

у женщин и пожилых людей [1]. Среди всех операций на ЩЖ на долю узловых форм зоба приходится 42–98% [4]. Природа таких узлов различна. Узловая трансформация может быть связана с компенсаторной гипертрофией желез вследствие йодной недостаточности. Сейчас в России практически нет регионов, где бы население получало необходимое количество йода. В условиях экологического неблагополучия химические загрязнители препятствуют поступлению йода в ЩЖ, блокируя ферменты, участвующие в синтезе тиреоидных гормонов, создавая относительную йодную недостаточность на фоне абсолютной. Причиной развития узлового зоба могут быть наследственные, генетически обусловленные ферментные дефекты, вызывающие нарушение процессов биосинтеза в железе. Узлы могут возникать в связи с повышенной потребностью в тиреоидных гормонах при половом созревании, беременности, инволютивных процессах у пожилых. Узловая гиперплазия возможна при тиреотоксикозе в рамках декомпенсированной функциональной автономии ЩЖ – токсическая аденома и многоузловой токсический зоб. Иногда у больных, ранее не подозревавших о наличии узла, возникает острая боль и появляется припухлость на шее, что связано с кровоизлиянием или кистозной дегенерацией такого узла, аналогичная картина возникает и в некоторых случаях подострого тиреоидита.

Клиническое значение узлов ЩЖ определяется вероятностью наличия рака, который встречается в 5–10% случаев, в зависимости от пола, возраста, семейного анамнеза, подверженности радиоактивному излучению в течении жизни и других факторов. По данным Wang (1997), 50% людей, населяющих земной шар, имеют в ЩЖ узловые образования различных размеров. Основная доля приходится на непальпируемые узлы, с диаметром <1 см, из них 3,5% – микрокарциномы ЩЖ. Согласно международной гистологической классификации, опухоли ЩЖ подразделяются на эпителиальные и неэпителиальные [2]. Последние могут быть доброкачественными и злокачественными. Преобладание тех или иных форм рака ЩЖ в разных популяциях зависит от многих факторов, но преобладают дифференцированные формы аденокарцином. Наиболее часто встречается папиллярный рак (76%), фолликулярный (14%), медулярный (6–9%), недифференцированный и анапластический рак (3,5–4%). На долю метастатических раков приходится 1–2% от всех злокачественных образований ЩЖ. Особое внимание привлекают онкоцитические опухоли ЩЖ, также являющиеся редкой формой опухолей и, по морфологической классификации, относящиеся к разновидности фолликулярного рака [5]. Молекулярные исследования показывают, что онкоцитомы возникают из тканей ЩЖ, околощитовидных желез и почек. Общим механизмом, лежащим в основе развития этих опухолей, является нарушенная митохондриальная пролиферация.

Большой интерес представляет метастазирование светлоклеточного рака почек в ЩЖ. При этом возраст больных чаще старше 50 лет. В разрезе опухолевый узел имеет характерный вид: желто-оранжевую окраску, дольчатое строение, содержит мелкоклеточные кисты. При микроскопическом исследовании возникают трудности в дифференцировании в первичным тиреоидным светлоклеточным раком или аденомой ЩЖ. Для этого используют иммуногистохимическое определение тироглобулинов, которые являются гистологическим маркером светлоклеточной опухоли тиреоидного происхождения [6].

Ежегодно в мире диагностируется около 122000 новых случаев злокачественных заболеваний ЩЖ [3]. Частота рака ЩЖ является интегральным показателем экологического неблагополучия; смертность составляет 0,4% всех смертей от онкологических заболеваний. Тем не менее, проблема рака ЩЖ остается актуальной в связи с тем, что узловой зоб встречается более чем у 4% населения и более чем в 90% случаев рак ЩЖ при обследовании выявляется как аденома. В настоящее время отсутствуют единые подходы к диагностике и лечению узлового зоба, что связано с гетерогенностью этой патологии.

Литература

1. Дильман В.М. Эндокринологическая эндокринология. – Л.: Медицина, 1983. – 405 с.
2. Болезни органов эндокринной системы: Рук-во для врачей / Дедов И.И. и др. / Под ред. И.И.Дедова. – М.: Медицина, 2000. – 568 с.

3. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. – СПб.: Питер, 2001. – 416 с.

4. Хирургия органов эндокринной системы: Уч. пособ / Заривчацкий М.Ф. и др. – Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2002. – 240 с.

5. Балаболкин М.И. и др. Фундаментальная и клиническая тиреоидология: Учеб. Пособ. – М.: Медицина, 2007. – 816 с.

