

лечении местнораспространенного рака желудка: результаты второй фазы клинического исследования / В. Ю. Скоропад [и др.] // Вопросы онкологии — 2004. — Т. 50, № 5. — С. 585–589.

7. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC random-

ized surgical trial / A. Cuschieri [et al.] // Brit. J. Cancer. — 1999. — Vol. 79. — P. 1522–1530.

8. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-years results of the German gastric cancer study / J. R. Sievert [et al.] // Ann. Surg. — 1998. — Vol. 228. — P. 449–461.

Поступила 02.02.2007

УДК 616.33-006:616-073

**МОДАЛЬНЫЙ КЛАСС ПОПУЛЯЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК
КАК ОБЪЕКТИВНОЕ ОТРАЖЕНИЕ СТЕПЕНИ КАТАПЛАЗИИ
РАКА ЖЕЛУДКА**

А. С. Ягубов, И. Г. Богущ, С. В. Малашенко, А. Ю. Крылов

**Научно-исследовательский институт канцерогенеза
ГУ РОНЦ им. Н. Н.Блохина РАМН**

**Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро
Белорусская медицинская академия последипломного образования**

В работе проведен сравнительный количественный анализ ряда светооптических и ультраструктурных характеристик различных гистологических форм рака желудка и различной тяжести дисплазии слизистой оболочки этого органа. Особое внимание уделено модальному (превалирующему) классу клеток в каждой изученной популяции. Показано, что между традиционными светооптическими параметрами и количественными показателями ультраструктурной организации клеток при изученных процессах существуют прямые корреляции, носящие стабильный статистический характер. При этом модальный (превалирующий) класс клеток объективно отражает степень дифференцировки опухоли или тяжесть диспластического процесса.

Ключевые слова: рак и дисплазия желудка, светооптические и ультраструктурные характеристики, модальный класс опухолевых клеток.

**MODAL CLASS OF THE TUMOR CELLS POPULATION
AS OBJECTIVE REFLECTION OF STOMACH CANCER CATAPLASIA DEGREE**

A. S. Jagubov, I. G. Bogush, S. V. Malashenko, A. Yu. Krylov

**N. N. Blokhin Russian Cancer Research Centre affiliated
to the Russian Academy of Medical Sciences**

**Vitebsk Regional Clinical Bureau of Pathology
Belarussian Medical Academy of Post-Qualifying Education**

The comparative quantitative analysis of several light-optical and ultra structural characteristics of different histological forms of the stomach cancer and various degree of stomach mucous membrane dysplasia was carried out in this work. The special attention was given to a modal (prevailing) class of cells in each investigated population. It was shown that, between traditional light-optical parameters and quantity indicators of the ultra structural organization of cells, there were direct correlations carrying a stable statistical property at the studied processes. Thus the modal (prevailing) class of cells reflected objectively the degree of tumor differentiation or dysplasia severity.

Key words: Cancer and Dysplasia of a stomach, light-optical and ultra structural characteristics, model class of tumor cells.

Введение

Определение степени дифференцировки (катаплазии) рака желудка остается одной из наиболее актуальных проблем онкоморфологии. Поиск морфологических критериев, отражающих возможную биологическую активность опухоли, происходит на всех современных уровнях морфологического анализа: от цитологии, гистологии и электронной микроскопии, оканчивая иммуноморфологическими исследованиями. В частности, традиционное разделение рака желудка по основным гистологическим формам дает определенное представление о степени его злокачественности. Известно, что такие формы, как аденокарцинома или солидный рак при прочих равных условиях имеют более благоприятное течение по сравнению со скirroзными и недифференцированными формами. Однако гистологическая пестрота, наблюдаемая в пределах одной и той же опухоли, вынуждает исследователя использовать количественные (морфометрические) методы для структурного анализа опухолей. Особенно это актуально при изучении ультраструктуры с помощью трансмиссионного электронного микроскопа. Наиболее полно проблема клинической морфологии предрака и рака желудка изложена в монографии Ю. В. Крылова (2006) [2].

