

А.І. Дацун

С.Б. Геращенко

О.А. Садковська

Івано-Франківська
державна медична академія,
Івано-Франківськ, Україна

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЯК ВАЖЛИВИЙ ОБ'ЄКТИВНИЙ КРИТЕРІЙ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИБЛАСТОМНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОМУ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Ключові слова: рак прямої
кишки, променева терапія,
ендолімфатична
цитостатикотерапія,
синглетно-киснева терапія,
лікувальний патоморфоз.

Резюме. Наведені результати порівняльного аналізу якісних та кількісних патоморфологічних змін раку прямої кишки під впливом тільки пролонгованої променевої терапії (23 гістопрепарати), у комбінації з ендолімфатичним введенням флуороурацилу (42 гістопрепарати), а також гамма-опромінювання після попереднього застосування синглетно-кисневої терапії (12 гістопрепаратів). Показано, що при використанні радіомодифікаторів частка життєздатного епітеліального компонента пухлин була суттєво нижчою, ніж при тільки променевій терапії. Враховуючи неінвазивність методики синглетно-кисневої терапії, її низьку вартість та наявність апаратів вітчизняного виробництва, зроблено висновок про перспективність використання даного методу з метою розширення радіотерапевтичного інтервалу.

ВСТУП

Рівень ранньої діагностики раку прямої кишки (РПК), незважаючи на доступність органа для фізичального обстеження, залишається досить низьким. Тому близько 40% госпіталізованих хворих визнаються первинно-неоперабельними [1]. Як свідчить досвід роботи провідних онкопроктологічних клінік, у таких випадках необхідно застосовувати пролонговані курси антибластомної терапії (традиційної променевої терапії (ПТ) або з використанням різних радіомодифікаторів). Це може зумовити регресію новоутворення і створити умови для виконання на наступному етапі радикального хірургічного втручання [2, 3]. При цьому для порівняльної характеристики засобів передопераційного впливу особливе значення мають вираженість та характер патоморфологічних змін, оскільки саме ці показники тісно корелюють з тривалістю життя пацієнтів [4].

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єкт нашого дослідження — 23 гістопрепарати із післяопераційного матеріалу хворих, в лікуванні яких застосовували тільки ПТ разовою вогнищевою дозою (РВД) 2–3 Гр, сумарною (СВД) — 40–42 Гр (контрольна група А). Досліджували 42 гістопрепарати з пухлин, видалених у хворих, яким проводили передопераційну хіміопроменеву терапію за допомогою ендолімфатичного введення флуороурацилу (разова доза 0,5–0,75 г, сумарна 4,5–7,5 г), почергово через день з сеансами гамма-опромінювання (РВД — 4Гр, СВД — 36 Гр) (основна група В₁), а також 12 гістопрепаратів з матеріалу хворих, яким за 30 хв перед сеансами ПТ (РВД та СВД такі, як у групі В₁) проводили сеанси синглетно-кисневої терапії за допомогою апаратів виробництва фірми «МІТ-С» (Україна) (основна група В₂).

Досліджували шматочки з центральної, дистальної та проксимальної ділянок новоутворень, а також шматочки, взяті на відстані 5 см від його видимих меж та обох країв резектованого органа.

Оцінку загального характеру патоморфологічних змін новоутворень проводили за методикою [5], а кількісні морфометричні дослідження гістопрепаратів — за допомогою комп'ютерно-аналізуючого комплексу «Інтеграл 2 МТ - ІВМ 286». При цьому в 10 полях зору кожного гістологічного препарату, обмежених рамкою із стандартною площею (269 248 мкм²), які проектувались на екран дисплея, визначали ділянки життєздатного ракового (епітеліального) компонента, некрозу, судинних, сполучнотканинних (грануляційних і волокнистих) компонентів стромы та її інфільтрації лімфоїдно-плазмоклітинними елементами (ЛПК). Контури цих компонентів обводили курсором, дані про їх площу заносили в пам'ять комп'ютера, на підставі чого визначали частку всіх складових елементів пухлин. Індекс співвідношення (ІС) життєздатного злоякісного епітеліального компонента пухлини до стромально-судинного визначали згідно з рекомендаціями [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження загального характеру патоморфологічних змін у порівнюваних групах наведені в табл. 1. Пошкодження І–ІІ ступеня були більш характерними для хворих контрольної групи (56,5%). При І ступені загальна структура новоутворення майже не змінювалася, хоча в 20–30% ракових клітин спостерігали поліморфізм та дистрофічні зміни. При ІІ ступені лікувального патоморфозу структура пухлин порушувалася за рахунок збільшення кількості ділянок некрозу, часткового зменшення пухлинної паренхіми та заміщення її стромальними елементами.

