

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ВПЛИВОМ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ

М.М. Мельник

Інститут онкології, Київ

Резюме. За допомогою морфометричного методу (оцінка девіталізації пухлинної паренхіми) визначена перевага застосування передопераційної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії в порівнянні з системною поліхіміотерапією у хворих на рак молочної залози.

Ключові слова: рак молочної залози, морфометрія, системна поліхіміотерапія, внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ НЕОАД'ЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Н.Н. Мельник

Резюме. При помощи морфометрического метода (оценка девитализации опухолевой паренхимы) определено преимущество применения предоперационной внутриартериальной полихимиотерапии в сравнении с системной полихимиотерапией у больных раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, морфометрия, системная полихимиотерапия, внутриартериальная полихимиотерапия.

MORPHOLOGIC CHANGES OF BREAST CANCER UNDER THE EFFECT OF NEOADJUVANT POLY-CHEMOTHERAPY

M.M. Melnik

Summary. The article presents advantage of preoperative intra-arterial polychemotherapy (IAPCT) over systemic polychemotherapy using morphometric method (estimation of devitalization of tumor parenchyma)

Key words: breast cancer, morphometry, systemic polychemotherapy, intra-arterial polychemotherapy.

Адреса для листування:

Мельник Микола Миколайович
03022, Київ, вул. Ломоносова 33/43
Інститут онкології АМН України,
тел.: 257-51-59, 8-066-952-96-41

ВСТУП

Протягом останніх 15 років відмічається тенденція до зростання захворюваності на рак молочної залози (РМЗ). За кордоном і в Україні переважна більшість наукових досліджень щодо РМЗ пов'язана з пошуком нових або удосконаленням існуючих методів протипухлинного лікування хворих на цю хворобу з використанням комплексних або комбінованих підходів в двох напрямках: неоад'ювантна терапія (НАТ)—операція—ад'ювантна терапія або операція—ад'ювантна терапія. В останні 10 років науковці онкологи все більш схилиються до першочергового передопераційного застосування НАТ [3, 7, 8, 10].

Основними критеріями клінічної оцінки ефективності НАТ залишаються тривалість безрецидивного, безметастатичного періоду виживання хворих і загальне (5- або 10-річне) виживання [5]. Морфологічним методам оцінки ефективності НАТ традиційно приділяють недостатньо уваги, однак науковій літературі в останнє десятиріччя наявна стійка тенденція до висвітлення морфологічних критеріїв лікувального патоморфозу злоякісних пухлин і зокрема РМЗ [3–6, 9]. Так, у хворих на РМЗ важливе значення має морфологічна оцінка результатів застосування хіміотерапевтичних препаратів [1, 3, 8, 10]. Однак, такі дослідження лікувального патомор-

фозу РМЗ поки є нечисельними та фрагментарними.

Вивчення структурних змін РМЗ з морфологічним визначенням протипухлинної ефективності системної і внутрішньоартеріальної селективної НАТ надає змогу об'єктивно впливати на тактику подальшого післяопераційного лікування хворих.

Вище наведене обґрунтовує мету даного дослідження — вивчити особливості лікувального патоморфозу РМЗ під впливом передопераційної внутрішньоартеріальної селективної поліхіміотерапії (ВАПХТ) і системної поліхіміотерапії (ПХТ).

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджено операційний матеріал (видалені молочні залози з лімфатичними вузлами) 128 хворих жінок з РМЗ у віці 28–69 років. На передопераційному етапі 28 пацієнткам протипухлинну терапію не проводили (контроль), 54 — проводили ПХТ та 46 — ВАПХТ.

Із видаленої пухлини вирізали тканинну пластинку, яку фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, і, за загальноприйнятими правилами обробки матеріалу для гістологічних досліджень, готували парафіновий блок. На 3 його рівнях (верхній, середній та нижній) за допомогою мікромому виготовляли гістологічні зрізи товщи-

ною 5–6 мікрон (для 1 дослідження готували 9 зрізів), які фарбували гематоксиліном та еозином.

В кожному зрізі аналізували 10 полів зору мікроскопу («Polyvar-2», «Reichert», Австрія) за допомогою окулярної сітки Автанділова з 25 тест-крапками, зображення яких проектували на профіль зрізу, що відповідало 1 полю зору. Для аналізу кожного випадку РМЗ застосовували формулу $A=B/C \times 100$, в якій А — кількість (в %) пухлинних клітин в стані некрозу в загальній кількості пухлинних клітин, В — кількість пухлинних клітин в стані некрозу, які знаходяться в 10 полях зору, С — загальна кількість пухлинних клітин в 10 полях зору.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед існуючих в клінічній онкології методів оцінки лікувальних змін (регресії) злоякісної пухлини (рентгенологічні, сонографічні зображення та ін.) тільки безпосередня мікроскопічна (якісно-кількісна) оцінка структурних змін морфологічного субстрату пухлини є найбільш адекватним методичним підходом для об'єктивного визначення клінічного ефекту протипухлинного лікування.