Теоретическое обоснование и методы практического использования морфометрии в электронномикроскопических исследованиях изложены в работах В. А. Шахламова (1968) [5] Г. Г. Автандилова (1973) [1], Н. Б. Христолюбовой (1974) [4], А. С. Ягубова и В. А. Каца (1974) [6]. В частности, в работе А. С. Ягубова и В. А. Каца [6] на основании данных литературы о морфофункциональных корреляциях был предложен ряд размерных и безразмерных коэффициентов, позволяющих объективно оценить степень катаплазии опухоли. Прежде всего это касается такого коэффициента, как Кэ/Кп, отражающего соотношение экстра- и интрацеллюлярного белкового синтеза. Как показали предыдущие исследования, этот коэффициент достаточно точно и прямо отражает степень дифференцировки опухоли, т. е. чем выше значение Кэ/Кп, тем выше степень дифференцировки.

Целью исследования явилось сравнение основных светооптических характеристик опухолей желудка, отражающих сте-

пень дифференцировки, а именно: дисплазия и ранний рак, гистологическая форма рака, а также степень дифференцировки опухоли по показателю Бродерса, определение преимущественного распределения опухолевых клеток по коэффициенту Кэ/Кп (модальный класс) по вышеуказанным гистологическим характеристикам.

Материалы и методы

Для сравнения диспластических процессов в слизистой оболочке желудка и раннего рака изучены 6 случаев с дисплазией (3 — с дисплазией 2 степени и 3 — с дисплазией 3 степени), а также 25 наблюдений с начальными формами рака желудка. Для анализа гистологической формы опухоли, а также степени злокачественности по Бродерсу [8, 9] изучено 23 наблюдения. Во всех наблюдениях проводился количественный электронномикроскопический анализ по методикам, модифицированным А. С. Ягубовым и В. А. Кацем (1984) [7]. Для светооптического исследования материал окрашивался гематоксилин-эозином, а для электронной микроскопии материал обрабатывали по стандартным методикам и просматривали в электронном микроскопе Philips 400M. Первичные морфометрические параметры снимались с крист митохондрий, профилей и следов мембран эргастоплазмы. В исследуемых участках учитывалось также количество замкнутых цистерн эргастоплазмы и количество рибосом, объединенных в полисомы на 5 случайно выбранных квадратах сетки (N_A^{PII}). На основании первичных данных вычислялись следующие морфометрические параметры и коэффициенты: S_V^{Δ} — площадь поверхности мембран эргастоплазмы; $N_L^{m\Delta}$ — степень грануляции эргастоплазмы. Объем и площади поверхности рассчитывались по формулам Loud и соавт. (1965) [10] с учетом используемого окончательного увеличения в 27 тыс. раз. Функциональную активность эргастоплазмы и полирибосом оценивали по прямым стереологическим коэффициентам: Кэ — для эргастоплазмы, как $10 S_V^{\Delta} N_L^{P\Delta}$ и Кп — для полирибосом, как $10 N_A^{PII}$ [3]. Все полученные количественные данные обрабатывались статистически с учетом формы распределения и амплитуды разброса. Статистический анализ проводился с заданным уровнем надежности 0,95.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа были установлены определенные корреляции между изучаемыми морфологическими характеристиками рака желудка. Для раннего рака желудка в 11 наблюдениях из 25 (44%)

преобладал 3 разряд — модальный класс со значениями Кэ/Кп от 0,01 до 0,20. В 9 наблюдениях (36%) отмечен 2 разряд со значениями коэффициента от 0,21 до 0,40 и в 5 случаях (20%) — 3 разряд со значениями коэффициента от 0,41 до 0,61 (табл. 1).

Таблица 1

Распределение модального класса клеток по коэффициенту Кэ/Кп при дисплазии слизистой оболочки желудка 2 и 3 степени и раннем раке желудка

Группы исследования	Значения Кэ/Кп	Долевое распределение наблюдений по разрядам		
		1	2	3
Дисплазия 2 степени	0,63 ± 0,017	0	0	100
Дисплазия 3 степени	0,44 ± 0,021	0	67	45
Ранний рак желудка	0,27 ± 0,021	44	36	20

Примечание. Курсивом выделен модальный класс клеток

При дисплазии слизистой оболочки 3 степени характерно смещение модального разряда вправо. В 2 случаях (67%) определен 2 разряд со значениями Кэ/Кп от 0,21 до 0,40, а в одном случае (33%) выявлен 3 разряд со значениями коэффициента Кэ/Кп от 0,41 до 0,61. На этом фоне при дисплазии 2 степени все 3 наблюдения (100%) попали в разряд со значениями Кэ/Кп от 0,41 до 0,61. Таким образом, для раннего рака желуд-

ка характерно расположение моды в 1 разряде, а по мере возрастания степени дифференцировки отмечается сдвиг моды вправо, и при дисплазии 2 степени мода полностью располагается в пределах 3 разряда со значениями коэффициента Кэ/Кп 0,63 ± 0,017.