Таблиця 1

Виразеність пошкодження структури РПК

Ступінь пошкодження структури новоутворення	Група А		Група В ₁		Група В ₂	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
I	3	13,1	3	7,1	1	8,3
II	10	43,4	10	23,8	3	25,0
IIIa	5	21,7	20	47,7	5	41,7
IIIб	3	13,1	3	7,1	1	8,3
IV	2	8,7	6	14,3	2	16,7
Всього	23	100	42	100	12	100

У хворих основних груп значно частіше спостерігали глибоке пошкодження структури ракових пухлин IIIa та IV ступеня (понад 60% випадків), тоді як серед хворих контрольної групи цей показник склав лише 30,4% ($p < 0,05$). При цьому у випадках IIIa ступеня морфоструктурних змін у сполучнотканинній стромі зберігалися лише окремі дистрофічно змінені ракові клітини. В 14,3% випадків в групі В₁ та в 16,6% у групі В₂ майже повністю зникла паренхіма пухлини, залишилися лише поодинокі клітини-«тіні» з гіпохромними ядрами серед гіалінізованої стромі. Ці зміни нами віднесені до IV ступеня пошкодження структури ракових пухлин. Після курсу традиційної ПТ вони виявлені лише в 8,7% випадків.

Наявність окремих вогнищ відновлення злякисного росту на фоні змін внаслідок проведеної антибластомної терапії ми відносили до порушення структури новоутворення IIIб ступеня. Такі порушення частіше визначали у хворих групи А (13,1%), ніж груп В₁ та В₂ (7,1 та 8,3% відповідно), що підтверджує менш виражену пошкоджуючу дію тільки опромінення.

В цілому у хворих контрольної групи патоморфологічні зміни частіше мали так званий мозаїчний характер: поряд з ділянками глибокого порушення структури на периферії новоутворень відзначали малозмінені ділянки в центральній їх частині. В той же час у хворих основних груп спостерігається більш рівномірне порушення структури усіх ділянок пухлини.

Підтверджують наведені вище факти і результати морфометричних досліджень гістопрепаратів, наведені в табл. 2. Після застосування обох радіомодифікаторів, частка життєздатного епітеліального компонента пухлинної паренхіми виявилася нижчою порівняно з відповідним показником після традиційної ПТ. Вказані зміни супроводжуються збільшенням частки волокнистого та судинного компонентів на фоні вираженої інфільтрації стромі лімфоїдно-плазмодітінними елементами. В той же час при проведенні тільки ПТ більшою виявилася частка некротичного та грануляційного компонентів пухлини.

Суттєве зниження питомої ваги злякисно зміненого епітеліального компонента в пухлині під впли-

Таблиця 2

Параметри морфометричних показників стромально-паренхіматозних компонентів видалених новоутворень прямої кишки

Група хворих	Паренхіматозні компоненти, %		ІЛПК	Стромальні компоненти, %			ІС
	епітеліальний	некротичний		Грануляційний	Волокнистий	Судинний	
А	43,1 ± 7,3	11,4 ± 2,3	4,7 ± 1,2	8,3 ± 1,5	27,2 ± 3,7	4,7 ± 0,9	0,76
В ₁	28,3 ± 4,2	6,8 ± 1,7	8,7 ± 1,6*	4,8 ± 1,3	43,2 ± 6,2*	8,2 ± 1,3	0,39
В ₂	27,0 ± 3,7*	7,3 ± 1,2	8,2 ± 1,3*	5,3 ± 1,4	43,8 ± 5,9*	8,4 ± 1,3	0,37

* $p < 0,05$ порівняно з групою А.

вом гамма-опромінування на фоні ендолімфатичної хіміотерапії флуороурацилом або проведення сеансів синглетно-кисневої терапії у хворих з місцево-поширеним РПК підтверджується ІС [6], які при цьому були майже вдвічі нижчими відповідного показника при застосуванні традиційної ПТ.

