

Некоторые особенности расположения микрометастазов в подвздошных лимфатических узлах при раке шейки матки

Е.В. БАБАЯНЦ¹, С.Э. КРАСИЛЬНИКОВ¹, А.П. КУЛИДЖАНЫАН¹, А.Е. КОЗЯКОВ¹, И.В. МАЙБОРОДИН²

Новосибирский государственный медицинский университет, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, 630091, Российская Федерация¹

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, пр. Ак. Лаврентьева, д. 8, Новосибирск, 630090, Российская Федерация²

Цель исследования Изучить особенности строения лимфатических узлов, удаленных у больных при раке шейки матки без метастазов.

Материал и методы Методом световой микроскопии изучали подвздошные лимфатические узлы без метастазов, удаленные у пациенток при раке шейки матки во время экстирпации матки по Вертгейму или радикальной трахелэктомии.

Результаты и их обсуждение У одной больной из 56 обследованных в 2 подвздошных лимфатических узлах были обнаружены небольшие овальные или эллиптические микрометастазы высокодифференцированной аденокарциномы площадью до 105 мкм². Структуры опухоли присутствовали только на 3-4 серийных срезах органов, сделанных через 50 мкм подряд, и никогда не были расположены в плоскости лимфатического узла максимальной площади, которая обычно повергается изучению врачами-патоморфологами при установлении или уточнении клинического диагноза. Эти метастазы были расположены в поверхностных отделах коркового плато, практически на границе с краевым синусом или капсулой органа. В обоих органах с найденными микрометастазами были отмечены явления паракортикальной и фолликулярной гиперплазии, которая характерна для узлов без метастазов, но не для органов на ранних стадиях развития метастазов, то есть по косвенным признакам невозможно судить о наличии или отсутствии небольших структур опухоли в лимфатических узлах.

Выводы Для обнаружения микрометастазов в лимфатических узлах необходимо изготавливать со всего органа серийные срезы с промежутком не более 100 мкм. Кроме того, в лимфатических узлах с микрометастазами злокачественной опухоли имеются явления паракортикальной и фолликулярной гиперплазии, характерной для узлов без метастазов, что может свидетельствовать об антигенной стимуляции данных органов, активации их защитных функций, направленных на борьбу как с самой опухолью, так и с ее метастазами.

Ключевые слова Рак шейки матки, микрометастазы в лимфатических узлах, патоморфологическая диагностика микрометастазов, активация лимфатических узлов

Some Features of the Micrometastasis Arrangement in Ileal Lymph Nodes at the Cancer of Cervix Uteri

E.V. BABAYANTS¹, S.E. KRASILNIKOV¹, A.P. KULIDZHANYAN¹, A.E. KOZJAKOV¹, I.V. MAIBORODIN²

Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi Ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation¹

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, 8 Akademika Lavrent'eva Ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation²

The purpose of the study To study structure features of the lymph nodes removed from patients at a cervical cancer without metastasises.

Materials and methods The ileal lymph nodes without metastasises removed from patients at cervical cancer in the time of a Wertheim hysterectomy or a radical trachelectomy were studied by method of a light microscopy.

Results and their discussion Small oval or elliptic micrometastases of a high-differentiated adenocarcinoma up to 105 μm² in 2 ileal lymph nodes from one patient from 56 surveyed were found. Tumoral structures were present only in 3-4 serial organ cuts made through 50 μm in a row, and metastasises were never located in the plane of the maximal area of a lymph nodes which are usually studied by pathomorphologists during establishment or specification of the clinical diagnosis. These metastasises were located in the surface departments of a cortical plateau, practically on border with a subcapsular sine or a nodular capsule. In both organs with the found micrometastases the phenomenon of a paracortical and follicular hyperplasia were noted. That is characteristic for nodes without metastasises, but not for organs at early stages of development of metastasises, thus on indirect signs it is impossible to judge existence or absence of small tumoral structures in lymph nodes.