При сопоставлении значений коэффициента Кэ/Кп с основными гистологическими формами были выявлены следующие закономерности (табл. 2).

Таблица 2

Распределение модального класса клеточной популяции по коэффициенту Кэ/Кп в зависимости от гистологической формы рака желудка

Группы исследования	Значения Кэ/Кп	Разряды гистограмм по модальному классу		
		1	2	3
Аденокарцинома	0,367 ± 0,023	10	50	40
Солидный рак	0,198 ± 0,021	57	43	0
Скирр	0,152 ± 0,015	100	0	0
Недифференцированный рак	0,092 ± 0,008	100	0	0

Примечание. Курсивом выделен модальный класс клеток

Для аденокарциномы как наиболее дифференцированной гистологической формы рака желудка среднее значение коэффициента Кэ/Кп было равно 0,367 ± 0,023, для солидной формы опухоли — 0,198 ± 0,021, для скиррозных форм — 0,152 ± 0,015 и для недифференцированного рака — 0,092 ± 0,021. При сопоставлении этих показателей со значениями коэффициента Кэ/Кп в тех же опухолях было выявлено следующее. Для

аденокарциномы преобладающим (модальным) явился 2 разряд (50%) со значениями коэффициента Кэ/Кп от 0,21 до 0,40. Для солидных форм рака желудка характерно смещение модального класса влево, т. е. 57% клеток перемещаются в 1 разряд.

На этом фоне при скиррозных формах и недифференцированном раке желудка практически все наблюдения попали в 1 разряд со значениями Кэ/Кп от 0,01 до 0,20. Та-

ким образом, для рака желудка с гистологическим диагнозом аденокарциномы модальный класс клеток располагается на границе 3 и 2 разрядов. При солидных формах опухоли он сдвигается влево на границу 2 и 1 разрядов, а при скirrosных формах и недифференцированном раке желудка модальный класс полностью располагается в пределах левого 1 разряда со значениями Кэ/Кп от 0,01 до 0,20.

Весьма значимые данные получены при сравнении ультраструктурной организации клеток раковых опухолей желудка со светооптической схемой определения степени

дифференцировки по Бродерсу (1926, 1944) [8, 9]. Эта схема предусматривает распределение опухолей на 4 группы по степени злокачественности, которая, в свою очередь, учитывает степень железистой организации опухоли и характер строения клеток и клеточного ядра. В результате проведенного анализа получены следующие данные (табл. 3).

С показателем степени дифференцировки Бродерс-2 (высокая степень) среднее значение коэффициента Кэ/Кп было равно $0,45 \pm 0,058$, при умеренной дифференцировке опухоли (Бродерс-3) — $0,225 \pm 0,038$, а при низкой (Бродерс-4) — $0,12 \pm 0,024$.

Таблица 3

Распределение модального класса клеточной популяции по коэффициенту Кэ/Кп рака желудка с различной степенью дифференцировки по Бродерсу

Группы исследования	Значения Кэ/Кп	Долевое распределение клеток		
		1	2	3
Опухоли с показателем «Бродерс-2»	$0,450 \pm 0,058$	0	33,4	66,6
Опухоли с показателем «Бродерс-3»	$0,225 \pm 0,038$	40	60	0
Опухоли с показателем «Бродерс-4»	$0,120 \pm 0,024$	100	0	0

Примечание. Курсивом выделен модальный класс клеток

При определении модального (превалирующего) класса клеток по значениям коэффициента Кэ/Кп в группах сравнения по показателю Бродерса нами, по принятому стандарту, выделено 3 группы значений этого коэффициента: 1) от 0,01 до 0,2 — низкая степень дифференцировки, 2) от 0,21 до 0,4 — умеренная степень и 3) от 0,41 до 0,61 — высокая степень. Анализ модального класса клеток относительно коэффициента Кэ/Кп показал, что в опухолях с высокой степенью дифференцировки (Бродерс-2) преобладают клетки с высокими показателями коэффициента Кэ/Кп (модальный класс составляет 66,6%). При умеренной степени дифференцировки (Бродерс-3) модальный класс клеток по коэффициенту Кэ/Кп сдвигается в сторону уменьшения своих значений и переходит во вторую группу, составляющую 60,0%. При низкой дифференцировке рака желудка (Бродерс-4) значения Кэ/Кп полностью сдвигаются влево в первую группу, которая составляет 100,0%.