За результатами комплексного морфологічного аналізу оперативних видалених молочних залоз у хворих з РМЗ, які на передопераційному етапі лікування отримали так звані «хіміотерапевтичні блоки» (курси) згідно протоколу міжнародних програм лікування з використанням декількох хіміопрепаратів, тобто ПХТ, неможливо вичленили окремо ефективність кожного із хіміопрепаратів. Оскільки передопераційний ефект лікування визначали за даними дослідження операційного матеріалу, то оцінка лікувального патоморфозу, за цих об'єктивних причин, ґрунтувалась на аналізі структурних змін РМЗ як результату сукупної дії того чи іншого блоку ПХТ або ВАПХТ.

Макроскопічно (класичні ознаки) РМЗ — вузол сірувато-жовтого або білого кольору, щільної (нерідко хрящоподібної) консистенції та зірчастої форми. Звичайно, такі макроскопічні прояви РМЗ зустрічаються рідко в сучасній онкологічній практиці, так як резекцію пухлини переважно проводять після ПХТ, і тому, за цих обставин, часто визначають склероз, геморагію та некроз. При мікроскопічному дослідженні виявляють осередки життєздатних пухлинних клітин, але з щільною фіброзною строю. За результатами аналізу морфологічних змін РМЗ (від осередкових до субтотальних) приводимо хіміопрепарати, до яких пухлинна паренхіма РМЗ проявляє чутливість: циклофосфамід, метотрексат, доксорубіцин, епірубіцин, флуороурацил, паклітаксел. У відділенні пухлин молочної залози Інституту онкології АМН України для неoad'ювантної терапії хворим з початковими стадіями РМЗ використовують хіміотерапевтичний блок СМФ, а у випадку запущених форм РМЗ для подолання

природної резистентності пухлинних клітин та підвищення їх чутливості до хіміотерапії вищезазначені препарати поєднують з адриаміцином або доксорубіцином, або препаратами платини. За даними морфологічного аналізу 100 пухлин хворих на РМЗ протипухлинний ефект селективної ВАПХТ і системної ПХТ починався з вакуольної дистрофії у вигляді внутрішньоклітинного та міжклітинного набряку з дисоціацією пухлинних клітин на хаотичні дрібні скупчення та поодинокі клітинні елементи.

При мікроскопічному дослідженні гістологічних препаратів в усіх 28 хворих на РМЗ, яким виконали лише оперативне втручання, пухлина за характером росту була інфільтративною карциномою. В пухлинних вогнищах молочної залози ракові клітини дифузно інфільтрували непухлинну строю (рис. 1), а за даними морфометрії паренхіматозно-стромальне співвідношення було приблизно однаковим — 1,2:0,9. Після проведеної ПХТ у 54 хворих тільки в окремих ділянках РМЗ виникав вогнищевий (парціальний) некроз пухлинної паренхіми (рис. 2). Переважна більшість ракових клітин зберігала свою структуру, що

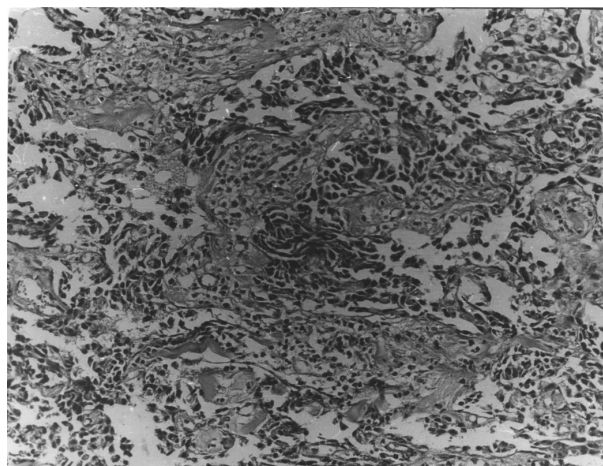


Рис. 1. Інфільтруючий РМЗ (контроль, передопераційну протипухлинну терапію не проводили). Пухлинні клітини дифузно розташовані серед строми. Гематоксилін та еозин, $\times 120$.

