

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК: 616-006.089.091+615.832.9] 618.19-006

МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ КРІОВПЛИВУ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

В.О. Галахін¹, О.О. Литвиненко², Є.Г. Гичка³, В.Р. Денека³
¹Український ННЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
МОЗ України, ²Академія медичних наук України, ³Медичний інститут Української Асоціації
народної медицини, Київ

В роботі представлені результати морфологічної оцінки впливу локальної кріодеструкції раку молочної залози з встановленням високої її ефективності при температурі мінус 190°C (10 хв.) із спонтанним відтаюванням.

Ключові слова: молочна залоза, рак, кріодеструкція.

Рак молочної залози (РМЗ) - одна з важливих проблем клінічної онкології, яка потребує постійного пошуку та розробки новітніх методів лікування. Традиційними методами лікування багато років залишаються хірургічне видалення пухлини в комплексі з променевою та хіміо- терапією, в різних модифікаціях протоколів і схем передопераційного та післяопераційного їх застосування. Поряд з цим, є загальновідомими побічні ускладнення антибластомної терапії, які насамперед полягають в променевому навантаженні на організм жінки, пошкоджувальній дії хіміопрепаратів на органи, що не залучені в онкологічний процес (пригнічення імуногенезу, гемопоезу, гепато-, нефротоксичність, запальні процеси, тривала репарація м'яких тканин грудної клітки після операцій, загроза розвитку синдрому ДВЗ крові тощо). Тому, цілком логічно постає питання щодо використання таких технологій, що запобігають розвитку вищевказаних негативних наслідків. На сьогоднішній день креативним напрямком розвитку онкомамології є кріохірургія, яка дозволяє виконувати на операційному столі локальний низькотемпературний вплив безпосередньо на пухлину (під сонографічним контролем) з подальшою операцією [1-10]. В цих роботах ми дослідили механізми пошкоджувальної дії кріовпливу на РМЗ в широкому діапазоні температур (від мінус 50°C до мінус 190°C) та визначили оптимальний режим охолодження: мінус 190°C (фаза заморожування 10 хвилин) з подальшим спонтанним відігріванням.

При такому хронодинамічному процесі послідовно виникає комплекс патоморфологічних змін: стаз клітинних елементів крові, утворення мікротромбів, декомпозиція фосфоліпідів зовнішніх мембран ракових клітин, різке підвищення концентрації електролітів (осмотичний шок) з витисненням води з цитоплазми клітин у міжклітинні простори, її замерзання, денатурація білків цитоскелету, здавлення спустошених клітин (холодова ретракція), утворення кристалів льоду, які додатково розривають клітини та руйнують міжклітинні стики і контакти. Літичні зміни при відігріванні завершають процес деструкції мембран, органел, ядер ракових клітин за механізмом розвитку колікваційних незворотніх змін.

Метою роботи була морфологічна аргументація можливостей девіталізуючої антибластомної дії кріовпливу на РМЗ.

Матеріал та методи дослідження. Досліджено операційний матеріал РМЗ (інфільтруючі карциноми) у 20 хворих жінок на II - III стадіях розвитку пухлинного процесу: 17 - протоковий рак, 3 - часточковий рак. Кріодеструкцію РМЗ виконували на сертифікованому вітчизняному апараті «Кріо-Пульс» (рис. 1), розробником якого на рівні зарубіжних аналогів є НВО «Пульс». Установка забезпечує наступні параметри: температурний інтервал низькотемпературної дії від 0 до мінус 190° С, точність стабілізації температури робочої частини кріоінструменту $\pm 3^{\circ}$ С, час виходу на режим не більше 5 хвилин, час відігріву робочої частини кріоінструменту до температури 0° С не більше 2-3 хвилин, час безперервної роботи установки від однієї заправки кріоагентом не менше 120 хвилин, датчик часу кріовпливу ручний та автоматичний, електроживлення 220 В, 50 Гц.

