

дуоденоэнтероанастомозы. Брюшная полость ушита, зона анастомозов дренирована. Дренажи удалены на 11-е сут. На 17-й день больной выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение.

Таким образом, предложенные нами способы позволяют выполнить завершающий этап ППДР, предупреждая развитие острого послеоперационного панкреатита культи поджелудочной железы вследствие рефлюкса желудочного содержимого при парезе желудка. Разработанные методики послужили основой заявок на патент РФ, получены приоритетные справки.

Литература

1. Шалимов А.А. // *Анналы хир. гепатологии*. 1996. Т. 1. С. 62–66.
2. Wade T.P. et al. // *J. Amer. Coll. Surg.* 1994. Vol. 179. № 1. P. 38–48.
3. Кубышкин В.А. и др. // *Хирургия*. 2001. № 1. С. 46–50.
4. Мирошников Б.И., Белый Г.А. // *Вестн. хирургии*. Т. 161. № 3. С. 34–39.
5. Flautner L. et al. // *J. Surg.* 1985. Vol. 150. P. 608–611.
6. Telford G.L., Mason G.R. // *J. Surg.* 1984. Vol. 147. P. 832–837.
7. Кубышкин В.А. и др. // *Хирургия*. 2003. № 3. С. 60–63.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт 27 декабря 2004 г.

УДК 616-006.6:615.28

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В РАКОВЫХ ОПУХОЛЯХ ЛЕГКИХ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ АУТОГЕМОХИМИОТЕРАПИИ

© 2005 г. Е.М. Непомнящая, С.А. Зинькович, Т.Н. Гудцкова

The paper presents data on comparative pathomorphosis of lung cancer of different histologic types on the patients' operative material after performing neoadjuvant autohemochemotherapy and systemic chemotherapy.

Современная химио- и лучевая терапии больных злокачественными новообразованиями основана на достижениях клинической онкологии, молекулярной биологии, генетики [1–4].

Структурные и биологические изменения в опухолях под действием физических и химических факторов объединены в понятие «патоморфоз». Рассмотрение проблем патоморфоза злокачественных опухолей проводится в различных направлениях и отражает теоретические интересы и клинические аспекты [5, 6].

Проблема патоморфоза опухолей человека под действием различных способов и вариантов лекарственного воздействия актуальна и важна как для патологоанатомов, так и для клинических онкологов.

Оценка эффективности проводимой терапии у онкологических больных имеет большое значение при проведении клинико-морфологических сопоставлений [7].

Морфологические изменения, возникающие под действием лучевого и лекарственного лечения опухолей, однотипны и выражаются в некрозе, дистрофиях, склерозе. Различна только степень выраженности этих процессов [8, 9].

За период с 1968 по 2005 г. В РНИОИ были разработаны новые методы неоадьювантной химиотерапии для лечения злокачественных опухолей различных локализаций, применение которых потребовало детального морфологического исследования изменений, наступавших в опухолях под действием неоадьювантной химиотерапии на аутосредах и в различных модификациях.

Морфологическому обоснованию неоадьювантной химиотерапии злокачественных опухолей на аутосредах посвящен обзор Е.М. Непомнящей, Т.И. Моисеенко [10].

Высокий уровень заболеваемости и смертности от рака легкого обуславливает необходимость решения вопроса о лечении данной патологии. Одним из наиболее активно разрабатываемых методов лечения рака легкого является неоадьювантная химиотерапия, т.е. инициальное цитостатическое воздействие, за которым, в зависимости от полученного эффекта, следует оперативное вмешательство или лучевая терапия.

Для снижения количества и выраженности побочных токсических реакций и повышения противоопухолевого эффекта под руководством Ю.С. Сидоренко разработан метод введения химиопрепаратов на аутокрови – аутогемохимиотерапия (АГХТ), а также сочетание его с аутогемомангнитотерапией (АГМТ).

Целью нашего исследования было изучение лекарственного патоморфоза в опухолях легких после введения АГХТ, в том числе с дополнительным омагничиванием крови, в сравнении с изменениями, наступающими после обычной системной полихимиотерапии (СПХТ).

В исследование было включено 156 мужчин больных раком легкого в возрасте от 41 до 73 лет. АГХТ была проведена 70 больным, еще 21 пациенту это лечение было дополнено переливанием экстракорпорально омагничиванной аутокрови. СПХТ получали 65 больных.

Все больные имели местнораспространенный процесс (II B – III стадию рака легкого). Основные гистологические варианты у пациентов обеих групп встречались практически с одинаковой частотой.

Методика проведения АГХТ заключалась в заборе 150 мл аутокрови больного непосредственно перед лечением в стерильный флакон с 50 мл стабилизатора (глюцигир). В этот флакон вводились химиопрепараты и после инкубации в течение 30–40 мин в термостате при температуре человеческого тела (36,5–37,0 °С), затем производилась внутривенная капельная реинфузия аутокрови с цитостатиками. Применялись следующие

химиопрепараты: циклофосфан (разовая доза – 1 г), доксорубицин (20–50 мг), препараты платины (платидиам, цисплатин, параплатин – по 100 мг), вепезид (100–200 мг) и 5-фторурацил (5 г – при железистом раке) или платины (200 мг) с последующим 3–5-кратным введением вепезида (500–800 мг).