6. Пинский С.Б. и др. Диагностика заболеваний щитовидной железы. – М.: Медицина, 2005. – 192 с.

УДК 616 - 006.342:615.832.97

ДЕСТРУКЦИЯ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ (ОСТЕОКЛАСТОМЫ) ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СВЕРХНИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР

С.В. ДИАНОВ*

Представлены материалы изучения характеристик температурного поля гигантоклеточной опухоли (остеокластомы) при инстилляционном и контактном криовоздействии, а также деструкция тканевых структур опухоли и её зависимость от процесса «замораживание-оттаивание». Криовоздействие предлагается в качестве дополнительного фактора разрушения визуально неконтролируемых элементов опухоли при выполнении традиционных резекций костей по поводу их поражения гигантоклеточной опухолью.

Гигантоклеточная опухоль (остеокластома), по классификации Всемирной организации здравоохранения 1994 г. [5], является потенциально злокачественной опухолью костей [4, 6, 12]. Опухолью заболевают преимущественно лица молодого и среднего возраста, то есть наиболее трудоспособного населения. [8]. Гигантоклеточная опухоль имеет отличный от других новообразований костей характер и природа её до сих пор не ясна. Согласно существующим концепциям опухоли систематизируются по принципу происхождения из отдельных тканей [11], но остеокластома представлена в классификации ВОЗ отдельным разделом, так как происхождение её не установлено. Абластичность операции может быть достигнута воздействием сверхнизких температур. В ортопедической онкологии всегда существовала дилемма ограниченных сохранных (внутричашечковых, краевых) и расширенных (сегментарных) резекций. Сохранные операции чаще осложнялись рецидивами, а расширенные приводили к ограничению функции конечности. Рецидивирование, или озлокачествление гигантоклеточной опухоли кости, – частое осложнение после операции. Проблема повышения радикальности хирургического вмешательства по поводу этой патологии не вызывает сомнений в актуальности. Несомненный интерес представляют вмешательства, позволяющие соблюсти сохранный принцип и повышающие его абластичность. Последняя цель может быть достигнута воздействием сверхнизких температур.

В клинике травматологии и ортопедии Астраханской государственной медицинской академии с 1976 года Н.П. Демичевым используется инстиляция жидкого азота в костные раны после удаления новообразования для повышения радикальности вмешательства и разрушения визуально неконтролируемой опухолевой ткани [2,3]. Деструкция патологических элементов зависит от способа криогенной обработки, её экспозиции и скорости процесса «замораживание-оттаивание». Ряд исследователей установили, что разрушение тканевых структур возможно при скорости замораживания 100°/мин. и оттаивания 10°/мин. [7,13]. Зона разрушения структур, по мнению других учёных [9], может расширяться за счет повторения цикла «замораживание-оттаивание». Macgove [10] инстиллировал жидкий азот в костную полость и определил, что скорость данного процесса при этом достигала 230°/мин. Zaccarian [14] показал на замороженных клеточных системах *in vitro*, что последовательные два цикла, способствуют большей летальности тканей, чем один цикл. Однако, температурные характеристики остеокластомы и реакция её структуры на воздействие хладагентом оставалась во многом неясной.

* Кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Астраханской государственной академии, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121, т.258170

Цель работы – изучение температурной динамики опухоли и реакции ткани гигантоклеточной опухоли на криовоздействие.

Изучению подвергались участки 18 гигантоклеточных опухолей, размером 10×10×10 мм. Патологическая ткань новообразования подвергалась инстилляционному и контактному криовоздействию *in vitro* (температура кипения жидкого азота – 195,8°) троекратно, с последующим самооттаиванием. Контроль низкой температуры и ее колебания измерялись с помощью медь-константановых термопар и потенциометра. Изучение температуры гигантоклеточной опухоли представляло определенные трудности в связи с гомогенной мягкой консистенцией последней. Поэтому термопары располагались на границе с соединительной или костной тканью. Тарирование прибора проводилось по температуре кипения воды и таяния льда, которые, как известно, равны соответственно 100°С и 0°С. Это позволяло точно зарегистрировать температуру опухолевой ткани с учетом изменений температуры окружающей среды. Как правило, 1°С соответствовал в среднем напряжению 0,067 мВ. Обработанный опухолевый материал фиксировался 5% раствором нейтрального формалина и проводился через спирты восходящей крепости. Из залитых в парафин блоков, изготавливались срезы толщиной 8-10 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином. Подсчет числа разрушенных опухолевых элементов производился с помощью микрометрической сетки по формуле $F = V_m/n$, где F – площадь сечения разрушенной сетки, n – число сечений структур на единице площади среза, V_m – объемная доля разрушенных клеток [1].

