© НЕПОМНЯЩАЯ Е.М., ЛУГАНСКАЯ Р. Г., ГУДЦКОВА Т.Н.

ИНДУКЦИОННАЯ АУТОМИЕЛОХИМИОТЕРАПИЯ РЕЦИДИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Непомнящая, Р.Г. Луганская, Т.Н. Гудцкова

ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт
Росмедтехнологий», директор – акад. РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко.

***Резюме.** Приведены клинические и морфологические данные больных рецидивными опухолями рака молочной железы, подвергавшихся неoadъювантной аутомиелохимиотерапии. Показано, что химиопрепараты, вводимые на аутокостномозговой взвеси дают отчетливый терапевтический эффект при отсутствии гематологических осложнений.*

***Ключевые слова:** аутомиелохимиотерапия, рецидивные раковые опухоли молочной железы, клинико-морфологические сопоставления.*

Непомнящая Евгения Марковна – д.м.н., проф., ФГУ «РНИОИ Росмедтехнологий», руководитель патолого-анатомического отделения; e-mail: rnioi@list.ru.

Луганская Роза Генриковна – к.м.н., ФГУ «РНИОИ Росмедтехнологий», врач отделения хирургии молочной железы и репродуктивной системы; e-mail: rnioi@list.ru.

Гудцкова Татьяна Николаевна – к.б.н., ФГУ «РНИОИ Росмедтехнологий», врач-лаборант патологоанатомического отделения; e-mail: rnioi@list.ru.

Проблема рака молочной железы (РМЖ) является одной из самых актуальных в современной онкологии. Статистические показатели последних

лет свидетельствуют о том, что рак молочной железы занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний женского населения большинства стран мира и имеет тенденцию к неуклонному росту. В России абсолютное число заболевших в 2007 г. составило 51 865 женщин, что соответствует 20,0% всех злокачественных опухолей у женщин. Прирост заболеваемости составил, по сравнению с 1997 г., 16,07% [13].

Результаты лечения больных РМЖ зависят не только от воздействия на первичный процесс, но и от эффективной борьбы с отдаленными метастазами. Определенную проблему составляет выбор рациональной схемы неoadьювантной полихимиотерапии, которая смогла бы обеспечить высокие показатели выживаемости при сохранении качества жизни больных [9, 12, 15, 14]. В связи с этим необходим поиск новых, более эффективных способов диагностики, профилактики и лечения местно-регионарных рецидивов и метастазов.

Метод аутомиелохимиотерапии (АМХТ) с успехом применяется при лечении РМЖ с 2001 года. Полученный опыт свидетельствует о повышенной тропности химиопрепаратов, связанных с клетками костномозговой взвеси, (КМВ) к лимфоидной ткани [11]. Эти данные позволили нам предположить, что метод АМХТ при лечении локо-регионарных рецидивов и местных метастазов РМЖ будет наиболее эффективным.

Материалы и методы

Включенным в настоящее исследование больным с рецидивами РМЖ в области рубца противорецидивное лечение осуществлялось следующим образом: предоперационное введение цитостатиков на аутомиеловзвеси с последующей операцией и дистанционной гамма-терапией – 21 человек (основная группа); операция с последующей дистанционной гамма-терапией – 25 человек (контрольная группа).

Метод заключался в следующем. Трепанопункцию производили специально изготовленными в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте иглами длиной 10 см с наружным диаметром иглы 3 мм. Всего

аспирировали 100 мл КМВ из 5-6 костных и 1-2 кожных проколов. Химиопрепараты инкубировали с КМВ в течение 30-40 мин при $t=37^{\circ}\text{C}$. Через 4-5 часов после забора КМВ осуществляли инфузию химиопрепаратов, вводили: 50 мг доксорубина, 750 мг 5-фторурацила, 750 мг циклофосфана в 1-й и 8-й дни [4]. Всем больным было проведено УЗИ молочной железы, в основной группе дважды – до и после неоадьювантной АМХТ.

