

А.А. Снегирев, А.А. Григоренко

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПАТОМОРФОЗ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ*Амурская государственная медицинская академия,
675000, ул. Горького, 95, тел. 8-(4162)-31-90-09, e-mail: agma@amur.ru, г. Благовещенск***Резюме**

Лечебный патоморфоз – это типовые и стойкие изменения клинических и морфологических проявлений опухоли под воздействием лечения. Для оценки эффективности проводимой предоперационной лучевой и/или химиотерапии широко применяют изучение терапевтического патоморфоза в опухолевой ткани. До настоящего времени не существует специфических критериев изменения ткани при раке молочной железы, возникающего под воздействием лечения. Однако принято считать, что наиболее полно действие цитостатиков или гамма-терапии отражают такие признаки, как дистрофические, некротические изменения, полиморфизм опухолевых клеток, митотическая активность, выраженность фиброза и гиалиноза опухолевой ткани. Полученные результаты свидетельствуют о том, что зависимость между вариантом предоперационной терапии и проявлениями терапевтического патоморфоза имеет довольно сложный характер.

Ключевые слова: рак молочной железы, гиалиноз, некроз, лучевая терапия.

А.А. Snegirev, A.A. Grigorenko

THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS OF BREAST CANCER*Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk***Summary**

Therapeutic pathomorphosis – is typical and persistent change in the clinical and morphological manifestations of the tumor under the influence of treatment. To assess the effectiveness of preoperative radiotherapy and / or chemotherapy the study of therapeutic pathomorphism in tumor tissue is widely used. Up to now, there is no specific criterion for breast cancer tissue changes analysis occurring under the influence of treatment. However, it is assumed that most fully cytostatics or gamma therapy reflect features such as degenerative, necrotic changes, polymorphism of tumor cells, mitotic activity, fibrosis and hyalinosis of tumor. The results suggest that interaction between the choice of preoperative therapy and therapeutic manifestations of pathomorphism is quite complex.

Key words: breast cancer, hyalinosis, necrosis, radiation therapy.

Вопросы терапевтического патоморфоза карцином молочной железы достаточно часто дискутируются в литературе [3, 7, 9, 10]. Однако, несмотря на это, существует определенный дефицит информации о качественно-количественных характеристиках патоморфоза при лечении больных с использованием лучевой и химиотерапии. Совершенствование методик морфологического исследования, широкомасштабное развитие иммуногистохимической и иммунологической диагностики позволяют совершенствовать методы лечения и определить индивидуальный прогноз в каждом конкретном случае, т. е. выработать индивидуальную программу лечения [3, 7, 9].

В настоящее время предложено более 600 вариантов лечения рака молочной железы. Несмотря на достигнутые успехи, лечение рака молочной железы все еще остается сложной и во многих аспектах нерешенной проблемой. Все лечебные мероприятия при этом разделяются на местно-регионарные (операция, лучевая терапия) и системные воздействия (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия). Целью нашей работы было детальное изучение терапевтического патоморфоза опухоли для выявления наиболее значимых изменений при том или ином виде лечебного воздействия.

Материалы и методы

В работе использован операционный материал от 60-ти женщин с узловатыми формами инфильтрирую-

щих протоковых карцином молочной железы. Кроме характеристики типовых особенностей опухоли, особое внимание уделялось посттерапевтическим альтеративным изменениям.

Все больные были разделены на 3 группы, в зависимости от типа проведенного лечения: первую – 24 наблюдения, составили опухоли, не подвергшиеся терапевтическим воздействиям, эта группа использовалась как контрольная для дальнейшего сравнения.

Во вторую группу (13 наблюдений) вошли карциномы после лучевого лечения. Третья группа (18 наблюдений) – опухоли после 2-х курсов полихимиотерапии.

