



КЛИНИКО-МОФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРМОХИМИОТЕРАПИИ С ОБЩЕЙ ГИПЕРТЕРМИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Г. Монахов, И.Д. Карев, Б.С. Кирилюк, Н.В. Гут, Л.В. Монахова,
А.И. Карева, М.В. Лушникова

Дорожная клиническая больница ст. Горький ОАО «РЖД»,
Нижегородская государственная медицинская академия, МСЧ № 153

CLINICOMORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF THERMOCHEMOTHERAPY WITH OVERALL HYPERTHERMIA IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

A.G. Monakhov, I.D. Karev, B.S. Kirilyuk, N.V. Gut, L.V. Monakhova, A.I. Kareva, M.V. Lushnikova

Railway Hospital, Gorky Station, ОАО «RZhD», Nizhni Novgorod State Medical Academy, Medical Sanitary Unit No.153

The state of tumors (parenchymatous-stromal-vascular elements) was comparatively analyzed during systemic chemotherapy alone and in combination of overall high-frequency hyperthermia sessions in 105 patients aged 33–56 years who had locally advanced breast cancer (BC). The findings lead to the conclusion that, without inducing a significant therapeutic pathomorphism, thermochemotherapy for locally advanced BC makes the tumors operable and reduces the rate of their invasive growth into the tissues surrounding the node.

Рак молочной железы (РМЖ), являясь самой частой злокачественной опухолью у женщин, характеризуется очень большим количеством первично-запущенных форм. У 29,6% больных опухоль первично диагностируется в III стадии [1, 2]. 5-летняя выживаемость после комбинированного лечения РМЖ составляет 81,3%, при безрецидивной выживаемости 73,3%. При отечно-инфильтрирующих опухолях 5-летняя выживаемость составляет 5%, местные рецидивы наблюдаются у 50–80% больных и 90% умирают в первые 2 года после начала лечения.

Обнадеживающим методом улучшения результатов лечения является использование общей высокочастотной гипертермии (ОВГ). При этом способе лечения тело человека, пораженного опухолью, разогревается до температуры 43°C, охлаждение органов головы и шеи осуществляется при помощи специального болуса с циркулирующей водой. Сеансы гипертермии проводились под общим наркозом в течение 1,5 ч на аппарате ЮГ-ВЧГ. Всего проводилось 5 сеансов. Каждый сеанс общей гипертермии сопровождался системной химиотерапией. Химиопрепараты вводили во время сеансов гипертермии в дозе, соответствующей 50% от курсовой CAMF и CAF.

Данный метод эффективен при лечении местно-распространенных и диссеминированных опухолей человека, в том числе РМЖ. По данным некоторых отечественных исследователей [1, 3], проведение ОВГ с курсом полихимиотерапии позволяет добиться объективного эффекта у 72,6%, а стабилизации — у 23,0% больных местно-распространенным РМЖ.

У 63,6% с частичной регрессией первичной опухоли после проведения ОВГ стала возможной и была выполнена мастэктомия. Нам представлялось интересным оценить морфологические изме-

нения опухолей, ассоциированные с клиническим улучшением течения заболевания.

Материалы и методы

В настоящем исследовании предполагалось сопоставить состояние опухолей (паренхиматозно-стромально-сосудистых элементов) при системной химиотерапии и ее сочетании с сеансами ОВГ. Изучали 3 группы больных в возрасте от 33 до 56 лет.

В 1-й (контрольной) группе из 30 женщин с диффузными местно-распространенными опухолями T3N1–2Mx стадии проводилось одно оперативное лечение в виде мастэктомии по Маддену с «санитарной» целью при изъязвленных или распадающихся опухолях.

Во 2-й группе из 50 больных с аналогичной стадией опухоли проводилась системная химиотерапия по схемам CAMF и CAF с последующей ампутацией молочной железы.

В 3-й группе было 25 женщин с диффузными и местно-распространенными формами РМЖ стадии T3N2–3Mx. У всех больных отмечались инфильтрация опухолевыми элементами подкожной клетчатки, появление дочерних узлов-сателлитов. В этой группе пациенток проводилась ОВГ на фоне системной химиотерапии (методика была описана выше). Оперативное вмешательство становилось возможным и осуществлялось на 3–5-й день после окончания курса лечения.

Результаты исследования

Характерными посттерапевтическими изменениями явились уменьшение инфильтрации ткани молочной железы, исчезновение узлов-сателлитов, увеличение смещаемости пальпируемого опухолевого узла. Все это в большинстве случаев давало возможность выполнять ради-

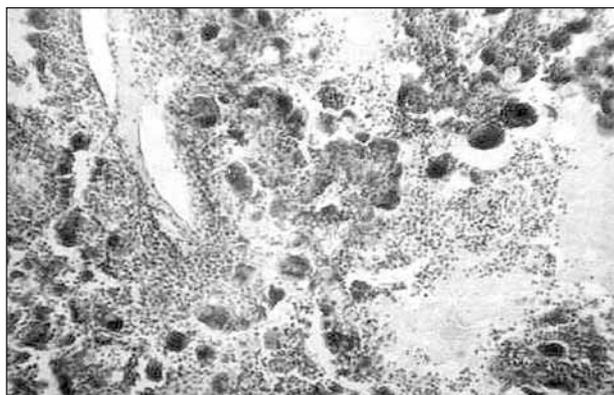


Рис. 1. Выраженный отек вокруг метастатических комплексов, дистрофические изменения с образованием клеточных симпластов после курса системной химиотерапии. Гематоксилин и эозин, ув. 56