Оценку эффективности неоадьювантной химиотерапии проводили согласно рекомендациям ВОЗ по стандартизации результатов лечения. Операционный материал изучали гистологически с применением морфометрического метода исследования. Для гистологического исследования брали несколько кусочков опухоли. Фиксацию проводили в растворе 10% нейтрального формалина с последующей стандартной проводкой через спирты восходящей концентрации и заключали в парафин. Приготовленные из парафиновых блоков гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для морфометрических исследований был использован автоматизированный измерительный комплекс «САГА» на базе ПК. Определяли следующие морфометрические показатели: площадь стромы и паренхимы, некроза (в %), митотическую активность и количество дистрофически измененных клеток (в ‰). Индекс повреждения паренхимы вычисляли по формуле: $\text{ИП} = (\text{П}_к - \text{П}_о) / \text{П}_к * 100$, где $\text{П}_к$ – паренхима в контроле, $\text{П}_о$ – паренхима в опыте.

Достоверность различий между показателями определяли по коэффициенту Стьюдента [3].

Результаты и обсуждение

До начала противорецидивного лечения больные основной и контрольной групп не имели статистически значимых отличий по морфологической структуре опухоли, распространенности злокачественного процесса, вариантам пред- и послеоперационного лечения, а также срокам возникновения рецидива опухоли.

У всех больных основной группы под влиянием АМХТ отмечено уменьшение различной степени выраженности размеров рецидива.

Объективный эффект в виде частичной и полной клинической регрессии рецидива опухоли зарегистрирован у 8 больных, что составило 38,1%, из них у 2 пациенток отмечена полная резорбция образования (9,5%). У остальных 11 больных уменьшение размеров рецидива опухоли составило 25-50%, что расценивалось как стабилизация процесса. В целом, частота этого признака соответствовала данным регрессии опухоли, определяемой клиническими методами. Прогрессирования не отмечено ни в одном случае.

Наряду с уменьшением размеров образований наблюдалось сглаживание их контура и появление правильной формы. При анализе эффективности химиотерапии имеют значение сонографические признаки, характеризующие степень воздействия препаратов на структуру опухоли, среди которых повышение эхоплотности образований отмечено в 61,9% случаев. Увеличение интенсивности дорсального усиления, считающегося одним из наиболее достоверных признаков изменения структуры опухоли под воздействием химиотерапии, отмечено в 42,9%, уменьшение боковых теней – в 23,8% случаев (рис. 1).

Лейкопения I и II степени тяжести отмечена у 9 пациенток только после второго введения химиопрепаратов. После повторного введения АМХТ у 1 больной зарегистрирована тромбоцитопения I степени тяжести и еще у одной больной – анемия I степени тяжести. Следует подчеркнуть, что гематологических осложнений III и IV степени выраженности в нашем исследовании не встречалось.

Таким образом, защитное действие аутомиеловзвеси на систему гемостаза проявлялось в виде редко встречаемых лейкопений и только низкой степени выраженности и единичных случаев анемий и тромбоцитопений. Полученные данные согласуются с сообщениями ряда авторов о снижении количества побочных гематологических реакций при лечении опухолей различных локализаций методом химиотерапии на аутологичных средах организма [10, 1, 8].

Особое значение при оценке эффективности проводимой терапии у онкологических больных приобретают клинико-морфологические сопоставления [6, 5, 7].

Во всех 25 наблюдениях рецидивов РМЖ у женщин контрольной группы был верифицирован инфильтрирующий протоковый рак. Опухоли были представлены либо обширными полями солидного строения, либо многочисленными мелкими группами опухолевых клеток, располагавшимися в рубцовой и мышечной тканях, жировой клетчатке, дерме кожи. Клетки, составлявшие опухолевые пласты плотно прилегали друг к другу.

У 19 женщин основной группы был верифицирован инфильтрирующий протоковый рак, в двух – определить гистотип опухоли не удалось в связи со значительными дистрофическими изменениями в опухолевых клетках. В целом отмечалось уменьшение размеров опухолевых пластов по сравнению с контрольной группой. Во всех наблюдениях были отмечены дистрофические изменения в раковых клетках в виде: кариолизиса, кариорексиса, цитолизиса; в некоторых случаях в части клеток наблюдалась вакуолизация цитоплазмы. Однако степень выраженности некробиотических изменений в опухолях была различной (рис. 2).