Апарат працює за таким принципом: при проходженні електричного струму через нагрівач, розміщений в кріостаті із рідким кріоагентом, останній випаровується, що

призводить до підвищення тиску в кріостаті. Рідкий або газоподібний кріоагент під тиском по прямій магістралі кріозонда надходить до аплікатора, охолоджує його робочу частину до заздалегідь заданої температури і по зворотній магістралі кріозонда виводиться в атмосферу, підігрітий до кімнатної температури. Надмірний тиск в кріостаті і температура робочої частини аплікатора стабілізуються блоком управління. Відігрів робочої частини аплікатора здійснюється за допомогою газоподібного кріоагенту, який підігрівають в електричному підігрівачі, розміщеному в кріозонді.



Рис. 1. Базова універсальна кріохірургічна установка "Кріо-Пульс".



Рис. 2. Початковий етап виконання кріодеструкції пухлини молочної залози.



Рис. 3. Зона кріодеструкції після відігрівання аплікатора.



Рис. 4. Зона кріовпливу після спонтанного відігрівання.

Розроблена методика кріодеструкції РМЗ полягає в наступному: під загальним знеболенням одразу після інтубації аплікатор прикладається до м'яких тканин, що знаходяться безпосередньо над пухлиною (рис. 2). Треба відмітити, що загальний час операції не збільшується, так як кріодеструкція виконується ще до обробки операційного поля. Розмір аплікатора підбирається в залежності від діаметру пухлини та глибини її знаходження в молочній залозі. Температура кріоаплікатора знижується до заданої.

Тривалість експозиції кріовпливу складає 10 хвилин, після чого проводиться відігрівання аплікатора впродовж 2,5-3 хвилин. В подальшому відігрівання в зоні операції відбувається самостійно (рис. 3, 4). В деяких випадках використовувалися два цикли заморожування-відігрівання з інтервалом в 20 хвилин. У випадках застосування кріодії на великі пухлини (понад 6 см в діаметрі) кріодеструкція проводиться послідовно з декількох точок для того, щоб перекрити холодом всю зону пухлини. При цьому виконується кріодеструкцію в одній зоні органу, а потім відігрівши аплікатор і не дочекаючись відігріву зони деструкції, переставляємо аплікатор на сусідню ділянку молочної залози таким чином, щоб

фронт низькотемпературного впливу повністю прилягав до попередньої зони кріовпливу і навіть частково захоплював її.

Після низькотемпературного втручання проводили обробку операційного поля та виконували радикальну мастектомію за однією з відомих методик за Пейті або Мадденом, органозберігаючу операцію або мастектомію з одномоментною реконструкцією. Показанням до виконання передопераційної кріогенної деструкції в лікуванні хворих на РМЗ вважали наявність вузлової форми первинної пухлини молочної залози при умові переносимості хворою радикального хірургічного втручання. Хірургічне втручання з використанням передопераційної кріодеструкції виконували хворим, з цитологічною верифікацією первинного РМЗ.

Результати дослідження та їх обговорення. На підставі проведених морфологічних досліджень РМЗ, незалежно від розмірів пухлини (від 2 до 6 см), локалізації в квадранті (верхньозовнішній - 8 випадків, верхньовнутрішній - 6, нижньозовнішній - 2, нижньовнутрішній - 2, центральний - 2) при низькотемпературному локальному впливі (мінус 190°C, 10 хв.) з подальшим спонтанним відігріванням (відтаюванням), відбуваються принципово однакові структурні зміни паренхіматозно-стромальних елементів РМЗ.

Схема кріопатоморфозу раку молочної залози.



В першій фазі активного впливу холодової дії виникають дегідратаційні («сухі») некрози пухлинної паренхіми за коагуляційним типом розвитку незворотніх змін із загибеллю ракових клітин, які перетворюються на блідий аморфний детрит. Дегенеративні зміни також відбуваються в стромальному компоненті РМЗ, який втрачає притаманну йому фібрилярність та гомогенізується. На початку відігрівання, в загиблих пухлинних комплексах і оточуючій сполучній тканині спостерігають вакуолі внаслідок відтаювання. В подальшому процесі відігрівання аморфні пікнотично змінені ракові клітини (внаслідок попередньої холодової ретракції) піддаються лізису. Серед загиблої пухлинної паренхіми виявляють також осередки зі структурно збереженими клітинними елементами; вони залишаються в стані холодової ретракції і в початковому стані літичних змін. Варто підкреслити, що кріодеструкції підлягають не лише первинні пухлинні осередки молочної залози, а і метастази в аксиллярних лімфатичних вузлах, і хоча некрози в них є осередковими, а не тотальними, це свідчить про перспективність вивчення можливостей кріовпливу в зонах регіонарного метастазування.

