились в строго определенные сроки.

Первым гинекологическим исследованием (бимануальное, осмотр зеркалами и ректо-вагинальное исследование) определялось состояние больной перед началом лечения. Первая цитограмма служила основным критерием для суждения о степени лучевого воздействия на элементы опухоли при сравнении с последующими цитограммами. Выявленные изменения в цитограмме сопоставлялись с клиническими данными и величиной дозы облучения.

Дистанционную гамма-терапию мы проводили на аппаратах ГУТ-Go-60-1200 и РОКУС (статическим и подвижным способами).

Условия облучения на аппарате ГУТ-Go-60-1200: РИК (расстояние—источник—кожа) — 65 см с четырех полей: 2 подвздошных и 2 ягодичных размером 6×14 см. Ежедневно облучались 2 поля разовыми дозами — в точке А—95, в точке В—102 рад.

Условия облучения на аппарате РОКУС статическим способом: РИК — 75 см, РИО (расстояние—источник—очаг) — 85 см с четырех полей размером 6×14 см, ежедневно 2 поля разовой дозой на точку А—96, на точку В—100 рад.

Условия облучения на аппарате РОКУС подвижным способом: РИК — 66—69 см, РИО — 75 см, поля размером 6×18 см, поглощенные дозы в точке А—168, в точке В—200 рад. Лечение осуществлялось двухосевым маятниковым качанием амплитудой $\pm 90^\circ$, расстояние между осями 10 см, п—4 качания.

С целью уменьшения лучевой нагрузки на здоровые ткани предпочтение отдавалось узким полям. Поля облучения располагались на расстоянии 2—3 см от средней линии тела; лучи направлялись прямолинейно к параметрию. Суммарные поглощенные дозы от облучения на аппаратах ГУТ-Go-60-1200 и РОКУС (статическим путем) достигали в точке А—2500, в точке В—3000 рад; при облучении на аппарате РОКУС подвижным способом они составляли соответственно 3500 и 4000 рад.

Однако эти дозы при раке шейки матки III стадии не всегда были достаточны. Рак шейки матки III стадии характеризуется вовлечением в процесс большого количества тканей и частым метастазированием в тазовые лимфатические узлы. Для эффективного воздействия на такой распространенный процесс необходимо применение значительно больших доз лучистой энергии (при дистанционном облучении) порядка 5000 рад в точке В. Добиться таких доз облучения нам удавалось при проведении лучевой терапии расщепленным курсом [6]. Исходя из этого, часть наших больных, страдающих раком шейки матки III стадии, лучевую терапию получали расщепленным курсом.

Цитологическое исследование соскобов производилось перед дистанционной гамма-терапией и затем в процессе дистанционного облучения. Всего произведено 441 исследование. Анализ цитологических данных производили в зависимости от доз облучения, методики лечения и гистоструктуры опухоли.

При дистанционной гамма-терапии в дозе 500—1000 рад в 22 случаях плоскоклеточного рака незрелой формы мелкоклеточного варианта изменения со стороны клеток нормального и атипического эпителия были выражены слабо. На фоне элементов крови и воспалительного ин-

фильтрата, разрушенных сегментоядерных нейтрофилов и бактериальной флоры отмечалось большое количество одиночных экземпляров, групп и комплексов раковых клеток без выраженных признаков дегенерации. Констатировалась незначительная вакуолизация цитоплазмы и ядер, а также некоторое огрубение структуры хроматина и появление ахроматических участков.

Клиническая картина после указанных доз дистанционной гамма-терапии оставалась почти той же, как и до лечения; уменьшалась лишь кровоточивость опухоли. Эти наши наблюдения совпадают с данными ряда авторов [3, 5, 7], свидетельствующими об очень незначительных изменениях морфологии клеточных элементов под влиянием указанных доз лучевой терапии.

Более выраженные морфологические нарушения отмечались в клетках многослойного плоского и атипического эпителия по мере увеличения доз гамма-терапии при положительном их воздействии на опухоль.