В 2 случаях, где наблюдался выраженный патоморфоз, можно было видеть лишь небольшие скопления опухолевых клеток с признаками фиброза и гиалиноза, или наблюдался диффузный фиброз, при этом среди волокон соединительной ткани определялись единичные тяжи раковых клеток с дистрофическими изменениями.

В 14 наблюдениях опухолевые пласты были более значительных размеров, чем в предыдущих наблюдениях, но гораздо меньше, чем в контрольной группе. Клетки, составляющие их, располагались рыхло, многие имели признаки дистрофических и некробиотических изменений. В части случаев в клетках наблюдался преимущественно лизис, в результате которого образовывались просветления в цитоплазме и/или ядрах клеток. На месте полностью лизированных клеток располагались своеобразные «пустоты».

Прослойки между скоплениями опухолевых клеток часто были представлены фиброзной тканью, даже в случаях рецидива в мышце или жировой клетчатке, что указывало на процессы рубцевания в местах регресса опухоли.

В 10 случаях опухоли выглядели относительно сохранными: пласты раковых клеток оставались довольно крупными, не наблюдалось больших скоплений дистрофичных клеток (они располагались разрозненно, либо небольшими группами). Характер дистрофических изменений оставался таким же, как и в вышеописанных наблюдениях.

Данные о соотношении основных структурных компонентов опухолей представлены в табл. 1. В контрольной группе площадь паренхиматозного компонента опухоли составляла в среднем 57,4%, очаги некроза отсутствовали. После АМХТ площадь, занимаемая раковыми клетками, уменьшилась на 23,2%, стромальный компонент опухоли был увеличен на 22,7%. Индекс повреждения паренхимы составил 40,4.

Данные о митотической активности и дистрофических изменениях в раковых клетках представлены в табл. 2. В контрольной группе опухолей РМЖ митотическая активность была низкой, а после индукционной АМХТ практически отсутствовала и составила в среднем 0,3‰.

Степень выраженности дистрофических изменений в контрольной группе достигала 68,7‰. Под действием АМХТ этот показатель увеличился более, чем в 5 раз и составил 372,5‰. Таким образом, более трети опухолевых клеток в основной группе имели дистрофические изменения, что свидетельствовало о необратимых некробиотических процессах в них.

Наличие лимфоцитов рядом с опухолевыми клетками объясняется тем, что иммунные и активированные лимфоциты представляют основную клеточную популяцию, осуществляющую уничтожение клеток, отличающихся по антигенным свойствам от клеток организма. Поэтому определение степени лимфоплазмозитарной инфильтрации является значимым морфологическим признаком (табл. 3).

Определение степени лимфоплазмоцитарной инфильтрации позволило установить некоторую активацию местных иммунных реакций после применения химиотерапии на миеловзвеси, что выражалось в увеличении числа иммунокомпетентных клеток, как в самой опухоли – 71,4% против 52% в контрольной группе, так и в окружающих ее тканях, где доля случаев с выраженной и умеренно выраженной инфильтрацией в основной группе составила 42,8% против 20% в контрольной группе больных. Эффект инфильтрации иммунокомпетентными клетками чужеродной ткани, которой является опухоль, по Е.А. Зотникову [2], направлен на концентрацию биологически активных веществ, необходимых для элиминации чужеродного клеточного материала.

Таким образом, проведенное морфологическое исследование показало, что под действием индукционной аутомиелохимиотерапии в рецидивных опухолях рака молочной железы развивается терапевтический патоморфоз II-III степени, выражающийся в некробиотических и дистрофических изменениях в раковых клетках. Наблюдается увеличение стромального и уменьшение паренхиматозного компонента опухоли ($p < 0,05$). Кроме того, уменьшается митотическая активность и возрастают дистрофические изменения раковых клеток ($p < 0,05$). В качестве положительного эффекта отмечалась более выраженная, по сравнению с контролем микроплазмоцитарной инфильтрации ЛПИ как в опухоли, так и в перифокальной зоне.