Conclusion For detection of micrometastases in lymph nodes it is necessary from all organ to make serial cuts with an interval no more than 100 microns. Besides, the lymph nodes with micrometastases of a malignant tumor have a paracortical and follicular hyperplasia, the reference for nodes without metastasises that can testify to antigenic stimulation of these organs, activation of their protective functions directed against as well as the tumor and its metastasises.

© З.А. Артамонова, Е.В. Намоконов, П.П. Терешков, В.И. Обыденко. Роль некоторых показателей иммунной системы в прогнозировании развития острой мезентериальной ишемии в эксперименте. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2015; 8: 3: 291-295. DOI: 10.18499/2070-478X-2015-8-3-291-295

Key words *Cervical cancer, lymph node micrometastases, pathomorphologic diagnostics of micrometastases, activation of lymph nodes*

Исследование сущности патоморфологических преобразований в регионарных к опухоли лимфатических узлах и коллекторах позволяет оптимально подойти к назначению послеоперационного лечения и проблеме профилактики осложнений у онкологических больных.

Появление микрометастазов не всегда завершается развитием полноценного метастаза. Некоторые авторы рекомендуют искать первые раковые клетки в краевом синусе [1, 8], другие же [6] находили микрометастазы в различных отделах узлов: преимущественно в краевом и корковом синусах, в мозговых синусах и одновременно в периферических и центральных участках органов, только на уровне приносящих сосудов, одновременно в синусах и приносящих сосудах.

Изучение наличия метастазов в лимфатических узлах может играть важную роль в прогнозе заболевания, клиническом выздоровлении и развитии рецидивов. В литературе отсутствуют данные о частоте обнаружения метастазов, видимых только на уровне световой микроскопии, говоря другими словами – микрометастазов, у больных при раке шейки матки (РШМ) начальных стадий. Между тем, при внимательном изучении серийных срезов лимфатических узлов, очень мелкие опухолевые структуры могут быть найдены в данных органах, которые по результатам патоморфологического исследования являются «не пораженными метастазами».

Цель исследования - изучить особенности строения лимфатических узлов, удаленных у больных при раке шейки матки без метастазов.

Материалы и методы

Исследования проведены на архивном материале, находящемся на хранении в патологоанатомическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области "Новосибирский областной онкологический диспансер".

Изучены подвздошные лимфатические узлы, удаленные во время экстирпации матки по Вертгейму или радикальной трахелэктомии у 56 пациентов при РШМ. По классификации TNM больных со стадий заболевания T1aN0M0 было 14, с T1bN0M0 – 32, с T2aN0M0 – 10 человек. Лимфатических узлов от каждого пациента было исследовано от 1 до 12. Средний возраст всех обследованных больных при РШМ составлял 32±5,43 года (в промежутке от 21 до 45 лет).

Из остатков биоптатов подвздошных лимфатических узлов, заключенных в парафин, через каждые 50 мкм были изготовлены серийные срезы толщиной 5-7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и изучали на световом микроскопе при увеличении до 600 раз.

Результаты и их обсуждение

У одной больной в 2 подвздошных лимфатических узлах были обнаружены небольшие овальные или эллиптические микрометастазы высокодифференцированной аденокарциномы площадью до 105 мкм² (рис. 1). Структуры опухоли присутствовали только на 3-4 серийных срезах органов, сделанных через 50 мкм подряд, и никогда не были расположены в плоскости лимфатического узла максимальной площади, которая обычно подвергается изучению врачами-патоморфологами при установлении или уточнении клинического диагноза.

Характеристика пациента: 25 лет, рост 163 см, вес 63 кг, в анамнезе 1 роды, длительная эрозия шейки и хронические инфекции мочевых путей. Плоскоклеточный неороговевающий РШМ, эндофитно-язвенная опухоль 4×3×2 см с очагами некрозов, глубина инвазии 6 мм, T1bN0M0. После неоадьювантной химиотерапии блеомицином и винкристином выполнена радикальная экстирпация матки по Вертгейму с правыми придатками и транспозицией левого яичника, в параметрии и придатках матки патологические изменения не найдены. Ближайший и отдаленный послеоперационные периоды протекали без осложнений, рецидивы и метастазы опухоли в течение 1 года после операции обнаружены не были.