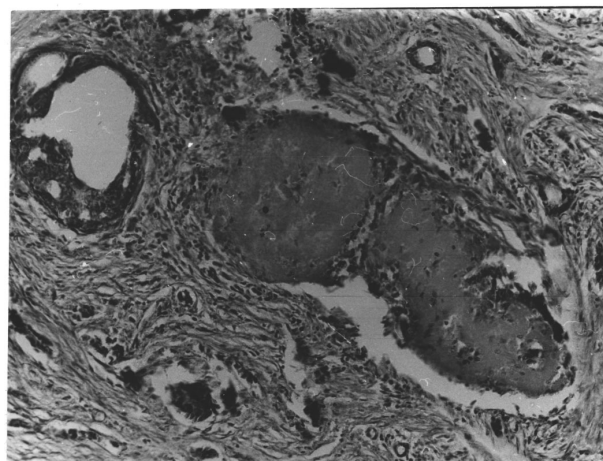


Рис. 2. Вогнищевий некроз РМЗ після ПХТ. Гематоксилін та еозин, $\times 120$.

Таблиця

Об'ємний вміст життєздатного компонента пухлинної паренхіми (ОВЖПК) у хворих на РМЗ в залежності від об'єму передопераційного лікування

№ п/п	Об'єм передопераційного лікування	Кількість хворих	ОВЖПК, М±m%	Достовірність відмінностей показника, p<0,05
1	Не проводили	28	50,1±4,8	1–2
2	ПХТ	54	42,8±3,4	1–3
3	ВАПХТ	46	12,4±2,9	2–3

свідчить про відсутність впливу протипухлинних препаратів. Іншу мікроскопічну картину реєстрували в гістопрепаратах РМЗ 46 хворих після використання ВАПХТ — індукований некроз поширений у вигляді «смуг» (рис. 3). Слід підкреслити, що патогномічною ознакою морфологічного наслідку ВАПХТ у хворих на РМЗ є виникнення периваскулярного некрозу (рис. 4 та 5) [2, 3]. Виходячи з того, що молекула хіміопрепаратів має менший розмір, ніж клітинні елементи крові, то розвиток периваскулярного некрозу логічно пов'язати з їх проникненням крізь судинну мембрану. Некротичні зміни в РМЗ розвивалися за ти-

пом коліквацийного (вологого) некрозу з виникненням множинних порожнин лізису пухлинної тканини (рис. 4) або за коагуляційним (дегідратаційним) типом (рис. 5).

Застосування ВАПХТ призвело до значного обсягу девіталізації пухлинної паренхіми і збереження більш менш схоронного тільки стромального каркасу РМЗ (рис. 6). Кількісне співвідношення пухлинної паренхіми та непухлинної строми в РМЗ складало 1:4, тобто стромальний компонент в 4 рази переважав паренхіматозний (пухлинний). Отримані результати морфометрії РМЗ наведені в таблиці.

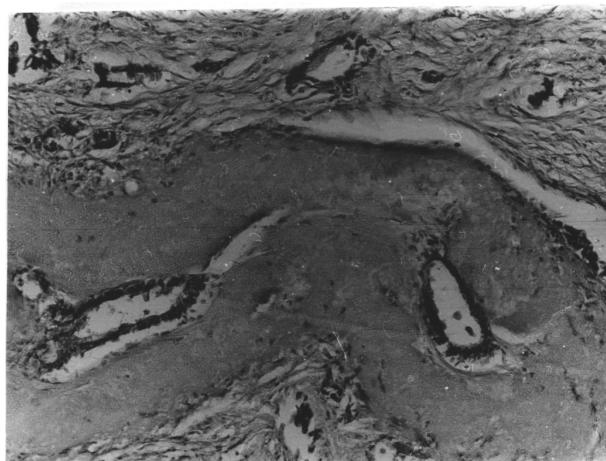


Рис. 3. Поширений (смугастоподібний) некроз РМЗ після ВАПХТ. Гематоксилін та еозин, ×120.

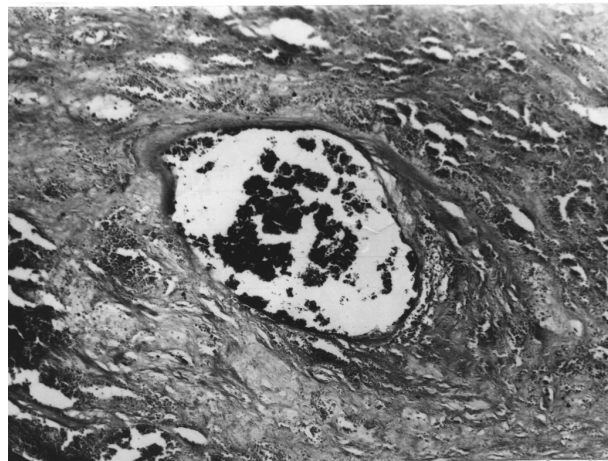


Рис. 5. Коагуляційний некроз РМЗ після ВАПХТ. Гематоксилін та еозин, ×120.

