

АЛГОРИТМ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОЙ АНГИОФИБРОМЫ НОСОГЛОТКИ

Оттабек Бахтиярович Абдурахманов*

Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Реферат

DOI: 10.17750/КМЖ2015-518

Цель. Установление связи между морфологическими характеристиками опухолевого роста и клиническими проявлениями прогрессирующего процесса.

Методы. Исследование проведено на материале 118 больных ювенильной ангиофибромой носоглотки, находившихся на обследовании и лечении в отделении опухолей головы и шеи Республиканского онкологического научного центра Республики Узбекистан с 2003 по 2013 гг. К основной группе отнесены 69 пациентов с первичными ювенильными ангиофибромами, к контрольной – 49 ранее оперированных пациентов (с рецидивом новообразования). У всех больных было проведено стандартное гистологическое исследование резецированных новообразований. За основу мы взяли схему К.М. Мардалейшвили (1985) и модифицировали её для разработки алгоритма определения степени морфологических изменений.

Результаты. Мы выделили 7 наиболее информативных морфологических признаков ювенильных ангиофибром носоглотки. Исходя из этого, мы предложили определение степени морфологических изменений для прогноза и мониторинга лечения данного заболевания, которое заключается в определении суммы баллов одного из признаков в каждой из 7 групп. В основной группе у пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки с клеточным типом опухолевого роста сумма баллов составила от 10 до 13, что соответствует 1-й степени морфологических изменений. У больных с сосудисто-фиброзным типом опухолевого роста сумма была 18–19 баллов, что соответствует 2-й степени морфологических изменений в опухоли. Опухолевые образцы больных ювенильной ангиофибромой носоглотки с сосудисто-фиброзным типом роста имели наибольшие морфологические изменения в опухолевой ткани, что соответствовало 3-й степени с суммой баллов до 28.

Вывод. Предложенный алгоритм определения степени морфологических изменений целесообразно использовать при выборе подхода к лечению и для мониторинга роста ювенильной ангиофибромой носоглотки, а также в качестве прогностического показателя.

Ключевые слова: ангиофиброма носоглотки, морфология, клиническое течение.

ALGORITHM OF MORPHOLOGICAL ASSESSMENT FOR PREDICTING CLINICAL COURSE OF JUVENILE NASOPHARYNGEAL ANGIOFIBROMA

O.B. Abdurakhmanov

¹Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan

Aim. To determine the association between morphological characteristics of tumor growth and clinical manifestations of progression.

Methods. The study included 118 patients with juvenile nasopharyngeal angiofibroma who were examined and treated at the department of head and neck cancer of Cancer Research Center of Uzbekistan from 2003 to 2013. The main group included 69 patients with primary nasopharyngeal angiofibroma, control group – 49 patients with relapsing tumors who underwent surgery. Standard histological examination was performed in all patients. The algorithm for determination of morphological changes degree was developed based on approach proposed by K.M. Mardaleishvili (1985), which was modified by authors.

Results. Seven most important morphological features of juvenile nasopharyngeal angiofibroma were outlined. On this basis, we proposed to determine the degree of morphological changes for the prediction and treatment monitoring, which is a graded scale for the signs in each of the seven groups. In the main group of patients with cell type of juvenile nasopharyngeal angiofibroma growth, the scores ranged from 10 to 13, marking the 1st degree of morphological changes. Patients with vascular fibrous type of tumor growth had 18–19 points, which corresponds to the 2nd degree of morphological changes in the tumor. Tumor samples of patients with vascular fibrous type of juvenile nasopharyngeal angiofibroma had the most evident morphological changes in the tumor tissue, which corresponded to 3rd degrees with the scores reaching 28.

Conclusion. The proposed algorithm for determining the grade of morphological characteristics may be used for determining the treatment tactics and monitoring the tumor growth in patients with juvenile nasopharyngeal angiofibroma, as well as the prognostic factor.

