

В. В. ГОЛОТЮК

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАЛЬНОГО ПАТОМОРФОЗУ РЕГІОНАРНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ З ОЗНАКАМИ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПІД ВПЛИВОМ НЕОАД'ЮВАНТНОГО КУРСУ ДИСТАНЦІЙНОЇ ГАММА-ТЕРАПІЇ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ НА ФОНІ ПОЛІРАДІОМОДИФІКАЦІЇ

PECULIARITIES OF RADIOTHERAPY THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS OF REGIONAL LYMPH NODES UNDER THE INFLUENCE OF NEOADJUVANT DISTANT GAMMA THERAPY FOR RECTAL CANCER WITH THE USAGE OF POLYRADIOMODYFICATION

Дотепер не розроблено надійних засобів попередження виникнення віддалених метастазів та локальних рецидивів, які негативно впливають на виживання хворих після радикальних операцій з приводу раку прямої кишки (РПК). Основними причинами місцевих рецидивів після хірургічного етапу лікування, частота яких становить від 6,9 до 31,8 %, вважають метастатичне ураження регіонарних лімфовузлів (ЛВ) та недостатній обсяг їх видалення, неадекватний обсяг резекції ураженої кишки, а також мікрометастази, сформовані до моменту операції [5].

Прогрес у покращенні результатів комбінованого лікування РПК пов'язують із неoad'ювантним компонентом, метою якого є максимальне пригнічення найбільш агресивних пухлинних клітин, а також вплив на мікрометастази в ЛВ та зонах можливого розповсюдження ракових клітин ще до початку оперативного втручання [2, 6]. Численні дослідження і апробації найрізноманітніших методик нехірургічного лікування РПК показали, що найбільш ефективним консервативним методом, який статистично достовірно впливає на ефективність лікування РПК, залишається променева терапія (ПТ), яку застосовують як самостійно, так і поєднують з хіміотерапією, як додатковим чи самостійним методом лікування [1, 2, 4].

Метою дослідження було визначити ефективність неoad'ювантного курсу хіміопроменевої терапії (НХПТ) РПК на фоні полірадіомодифікації із застосуванням тегафуру і L-аргініну гідрохлориду на основі аналізу показників лікувального патоморфозу регіонарних лімфатичних вузлів.

Проаналізовано результати обстежень 32 хворих з III стадією (T2–4N1–2M0) РПК, які перебували

на лікуванні в Івано-Франківському клінічному онкологічному диспансері. Вік хворих складав $62,1 \pm 1,49$ року (від 50 до 77 р.), чоловіків було 18 (56 %), жінок — 14 (44 %). В усіх хворих була верифікована аденокарцинома II–III ступенів диференціювання. Діагноз, стадію захворювання і наявність метастазів встановлювали відповідно до вимог доказової медицини.

Залежно від отриманого лікування пацієнтів розділили на 2 групи: I група — 17 хворих, які отримали курс НХПТ на фоні хіміорадіомодифікації препаратом «Тевафур» з розрахунку 800 мг на добу хворим масою до 70 кг або 1200 мг на добу хворим масою понад 70 кг per os щодня впродовж усього курсу ПТ (фракціями по 2 Гр до сумарної осередкової дози 40 Гр на ділянку пухлини із захопленням параректальної клітковини та шляхів регіонарного метастазування по лімфатичним колекторам) з наступним хірургічним лікуванням через 4–6 тижнів; II група: 15 хворих, яким під час аналогічного курсу НХПТ додатково інфузійно вводили препарат «Тивортин» у дозі 100 мл за 1 год. до сеансу ПТ. Останній містить L-аргінін, який, будучи субстратом для індукцибельної синтази оксиду азоту, є попередником біологічного синтезу, в тому числі пухлинними клітинами, оксиду азоту.

Об'єктом дослідження були фрагменти ЛВ із зони опромінення, отримані з операційного матеріалу. Здебільшого це були периректальні лімфовузли (лімфовузли Герота) і ЛВ ділянки верхньопрямкишкової артерії, рідше — ЛВ за ходом внутрішніх клубових артерій і нижні брижові лімфовузли. Серійні парафінові зрізи товщиною 4–5 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином. Мікроскопічне дослідження виконували на мікроскопі Leica DME (Німеччина) при

збільшеннях $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$ та $\times 400$. Ступінь лікувального патоморфозу оцінювали за Г. О. Лавніковою (1976 р.) [3].

