

А.А. Снегирев, А.А. Григоренко

ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Амурская государственная медицинская академия,
675000, ул. Горького, 95, тел. 8-(4116)-52-68-28, e-mail: agma@amur.ru, г. Благовещенск*

Резюме

В статье представлен обзор литературных данных посвященных терапевтическому патоморфозу опухолей молочной железы, в частности рака молочной железы. Современные методы исследования позволяют определить совокупность структурных, биохимических, гормональных и иммунологических изменений, которые характеризуют биологические особенности опухолей. Это дает возможность в каждом случае конкретизировать степень прогрессии опухоли, адекватно выбирать методы лечения и правильно оценивать прогноз.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантный метод лечения, патоморфоз.

A.A. Snegirev, A.A. Grigorenko

THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS AS PREDICTOR OF BREAST CANCER TREATMENT EFFICACY

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

Summary

This paper reviews the literature on therapeutic Pathomorphosis breast cancer, particularly breast cancer. Modern methods allow you to define a set of structural, biochemical, hormonal and immunological changes that characterize the biological features of tumors. This makes it possible to specify in each case the degree of tumor progression, adequate treatment and to choose correctly assess prognosis.

Key words: breast cancer, neoadjuvant treatment, pathomorphosis.

Лечебный патоморфоз – это типовые и стойкие изменения клинических и морфологических проявлений опухоли под воздействием лечения [3, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17].

Понятие лечебного патоморфоза введено в конце 70-х – начале 80-х годов прошлого столетия с момента внедрения неoadъювантного подхода к лечению злокачественных новообразований [8, 9, 18, 19].

Сегодня неoadъювантная полихимиотерапия является одним из важнейших составляющих компонентов комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ) [7, 8, 9, 18, 19, 24, 26, 28], основные задачи состоят в уменьшении объема первичного очага с целью улучшения условий для выполнения органосохранных оперативных вмешательств, в определении чувствительности опухоли *in vivo* и планировании адъювантной терапии на основании выраженности терапевтического патоморфоза [7, 9, 17, 18, 25, 26, 27, 31].

Для оценки эффективности проводимой предоперационной лучевой и/или химиотерапии широко применяют изучение терапевтического патоморфоза в опухолевой ткани. До настоящего времени не существует специфических критериев изменения ткани РМЖ, возникающего под воздействием лечения. Однако принято считать, что наиболее полно действие цитостатиков или гамма-терапии отражают такие признаки, как дистрофические, некротические изменения, полиморфизм опухолевых клеток, митотическая активность, выраженность фиброза и гиалиноза опухолевой ткани [1, 4, 5, 11, 15, 16, 23].

Попытки классифицировать ответ опухоли на проводимые лечебные воздействия (лекарственные или

лучевые) в зависимости от степени изменений в опухоли отражены в работах многих авторов [1, 2, 4, 11, 14, 15, 17, 22, 23, 26, 31]. Несмотря на различие в предложенных классификациях, все авторы подчеркивают, что полный лечебный патоморфоз (pathologic complete response, pCR) обозначает полное отсутствие опухолевых клеток (как инфильтративного рака, так и рака *in situ*). В настоящее время наиболее часто используются 2 классификации лечебного патоморфоза в зависимости от степени изменений в опухоли: классификация по Лушникову Е.Ф. и классификация по Miller I.D., Payne S. [1, 2, 4, 28].

Классификация степеней лечебного патоморфоза по Лушникову Е.Ф.:

I-я (слабая) – дистрофия отдельных клеток;

II-я (умеренная) – очаги некроза + дистрофия клеток;

III-я (выраженная) – поля некроза + выраженная дистрофия клеток + единичные атипичные клетки;

IV-я (резко выраженный, полный) – тотальный некроз.

Классификация по Miller I.D., Payne S. (1999, 2001) была разработана с учетом показателей общей выживаемости в зависимости от степени патоморфологического регресса опухоли.

Классификация степеней лечебного патоморфоза по Miller I.D., Payne S.

1-я степень – малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток, но без уменьшения их числа.

2-я степень – незначительное уменьшение количества инвазивных опухолевых клеток, но в целом клеточность остается высокой;

3-я степень – сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90 % клеточных потерь;

4-я степень – выраженное (явное) исчезновение инвазивных клеток. Определяются лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток;

5-я степень (pCR) – нет определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли.

Международной экспертной группой (International Expert Panel) было рекомендовано определять полный морфологический эффект как отсутствие инфильтративного рака или рака *in situ* как в опухоли, так и в лимфоузлах [4, 5].