Анализ безрецидивной выживаемости больных сравниваемых групп показал значимые преимущества комплексного лечения с включением АМХТ в качестве индукционного компонента. Так, в основной группе в течение 2-х лет без признаков рецидива и метастазов прожили 11 женщин (52,3%) из 21 больной, тогда как в контрольной группе таких пациенток было лишь 4 (36,4%) из 25 ($p < 0,05$).

Таким образом, использование костномозговой взвеси в качестве носителя цитостатиков способствует изменению биологической агрессивности клеток опухоли, обуславливая чувствительность их к действию цитостатиков и,

подавляя их жизнеспособность, задерживает или препятствует дальнейшему прогрессированию процесса. Отсутствие серьезных изменений со стороны гематологических и биохимических показателей крови, критериев негематологической токсичности является свидетельством того, что аутомиелохимиотерапия является малотоксичным методом лечения рецидивов рака молочной железы.

INDUCTION AUTOMYELOCHEMOTHERAPY OF RECURRENT BREAST CANCER

E.M. Nepomnyashaya, R.G. Luganskaya, T.N. Gudzkova

Federal State Institution “Rostov Cancer Research Institute of Russian Medical
Technologies”

Abstract. The paper presents clinical and morphological data about patients with recurrent breast cancer, who were exposed of neoadjuvant automyelochemotherapy. Chemical drugs with automyelin - suspension give clear therapeutic effect without hematological complications.

Key words: automyalochemotherapy, recurrent breast cancer, clinical and morphological comparison.

Литература

1. Владимирова Л.Ю. Возможности использования аутоплазмы в лекарственной терапии больных раком молочной железы: автореф. ... д-ра мед. наук. – 2005, Ростов н/Д. – 54 с.
2. Зотников Е.А. Иммунологическая адаптация и компенсация нарушенных функций организма // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / под ред. Д.С. Саркисова. – М., 1987. – С. 381-404.
3. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка материалов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. М., 1990. – 124 с.

4. Луганская Р.Г. Аутомиелохимиотерпия в комплексном лечении локорегионарных рецидивов рака молочной железы: дис. ... д-ра мед. наук. – Ростов н/Д., 2009. – 156 с.
5. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.Л. Патология молочной железы – СПб.: «Фолиант», 2003. – 208 с.
6. Непомнящая Е.М. Сравнительная характеристика патоморфоза опухолей под действием неоадьювантной химиотерапии на естественных средах в различных модификациях: дис. ... д-ра мед. наук. – Ростов н/Д., 2002. – 285 с.
7. Непомнящая Е.М., Моисеенко Т.И., К морфологическому обоснованию неоадьювантной химиотерапии злокачественных опухолей на естественных средах организма в различных модификациях // Известия ВУЗов Сев.-Кав. регион. Естественные науки. – 2004. – № 1. – С. 92-97.
8. Николаева Н.В. Современные подходы к организации и совершенствованию методов паллиативного лечения больных диссеминированными формами злокачественных новообразований: автореф. ... д-ра мед. наук. – Ростов н/Д., 2006. – 52 с.
9. Сдвижков А.М. Борисов В.И., Васильева И.Д. и др. Реабилитация женщин после радикального лечения по поводу рака молочной железы // Маммология. – 2006. – № 4. – С. 70.
10. Сидоренко Ю.С., Состояние баланса стероидных гормонов у больных местно-распространенным и диссеминированным раком молочной железы. – Ростов н/Д., 2000. – 285 с.
11. Сидоренко Ю.С. Аутомиело- и аутоликворохимиотерапия новообразований ЦНС и других злокачественных опухолей. – Ростов н/Д.: Изд. РГМУ, 2004. – 352 с.
12. Ткаченко Г.А. Яковлев В.А., Арсланов Х.С. Качество жизни больных раком молочной железы после первичных реконструктивно-пластических операций // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. – №3. – С. 14-17.

13. Чиссов В.И. Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году. – М., 2009. – 202 с.
14. Kraus-Tiefenbacher U. Sceda A., Steil V. et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the IntraBeam system. Tumori. – 2005. – Vol. 91. – P. 339-345.
15. Smith I.C., Heys S.D., Hutcheon A.W. et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20, №6. – P. 1456-1466.