Наші результати узгоджуються з даними [7], одержаними під час радіосенсибілізації з використанням електрон-акцепторного препарату АК-2123 (Саназол) та гіпертермії, які свідчать про суттєве збільшення кількості випадків вираженої регресії новоутворень, а також з даними [8], які наводять кращі за всіма критеріями показники, отримані під час застосування радіомодифікаторів, у порівнянні з такими за умови здійснення лише опромінування.

Отже, проведене нами дослідження та сучасні дані літератури дозволили встановити той факт, що у разі застосування в передопераційний період фізичних та хімічних радіомодифікаторів глибокі порушення структури новоутворень, які полягають у резорбції пухлинної паренхіми і заміщенні її ангіостромальними елементами, спостерігаються частіше, ніж у разі проведення традиційної ПТ. Слід підкреслити, що проведення сеансів синглетно-кисневої терапії дозволяє досягти навіть кращого потенціуючого ефекту, ніж ендолімфатичне введення флуороурацилу. Обнадійливість цих результатів, а також неінвазивність методики та низька вартість цих процедур свідчать про перспективність застосування даного методу в сучасній клінічній онкопроктології.

ВИСНОВКИ

1. Застосування радіомодифікаторів в комплексному лікуванні хворих з місцево-поширеним РПК дозволяє частіше досягти глибоких морфоструктурних змін в пухлині порівняно з традиційною ПТ.

2. Перший клінічний досвід проведення опромінування після попереднього застосування сеансів синглетно-кисневої терапії свідчить про перспективність використання цього методу для розширення радіотерапевтичного інтервалу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак ободочной и прямой кишки (под ред. **ВИ Кныш**). Москва: Медицина, 1997. 304 с.
2. **Бердов БА, Цыб АФ, Юрченко НИ**. Диагностика и комбинированное лечение рака прямой кишки. Москва: Медицина, 1986. 272 с.
3. **Кикоть ВА**. Перспективные направления повышения эффективности хирургического и комбинированного лечения рака прямой кишки. Клин хирургия 1989; (2): 19–21.
4. **Лушников ЕФ**. Лучевой патоморфоз опухолей человека. Москва: Медицина, 1977. 328 с.
5. **Лавникова ГА**. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое исследование. Вестн АМН СССР 1976; (6): 13–9.
6. **Галахин КА, Югринов ОГ, Зотиков ЛА и др**. Индуцированный патоморфоз злокачественных опухолей в оценке современных возможностей противоопухолевой терапии. В: Матеріали респ наук-практ конф «Ефективність комплексних методів діагностики і лікування опухолей». Полтава, 1992: 6–9.
7. **Коссає ВА, Машгалер ВЕ, Олефир ЮИ и др**. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием радиомодификаторов. Онкология 2000. Тез. докл. II съезда онкологов стран СНГ. Эксперим. онкол 2000; 22 (Suppl): 738.

8. Галстян А, Алексанян А. Роль радиомодификаторов при лечении запущенного рака прямой кишки. Онкология 2000. Тез. докл. II съезда онкологов стран СНГ. Эксперим онкол 2000; 22 (Suppl): 714.

**PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES
AS AN IMPORTANT OBJECTIVE
CRITERION FOR ESTIMATION
OF ANTI-TUMOR THERAPY EFFICIENCY
IN LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER**

A.I. Datsun, S.B. Gerashchenko, O.A. Sadkovska

Summary. *The paper presents results of a comparative analysis of qualitative and quantitative pathomorphological changes in rectal cancer under the influence of prolonged radiotherapy*

(23 histological preparations) with and without endolymphatic administration of 5-FU (42 histological preparations) and gamma-irradiation after the application of a singlet oxygen therapy (12 histological preparations). It was shown that in case of use of radiomodifiers the share of a viable epithelial component in tumors was much lower than in radiotherapy alone. Taking into account the non-invasive nature of the technique of singlet oxygen therapy, its low cost and availability of domestically produced devices, further search for the ways to expand the radiotherapeutic interval is advisable.

Key Words: rectal cancer, radiotherapy, endolymphatic cytostatic therapy, singlet oxygen therapy, medical pathomorphosis.