То есть, если в лимфатическом узле присутствует небольшой метастаз (микрометастаз) значительно выше или ниже плоскости гистологического среза, сделанного через наибольшие размеры органа, то такие структуры не будут найдены при рутинном патоморфологическом исследовании. Соответственно, не будет назначено адекватное послеоперационное лечение, направленное на уничтожение возможных метастазов в других лимфатических узлах.

Обнаруженные метастазы, несмотря на диагноз плоскоклеточного неороговевающего рака, по структуре больше были сходны с аденокарциномой, и были расположены в поверхностных отделах коркового пласта, практически на границе с краевым синусом или капсулой органа. Скорее всего, именно в этом отделе лимфатического узла, на входе в промежуточный синус, остановились группы клеток аденокарциномы, давшие начало росту опухолевых структур. Это наблюдение противоречит рекомендациям искать первые раковые клетки в краевом синусе [1, 8], но совпадает с результатами В.Э. Шуркус с соавт. [6], которые находили микрометастазы преимущественно в краевом и корковом синусах. Необходимо обратить внимание, что наше исследование сделано на очень небольшом объеме материала и не может служить основанием для заключения о точной локализации места возникновения метастазов в лимфатических узлах.

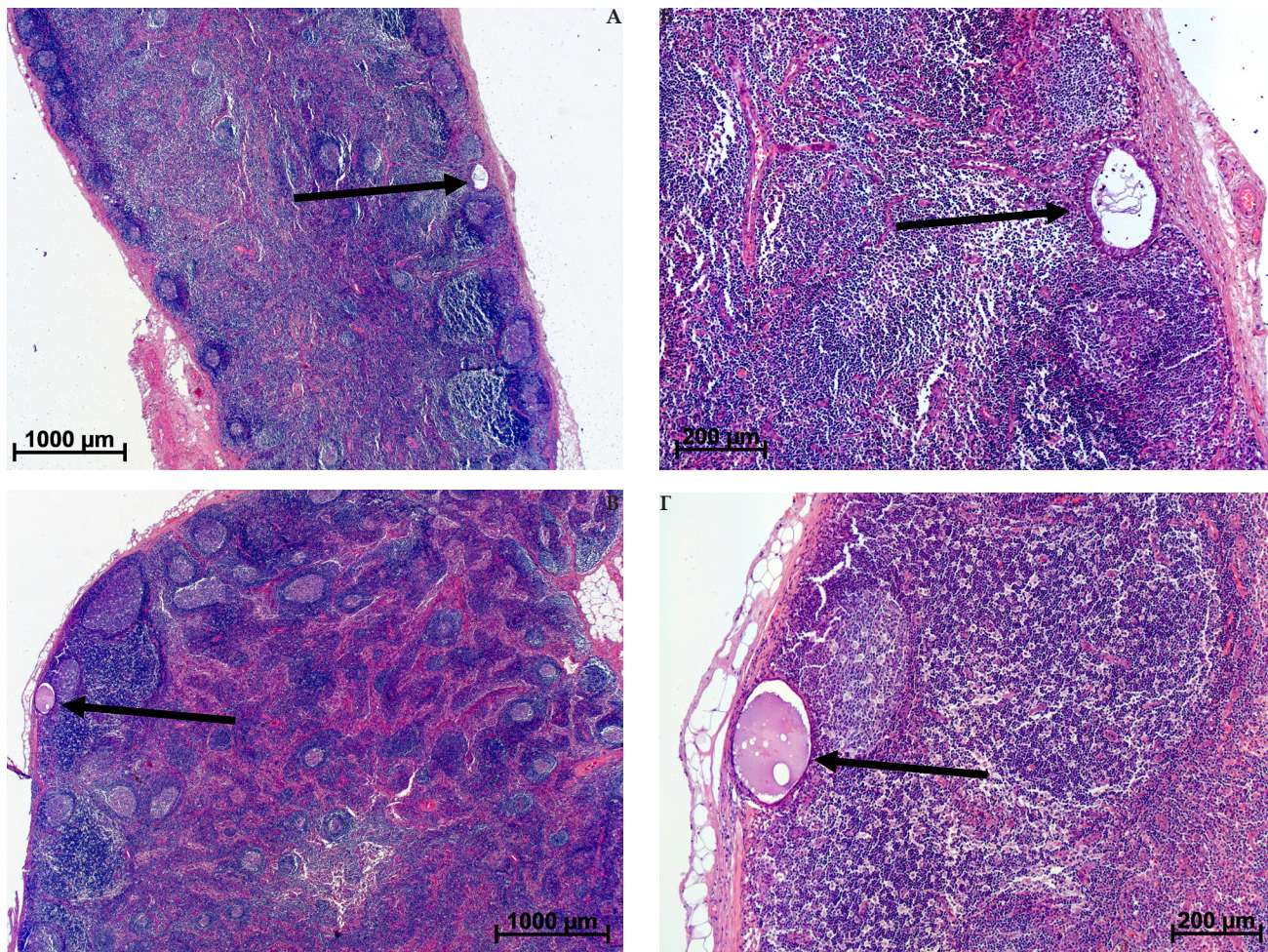


Рис. 1 / Fig 1. Микрометастазы (стрелки) в подвздошных лимфатических узлах больной при высокодифференцированной аденокарциноме шейки матки. Опухолевые структуры в виде кистоподобных образований выстланы эпителиоподобными клетками и расположены на границе коркового вещества и капсулы узлов в месте входа соединительнотканых трабекул, возможно, в начале промежуточных синусов. Наибольший размер метастазов не превышает 250 мкм. В самих лимфатических