Keywords: nasopharyngeal angiofibroma, morphology, clinical course.

Среди всех доброкачественных опухолей области головы и шеи на долю ангиофибромой носоглотки приходится 0,05%. Заболеваемость среди пациентов оториноларингологических отделений составляет 1:5000–1:6000 [1, 2, 7]. В структуре доброкачественных опухолей носоглотки ангиофибромой регистрируют в 50% случаев [3, 5, 9].

Несмотря на тот факт, что ангиофибро-

ма носоглотки по своему гистологическому строению относится к доброкачественным опухолям, по клиническому течению она проявляет себя как злокачественное образование. Опухоль не только оттесняет, но и разрушает близлежащие структуры, вызывая деструкцию кости, прорастает в орбиту, полость черепа с развитием тяжёлых внутричерепных осложнений, нарушением функций жизненно важных органов. Другое грозное осложнение – спонтанное но-

Распределение больных по гистологическому типу ювенильной ангиофибromы носоглотки, наличию осложнений и рецидивов (n=118)

Группы	Количество, n (%)	Осложнения (n=7, 5,9%)		Рецидивы (n=9, 7,6%)			
		абс.	%	до 1 года		до 3 лет	
				абс.	%	абс.	%
Основная (первичные)	69 (58,5)	2	2,9	2	2,9	2	2,9
Сосудисто-фиброзный тип	46 (66,7)	2	4,3	2	4,3	2	4,3
Клеточный тип	23 (33,3)	—	—	—	—	—	—
Контрольная (ранее оперированные)	49	5	10,2	3	6,1	2	4,1
Сосудисто-фиброзный тип	39 (79,6)	4	10,3	3	7,7	2	5,1
Клеточный тип	10 (20,4)	1	10	—	—	—	—

совое кровотечение, иногда приводящее к летальному исходу [4, 6, 8, 10].

Успех лечения ювенильной ангиофибromы носоглотки (ЮАН) во многом зависит от морфологических особенностей опухоли.

Целью нашего исследования было установление связи между морфологическими характеристиками опухолевого роста и клиническими проявлениями прогрессирующего процесса.

Исследование проведено на материале 118 пациентов с ЮАН, находившихся на обследовании и лечении в отделении опухолей головы и шеи Республиканского онкологического научного центра Республики Узбекистан с 2003 по 2013 гг. Среди них женщин было 2,9%, мужчин — 97,1%, средний возраст составил 22,2 года.

Больные были разделены на группы в зависимости от первичной опухоли, наличия рецидивов и типа опухоли. К основной группе отнесены 69 пациентов с первичными ЮАН, к контрольной — 49 ранее оперированных пациентов (с рецидивом новообразования). У всех больных было проведено стандартное гистологическое исследование новообразований, за основу мы взяли схему К.М. Мардалейшвили (1985) и модифицировали её для разработки алгоритма определения степени морфологических изменений у больных ЮАН.

Морфологический анализ и подсчёт митозов и апоптотических телец проводили при иммерсионном увеличении микроскопа в гистологических срезах толщиной 5 мм, окрашенных гематоксилином и эозином. Митотический и апоптотический индексы выражали в промилле (число на 1000 учтённых опухолевых клеток).

Информативными морфологическими признаками, выявленными нами, являются 7 характеристик ЮАН.

1. Структура опухоли.

2. Ядерный полиморфизм.

3. Митозы.

4. Апоптоз.

5. Тип инвазии.

6. Клеточная лимфоидно-гистоцитарная реакция.

7. Ангиогенез.