В качестве критериев сравнительной оценки использовалась объемная площадь опухолевой стромы, паренхимы, объемная площадь участков соединительнотканного гиалиноза, некроза, объем лейкоцитарной инфильтрации стромы, митотическая активность опухолевых клеток, данные цитофотометрического исследования [6]. Для морфометрического исследования был использован тринокулярный микроскоп с фотонасадкой, окуляр микрометр с 25 и 100 равноудаленными точками, программное обеспечение VisionMorfo. Цитофотометрическое исследование заключалось в измерении интегральной яркости ядер клеток (сумму яркостей всех точек-пикселей объекта), отражающей содержание Фельген-ДНК в изучаемом объекте. Для этого с каждого блока делались серийные срезы тол-

щиной 5 мкм, которые окрашивались по Фельгену для выявления ДНК (без докраски фона). На избранных участках ткани опухоли проведен цитоморфометрический анализ в среднем 12 480 клеток с учетом требований сравнительной микроспектрофотометрии по Г.Г. Автандилову (2002).

Результаты исследования и обсуждение

Нами проведена сравнительная морфометрическая характеристика инфильтрирующих протоковых карцином молочной железы солидного строения в условиях терапевтического воздействия на опухоль лучевой и химиотерапии. Данные исследования представлены в таблице.

Сравнительная морфометрическая характеристика карцином молочной железы подвергнутых различным терапевтическим воздействиям

Показатель	Вид лечения		
	оперативное	лучевая терапия	химиотерапия
Объемная площадь паренхимы (%)	76,05±3,45	65,35±3,0*	70,45±3,38*
Объемная площадь стромы (%)	24,65±3,35	34,5±4,47*	31,12±3,12*
Кол-во некротизированных клеток	10,7±1,44	44,8±3,16**	21,6±3,56*
Объем Ле-инфильтрации (%)	0,65±0,44	1,9±0,45**	0,59±0,38
Площадь клетки (мкм ²)	55,3±3,7	73,1±2,7*	76,8±3,6*
Площадь ядра (мкм ²)	37,1±3,1	24,8±2,9*	36,2±3,8
Я/Ц соотношение	0,67±0,06	0,339±0,06**	0,471±0,06*
Кол-во ДНК в ядре клетки (у. е.)	0,401±0,07	0,343±0,06*	0,386±0,06*
Объемная площадь гиалиноза (%)	14,7±3,56	16,41±2,08	12,27±2,65
Индекс митотической активности	22,8±2,86	19,14±2,12	6,78±3,24**

Примечание. (*) – разница статистически достоверна в сравнении с группой контроля (оперативное лечение) при $p < 0,05$; (**) – разница статистически достоверна в сравнении с группой контроля (оперативное лечение) при $p < 0,01$.

Прямое альтеративное действие гамма-терапии приводит к закономерному увеличению объемной площади стромы и уменьшению объемной площади паренхимы ($p < 0,05$). В то же время химиотерапия не оказывает достоверно значимого, в сравнении с группой контроля, изменения объемов паренхимы и стромы ($p > 0,05$). По литературным данным слабое развитие стромы в условиях терапевтического воздействия на инфильтрирующий протоковый рак молочной железы ассоциируется с хорошим прогнозом [5, 7, 9].

После применения терапевтических воздействий прослеживается увеличение объемной площади гиалиноза, наиболее заметное при применении лучевой терапии. При химиотерапии, наоборот, отмечается снижение площадей гиалиноза. Данный факт основывается на том, что при увеличении числа курсов химиотерапии достоверно уменьшалась степень выраженности гиалиноза стромы опухоли. Это может вызывать плохо выраженное уменьшение опухоли, которое побуждает быстрее проводить оперативное лечение. В ряде случаев повреждение опухолевых клеток химиопрепаратами было достаточно выраженным, однако

оно не сопровождалось уменьшением объема опухолевого узла [3, 4, 7, 9].

Выявлена прямая связь между количеством некротизированных клеток и объемом лейкоцитарной инфильтрации в карциномах молочной железы при различных видах терапевтического воздействия. Так, максимальный показатель количества некротизированных клеток был в группе больных, получавших лучевое лечение ($p < 0,01$), второе место занимают опухоли после химиотерапии ($p < 0,05$).

Как известно, инфильтрация стромы лейкоцитами может изначально инициироваться как освобождением соответствующих хемокинов и провоспалительных интерлейкинов, так и альтерацией (некрозом) тканевых элементов, в которые прорастают опухолевые клетки или некрозом самих опухолевых клеток [8, 9].