После инстилляции жидкого азота на ткань гигантоклеточной опухоли в течение первой минуты отмечена температура – 154°С. Дальнейшее кипение жидкого азота на фрагменте опухоли не приводило к температурным изменениям. Снижение температуры и ее изменения видны на графике (рис.1).

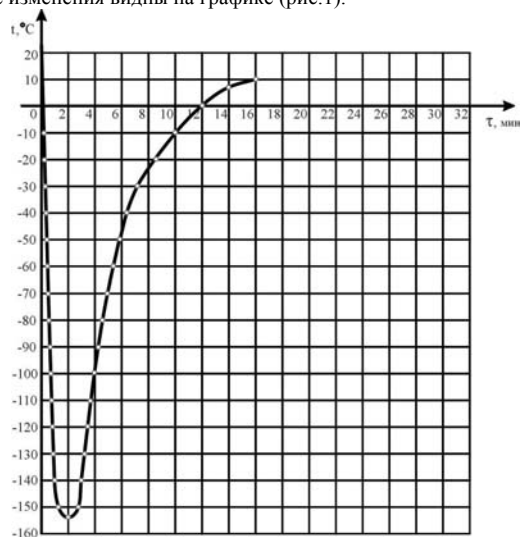


Рис.1. График изменения температуры во времени гигантоклеточной опухоли (остеокластомы) при инстилляционном криовоздействии

Завершение обработки сопровождалось оттаиванием, и за 2 минуты тепловой режим достигал –60°С, а за следующие 5 минут –10°С. Скорость замораживания составила около 50°/мин., а оттаивания – 30°/мин. и 20°/мин. Процесс оттаивания был непостоянен, вследствие изменения теплопроводности гигантоклеточной опухоли, имеющей однородную желеобразную консистенцию. Восстановление температуры опухоли, до уровня температуры окружающей среды, происходило относительно быстро. Контакт аппликатора с опухолью приводил к снижению ее температуры до –88°С в течение первых 7-8 минут воздействия (рис.2). Из графика, следует, что дальнейшая экспозиция не давала динамичного снижения температуры, а прекращение контакта позволяло опухолевой ткани оттаять и восстановить температуру до 0°С к 17 минуте после начала опыта. Следовательно, скорость замораживания составила 11,7°/мин., а оттаивания – 9,3°/мин. Вследствие расположения термопар на границе воздействия нельзя исключить попадание кристаллов льда на термопару. График восстановления температуры близок к параболе, что может быть результатом воздействия окружающей среды.

При гистологическом исследовании препарата определялся выраженный крионекроз клеток гигантоклеточной опухоли. Ядра гигантских клеток разрушены, видны отдельные их контуры, а ядрышки не визуализировались. Клеточный состав опухоли представлен несистематизированным тканевым детритом. Волокнистая соединительная ткань однородна, отдельные её пучки увеличены в объеме, не параллельны и не имели единой направленности. Цитоплазма гигантских клеток разрушена и представлена гомогенной прозрачной массой. На периферии криовоздействия одноядерные и гигантские клетки деформированы, контуры их узурированы и неровны, на отдельных участках видны разрывы клеточных оболочек. Ядра гигантских клеток представлены контурами, а в бывших одноядерных клетках оставалась только тень от ядрышка. В зоне контактной криообработки при морфометрической оценке результата вмешательства определялось от 80% до 100% некротизированных опухолевых элементов (рис.3), а при инстилляцией жидкого азота на остеокластома деструкции подвергались от 60% до 80% патологической ткани (рис.4).

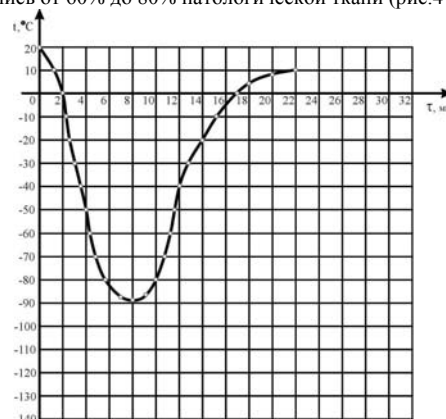


Рис.2. График изменения температуры во времени гигантоклеточной опухоли (остеокластомы) при контактном криовоздействии

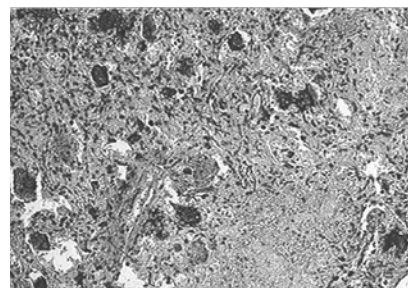


Рис.3. Микрофотограммы гигантоклеточной опухоли (остеокластомы) больного III, 48 лет. Инстилляционное воздействие криоагента приводит к деструкции 80% опухоли (окраска гематоксилином и эозином, ув. 7×10).