Исходя из этого, мы предложили определение степени морфологических изменений для прогноза и мониторинга лечения данного заболевания, которое заключается в определении суммы баллов в каждой из 7 групп:

1) наименьшая степень патоморфологических изменений соответствует сумме баллов от 7 до 14;

2) умеренная степень соответствует сумме баллов от 15 до 21;

3) наибольшая — от 22 до 28 баллов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Анализ гистологических образцов больных показал, что из 118 новообразований большинство представляли ангиофибromы сосудисто-фиброзного типа — 85 (72,0%) случаев, клеточный тип был выявлен у 33 (28,0%) больных (табл. 1). Причём среди основной группы (первичных) больных с сосудисто-фиброзным типом было 66,7% (46/69), а среди контрольной группы (ранее оперированных) больных с сосудисто-фиброзным типом — 79,6% (39/49). У 4,3% первичных больных ЮАН сосудисто-фиброзного типа были выявлены осложнения, у 1 больного — кровотечение из опухоли, у другого пациента — экзофтальм. У 8,7% (4/118) больных появились рецидивы, причём у 50% рецидивы были выявлены до 1 года. У больных с клеточным типом опухолевого роста осложнений и рецидивов обнаружено не было.

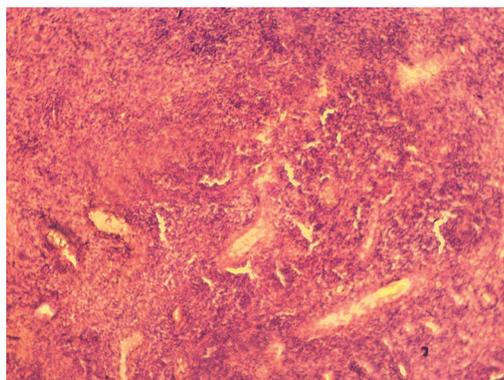


Рис. 1. Больной А. 1990 года рождения. Первичная юношеская ангиофиброма носоглотки клеточного типа. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

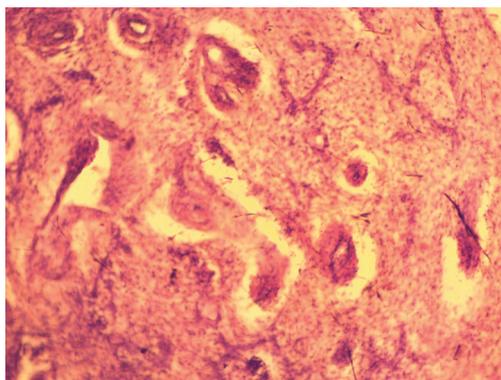


Рис. 2. Больной С. 1994 года рождения. Первичная юношеская ангиофиброма носоглотки сосудисто-фиброзного типа. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

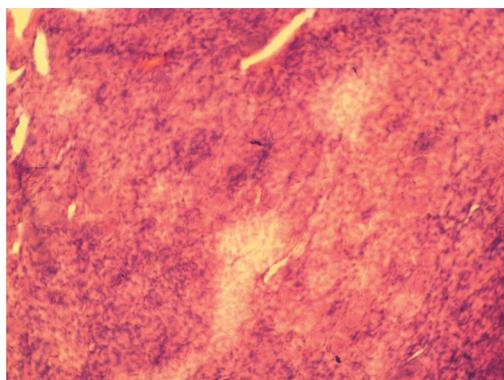


Рис. 3. Больной Ф. 1993 года рождения. Первичная юношеская ангиофиброма носоглотки клеточного типа. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

В контрольной группе больных ЮАН с сосудисто-фиброзным типом заболевания у 10,3% (4/39) были выявлены осложнения в виде кровотечения из рецидивной опухоли.

У больных контрольной группы рецидивы были выявлены у 12,8% (5/39) пациентов, причём в 60% (3/5) случаев появление рецидивов было зарегистрировано до 1 года. У данных больных рецидивы повторялись 2 раза с последующим прорастанием в головной мозг. У 1 больного рецидивы зарегистрированы в период до 3 лет и повторялись 5 раз с последующим переждением в ангиосаркому. Рецидивы в обеих группах были выявлены только у пациентов мужского пола.

При изучении морфологической картины всех исследованных новообразований нами были отмечены следующие характерные особенности опухолевого роста.