При лучевой терапии объем лейкоцитарной инфильтрации превышал показатели других групп ($p < 0,01$). В случае применения химиотерапии, наоборот отмечено снижение объема лейкоцитарной инфильтрации, что объясняется системным цитостатическим действием химиопрепаратов на организм.

Лучевая терапия, являясь агрессивным методом лечения, вызывает цитоллиз клетки и деструкцию ядра, тогда как лекарственная терапия, влияя на определенное звено жизнедеятельности клетки, угнетает основные физиологические процессы происходящие в ней, вызывая тем самым гибель клетки через стадию выраженного дистрофического патоморфоза. В цитоплазме клеток отмечается наличие вакуольной дистрофии [4, 7, 9].

Опираясь на эти данные, становятся ясными колебания размеров клетки, ядра и значения ядерно-цитоплазматического соотношения при различных видах терапевтического воздействия. В группе больных, получавших лучевую терапию происходит резкое снижение площадей ядер клеток ($p < 0,05$). При химиотерапии преобладает площадь клетки за счет цитоплазматического компонента.

Описанные морфологические изменения ядра объясняют вариабельность содержания Фельген-ДНК. Минимальные значения мы получили для лучевого метода лечения ($p < 0,05$). Таким образом, имеющее место частое уменьшение площади ядер клеток связано со снижением содержания ДНК, что свидетельствует о ее деструкции и денатурации под влиянием терапевтических воздействий, в большей степени применимого для лучевого лечения.

Угнетение митотической активности наиболее ярко выражены при химиотерапии ($p < 0,01$). Видны достоверные отличия лекарственного от лучевого вида терапевтического воздействия.

Выводы

Полученные количественные морфологические характеристики инфильтрирующих протоковых карцином молочной железы, в условиях терапевтического воздействия на них, показывают характерные изменения тех или иных структур опухоли, свойственных определенному виду предоперационного лечения. Так, лучевая терапия оказывает выраженный альтернативный эффект в месте применения, вызывая денатура-

цию ядра и гибель опухолевой клетки. В то же время химиотерапия, оказывает системное влияние на весь

опухолевый клон, что, в свою очередь, снижает риск развития отдаленных метастазов.

Литература

1. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность // Маммология. – 2006. – № 1. – С. 9–13.
2. Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В. и соавт. Взаимосвязь морфологической гетерогенности инфильтрирующего протокового рака молочной железы с различными формами опухолевой прогрессии // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 58–64.
3. Гарин А.М. **Молекулярные мишени современной лекарственной терапии опухолей** // XI Российский онкологический конгресс. – Москва. – 2007. – С. 10–12.
4. Гильмутдинова М.Р. Обоснование патогенетической гормонотерапии рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2007. – 24 с.
5. Завьялова, М.В. Особенности течения рака молочной железы в зависимости от морфологического варианта опухоли и фоновых диспластических процессов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2004. – 21 с.
6. Кириллов В.А., Харитончик О.Е., Клюкина Л.Б. и др. Кариометрический анализ клеток железистого эпителия при злокачественной и доброкачественной патологии молочной железы // Маммология. – 2007. – № 1. – С. 32–34.
7. Боядзис М.М., Лубоуиц П.Ф., Фрейм Д.Н. Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний. – Практическая медицина, 2009. – С. 325–393.
8. Бережной А.Е., Гнучев Н.В., Георгиев П.А. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54. – № 6. – С. 669–683.
9. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неоадьювантное и адьювантное лечение рака молочной железы. – Москва, 2008. – 288 с.
10. Fabian C.J., Kimler B.F., Mayo M.S. et al. Breast tissue sampling for risk assessment and prevention // Endocrine-Related Cancer. – 2005. – Vol. 12. – P. 185–213.

Координаты для связи с авторами: Снегирев Андрей Александрович – аспирант кафедры патологической анатомии АГМА, тел. +7-924-675-47-12, e-mail: A89246754712@mail.ru; Григоренко Алексей Александрович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии АГМА.