Экстракорпоральная АГМТ проводилась следующим образом: после забора 150 мл аутокрови во флаконе с раствором «Глюгидиара» осуществлялось ее омагничивание на отечественном аппарате «Спектр-2» импульсным переменным магнитным полем с чередованием импульсов 1с:1с; частотой – 3 или 50 Гц, величина магнитной индукции 10 мТл, время воздействия – 30 мин. Введение омагниченной крови производилось в дни, промежуточные между сеансами АГХТ, обычно 3–4 введения на курс лечения.

СПХТ заключалась во введении больным также цитостатических средств на физиологическом растворе или 5 % растворе глюкозы.

Проведенный анализ продемонстрировал гораздо лучшую переносимость больными АГХТ и АГХТ+АГМТ по сравнению с СПХТ. Отсутствие или минимальная выраженность побочных реакций (0–I степень токсичности) отмечена у 71,4 % больных после АГХТ и только у 24,6 % больных, получавших СПХТ. В тоже время частота объективного эффекта была достоверно выше при введении цитостатиков на аутокрови – 46,2 % (АГХТ – 42,9 %, АГХТ+АГМТ – 57,1 %), чем на физрастворе – 30,8 % ($P < 0,05$).

В результате проведенного неоадьювантного лечения удалось радикально прооперировать 21 больного (30 %) из числа получавших АГХТ, 9 пациентов (42,9 %) после АГХТ+АГМТ и только 12 (18,5 %) после СПХТ.

Удаленные опухоли были подвергнуты морфологическому исследованию.

Морфологические изменения, наступающие в раковых опухолях легких под действием неоадьювантной АГХТ и АГХТ+АГМТ, сравнивали с данными больных контрольной группы, получавших СПХТ.

Анализ результатов визуального морфологического исследования опухолей легких различных гистотипов после неоадьювантной АГХТ и АГХТ+АГМТ не выявил значимых различий между этими группами, поэтому для дальнейших морфометрических исследований они были объединены.

Раковые опухоли легкого были представлены плоскоклеточным раком с орогованием и без орогования, аденокарциномой и мелкоклеточным его гистотипом.

При гистологическом исследовании *плоскоклеточных раковых опухолей легких без орогования* были обнаружены некробиотические и дистрофические процессы, выражавшиеся в кариопикнозе, карио- и цитоллизисе, вакуолизации цитоплазмы (рис. 1а).

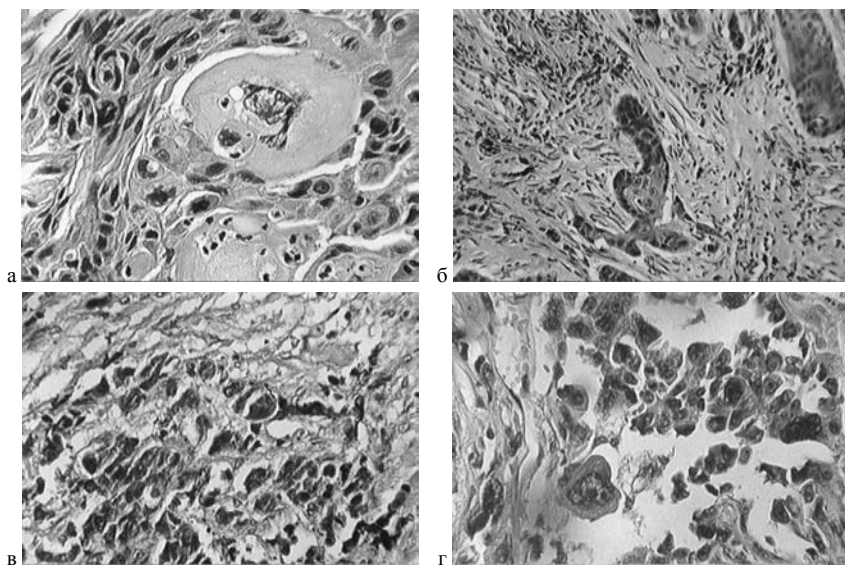


Рис. 1. Патоморфоз раковых опухолей легких после АГХТ:

- а – плоскоклеточный рак без ороговения. Некробиотические и дистрофические изменения раковых клеток. Монстроподобная гигантская многоядерная клетка. Апоптоз;*
б – плоскоклеточный рак с ороговением. Пласты дистрофически измененных раковых клеток среди плотной волокнистой соединительной ткани;
в – аденокарцинома. Уродливая гигантская многоядерная раковая клетка с признаками апоптоза; г – мелкоклеточный рак.
Дистрофические изменения в раковых клетках (рис. а, б, в, г – окраска гематоксилином и эозином; рис. а, в, г – $\times 400$, рис. б – $\times 200$)

Отмечали средние и мелкие пласты раковых клеток, лежащих в плотной волокнистой соединительной ткани. Они выглядели «замурованными» в фиброзной ткани. Имело место уменьшение паренхиматозного компонента при одновременном увеличении стромального. Очаги некроза были незначительны. Определялась незначительная лимфоплазмочитарная инфильтрация в периферических отделах опухоли и на границе опухоли и стромального компонента.