При дистанционной гамма-терапии дозой 1250—1750 рад в препаратах увеличивалось количество нейтрофилов, однако преобладающими элементами фона оставались эритроциты; отмечалось группирование нейтрофилов вокруг раковых клеток. Выявленные нами изменения фона цитологических препаратов вполне согласуются с гистологическими исследованиями Е. В. Пискаревой [9], К. Гроссе и Б. Стара [10], по данным которых под влиянием ионизирующих лучей происходит увеличение числа лейкоцитарных элементов в самой строме бластоматозной ткани. Поверхностные клетки многослойного эпителия резко укрупнились, цитоплазма их становилась неоднородной. Ядра одних клеток были пикнотичными, в других имелись ахроматические участки, третьи находились в состоянии лизиса.

У 40 больных по мере увеличения доз дистанционной гамма-терапии (2000—25000 рад) отмечалось уменьшение количества атипических клеток. Фон препаратов составляли неизмененные нейтрофилы, часто собранные в шары или сгруппированные вокруг раковых клеток. Элементов фиброзно-грануляционной ткани становилось значительно больше, эритроцитов — меньше. Поверхностные клетки многослойного эпителия и ядра сильно увеличивались, иногда до гигантских размеров. Однако ядерно-цитоплазменное соотношение оставалось почти в пределах нормы. В цитоплазме отмечались вакуолизация и слоистость, в ядрах — пикноз, рексис. Клетки более глубоких слоев меньше увеличивались в размерах, относительно реже выражались признаки дегенеративных изменений. Особенно увеличивались размеры клеток атипического эпителия. Они были большей частью неправильной, округлой или овальной формы. Цитоплазма и ядра сильно вакуолизировались, вследствие чего клетки выглядели как бы кружевными. Во многих из них отмечались признаки кариолизиса, а иногда и плазмолизиса. Часто встречались многоядерные клетки.

Описанная цитологическая картина наблюдалась при хорошем клиническом эффекте, при благоприятном воздействии лучистой энергии

на злокачественный процесс. В этих случаях опухоль заметно уменьшалась.

От применения дистанционной гамма-терапии дозой 3500—4000 рад в точке В из 14 больных с эндо-экзофитной формой рака шейки матки полную инволюцию опухоли мы наблюдали у 1, частичное уменьшение опухоли — у 9, прекращение болей и кровотечения — у 4. В цитограммах этих больных увеличивалось количество разрушающихся клеток. Полученные данные свидетельствуют о возможности получения полной резорбции рака шейки матки и параметральных инфильтратов применением одной дистанционной гамма-терапии.

У больных при отсутствии признаков улучшения в местном процессе [3] и у больных с прогрессирующим процессом [3] клеточный состав сохранял исходное состояние.

Почти аналогичные цитограммы во время лучевого лечения мы имели при крупноклеточном варианте плоскоклеточного низкодифференцированного рака (29 случаев) с той лишь разницей, что клетки атипического эпителия при этой разновидности рака реагировали на лучевое воздействие еще и резко выраженной вариабельностью размеров и форм клеток. Уже при дистанционной гамма-терапии дозой 750—1000 рад в точке В отмечались резко увеличенные, полиморфные, доходящие до гигантских размеров и причудливо уродливых форм клетки с указанными выше признаками дегенерации цитоплазмы и ядер. Полное исчезновение опухолевых элементов наблюдалось лишь при дозах 3500—4000 рад в точке В.

При дистанционной гамма-терапии дозой 500—750 рад в точке В цитологическая картина соскобов при плоскоклеточном раке средней зрелости ничем не отличалась от таковой перед началом лечения. Более или менее выраженные изменения цитограммы отмечались после воздействия дистанционным облучением терапевтической дозой в 1500 рад в точке В.

При дозе 2000—2125 рад в точке В фон препаратов составляли в основном неизмененные нейтрофилы, часто в виде шаров, сгруппированные вокруг раковых клеток. Последние были большей частью увеличены в размерах и несли признаки выраженной дегенерации. При дозах 3000—3500 рад в точке В отмечалось резкое уменьшение раковых клеток, а в единичных случаях полное их отсутствие.

Сравнительно с низкодифференцированной формой плоскоклеточного рака дегенеративные изменения клеточных элементов рака средней зрелости наблюдались после воздействия больших доз лучевой терапии, причем в первую очередь они констатировались в цитоплазме клеток.