У регіонарних ЛВ без ознак метастатичного ураження на фоні перенесеної НХПТ відмічали порушення їх архітекτονіки. Структурні зміни здебільшого зумовлені гіперплазією лімфоїдної тканини, як лімфоїдних фолікулів, так і паракортикальної зони, рідше — мозкових тяжів. У випадках гіперплазії лімфоїдних вузликів останні збільшувались, компактно розташовувались один біля одного, призводили до розширення кіркової речовини та з'являлися паракортикально. Лімфоїдні вузлики характеризувались великими гермінативними центрами, проте з незначно вираженою світлою зоною, були оточені тонкою короною фолікула з більш компактним розташуванням лімфоцитів. При лімфоїдній гіперплазії синуси, зокрема перивузликів та мозкові, візуалізувалися у вигляді тонких тяжів з невеликою кількістю клітин і помірним повнокров'ям. В інших випадках відмічали гіперплазію паракортикальної зони, що супроводжувалось її розширенням за рахунок збільшення кількості лімфоцитів у ній. Поряд із цим відзначали збільшення кількості макрофагів у перифолікулярних і мозкових синусах. У крайовому синусі візуалізували незначну кількість лімфоцитів і макрофагів.

У поодиноких випадках на фоні гіперплазії паракортикальної зони та мозкових тяжів відмічали явища вираженого синусового гістіоцитозу. Це характеризувалося значним розширенням перивузликівих і мозкових синусів із накопиченням у них великої кількості макрофагів із незначною кількістю лімфоцитів, що також призводило до деформації мозкових тяжів.

За умов лімфогенної дисемінації РПК перші метастатичні осередки в ЛВ виникли здебільшого у крайовому синусі з наступною їх інвазією в оточуючу частину ЛВ. Найявніть осередків ракової паренхіми супроводжувалась перифокальним розростанням сполучної тканини та в окремих випадках порушенням цілісності капсули вузла.

Морфологічні прояви лікувального патоморфозу у хворих обох груп за більшістю ознак були схожими, при цьому характер змін залежав від ступеня лікувального патоморфозу. Так, при I ступені відмічали масивні метастатичні осередки РПК у ЛВ з майже повним витісненням лімфоїдної та реактивним розростанням сполучної тканини (рис. 1). Ракові комплекси були поліморфні за розмірами та формою з осередковою вакуолізацією цитоплазми пухлинних епітеліальних клітин, в окремих — із явищами вакуолізації їх ядер. Капсула ЛВ здебільшого була потовщена за рахунок склерозу.

У випадках II ступеня патоморфозу відмічали множинні метастатичні осередки в ЛВ зі значним витісненням лімфоїдної тканини. Ракові комплекси також були поліморфні за формою, окремі — з нечіткими межами за рахунок дегенеративних змін ракової паренхіми. В більшій частині пухлинних епітеліоцитів спостерігали виражені дистрофічні зміни, що проявлялось вакуолізацією їх цитоплазми і ядер. Окрім

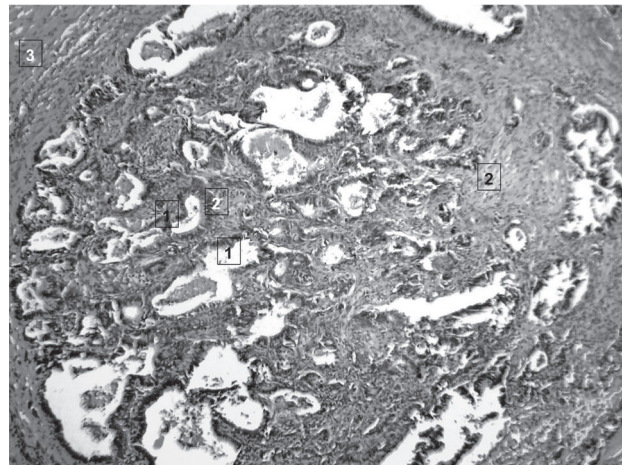


Рис. 1. Метастаз раку прямої кишки в регіонарний лімфатичний вузол з ознаками лікувального патоморфозу I ступеня:

- 1 — метастатичні ракові осередки;
 - 2 — склероз навколо метастатичної ракової паренхіми;
 - 3 — склероз капсули лімфатичного вузла.
- Забарвлення: гематоксилін та еозин. $\times 100$

ознак дистрофії виявляли некроз епітеліоцитів, які мали зменшені, гіперхромні ядра з нерівним контуром каріолеми. Ядра інших клітин зазнавали фрагментації з надходженням хроматину у цитоплазму. Епітеліоцити окремих ракових залозоподібних комплексів зазнавали плазмолізу, десквамувалися у просвіт.

Третій ступінь постпроменевого патоморфозу характеризувався вираженими дистрофічно-некротичними змінами ракової паренхіми з порушенням цілісності ракових комплексів. Ракові залозоподібні структури зазнавали значної деформації, просвіти здебільшого не візуалізувалися. Межі епітеліоцитів розмиті, контури плазмолізу чітко не визначалися. Ядра клітин переважно набрякли, вакуолізовані, завальовані, з нечіткою диференціацією хроматину, межі каріолеми розмиті. Значна частина ракового епітелію з явищами плазмолізу та візуалізацією лише «клітин-тіней». Навколо резидуальних ракових осередків відмічали перифокальне розростання сполучної тканини, що інколи супроводжувалось тотальним витісненням лімфоїдної тканини. Крім цього, в окремих випадках візуалізувалися осередкові петрифікати на місці некротично зміненої ракової паренхіми.