узлах расширено корковое вещество за счет гипертрофии паракортеса и увеличения численности и размеров лимфоидных узелков с герминативными центрами, которые расположены в органах в несколько рядов. Окраска гематоксилином и эозином. а, в – общий вид лимфатических узлов. б, г – участки органов с микрометастазами на большем увеличении. Micrometastases (arrow) in the iliac lymph nodes of the patient with highly differentiated adencarcinoma the cervix. Tumor patterns in the form of testopodobnyimi formations lined epitheliopodobnyie cells and are located on the border of the cortex and the capsule of the node at the entrance of connective tissue trabeculae, perhaps early intermediate sinuses. The maximum size of metastases less than 250 microns. In the lymph nodes are enlarged cortex at the expense of hypertrophy of paracortex and increase in the number and size of lymphoid nodules with germinal centers, which are located in organs in several rows. Stained with hematoxylin and eosin. а, в – General view of the lymph nodes. б, г – parts of the body with micrometastases at higher magnification.

Следует еще раз отметить, что появление небольших групп клеток опухоли и микрометастазов не всегда завершается развитием полноценного метастаза, так как такие объекты в лимфатических узлах могут быть уничтожены макрофагами и другими иммунокомпетентными клетками. В обоих органах с найденными микрометастазами были отмечены явления паракортикальной и фолликулярной гиперплазии (рис. 1), о которой сообщают другие исследователи [2-5, 9] и которая характерна для узлов без метастазов [2, 4, 5, 9], но не для органов на ранних стадиях развития метастазов [4, 5, 9]. То есть по косвенным признакам невозможно судить о наличии или отсутствии небольших структур опухоли в лимфатических узлах.