Для наочності уявлень про кріовплив на РМЗ наводимо інтегральну схему кріопатоморфозу, тобто структурних змін субстрату карцином, що відбуваються в двохфазному процесі кріодеструкції «охолодження-відігрівання».

Застосування методу кріогенної деструкції РМЗ дозволяє підвищити 3-х річну загальну виживаність на 20,7%, безрецидивну виживаність на 23,6%, зменшити частоту місцевих рецидивів на 8% [10]*. Морфопатогенетичні механізми кріопатоморфозу РМЗ при кріодеструкції представлені нами у вигляді відповідної схеми.

Резюме

Морфологічний аналіз ефективності кріовпливу на РМЗ свідчить про його значні антибластомні можливості щодо кріодеструкції карцином та девіталізації ракових клітин перед безпосереднім проведенням хірургічних втручань, тобто з метою абластики. Застосування кріовпливу в якості монометоду лікування є клінічно доцільним у тих випадках, коли передопераційна хіміотерапія або опромінення мають протипоказання для певної категорії хворих.

Література

1. Литвиненко А.А. Криохирургические методы лечения заболеваний опухолевого генеза органов гепатопанкреатодуоденальной зоны: Дис. док. мед. наук. – К., 1994. – 341 с.
2. Галахин К.А., Курик Е.Г. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта // Киев: Плюс книга, 2000. – 173 с.
3. Галахин К.О., Литвиненко О.О., Скляр С.Ю. Лікувальний кріопатоморфоз раку молочної залози // Галицький лікарський вісник, 2003. С. 21-23
4. Галахин К.О., Гуніна Л.М., Скляр С.Ю. Клінічні, морфологічні та біохімічні критерії ефективності кріодеструкції в комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози // Онкологія. – 2003. - Т.5, № 4 – С. 295-298.
5. Шалимов С.А., Литвиненко А.А., Галич С.П. и др. Одномоментная и отсроченная реконструкция груди после мастэктомии по поводу рака молочной железы с использованием сложных комплексов тканей // Пластична та реконструктивна хірургія. – 2004. - № 2, С. 218-219.
6. Литвиненко О.О., Лялькін С.А. Віддалені результати комплексного лікування хворих на рак молочної залози із застосуванням кріогенної деструкції пухлин // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2004. - № 1. – С. 218-229.
7. Patey D., Dyson W. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed // Br. J. Cancer. – 1948. – Vol. 2. – P. 7-13.
8. Litvinenko A.A., Galakhin K.A., Lyalkin S.A. Pathomorphologic evaluation of breast carcinoma after cryosurgery: first experience of clinical application // Inter. J. Cancer. – 2002. – Suppl. 13. – P. 202.
9. Шалімов С.О., Литвиненко О.О., Смолянка І.І. Кріогенна деструкція в комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози // Метод. рекомендації МОЗ, АМН України, К.: 2005, 13 с.
10. Лялькін С.А. Кріогенна деструкція в комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози: Дис. канд. мед. наук. – К., 2005. – 144 с.

Реферати

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КРИОВОЗ-ДЕЙСТВИЯ НА РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Галахин К.А., Литвиненко А.А., Гичка С.Г., Денека Е.Р.

В работе представлены результаты морфологической оценки влияния локальной кріодеструкции рака молочной железы с установлением высокой ее эффективности при температуре минус 190°C (10 мин.) со спонтанным оттаиванием.

Ключевые слова: молочная железа, рак, кріодеструкция.

MORPHOLOGICAL ASPECTS OF CRYODESTRUCTION OF THE BREAST CANCER

Galakhin K.A., Lytvinenko A.A., Gychka S.G., Deneka E.R.

Results of morphological evaluation of local cryodestruction of breast cancer are represented. Optimal conditions for procedure such as application of minus 190°C during 10 minutes with following melting are worked out.

Key words: breast, cancer, cryodestruction.