При IV ступені патоморфозу у ЛВ виявлені ознаки вираженого склерозу та повного витіснення лімфоїдної тканини. Серед сполучної тканини виявляли поодинокі «клітини-тіні» — деформовані різко завальовані ракові комплекси, які склалися з груп 1–4 некротично змінених клітин (рис. 2). Нерідко у центральній зоні ЛВ виявляли різного розміру осередкові некрози у вигляді безструктурних еозинофільних мас. У товщі фіброзу та серед некротичних мас відзначали множинні осередкові петрифікати.

На ультратонкому рівні ядра дистрофічно змінених під впливом НХПТ резидуальних пухлинних клітин часто набували химерних форм, зовнішні мембрани чітко не проглядалися, а органи розташовувалися безладно, хоча, з іншого боку, нерідко у випадках I–II

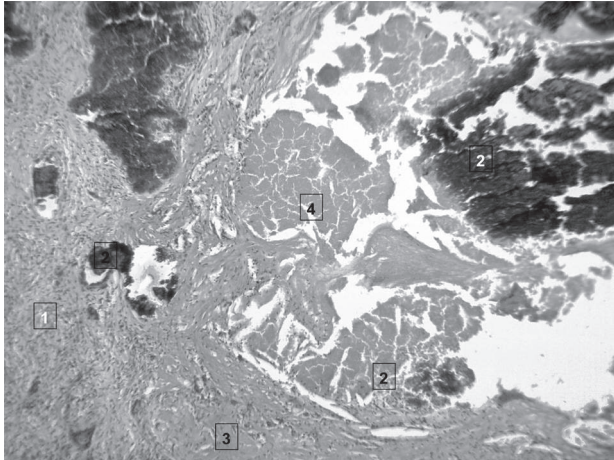


Рис. 2. Метастаз раку прямої кишки в регіонарний лімфатичний вузол з ознаками лікувального патоморфозу IV ступеня:

1 — дегенеративно змінені метастатичні ракові осередки у вигляді «клітин-тіней»; 2 — петрифікати; 3 — склероз лімфатичного вузла; 4 — некроз центральної частини вузла. Забарвлення: гематоксилін та еозин. $\times 200$

ступеня патоморфозу виявляли ракові клітини із збереженою ультраструктурою. При III–IV ступенях патоморфозу найбільш типовими були пухлинні клітини з ультраструктурними ознаками незворотних змін. В окремих ділянках виявлялися клітини з різко пошкодженими органелами, що свідчило про їх нежиттєздатність.

При аналізі критеріїв глибини пошкоджуючого впливу НХПТ на метастатичні осередки I ступінь патоморфозу констатували у 12 % досліджених ЛВ хворих I групи і 4 % — у хворих II групи ($p < 0,05$), II ступінь — відповідно у 29 та 19 % лімфовузлів ($p < 0,05$), III ступінь — відповідно у 47 та 62 % ($p < 0,001$) і патоморфоз IV ступеня — відповідно у 12 та 15 %

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бердов Б. А. Использование радиотерапии в современном лечении резектабельного рака прямой кишки / Б. А. Бердов, А. А. Невольских, Д. В. Ерыгин // *Вопр. онкологии.* — 2008. — Т. 54, № 3. — С. 354–359.
2. Дворниченко В. В. Лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (обзор литературы) / В. В. Дворниченко, С. Г. Афанасьев, А. В. Шелехов // *Сиб. онкол. журн.* — 2009. — № 1. — С. 72–77.
3. Лавникова Г. А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование / Г. А. Лавникова // *Вестн. АМН СССР.* — 1976. — № 6. — С. 13–19.
4. Тюряева Е. И. Химиолучевое лечение рака прямой кишки / Е. И. Тюряева // *Практ. онкология.* — 2008. — Т. 9, № 1. — С. 31–38.
5. Черипко О. Н. Факторы, влияющие на частоту возникновения рецидивов рака прямой кишки / О. Н. Черипко // *Онкология.* — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 206–208.
6. Lange M. M. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908–2008 / M. M. Lange // *EJSO.* — 2009. — Vol. 35, N 5. — P. 456–463.

Резюме. На основе анализа патоморфологических изменений на светооптическом и ультратонком уровнях с определением степени лечебного патоморфоза в метастатически пораженных регионарных лимфоузлах 32 больных раком прямой кишки доказана высокая эффективность применения неоадьювантной среднефракционной телегамматерапии с полирадиомодификацией тегафуром и L-аргинина гидрохлоридом — предшественником биологического синтеза оксида азота.