В группе *плоскоклеточных раковых опухолей легких с ороговением* наблюдали выраженные некробиотические и дистрофические процессы, также выражавшиеся в кариопикнозе, кариолизисе, вакуолизации цитоплазмы. Группы раковых клеток располагались среди выраженного фиброзного компонента (рис. 1б). Имелось отчетливое увеличение площадей ороговения по сравнению с группой СПХТ. В отдельных полях зрения очаги кератинизации и роговые массы были «замурованы» и располагались среди плотной волокнистой соединительной ткани. В отдельных полях зрения наблюдались обширные очаги фиброза.

По периферии опухоли и на границе ее с окружающей тканью имелась лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

В *аденокарциномах легких* происходили процессы аналогичные выше-названным. Они выражались в некробиотических и дистрофических изменениях. Отмечались кариопикноз, кариолизис, выраженная вакуолизация цитоплазмы (рис. 1в). Имели место очаги некроза.

В опухолевых клетках определялись крупные многоядерные «монстроподобные» клетки. В некоторых из них наблюдались признаки апоптоза: маргинация хроматина, апоптозные тельца, лейкоцитарная инфильтрация отсутствовала.

В некоторых препаратах на ограниченных участках определялись железистые структуры среди плотной волокнистой соединительной ткани. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация почти полностью отсутствовала. Очаги некроза были небольшие.

При гистологическом исследовании *мелкоклеточного рака легкого* при неoadъювантной АГХТ были выявлены признаки регресса опухоли различной степени выраженности. В паренхиматозном компоненте имелись отчетливые признаки некробиотических и дистрофических процессов (рис. 1г). Опухолевые пласты располагались среди полей плотной волокнистой соединительной ткани. Паренхиматозный компонент сокращался за счет увеличения стромы. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация была незначительной, как в периферических отделах опухоли, так и на границе опухоли с окружающей тканью.

Изменение соотношения паренхиматозного, стромального компонентов и очагов некроза под действием АГХТ и СПХТ представлено в табл. 1.

Таблица 1

**Соотношение паренхимы, стромы и очагов некроза
после неoadъювантной СПХТ и АГХТ ($M \pm m$, $P < 0,05$)**

Метод лечения	Паренхима, %	Строма, %	Очаги некроза, %	ИП
СПХТ	50,2±2,5	30,7±2,3	19,1±0,9	24,1
АГХТ	38,1±2,1	48,4±2,4	13,5±0,6	

Представление о степени выраженности лимфоплазмоцитарной инфильтрации (ЛПИ) в раковых опухолях легких после АГХТ отражено в табл. 2.

В большей степени ЛПИ наблюдалась в строме опухолей, где в 60 % наблюдений она была выраженная. В паренхиме опухолей в большинстве наблюдений (80 %) отмечалась умеренная ЛПИ, а выраженная отсутствовала.

Во всех гистотипах раковых опухолей легких под действием АГХТ снижалась митотическая активность и нарастала степень некробиотических и дистрофических процессов. Имелось нарастание десмопластической реакции стромы, уменьшение паренхиматозного компонента.

Таблица 2

**Лимфоплазмозитарная инфильтрация паренхимы и стромы
опухолей после АГХТ**

Локализация ЛПИ	Степень лимфоплазмозитарной инфильтрации			
	+++	++	+	–
Строма	(60%)	(20%)	(20%)	0
Паренхима	0	(80%)	(20%)	0

Примечание. – – отсутствие; + – минимальная; ++ – умеренная; +++ – выраженная.

Проведенное морфологическое исследование раковых опухолей легких показало, что неоадьювантная АГХТ эффективна и полностью согласуется с клиническими данными.

Литература

1. Харченко В.П. и др. // Арх. пат. 1996. № 1. С. 70–74.
2. Лотягин В.П. // Вопр. онкол. 1998. Т. 44. № 5. С. 632–635.
3. Чиссов В.И. и др. // Рос. онкол. журн. 1999. № 4. С. 4–18.
4. Якубовская Р.И. // Рос. онкол. журн. 2000. № 6. С. 42–53.
5. Лушников Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека. М., 1977.
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.
7. Бохман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки. Кишенев, 1991.
8. Краевский Н.А. и др. // Арх. пат. 1980. № 2. С. 15–26.
9. Извекова О.В. и др. // Арх. пат. 1997. Т. 59. № 1. С. 37–41.
10. Непомнящая Е.М., Моисеенко Т.И. // Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Естеств. науки. 2004. № 1. С. 92–97.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

25 января 2005 г.