В настоящее время широко применяются различные виды пред операционной терапии РМЖ (лучевая, химио- и гормонотерапия), которые вызывают резкое нарушение структуры опухоли. В ряде случаев не удается классифицировать рак в связи с выраженными дистрофическими и некротическими изменениями в опухоли. Дистрофия клеток приводит к появлению уродливых лечебных форм с кариопикнозом, кариолизисом. Выявляются обширные зоны некроза, участки грануляционной ткани либо очаги выраженного гиалиноза стромы, в которой видны единичные группы уродливых клеток рака. Иногда вокруг гибнущих клеток образуются гранулемы рассасывания инородных тел с гигантскими многоядерными элементами и ксантомными клетками [7, 9, 10, 12, 13, 14, 18, 21, 22, 24, 30].

В части случаев в зоне бывшего опухолевого узла не удается увидеть ни одной опухолевой клетки, остаются только очертания узла, замещенного либо грануляционной, либо гиалинизированной тканью. Судить о наличии патоморфоза патолог может только тогда, когда в направлении на гистологическое исследование указаны локализация узла в молочной железе и методы лечения [4].

Такие биологические характеристики опухоли, как высокая степень пролиферации, отсутствие стероидных рецепторов в опухоли, гистологический тип инфильтративного протокового рака, гиперэкспрессия HER-2 предсказывают вероятность высокого ответа на проводимую химиотерапию и коррелируют с высокой частотой полных морфологических ответов, как в первичной опухоли, так и в лимфатических узлах [29].

Степень злокачественности опухоли является не только важным прогностическим фактором, коррелирующим с течением болезни, но и фактором, предсказывающим вероятность получения полного морфологического ответа в опухоли. Частота полных морфологических эффектов прямо пропорциональна степени анаплазии: при 1-й и 2-й степени злокачественности опухоли (в модификации по Bloom-Richardson) частота полных морфологических ответов составляет всего 10 %, а при высокоагрессивных опухолях (3-я степень злокачественности) вероятность получения полного морфологического ответа (pCR) при использовании химиотерапии повышается до 90 % [1, 4, 11, 15, 16, 23]. Прогностически значимыми маркерами пролиферации являются: степень злокачественности (анаплазии) опухоли, уровень экспрессии Ki-67, митотический индекс, фракция клеток в S-фазе. Суще-

ствуют данные, что 3-я степень гистологической злокачественности, уровень экспрессии Ki-67 > 30 % ассоциируются с большей вероятностью полного регресса опухоли в ответ на терапию [6, 7, 9, 15, 17, 21, 25].

По данным многочисленных исследований, отрицательный стероидный рецепторный статус опухоли является фактором, предсказывающим высокий ответ на химиотерапию и высокую частоту получения полного морфологического ответа [1, 4, 6].

Таким образом, гормоноположительный статус опухоли предсказывает селективную чувствительность опухоли к эндокринотерапии и малую чувствительность к химиотерапии. Существуют данные, что эффективность неoadъювантной эндокринотерапии с использованием ингибиторов ароматазы сопоставима с таковой при использовании химиотерапии, однако, частота полного морфологического ответа при любом виде неoadъювантного лекарственного лечения у пациенток с гормоночувствительными опухолями достаточно низка (5-6 %) [17, 18, 20, 21]. Таким образом, различия в морфологических ответах в группах подтверждают необходимость оптимизации неoadъювантного лекарственного подхода в зависимости от рецепторного статуса опухолей [21, 27]. Гиперэкспрессия HER2 выявляется в 30-ти % РМЖ, является неблагоприятным прогностическим фактором, коррелирующим с большим размером опухоли, высокой пролиферативной активностью, анеуплоидией, высокой степенью гистологической злокачественности, метастатическим поражением лимфатических узлов, агрессивным течением болезни и низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости больных РМЖ [1, 4, 6, 20, 29].

В последнее время появились данные о корреляции гистологического типа опухоли молочной железы и степени лечебного патоморфоза у больных РМЖ. Наибольшая чувствительность к химиотерапии и вероятность достижения полного морфологического регресса (до 15-ти %) отмечена при инфильтративном протоковом раке; дольковый рак часто ассоциирован с люминальным подтипом опухолей и низкой частотой достижения pCR (0-3 %); при редких гистологических типах опухолей (папиллярном и слизистом раке) полных морфологических регрессий не отмечено (0 %) [1, 4, 5, 6, 11, 15, 28].