Ключевые слова: карцинома прямой кишки, лимфатические узлы, химиолучевая терапия, лечебный патоморфоз, оксид азота.

Summary. A high efficacy of neoadjuvant middle-fractionated gamma irradiation with polyradiomodification with tegafur and L-arginine hydrochloride was established. Conclusion was based on the analysis of pathological changes in the light and ultra-thin levels with determination of the therapeutic pathomorphosis degree in regional metastases-affected lymph nodes in 32 patients with rectal cancer.

Keywords: rectal cancer, lymphatic nodes, therapeutical pathomorphosis, chemoradiotherapy, nitric oxide.

Г. В. ЗЕЛІНСЬКА

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

ІМУНОЦИТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В ДООПЕРАЦІЙНОМУ ПРОГНОЗУВАННІ РАДІОЙОДОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

THE IMUNOCYTOCHEMICAL ADVANCES IN PROGNOSIS OF METASTASIS RADIOIODINE RESISTANT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA

Головною проблемою в боротьбі з диференційованим раком щитоподібної залози (РЩЗ) залишаються радіоїодорезистентні метастази, які виникають в 2–25 % випадків, навіть після проведення тиреоїдектомії з наступною радіоїодотерапією [1, 2]. Актуальним є питання раннього доопераційного прогнозування та діагностики радіоїодорезистентних метастазів, яке можливе при виявленні цитологічних особливостей їх клітин.

На основі виявлення імуноцитохімічних особливостей клітин радіоїодорезистентних метастазів папілярних карцином щитоподібної залози (ЩЗ) розроблено методи доопераційного прогнозування радіоїодорезистентності та ефективності радіоїодотерапії. В даній роботі вперше проведені імуноцитохімічні дослідження пунктів радіоїодорезистентних метастазів папілярного раку в порівнянні з групою радіоїодочутливих метастазів, виявлених в післяопераційному періоді та загальною популяцією папілярних карцином щитоподібної залози.

Використано матеріал тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій пацієнтів, що проходили обстеження, хірургічне лікування та радіоїодотерапію у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України». Імуноцитохімічні дослідження проводили на пунктатах 40 первинних пухлин папілярних карцином щитоподібної залози, виявлених до проведення тиреоїдектомії та на пунктатах 65 метастазів папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ), які були виявлені після проведення тотальної тиреоїдектомії та радіоїодотерапії, 48 з них були резистентними до діагностичної дози радіоактивного йоду, до 17 накопичували радіоїод.

Використовували цитоморфологічні, імуноцитохімічні та статистичні методи.

Цитоморфологічні дослідження проводили на мазках, фіксованих метанолом та забарвлених за методом Романовського.

Імуноцитохімічні дослідження проводили непрямым імунопероксидазним методом за допомогою моноклональних антитіл миші проти цитокератину 17, тиреоглобуліну, тиреоїдної пероксидази (DakoCytomation)

Найбільшою проблемою раку щитоподібної залози є діагностика і лікування радіоїодорезистентних метастазів, для яких радіоїодотерапія стає неефективною. Для доопераційного моніторингу радіоїодорезистентних метастазів ПРЩЗ ми вперше пропонуємо використання імуноцитохімічного виявлення в пунктатах цитокератину 17 та тиреоїдної пероксидази. В наших попередніх дослідженнях було показано, що експресія цитокератину 17 у клітинах папілярних карцином ЩЗ є прогностичним фактором радіоїодорезистентності [3]. Виявлення цитокератину 17 в матеріалі пункційних біопсій папілярних карцином дозволяє передбачати появу радіоїодорезистентних метастазів. Якщо процент клітин, які містять цитокератин 17, перевищує 10 %, з 70 % вірогідністю можна прогнозувати появу радіоїодорезистентних метастазів у пацієнта. Такі хворі потребують більш ретельного нагляду та додаткових досліджень навіть у випадку отримання йодонегативних сканів (ультразвукові, рентгенологічні та комп'ютерні дослідження).

За даними радіологічного відділення нашого інституту, у 2,5 % пацієнтів були виявлені радіоїодорезистентні регіонарні метастази ПРЩЗ. Проте в післяопераційному періоді виявляються також метастази папілярного раку, клітини яких не втратили здатності до ефективного накопичення радіоїоду. Раніше нами було показано, що радіоїодонегативні метастази відрізняються від радіоїодочутливих метастазів ПРЩЗ за процентним вмістом тироцитів, які експресують тиреоїдну пероксидазу [4]. Тиреоїдна пероксидаза відсутня в епітелії 83 % радіоїодорезистентних метастазів, а в останніх випадках процент клітин, в яких була виявлена тиреоїдна пероксидаза, складав від 6 до 22 %. Водночас у групі метастазів, які накопичували