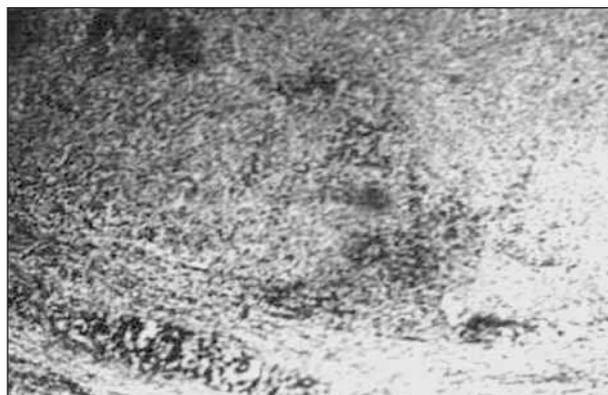


Рис. 2. Некроз метастатических комплексов РМЖ в паракортикальных отделах лимфатического узла. Сочетание системной химиотерапии с ОБГ. Гематоксилин и эозин, ув. 56

кальную мастэктомию по Холстеду или мастэктомию по Маддену.

Гистологическое изучение материала контрольной группы выявило РМЖ протокового и долькового гистогенеза, в ряде случаев из-за далеко зашедшей инвазии установить гистогенетическую принадлежность опухоли было невозможно. Наблюдалась инфильтрация опухолевыми элементами дермы, подкожной клетчатки, выявлялись опухолевые эмболы в сосудах.

При использовании системной химиотерапии в лечении диффузных форм РМЖ в ряде случаев отмечалось улучшение смещаемости и подвижности опухолевого конгломерата, что давало возможность выполнить ампутацию или радикальную мастэктомию.

При изучении операционного материала 2-й группы во всех случаях отмечено полное сохранение гистоструктуры образования. Особых гистологических форм выявлено не было, преобладала картина инвазивного долькового и протокового рака. Протоковый инфильтрирующий рак встречался в 35 случаях, дольковый инфильтрирующий – в 15. случаев выраженного терапевтического патоморфоза III степени (по Г.А. Лавниковой) в наших наблюдениях не зарегистрировано. В 60% случаев отмечен незначительный патоморфоз I–II степени, в оставшихся 40% посттерапевтических изменений не выявлено. Незначительный патоморфоз опухолей был ассоциирован с мелкими фокусами некротических изменений опухолевой паренхимы, площадь «целлюлярных» очагов

некроза при этом составила 34,5‰. Плотность жизнеспособной паренхимы была достаточно высока – 45,4%. Кроме опухолей мы изучали состояние лимфатических узлов, удаленных вместе с молочной железой после курсов лечения.

После воздействия одной системной химиотерапией рисунок лимфатического узла был стерт, часто отмечались признаки значительного паракортикального отека. Метастатические комплексы с признаками «дистрофического» полиморфизма, формирования клеточных симпластов были также часто окружены отечным «венчиком» (рис. 1). Аналогичные изменения отмечены в исследованиях патоморфоза РМЖ при системной химиотерапии [4].

При исследовании материала лимфатических узлов после радикальной мастэктомии, проведенной при сочетании системной химиотерапии с ОБГ, достаточно часто отмечались некрозы метастатических комплексов в паракортикальных отделах (рис. 2). При использовании термохимиоте-

Показатели состояния паренхиматозно-стромально-сосудистых элементов карцином при различных вариантах лечения распространенного РМЖ

Морфометрический показатель состояния опухоли	Хирургическое лечение	Системная химиотерапия без ОБГ	Системная термохимиотерапия
Объемная плотность паренхимы, %	43,5±2,2 V=0,26	45,4±2,6 V=0,54	34,9±2,0* V=1,5
Площадь «клеточных» очагов некроза, ‰	12,9±2,1 V=0,7	34,5±3,0 V=0,4	56,0±1,0* ⁺ V=0,22
Индекс митотической активности ‰	14,1±3,0 V=0,8	9,0±2,0* V=1,0	5,5±1,4* ⁺ V=0,53
Плотность стромы, %	27,7±0,8 V=0,12	41,8±2,0* V=0,3	40,05±1,3* V=0,2
Площадь сосудистых просветов, %	0,96±0,1 V=0,65	1,4±0,25* V=0,8	2,1±0,2* ⁺ V=0,6

Примечание. p<0,05: * по сравнению с группой хирургического лечения, ⁺ по сравнению с группой, получавшей системную химиотерапию.