Таким образом, современный подход к лечению РМЖ характеризуется приоритетностью применения в клинической практике методов общего противоопухолевого воздействия – химио- и эндокринотерапии, обусловленного анализом клинического материала в свете новых представлений о РМЖ как о первично диссеминированной патологии. Новые препараты и новые схемы их комбинированного применения, а также новые технологические приемы лучевой терапии позволили при сокращении объема хирургических вмешательств получить идентичные, а в ряде случаев даже превосходящие отдаленные результаты при значительном улучшении качества жизни больных [9, 10, 12, 13, 18, 22, 25, 30]. Вместе с тем, степень морфологического регресса опухоли является важнейшим критерием непосредственной оценки эффективности неoadъювантного лечения, позволяющим повысить радикальность

и косметические результаты хирургического лечения больных РМЖ. Кроме того, такие характеристики опухоли, как меньший размер, высокая пролиферативная активность, РЭ(-) РП(-) рецепторный статус опухоли, гистологическая форма инфильтративного протокового рака прогнозирует высокую чувствительность к химиотерапии и вероятность достижения полного морфологического эффекта, что немаловажно при планировании адекватного неoadъювантного подхода. Таким образом, полный морфологический

эффект является важнейшим фактором благоприятного прогноза, позволяющим улучшить отдаленные результаты лечения у пациенток РМЖ. Появилось новое понятие в хирургическом лечении РМЖ – органосохраняющие (консервативные) методики операций. В то же время частные разделы стратегии комплексного лечения РМЖ остаются еще окончательно не решенными, что обуславливает актуальность исследований, проводимых в этом направлении [1, 3, 4, 6, 14, 16, 18, 23, 29].

Литература

1. Взаимосвязь морфологической гетерогенности инфильтрирующего протокового рака молочной железы с различными формами опухолевой прогрессии. / Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В. и др. // Сибирский онкологический журнал – 2007. – № 3. – С. 58-64.

2. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20. – № 3 (77). – Прил. 1. – 158 с.

3. Дружков О.Б. Оптимизация резекционных методов хирургического компонента в комплексном лечении рака молочной железы / О.Б. Дружков, Б.К. Дружков, И.Г. Гатауллин и др. // Медицинский альманах. – 2010. – № 3 (12). – С. 59–62.

4. Доросевич А.Е. Роль современных методов морфологического исследования в уточнении биологических особенностей и морфогенеза рака молочной железы у человека / А.Е. Доросевич, В.В. Наперстяникова, С.М. Баженов // Архив патологии – 2010. – № 5. – С. 3–8.

5. Зависимость лимфогенного метастазирования от морфологического строения первичного опухолевого узла при уницентрическом инфильтрирующем раке молочной железы у больных с разным состоянием менструальной функции. / Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В. и [и др.] // Сибирский онкологический журнал – 2008. – № 3. – С. 5–9.

6. Иммуногистохимический анализ рецепторов эстрогенов и прогестерона, Ki-67 в молочной железе в норме, при раке и доброкачественных опухолях. / Шайкина А.С., Рыжавский Б.Я., Беков С.В. [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал – 2011. – № 1. – С. 34–37.

7. Колядина И.В. Роль селективных ингибиторов СОХ-2 в лечении больных раком молочной железы / И.В. Колядина, И.В. Поддубная, Д.В. Комов и др. // СТМ. – 2011. – № 1. – С. 108–111.

8. Летягин В.П. Ингибиторы PARP – новое направление в лечении рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 4. – С. 4–5.

9. Лимарева С.В. Таксаны в адъювантной и неoadъювантной терапии рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 4. – С. 15–23.

10. Медведев Ф.В. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении рака молочной же-

лезы / Ф.В. Медведев, И.А. Гулидов, И.А. Смирнова // Радиация и риск. – 2009. – Т. 18, № 2. – С. 81–88.

11. Молодикова Н.Р. Прогностические факторы развития местного рецидива после органосохраняющего лечения ранних стадий рака молочной железы. Состояние проблемы / Н.Р. Молодикова, М.И. Нечушкин, В.А. Уйманов и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1–2. – С. 16–20.

12. Мусабаева Л.И. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия рака молочной железы I–II стадий заболевания (обзор литературы) / Мусабаева Л.И., Старцева Ж.А. // Сибирский онкологический журнал – 2011. – № 2. – С. 79–84.

13. Мусабаева Л.И. Нейтронная и нейтронно-фотонная терапия в лечении местнораспространенных форм рака молочной железы и местных рецидивов / Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин, Ж.А. Жогина и др. // Практическая медицина. – 2009. – № 4 (36). – С. 45–46.

14. Оценка эффективности консервативного лечения больных раком молочной железы пожилого и старческого возраста. / Исамухомедова М.А., Утемуратов Я.Ю., Хакимов Г.А. [и др.] // Российский онкологический журнал – 2010. – № 6. – С. 36–39.

15. Поддубная И.В. Клиническая характеристика тройного негативного рака молочной железы / И.В. Поддубная, Д.А. Карселадзе // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21, № 1. – С. 71–76.

16. Попова Т.Н. Диагностическая секторальная резекция и отдаленные результаты при раке молочной железы. / Попова Т.Н., Сметник В.П. // Российский онкологический журнал – 2011. – № 2. – С. 53–57.