Заключение

Проведенное исследование показало, что классическому определению степени

дифференцировки рака желудка, а также параметрами различий между диспластическими процессами в слизистой оболочке желудка и ранними формами рака, которые определяются на традиционном светооптическом уровне, и между количественными показателями ультраструктурной организации клеток при этих процессах выявлены прямые взаимосвязи. Последние носят стабильный статистический характер, что позволяет эффективно использовать количественные ультраструктурные показатели не только в определении степени дифференцировки опухоли, но и определении основной группы клеток в общей опухолевой популяции, которая является доминирующей (модальной) для этой популяции. Полученные факты наглядно демонстрируют, каким образом модальный класс отражает степень дифференцировки опухоли. В свою очередь мониторинг модального класса клеток конкретной опухоли позволяет существенно корректировать противоопухолевую терапию относительно основной, по степени дифференцировки, массы клеток опухоли.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Автандилов, Г. Г. Морфометрия в патологии / Г. Г. Автандилов. — М., 1973.
2. Предрак и рак желудка: клиничко-морфологическое, экологическое, ультраструктурное и иммуногистохимическое исследование / Ю. В. Крылов [и др.]. — Гомель: УО «ГГМУ», 2006. — 185 с.
3. Кац, В. А. Морфометрические подходы к изучению ультраструктуры клетки в некоторых задачах онкоморфологии: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1974.
4. Христоробова, Н. Б. Возможности применения стереологического анализа в изучении структурной организации клеток и тканей / Н. Б. Христоробова, А. Г. Шилов // Сб. «Применение стереологических методов в цитологии». — М., 1974. — С. 54–63.
5. Шахламов, В. А. Количественный электронно-микроскопический анализ в современной цитологии / В. А. Шахламов // Арх. анат. — 1968. — Т. 58. — С. 89–95.
6. Ягубов, А. С. Современная морфометрия в электронной микроскопии медицинских и биологических объектов / А. С. Ягубов, В. А. Кац // Вестник АМН СССР. — 1974. — № 12. — С. 77–83.
7. Ягубов, А. С. Электронная микроскопия опухолей мягких тканей / А. С. Ягубов, В. А. Кац. — Новосибирск: Наука, 1984. — 168 с.
8. Broders, A. C. Клиническая морфология и прогноз рака желудка / А. С. Broders. — М.: Медицина, 1970. — С. 160.
9. Broders, A. C. In: Walters W., Gray H.K., Priestley J.T. Carcinoma and other malignant lesions of the stomach / A. C. Broders. — Saunders Co. — Philad., 1944. — P. 127.
10. Loud, A. V. Quantitative evaluation of cytoplasmic structures in electron micrographs / A. V. Loud, W.C. Brany, B. A. Pack. — Lab. Invest. — 1965. — Vol. 14. — P. 996–1008.

Поступила 15.12.2006

УДК 616.65-006.6-008.94

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

А. К. Гриб, В. А. Басинский, С. Э. Савицкий

**Гродненский государственный медицинский университет
Гродненская областная клиническая больница**

В оригинальном исследовании на материале 111 случаев рака предстательной железы изучено влияние некоторых стромальных факторов на метастатический потенциал и прогноз карцином предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, стромальный компонент.

**MORPHOLOGICAL DESCRIPTION
STROMAL COMPONENT PROSTATE CANCER**

A. K. Grib, V. A. Basinsky, S. E. Savitsky

**Grodno State Medical University
Grodno Regional Clinical Hospital**

The article, based on the material of 111 patients, are investigates the influence of some stromal factors on the clinical prognosis and metastatic potential of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, stromal factors.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее распространенных болезней пожилого возраста в мужской популяции населения. Ежегодно в мире выявляется до 396 тысяч случаев РПЖ, что со-

ставляет в структуре онкологической заболеваемости мужчин 9,2% (14,3% в развитых странах и 4,3% — в развивающихся). Наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются у мужчин старше 65 лет (81% случаев). Средний возраст заболе-