Прогностическое значение паракортикальной гиперплазии ни у кого не вызывает сомнения. Большинство авторов оценивает ее как благоприятный признак, поскольку она отражает пролиферацию основных противоопухолевых элементов - Т-лимфоцитов [4, 5, 9]. Это свидетельствует об антигенной стимуляции лимфатических узлов, активации их защитных функций, возможно, направленных на борьбу как с самой опухолью, так и с ее метастазами, в том числе и в этих же регионарных лимфатических узлах. Относительно фолликулярной гиперплазии единого мнения не существует [4, 5, 9].

Необходимо отметить рекомендации других исследователей не ограничиваться только изучением серийных срезов, окрашенных рутинными методами,

так как этот способ позволяет выявить микрометастазы опухоли только в 7% лимфатических узлов, а обязательно применять патоморфологическую диагностику с использованием иммуногистохимии. Применение иммуноморфологических методов исследования дает возможность повысить частоту обнаружения микроструктур опухоли в указанных органах до 20% [7]. Но включение в программу патологоанатомической диагностики хирургических биоптатов обязательного иммуногистохимического исследования всех гипертрофированных лимфатических узлов приведет к значительному удорожанию и увеличению длительности процедуры.

Таким образом можно рекомендовать при проведении гистологических исследований лимфатических узлов, биоптированных у хирургических и, особенно, онкологических больных, исследовать не только несколько срезов, сделанных по максимальному длиннику органа, а обязательно изготавливать серийные срезы со всего лимфатического узла, причем такие срезы целесообразно делать не реже, чем через 100 мкм. При внимательном изучении таких срезов становится воз-

можным обнаружение всех микрометастазов и назначение наиболее целесообразных химиотерапии и лучевого лечения.

Выводы

1. В подвздошных лимфатических узлах больных при РШМ могут присутствовать микрометастазы, расположенные вне плоскости гистологического среза, произведенного через максимальную площадь органа. Эти метастазы имеют небольшие размеры, до 105 мкм², и расположены в поверхностных отделах коркового плато. Для обнаружения таких опухолевых структур необходимо изготавливать серийные срезы лимфатических узлов с промежутком не более 100 мкм.

2. В лимфатических узлах с микрометастазами злокачественной опухоли имеются явления паракортикальной и фолликулярной гиперплазии, характерной для узлов без метастазов, что может свидетельствовать об антигенной стимуляции данных органов, активации их защитных функций, направленных на борьбу как с самой опухолью, так и с ее метастазами.

Список литературы

1. Аничков Н.М., Борисов А.В., Габуня У.А. Лимфатические пути и метастазирование рака. Тбилиси: 1989; 128.
2. 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 неoadъювантной терапии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2010; 149: 2: 213-218.
3. Кравченко С.В., Миккульская С.К. Структурные изменения в регионарных подчелюстных лимфатических узлах при злокачественных опухолях челюстно-лицевой области. Стоматология 1983; 62: 4: 51-53.
4. Цыплаков Д.Э., Петров С.В. Рак и регионарные лимфатические узлы (иммуногистохимическое и ультраструктурное исследование). Архив патологии 1997; 59: 1: 12-19.
5. Цыплаков Д.Э., Петров С.В. Гиперпластическая фолликулярная реакция регионарных лимфатических узлов при раке (иммуногистохимия, ультраструктура, прогностическое значение). Архив патологии 1997; 4: 55-60.
6. Шуркус В.Э., Шуркус Е.А., Роман Л.Д. Ультразвуковая диагностика поражений лимфатических узлов яремно-подмышечного лимфоколлектора с учётом его генеза. Вопросы онкологии 1997; 43: 2: 224-227.
7. Chen Y1, Zhang L, Tian J, Ren X, Hao Q. Combining the negative lymph nodes count with the ratio of positive and removed lymph nodes can better predict the postoperative survival in cervical cancer patients. Cancer Cell Int. 2013; 13: 1: 6.
8. Morgagni P., Saragoni L., Folli S., Gaudio M., Scarpi E., Bazzocchi F., Marra G.A., Vio A. Lymph node micrometastases in patients with early gastric cancer: experience with 139 patients. Ann. Surg. Oncol. 2001; 8: 2: 170-174.
9. Tsyplakov D.E., Petrov S.V., Kulagin R.N. Lymph node reaction to cancer. (Immunohistochemical and ultrastructural study). Pathol. Oncol. Res. 1997. 3: 2: 121-125.