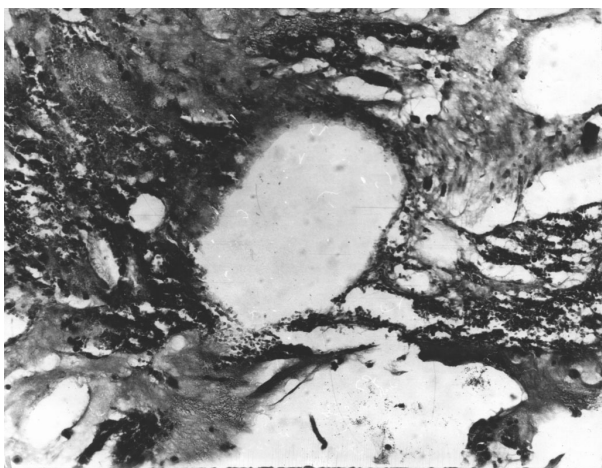


Рис. 4. Коліквацийний некроз РМЗ після ВАПХТ. Гематоксилін та еозин, ×120.

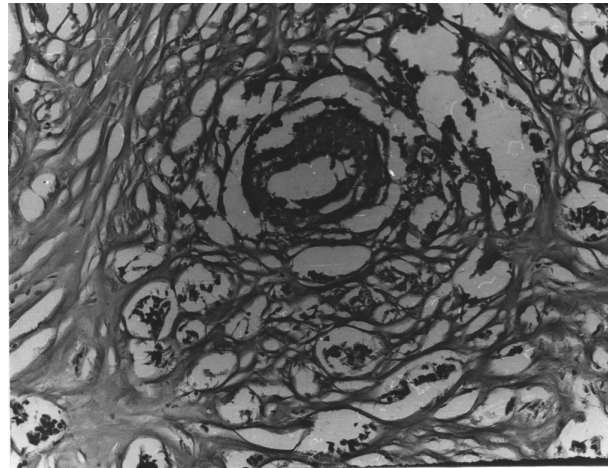


Рис. 6. Стромальний каркас РМЗ із загибеллю пухлинної паренхіми після ВАПХТ. Гематоксилін та еозин, ×120.

ВИСНОВКИ

У хворих на РМЗ передопераційна поліхіміотерапія в режимі системного введення препаратів не призводить до значної втрати пухлинної паренхіми. Більш значний девіталізаційний ефект притаманний селективній внутрішньоартеріальній поліхіміотерапії, яка на передопераційному етапі лікування таких пацієнтів дозволяє знизити в 4 рази вміст пухлинної паренхіми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Галахін К.А., Ахова О.М., Зотиков Л.А. (1998) Диагностика карцином молочной железы (иммуно-, гистохимические и ультраструктурные аспекты). В кн.: Матер. 6 конгресса патологов Украины. Винница, с. 110–113.
2. Галахін К.А., Югринов О.Г., Курик Е.Г. (2000) Химиотерапевтический патоморфоз злокачественных опухолей. Укр. химиотерапевт. журн., 4: 8–13.
3. Галахін К.О., Носа П.П., Тарутінов В.І. (2001) Результаты комбинированного лечения хворих на рак молочной залози з використанням доксорубіцину. Онкологія, 3(4): 307–309.
4. Лушников Е.Ф. (1993) Лечебный патоморфоз опухолей. В кн.: Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Медицина, Москва, с. 130–158.
5. Пожарисский К.М. (2000) Роль современной онкоморфологии в определении прогноза и характера лечения опухолевых заболеваний. Вопр. онкологии, 3: 370–377.
6. Семглазов В.В., Семглазов В.Ф. (2001) Клинико-морфологические особенности и методы лечения неинвазивного рака молочной железы. Вопр. онкологии, 47(3): 278–289.
7. Харченко В.П., Возный Э.К., Галил-Оглы Г.А. (2000) Корреляция клинического эффекта, патоморфоза опухолевых клеток и отдаленных результатов комплексного лечения больных с местнораспространенным раком молочной железы. Вопр. онкологии, 46(6): 740–744.
8. Якимов Т.П., Таран Н.М., Пономарьов І.М. (1995) Макро- мікроскопічні критерії прогнозу при раці молочної залози. Укр. радіол. журн., 3: 223–226.
9. Baak J., Von Dop H., Kuaver P. (1985) The value of morphometry to classic prognosticators in breast cancer. Cancer, 56: 374–382.
10. Ellis R., Smith J., Carthy K. Mc. (1997) Preoperative chemotherapy induces apoptosis in early breast cancer. Lancet, 349(9055): 849.