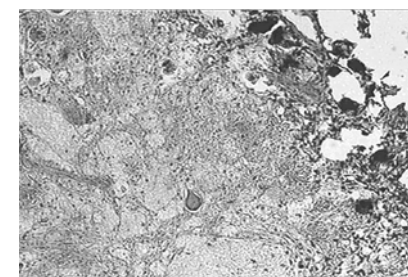


Рис.4. Микрофотограммы гигантоклеточной опухоли (остеокластомы) больного III, 48 лет. Граница ледяного фронта после криовоздействия. Деструкции 95% опухоли (окраска гематоксилином и эозином, ув. 7×10).

Под воздействием сверхнизких температур гигантоклеточные опухоли претерпевали изменения, ведущие к их деструкции и девитализации. Происходило разрушение соединительнотканной стромы опухоли, развал структуры ядер или потеря их формы, разрыв оболочек клеток, связанный по всей вероятности с образованием кристаллов внутриклеточного льда. Остеокластомы

отличались высокой чувствительностью к воздействию сверхнизкими температурами. Полученные данные позволяют расширить показания к применению криогенных способов лечения в костной онкологии. Метод дает возможность повысить абластичность проводимых резекций костей, благодаря деструкции визуально не контролируемых патологических микроструктур, а также исключить чрезмерную радикальность операции за счет дополнения криовоздействия к традиционным оперативным вмешательствам.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – С.379.
2. Демичев Н. Хирургическое лечение опухолей и опухолеподобных образований костей// Ортоп., травматол. – 1983. – № 7.
3. Демичев Н.П. // Ультразвук и криогенный метод в оперативной ортопедии: Сб. науч. труд. – Саратов, 1985. – С.3 – 10.
4. Демичев Н.П. // Вестн. хир. – 1994. – №7–12. – С.47–51.
5. Некачалов В.В. Патология костей и суставов. – СПб: СОТИС, 2000. – 277с.
6. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых: Рук-во для врачей. – М.: Медицина, 2001. – 640 с.
7. Billingham R.E., Medawar P.W. // J. Exp. Biol. – 1952. – №29. – P.454–468.
8. Dorfman H.D., Czerniak B. Giant-cell lesions. In Dorfman H.D., Czerniak B. Bone tumors. St. louis: CV Mosby, 1998. – P. 559.
9. Fraser J., Gill W. // Brit. J. Surg. – 1967. – P.770–776.
10. Marcove R.C. // Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Clinical Bulletin. – № 1. – 1971. – P.7.
11. Schajowicz F. et al. Histological Typing of Bone Tumors. Geneva, World Health Organisation, 1974.
12. Schajowicz F. Tumors and tumor like lesions of bone. Pathology, radiology and treatment. – 2nd ed. – Berlin; Heidelberg, 1994. – S. 505–514.
13. Smith A.U. Biological Effects of Freezing and Supercolling.// Monographs of the Physiological Society. – № 9. – Baltimore, Williams & Wilkins, 1961.
14. Zaccarian S.A. Cryosurgery of Tumors of the Skin and Oral Cavity. Thomas-Springfield. – 1973. – P.16–37.

УДК 618.19

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАЗАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КОСТИ И В ПЛЕВРУ

Ш.Х. ГАНЦЕВ, С.Л. КОСАРЕВ*

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о необходимости использования активной лечебной тактики, в которой обязательным компонентом должны быть химиолучевая терапия в сочетании с бисфосфонатами, что приводит к уменьшению или полному исчезновению болевого синдрома, а также улучшает качество жизни и ее продолжительность.

В исследование включены 132 пациентки с метастазами рака молочной железы в кости. У всех метастазы в кости были подтверждены методами обследования: рентгенологическим – у 112 больных, скинтиграфическим – у 20 (с локальным болевым синдромом). Рентгенологически метастазы разделялись на: остеопластические – 17 (15,2%), остеолитические – 59 (52,7%), смешанные – 36 (32,1%). Чаще поражались губчатые кости (ребра, позвонки, затем следовали плоские кости таза и черепа) и лишь потом кости верхних и нижних конечностей.