Постулила 16.03.15

References

1. Anichkov N.M., Borisov A.V., Gabuniya U.A. Lymphatic paths and innidiation of a cancer. Tbilisi: 1989. 128. – (in Russ.)
2. Kolotova N.M., Maiborodin I.V., Fursov S.A., Lushnikova E.L., Zarubnikov O.A., Maiborodina V.I. Bull. Exp. Biol. Med 2010; 149: 2: 250-254. – (in Russ.)
3. Kravchenko S.V., Mikul'skaia S.K. Structural changes in the regional submandibular lymph nodes in malignant tumors of the maxillofacial area. Stomatologiia (Mosk) 1983; 62: 4: 51-53. – (in Russ.)
4. Tsyplakov D.E., Petrov S.V. Cancer and the regional lymph nodes (immunohistochemical and ultrastructural studies). Arkh. Patol. 1997; 59: 1: 12-19. – (in Russ.)
5. Tsyplakov D.E., Petrov S.V. Hyperplastic follicular response of the regional lymph nodes in cancer (immunohistochemistry, ultrastructure, prognostic importance). Arkh. Patol. 1997; 59: 4: 55-60. – (in Russ.)
6. Shurkus V.E., Shurkus E.A., Roman L.D. Ultrasonic diagnosis of nodal lesions of the axillary-jugular lymphatic plexus and their evolution. Vopr. Onkol. 1997; 43: 2: 224-227. – (in Russ.)
7. Chen Y1, Zhang L, Tian J, Ren X, Hao Q. Combining the negative lymph nodes count with the ratio of positive and removed lymph nodes can better predict the postoperative survival in cervical cancer patients. Cancer Cell Int. 2013; 13: 1: 6.
8. Morgagni P., Saragoni L., Folli S., Gaudio M., Scarpi E., Bazzocchi F., Marra G.A., Vio A. Lymph node micrometastases in patients with early gastric cancer: experience with 139 patients. Ann. Surg. Oncol. 2001; 8: 2: 170-174.
9. Tsyplakov D.E., Petrov S.V., Kulagin R.N. Lymph node reaction to cancer. (Immunohistochemical and ultrastructural study). Pathol. Oncol. Res. 1997. 3: 2: 121-125.

Recieved 16.03.15

Сведения об авторах

1. Бабаянц Екатерина Владимировна – к.м.н., докторант кафедры онкологии Новосибирского государственного медицинского университета
2. Красильников Сергей Эдуардович – д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии Новосибирского государственного медицинского университета
3. Кулиджанян Ани Павликовна – аспирант кафедры онкологии Новосибирского государственного медицинского университета
4. Козьяков Антон Евгеньевич, аспирант кафедры онкологии Новосибирского государственного медицинского университета
5. Майбородин Игорь Валентинович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории стволовой клетки Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Центр новых медицинских технологий, e-mail: imai@mail.ru

Information about the Authors

1. Babayants Ekaterina Vladimirovna – MD, PhD, doctoral candidate of department of oncology of Novosibirsk state medical university
2. Krasilnikov Sergey Eduardovich – MD, PhD, DrSc(Med), professor, professor of department of oncology of Novosibirsk state medical university
3. Kulidzhanyan Ania Pavlikovna, graduate student of department of oncology of Novosibirsk state medical university
4. Kozyakov Anton Evgenyevich, graduate student of department of oncology of Novosibirsk state medical university
5. Maiborodin Igor Valentinovich, MD, PhD, DrSc(Med), professor, leading researcher of laboratory of a stem cell, Institute of chemical biology and fundamental medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science, Center of new medical technologies, e-mail: imai@mail.ru