В некоторых случаях опухоль не имеет выраженного инвазивного роста, в поле зрения наблюдаются эпителиальные пласты в виде островов разной величины, в этих ме-

стах выявлено увеличение клеточности, клетки с явлениями дискератоза и паракератоза. На ограниченных участках — многослойный плоский эпителий с выраженной дисплазией, дезорганизацией и полиморфизмом клеток. В данных образцах в подлежащей соединительной ткани отмечается обширная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация. Клетки в островной области крупные, с гипохромными ядрами, сетчатым хроматином. По периферии основных образований — многослойный эпителий, внешний слой которого составляют бокаловидные клетки, в центре этих образований — некроз (рис. 1).

В другом случае в строме в поле зрения (увеличение $\times 400$) выявляется большое количество сосудов (до 10–12) разной величины. Строма отёчна, волокнистая ткань, представленная пучками грубоволокнистой соединительной ткани, разрыхлена и отёчна (рис. 2). Пролиферация высокая, митотический индекс составляет 1%, гибель клеток по типу апоптоза также высокая, апоптозный индекс 8%. Данная морфологическая характеристика представлена у больных клеточным типом ангиофибром основной группы (см. табл. 1).

В опухолевых образцах ряда больных характер роста был иным. Отмечалась хорошо сохранённая стратификация клеток с их базальной ориентацией. Чётко прослеживалось формирование межклеточных «мостиков», определялось ороговение клеток с образованием «раковых жемчужин». В соединительной ткани выявлялись различной величины тяжи из атипически изменённых клеток многослойного плоского эпителия, одни из которых ещё имели связь с основным клеточным пластом многослойного плоского эпителия, другие лежали обособлено (рис. 3).



Рис. 4. Больной С. 1994 года рождения. Первичная юношеская ангиофиброма носоглотки сосудисто-фиброзного типа. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

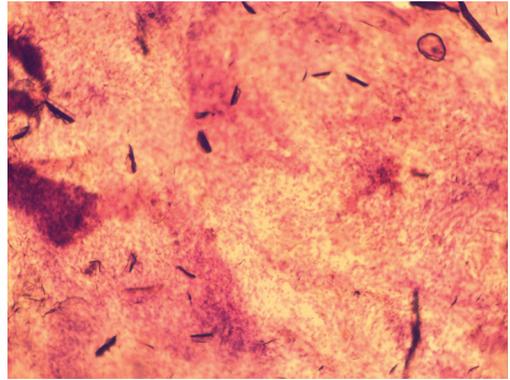


Рис. 5. Больной Р. 1996 года рождения. Рецидивирующая юношеская ангиофиброма носоглотки клеточного типа. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

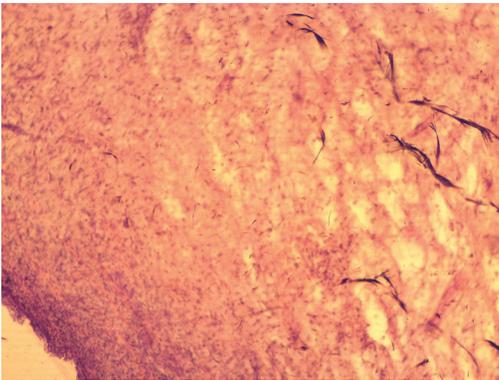


Рис. 6. Больной Р. 1996 года рождения. Рецидивирующая юношеская ангиофиброма носоглотки сосудисто-фиброзного типа. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