17. Портной С.М. Современные принципы лечения больных первично-операбельным раком молочной железы // Вестник Моск. онкол. общ-ва. – 2010. – № 4. – С. 2–4.

18. Семиглазов В.Ф., Арзуманов А.С., Божок А.А. и др. Новый взгляд на неoadъювантную химиотерапию рака молочной железы (роль навельбина). Совр. онкол. 2003; 5 (3): 103–7.

19. Слонимская Е.М. Кселода в неoadъювантном лечении операбельного рака молочной железы / Е.М. Слонимская, Н.А. Тарабановская, А.В. Дорошенко и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 1 (31). – С. 14–18.

20. Смирнова М.Ю., Джемлиханова Л.Х. и др. Количественная иммуногистохимия // Архив патологии – 2010. – Т. 72, № 1. – С. 51–56.

21. Стенина М.Б. Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы // Практическая онкология: избранные лекции. Под редакцией Тюляндина

- C.A., Моисеенко В.М. СПб. : Центр ТОММ, 2004. – С. 116.
22. Трофимова О.П. Лучевая терапия – обязательный компонент лечения после органосохраняющих операций по поводу рака молочной железы // Вестник Моск. онкол. общ-ва. – 2010. – № 4. – С. 5.
23. Agrawal A. NSAIDs and breast cancer: a possible prevention and treatment strategy // Int J. Clin. Pract. – 2008. – Vol. 62 (3). – P. 444–449.
24. Chow L.W. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer // J. Steroid Biochem. mol. Biol. – 2008. – Vol. 111 (1–2). – P. 13–17.
25. Falandry C. Role of combination therapy with aromatase and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with metastatic breast cancer // Ann. Oncol. – 2009. – Vol. 20 (4). – P. 615–620.
26. Gauj M.F. A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for anthracycline-resistant locally advanced breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 30, № 1. – P. 78–81.
27. Harris R.E. Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate and lung. // Inflammopharmacology. – 2009. – Vol. 17(2). – P. 55–67.
28. Hemminki K., Granstrom C. Morphological types of breast cancer in family members and multiple primary tumors: is morphology genetically determined Breast Cancer Res. 2002;4(4): P. 7.
29. Li Y. Prevention of ER-negative breast cancer. Recent Results / Y. Li, P.H. Brown // Cancer Res. – 2009. – Vol. 181. – P. 121–134.
30. Pritchard K.I. The best use of adjuvant endocrine treatment // Breast 2003 Dec; 12(6): P. 497–508.
31. Wardley A. Capecitabine: Expanding Options for the Treatment of Patients with Early or Locally Advanced Breast Cancer // Oncologist. – 2006. – Vol. 11, № 1. – P. 20–26.

Координаты для связи с авторами: Снегирев Андрей Александрович – аспирант кафедры патологической анатомии АГМА, e-mail: A89246754712@mail.ru, тел. +7-924-675-47-12; Григоренко Алексей Александрович – доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии АГМА.



УДК 616.31:338.465.4:339.13

С.М. Черкасов², С.А. Галеса¹, В.Г. Дьяченко²

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ И ПОТРЕБИТЕЛЕЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ УСЛУГ

¹Краевая стоматологическая поликлиника,
680000, ул. Калинина, 76, тел. 8-(4212)-32-61-17, e-mail: buhregion@mail.ru;

²Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-30-53-11, факс 8-(4212)-32-55-92, e-mail: rec@mail.fesmu.ru,
г. Хабаровск

Резюме

Система взаимоотношений между производителем и потребителем стоматологических услуг динамична и требует постоянного анализа. В условиях формирования рынка в современной стоматологии появилась острая необходимость привлечения и постоянного расширения круга пациентов. Существует множество факторов, оказывающих влияние на принятие пациентами решений относительно того, в какую стоматологическую клинику обратиться, какой набор стоматологических услуг приобрести и какой уровень качества приобретаемых услуг удовлетворит запросы потребителя. Развитие стоматологии в условиях рыночной экономики и внедрение маркетинговых принципов хозяйствования обеспечит достаточный уровень эффективности функционирования системы производства стоматологических услуг, на основе взаимоотношения их спроса и предложения.

Ключевые слова: рынок, стоматологические услуги, мотивации, производители, потребители.

S.M. Cherkasov², S.A. Galesa¹, V.G. Diyachenko²

RELATIONS BETWEEN PROVIDERS AND CONSUMERS OF DENTAL SERVICES

¹Regional dental clinic
²Far East State Medical University;

Summary

The system of relations between providers and consumers of dental services is dynamic and requires a constant analysis. Under the conditions of market development in modern dentistry there is an urgent need to attract more patients constantly