При дистанционной гамма-терапии плоскоклеточного рака зрелой формы дегенеративные изменения клеточных элементов многослойного эпителия и раковых клеток сводились в основном к описанным выше и включали увеличение размеров клеток и ядер, слоистость, вакуолизацию цитоплазмы, компактное или глыбчатое строение хроматина, наличие ахроматических участков, кариорексиса, кариопикноза, кариолизиса

са. Однако эти изменения отмечались при сравнительно больших дозах лучевой терапии, чем в наблюдениях плоскоклеточного рака средней и малой зрелости. Причем так же, как при раке средней зрелости, на первое место выступали изменения размеров клеток, а затем дегенеративные явления цитоплазмы.

В цитологических препаратах соскоба как до, так и в течение лечения в разные сроки отмечалось большое количество ороговевающих нормальных и раковоперерожденных клеток, которые под влиянием лучевого воздействия сильно набухали. Ороговевающие клетки быстро теряли пикнотические ядра, превращались в силуэты клеток, инфильтрированных нейтрофилами.

Фон препаратов до лучевой терапии составляли в основном эритроциты, количество которых по мере увеличения терапевтической дозы уменьшалось, нарастало количество нейтрофилов. При дозе 2000—2500 рад дистанционной гамма-терапии нейтрофилы становились преобладающими элементами фона цитограмм.

В случаях благоприятного эффекта после завершения лучевой терапии количество лейкоцитов опять уменьшалось, и преобладали элементы грануляционной, фиброзной ткани и пласты плоскоэпителиальных клеток нормальной морфологии, свидетельствующие о замещении опухолевой ткани рубцовой и эпителиальной. В наших наблюдениях наиболее быстрое исчезновение атипических клеток при раке этой дифференциации имело место после облучения дозами 3000—4000 рад.

Итак, результаты наших исследований позволяют заключить, что при зрелой форме плоскоклеточного рака можно наблюдать положительный эффект от лучевого лечения. Но для разрушения плоскоклеточного рака зрелой формы необходимо воздействие сравнительно больших доз лучистой энергии. При этом разрушение раковых клеток этой дифференциации идет через их набухание с последующим рексисом и лизисом ядер, тогда как при средней и низкой степени зрелости — путем жировой дистрофии с последующим лизисом цитоплазмы и ядра. По-видимому, это обуславливается накоплением кератина в высокодифференцированных клетках рака высокой зрелости (ороговевшего и ороговевающего), не подвергающихся жировой дистрофии.

Среди 38 больных плоскоклеточным раком шейки матки с неудовлетворительной реакцией на облучение даже после облучения полной терапевтической дозой у 36 наблюдалось большое количество групп и комплексов раковых клеток без признаков дегенерации. Лишь единичные экземпляры увеличивались в размерах, и наблюдались вакуолизация цитоплазмы, кариорексис и кариолизис. Такая цитограмма свидетельствовала о плохом эффекте лечения и нечувствительности опухоли к лучевому воздействию.

Клинически отмечалось незначительное уменьшение опухоли и инфильтратов в параметрии, несколько улучшалось общее состояние и уменьшалось отделяемое из половых путей.

У 3 больных плоскоклеточным раком шейки матки с явно выраженным неудовлетворительным клиническим исходом лечения в препаратах не было обнаружено опухолевых клеток. Причиной явилось развитие у этих больных лучевого эпителиита на шейке матки с образованием гнойно-некротической пленки, прикрывшей собой поверхность ракового поражения. Препараты этих больных содержали детрит, разрушенные нейтрофилы, нити фибрина, бактериальную флору, на основании чего было дано заключение об отсутствии опухолевых элементов. Исчезновение опухолевых клеток в мазках нельзя было расценивать как благоприятный признак, указывающий на хороший эффект лечения, особенно после сопоставления с клинической картиной заболевания.

В отношении аденокарциномы, леченной раздельно дистанционной гамма-терапией, наблюдениями мы не располагаем.