Остеопластические метастазы в 82,4% случаев были рентгенологической случайной находкой, проявлялись деформацией кости, и лишь в 23,5% имелся болевой синдром. При остеолитических и смешанных метастазах болевой синдром проявился у 80%. По степени выраженности болевого синдрома и реагирования пациенток на анальгетики распределение было следующим: I степень – легкие боли, не требующие приема анальгетиков, – 26 (23,2%); II степень – боли средней интенсивности, требующие приема анальгетиков, – 38 (33,9%).

Продолжительность жизни при прогрессировании метастазов по костям составила 20,5 месяцев, практически не отличаясь

от таковой при стабилизации метастатических изменений в результате специального лечения. Еще раз подтверждается положение, что рациональное использование новых лекарственных средств расширяет возможность врача в продлении и улучшении качества жизни даже таких обреченных на страдания больных, как больные с метастазами в кости. Для этого необходимо довести дозу адриабластина до 300 мг. Метастазы в кости являются абсолютным показанием для проведения химиотерапии антрациклинами независимо от возраста пациентов. Следует признать, что в определенных клинических ситуациях, даже при распространенном злокачественном процессе, должны быть расширены показания к лучевой терапии. Адыювантная терапия не антрациклиновыми цитостатиками не вызывает перекрестной резистентности к адриабластину и практически не снижает эффективности лечения метастазов в кости.

У 44 больных раком молочной железы были диагностированы метастазы в плевру с выпотом. Диагноз подтвержден рентгенологическим и цитологическим исследованием плевральной жидкости. Ранее проведено радикальное лечение по поводу первичной опухоли 39 пациенткам: у 5 плеврит выявлен одновременно с опухолью молочной железы. Метастазы в плевру были выявлены в срок от 1 до 15 лет после лечения рака молочной железы. В течение 1-го года метастазы обнаружены у 9 (20,5%), что связано с неадекватной изначальной оценкой распространенности процесса. У такого же числа больных появились метастазы на 2-й и 4-й годы после начала лечения. На 3-й год плеврит зарегистрирован у 5 (11,4%), на 5-й – 3 (6,8%) и у 9 (20,5%) больных метастазы выявлены по истечении 5-летнего срока.

Отмечена прямая зависимость свободного длительного периода от состояния репродуктивной функции. У 50% больных с сохраненной менструальной функцией плеврит выявлен в первый год наблюдения, а у больных в глубокой менопаузе время выявления плеврита более чем у 50% приходится на второе пятилетие. Только метастазы в плевру диагностированы у 19 больных, а у 25 имелось сочетание с метастазами в другие органы.

Таблица

Эффективность различных комбинаций химиотерапии при метастазах рака молочной железы в плевру (n=44)

Схема полихимиотерапии	Число больных	Объективный эффект, %			
		общий	полный	частичный	без эффекта
CMFV P	13	30,8	15,4	15,4	69,2
CMFV P + Тио + ТЭФ в/п	8	37,5	25,0	25,0	50,0
АС	4	25,0	-	25,0	75,0
АС + Тио + ТЭФ в/п	5	40,0	20,0	40,0	40,0
Платидиам в/п	14	85,7	57,1	28,6	14,3
Итого	44	52,3	29,5	25,0	45,5

Основное внимание было уделено разработке нового метода внутриплевральной химиотерапии препаратом платидиам.

Методика введения препарата в плевральную полость не отличалась от таковой при использовании других цитостатиков. Под местной анестезией раствором новокаина 0,5% 15-20 мл производилась плевральная пункция в «типичной» точке. Эвакуировалась жидкость и вводился платидиам, разведенный в 50 мл физиологического раствора, в дозе 50 мг/м². В течении двух часов после введения больной рекомендовали несколько раз менять положение тела. Оценка эффективности лечения проводилась через 4 недели после окончания курса химиотерапии или последнего внутривенного введения по разработанной нами следующей градации: полный эффект – отсутствие выпота в плевральной полости на протяжении 60 дней; частичный эффект – осумкование выпота, не требующее эвакуации в течение 60 дней; отсутствие эффекта – продолжение накопления жидкости.

Как видно из табл., эффективность системной химиотерапии невысокая, следовательно, она может быть применена только при небольшом количестве экссудата, не требующем эвакуации.

При подключении к системному воздействию внутривенного введения Тио – ТЭФа эффективность химиотерапии повышается. Но наиболее демонстративные результаты по сравнению с другими (p<0,01) получены при внутривенном введении платидиам. Объективный эффект зарегистрирован у

* Костанайский областной онкологический диспансер, Башкирский республиканский онкологический диспансер