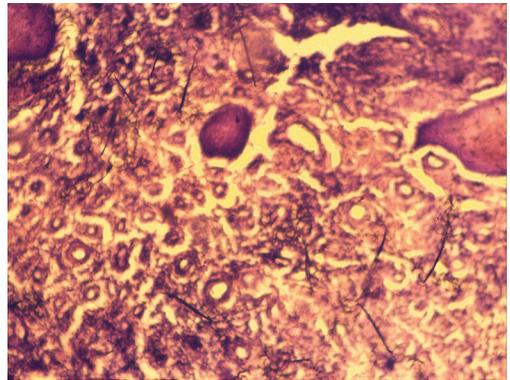


Рис. 7. Больной О. 2000 года рождения. Рецидивирующая юношеская ангиофиброма носоглотки сосудисто-фиброзного типа. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

В ряде опухолей на фоне изменённой структуры эпителиального пласта определялось нарушение целостности базальной мембраны с инвазией в подлежащую соединительную ткань крупных полиморфных атипичных опухолевых клеток. Ядра этих клеток большие, с множественными диффузно лежащими в нуклеоплазме крупными глыбками гетерохроматина и хорошо различимыми увеличенными ядрышками. Среди таких клеток много митозов, часто атипичных, митотический индекс от 0,6 до 1,0%. Часто атипичные клетки врастали в подлежащую ткань.

При распространённом инвазивном росте новообразований выявлялись очаги некроза, разрастание клеточных комплексов в мышечной ткани. Сосудистая сеть сильно развита, в поле зрения (увеличение $\times 400$) до 15 сосудов различной величины. Микроциркуляторное русло изобилует многочисленными капиллярами различного калибра (рис. 4).

Вокруг большинства сосудов (в большей степени вокруг крупных) обнаруживались лимфоидная инфильтрация и фолликулярные структуры. Данная морфологическая характеристика соответствует сосудисто-фиброзному типу опухолевого роста у больных основной группы.

В опухолях другого типа нами было обнаружено незначительное содержание эпителиальных клеток в тонкой слизистой оболочке. В тонкой мышечной прослойке клеточность невысокая, строма отёчная, волокнистая ткань разрыхлена (рис. 5).

Пролиферация всех клеточных элементов отсутствует, митотический индекс равен 0. Апоптоз встречается в единичных клетках, возможно, это связано с малым количеством клеток. Наблюдается дегенерация изменённых клеток как эпителиальных, так и мышечных, а также наличие грануляционной соединительной ткани, содержащей сгустки фибрина и разрушенные клеточные элементы (рис. 6).

При морфологическом исследовании материала, полученного от другого пациента, волокна тонкие, между их пучками — выраженный отёк. Просветы сосудов широкие, с истончёнными стенками. Сосудистая система местами развита слабо: до 5 сосудов в поле зрения (увеличение $\times 400$). В других участках сосудов много: до 11–12, с кровенаполнением. Лимфоидная инфильтрация выраженная. Данные морфологические изменения были обнаружены в опухолевых образцах больных контрольной группы с сосудисто-фиброзным типом (рис. 7).

У больных контрольной группы с клеточным типом опухоли между скоплениями клеток выявлялись тонкие коллагеновые волокна и участки более грубой волокнистой ткани с явлениями отёка волокон. Наблюдались усиление пролиферации фибробластов и лимфогистиоцитарные инфильтраты. В глубоких слоях отмечалась высокая плотность клеточных элементов, а межклеточное вещество было представлено тонкими волокнами.

Таким образом, архитектоника (точка) роста, признаки кератинизации, пролиферативная активность, апоптоз, особенности инвазии и ангиогенез в новообразованиях выражены в разной степени.

Как показали наши исследования, прогноз и клиническое течение ЮАН можно во многом определить морфоструктурными особенностями роста опухолей.

Мы предлагаем алгоритм определения степени морфологических изменений для прогноза и мониторинга лечения данного заболевания, который заключается в определении суммы баллов одного из признаков (по К.М. Мардалейшвили, 1985) в каждой из 7 групп.

В основной группе больных ЮАН с клеточным типом опухолевого роста сумма баллов составила от 10 до 13, что соответствует 1-й степени морфологических изменений. У больных с сосудисто-фиброзным типом опухолевого роста сумма была 18–19 баллов, что соответствует 2-й степени морфологических изменений в опухоли.