Таким образом, наши исследования показали, что дегенеративные процессы в опухолевых клетках и разрушение последних прямо пропорционально увеличению доз лучистой энергии, что особенно демонстративно проявляется при проведении лучевой терапии расщепленным курсом. По мере увеличения доз лучистой энергии клеточный состав соскоба раковой опухоли претерпевает определенные изменения: уменьшается число атипических клеток и усиливаются процессы их разрушения. Факторами, влияющими на чувствительность рака шейки матки к лучевому воздействию, являются распространение опухоли и гистологическое ее строение. При низкодифференцированных раках бластоматозные элементы разрушаются и исчезают быстрее, при высокодифференцированных — медленнее, оставаясь иногда неизменными до конца лечения.

Армянский институт рентгенологии
и онкологии

Поступила 30/VIII 1976 г.

Գ. Ա. ԱՐՋՈՒՄԱՆՅԱՆ, Տ. Դ. ՄԱԽՄՈՒՐՅԱՆ,
Ա. Գ. ԽԱՆԳԵԼԴՅԱՆ, Ս. Ս. ՇԱՀՆՍՋԱՐՅԱՆ

ԱՐԳԱՆԴԻ ՎՋԻԿԻ ՏԱՐԲԵՐ ՀԻՍՏՈՍՏՐՈՒԿՏՈՒՐԱՅԻ
ԵՎ ՀԱՍՈՒՆՈՒԹՅԱՆ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԿԼԻՆԻԿԱՑԻՏՈԼՈԳԻԱԿԱՆ
ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԴԻՆԱՄԻԿԱՆ, ԿԱԽՎԱԾ ԴԻՍՍԱՆՑԻՈՆ
ԳԱՄՄԱ-ԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ԴՈՋԱՅԻՑ

Ա մ փ ն փ ու մ

Միայն դիտանցիոն դամա-թերապիայով արգանդի վզիկի քաղցկեղի արդյունավետ բուժումը պարզաբանելու համար 2195 հիվանդների մոտ կատարվել է կլինիկա-բջջաբանական քննություն: Հիվանդները ունեցել են արգանդի վզիկի 3-րդ քաղցկեղ: Քննությունը կատարվել է մինչև բուժումը, բուժման ընթացքում և հետո: Կլինիկա-բջջաբանական փոփոխությունների դինամիկան ուսումնասիրվել է կախված ճառագայթման դոզայից, քաղցկե-

դային ուռուցքի հյուսվածաբանական կառուցվածքից և հասունացման աստիճանից:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ տափակ էպիթելային քաղցկեղի ոչ հասուն ձևերի դեպքում դոզայի ավելացումից լավ էֆեկտի ժամանակ նկատվում է քաղցկեղային բջիջների քանակի քչացում, հազվագյուտ դեպքերում լրիվ անհետացում: Կլինիկական էֆեկտի բացակայության դեպքում բջջային կազմը կամ քիչ է փոխվում, կամ պահպանվում է սկզբնական վիճակը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Альтгаузен А. Л. Вопросы цитологической диагностики рака. Киев, 1952.
2. Арзуманян Г. А., Махмуриян Т. Д., Даян-Барсебян О. А. Материалы V республиканской конференции онкологов. Кишинев, 1970, стр. 129.
3. Дмитриева Т. И. Вопросы онкологии, 1958, 6, стр. 712.
4. Железнов Б. И. Акушерство и гинекология, 1956, 1, стр. 43.
5. Карманова-Грошева Л. М. Вопросы онкологии, 1967, 13, стр. 95.
6. Махмуриян Т. Д. Автореферат докт. дисс. Ереван, 1973.
7. Сариджалинская Е. К. Автореферат канд. дисс. Тбилиси, 1967.
8. Петрова А. С., Казанова Л. И., Саламатина Т. П. Материалы V республиканской конференции онкологов. Кишинев, 1970, стр. 145.
9. Пискарева Е. В. Автореферат канд. дисс. Харьков, 1954.
10. Гроссе К., Стара Б. Вопросы онкологии. Прага, 1958, 5, стр. 589.
11. Papanicolaou G. Am. J. Anatomy, 1933, 52, 3, стр. 519.