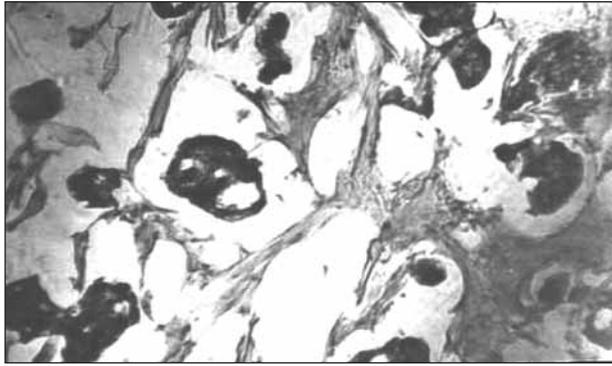


Рис. 3. Выраженный отек коллагеновых волокон после общей гипертермии в сочетании с системной химиотерапией. Гематоксилин и эозин, ув. 56

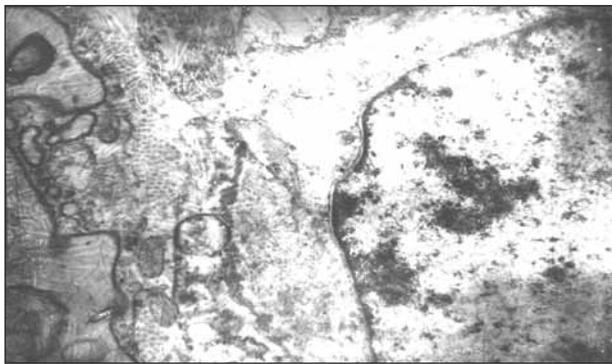


Рис. 4. Просветление ядерного матрикса, парануклеарный отек, очаговое везикулообразование. Электроннограмма. Сеансы общей гипертермии на фоне химиолучевой терапии РМЖ, ув. 12 000

рапии в лечении распространенного РМЖ выявлены уменьшение инфильтрации ткани молочной железы, исчезновение или уменьшение размеров узлов-сателлитов, увеличение смещаемости опухолевого конгломерата.

Гистологическое исследование выявило картину инфильтрирующего протокового и долькового рака со слабовыраженным патоморфозом I–II степени.

При морфометрической оценке выявлено следующее: площадь опухолевой паренхимы 34,9%, площадь опухолевой стромы 40,05%, площадь сосудистых просветов 1,02%, площадь «целлюлярных» очагов некроза в сохранившейся паренхиме 56⁰/∞. Значения морфометрических показателей обобщены в таблице.

Полученные результаты позволяют заключить, что повреждение при системной термохимиотерапии реализуется преимущественно на клеточном уровне. В пользу этого свидетельствуют высокая плотность сохранившейся паренхимы и большая площадь «целлюлярных» очагов некроза. При качественном описании терапевтического патоморфоза было отмечено, что интересным и своеобразным изменениям подвергался волокнистый каркас опухоли. Это проявлялось дисконкомплексацией волокон за счет выраженного отека, в других случаях наблюдались миксоматоз, «базофильная» дегенерация коллагена. Разрушение коллагеновых волокон в зоне инфильтрирующего роста опухолей в переходо-периферических отделах приводило к значительной дисконкомплексации элементов раковой паренхимы (рис. 3), снижению выраженности инфильтрирующего роста.

Ультраструктурное исследование помимо характерных признаков повреждения митохондрий и эндоплазматического ретикулума выявило более выраженное повреждение ядерных и цитоплазматических мембран. В последних отмечены расширение пор, двуконтурность, участки разрыва и лизиса ядерных и цитоплазматических мембран. В отдельных случаях отмечены признаки усиления лизосомальной активности, гипертрофия комплекса Гольджи, везикулообразование в мембранах эндоплазматического ретикулума (рис. 4).

Проведенный клинко-морфологический анализ позволил уточнить характер повреждающего действия ОВГ в сочетании с системной химиотерапией на паренхиму и строму при местно-распространенном РМЖ, определил некоторые морфометрические критерии терапевтического патоморфоза при этом лечении. Они свидетельствуют, что ОВГ позволяет несколько снизить плотность жизнеспособной паренхимы, индекс митотической активности, увеличить площадь «клеточных» очагов некроза в сохранившихся паренхиматозных комплексах.

Заключение

Термохимиотерапия местно-распространенных форм РМЖ, не вызывая значительного терапевтического патоморфоза, способствует переводу опухолей в операбельное состояние, снижает выраженность инвазивного роста в ткани, окружающие узел.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Гут Н.В. Непосредственные результаты общей электромагнитной гипертермии в лечении диссеминированного рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2001.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные образования в России и странах СНГ в 2002 г. М.; 2002.
3. Камчатова Н.А. Комплексное лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1986.
4. Зитар И.Я. Патоморфоз при химиотерапии опухолей. Рига, Зинатне; 1984.
5. Королева И.А. Общая гипертермия в лечении диссеминированного и местно-распространенного рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 1997.
6. Летягин В.П., Голдобенко Г.В. Эффективность комбинированного и комплексного методов лечения первичного рака молочной железы. Мед радиол и радиационная безопасность 1994;(6):31–4.
7. Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. Маммология 2007;(1):6–7.