В опухолевых образцах пациентов контрольной группы с клеточным типом роста сумма баллов была от 20 до 21, это максимальная сумма для умеренной степени морфологических изменений. Опухолевые образцы больных ЮАН с сосудисто-фиброзным типом роста имели наибольшие морфологические изменения в опухолевой ткани,

что соответствовало 3-й степени с суммой баллов до 28.

ВЫВОД

Предложенный алгоритм определения степени морфологических изменений целесообразно использовать при выборе подхода к лечению и для мониторинга роста ювенильной ангиофибромы носоглотки, а также в качестве прогностического показателя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арифов С.С., Лутфуллаев У.Л., Лутфуллаев Г.У. Оценка эффективности лечения больных с юношеской ангиофибромой носовой части глотки при кровотечении // Ж. вушних, носових і горлових хвороб. — 2009. — №6. — С. 85–87. [Arifov S.S., Lutfullaev U.L., Lutfullaev G.U. Assessing the treatment effect in patients with juvenile angiofibroma of nasal pharynx and bleeding. *Zhurnal vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob.* 2009; 6: 85–87. (In Russ.)]
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. — М.: Медицина, 2000. — 287 с. [Paches A.I. *Opukholi golovy i shei.* (Head and neck tumors.) Moscow: Meditsina. 2000: 287 p. (In Russ.)]
3. Пискунов С.З., Харченко В.В. Новое в морфологии носа и околоносовых пазух // Вестн. оторинолар. — 2011. — №1. — С. 8–12. [Piskunov S.Z., Kharchenko V.V. New data on nasal morphology and morphological structure of paranasal sinuses. *Vestnik otorinolaringologii.* 2011; 1: 8–12. (In Russ.)]
4. Рзаев Р.М. Современное состояние вопроса о хирургическом лечении больных ювенильными ангиофибромами носоглотки // Вестн. оторинолар. — 1987. — №6. — С. 90–93. [Rzaev P.M. State of arts in surgical treatment of nasopharyngeal juvenile angiofibroma. *Vestnik otorinolaringologii.* 1987; 6: 90–93. (In Russ.)]
5. Солдатов И.Б. Болезни уха, горла и носа. — Самара, 2003. — Т. 3. — С. 332–333. [Soldatov I.B. *Bolezni ukha, gorla i nosa.* (Ear, nose and throat diseases.) Samara. 2003: 332–333. (In Russ.)]
6. Чистякова В.Р., Ковшенкова Ю.Д., Васильева Н.И. Хирургическая помощь детям с юношеской ангиофибромой основания черепа // Вестн. оторинолар. — 2011. — №6. — С. 78–80. [Chistiakova V.R., Kovshenkova Iu.D., Vasil'eva N.I. The surgical treatment of the children presenting with juvenile angiofibroma of the base of the skull. *Rossiyskaya otorinolaringologiya.* 2011; 6: 78–80. (In Russ.)]
7. Farag M.M., Ghanimah S.E., Ragaie A., Saleem T.H. Hormonal receptors in juvenile nasopharyngeal angiofibroma // *Laryngoscope.* — 1987. — Vol. 97, N 2. — P. 208–211.
8. Karthikeya P., Mahima V.G., Bagewadi S.B. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma // *Indian J. Cancer Dent. Res.* — 2005. — Vol. 16, N 1. — P. 22–26.
9. Schick B., Rippl C., Brunner C. et al. Numerical sex chromosome aberrations in juvenile angiofibromas: genetic evidence for an androgen dependent tumor // *Oncol. Rep.* — 2003. — Vol. 10, N 5. — P. 1251–1254.
10. Some M., Neffson M. Fibromas of the nasopharynx: juvenile and cellular types // *Ann. Otol.* — 1940. — Vol. 49, N 1. — P. 211–219.