

ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

А.Р. АКРАМОВ, М.Т. АЧИЛОВ, С.С. КАРИМОВ, С. ТУРАЕВ,
Д.Б. РАХМАТОВ, Ф.Н. АЛЛАЗОВ

Самаркандский медицинский институт, Республика Узбекистан, Самарканд

Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей представляет собой комплекс индуцированных противоопухолевой терапией деструктивных изменений в новообразовании. Применение лучевой и химиотерапии меняет структуру и клиническое течение опухолевого процесса. Такие изменения картины болезни называются патоморфозом. По определению Я.Л.Рапопорта (1962), «патоморфоз – это стойкие и стандартные изменения клинических проявлений и патоморфологии болезни, произошедшие вследствие естественной эволюции, под влиянием факторов среды или лечения». Выделяется спонтанный (что наблюдается редко) и индуцированный (терапевтический), патоморфоз, т.е. изменения болезни, вызванные лечебными воздействиями.

Понятие лечебного патоморфоза введено в конце 70-х начале 80-х годов прошлого столетия с момента внедрения неоадьювантного подхода к лечению злокачественных новообразований. Неоадьювантная химиотерапия применяется у больных местнораспространённым раком молочной железы, которым противопоказано хирургическое лечение (при T4N2-N3-стадии), а также у пациенток с крупными опухолями (T2-T3) с целью уменьшения размеров опухоли, размеров и количества пораженных лимфатических узлов и повышения возможности выполнения органосохраняющего лечения. Кроме того, неоадьювантная химиотерапия способствует снижению биологической активности опухоли, элиминации субклинических микрометастазов, возможности оценки *in vivo* чувствительности опухоли к лекарственным препаратам.

Морфологические исследования патоморфоза злокачественных новообразований проводились постоянно. Поэтому в литературе разных лет можно найти достаточно подробные описания макроскопической и микроскопической картины опухолей после рентгенотерапии и радиевой терапии, токсино- и химиотерапии, действия противораковой вакцины, ферментных препаратов, органических веществ, гипертермии и т. д. В последние годы во многих учреждениях страны накоплены

значительные материалы по морфологической оценке лечебного патоморфоза опухолей различной локализации рака гортани, легких, желудка, прямой кишки, рака шейки матки, молочной железы, опухолей костей, мягких тканей, лейкоза, лимфогранулематоза.

На практике данные о лечебном патоморфозе опухолей используют для сравнения эффективности разных методов лечения, что помогает установить оптимальные схемы лучевой и химиотерапии. Малые дозы ионизирующего излучения и химиопрепаратов не способны обеспечить стойкое подавление роста клеток опухоли. Более того, при недостаточных дозах химиопрепаратов или лучевой терапии в процесс опухолевой прогрессии начинают размножаться клоны клеток, устойчивых к терапии. Увеличение дозы воздействия усиливает деструктивные процессы в опухоли, но лишь до определенных пределов. Применение больших доз химио- или лучевой терапии, превышающих толерантные возможности окружающих опухоль нормальных тканей, хотя и приводит к гибели опухолевых клеток, но вызывает повреждения нормальных тканей и, как следствие, тяжелые осложнения. Все это требует четко обоснованного выбора доз облучения и химиопрепаратов, что определяется выраженностью лечебного патоморфоза.

Лекарственные противоопухолевые химиотерапевтические препараты, непосредственно повреждают клетки, находящиеся в митотическом цикле (фракцию роста), и не влияют на покоящиеся клетки. Такие клоногенные клетки могут в дальнейшем стать источником рецидива опухоли. Однако наряду с прямыми повреждающими воздействиями облучения и химиотерапии на опухоль определенное значение имеют и вторичные изменения, вызванные сосудистыми нарушениями. Ю.Н. Соловьев (1976) считает, что в опухоли наиболее чувствительны к химиолучевым воздействиям кровеносные сосуды. Патоморфоз связан не столько с прямым, сколько с опосредованным действием.

Принципиальных морфологических различий между лучевым и лекарственным патоморфозом не выявлено. (Краевский Н.А. и

др.,1980). Морфологические проявления патоморфоза опухолевых болезней многообразны и в значительной мере индивидуальны. Новообразования даже однотипной гистологической структуры обладают разной индивидуальной чувствительностью к проводимой терапии. Поэтому после лечения больных с однотипными опухолями одной и той же локализации с использованием одинаковых методов лечения степень выраженности изменений у разных больных может оказаться разной. Однако наряду с определенными индивидуальными различиями имеются и общие проявления, которые в свою очередь зависят от индивидуальной чувствительности, гистогенеза и локализации опухоли в органе, стадии опухолевого процесса, дозы облучения или противоопухолевого препарата.

Оценка лечебного патоморфоза имеет особое значение для определения эффективности неoadьювантной терапии, завоевавшей принципиально важное место при лечении злокачественных новообразований [Fernandez F.G. et al. 2004; Pawlik T.M. et al.2005]. Она улучшает выживаемость больных с резектабельными и помогает отбору пациентов с исходно неоперабельными опухолями до резектабельного статуса [Adam R. Et al.2004;Mentha G. Et al.2006]. Предоперационная лучевая/химиотерапия может изменить T и N статус заболевания. Это достигается за счет уменьшения, в той или иной степени, размеров и инвазии опухоли вплоть до полной элиминации ее элементов, в том числе и в лимфатических узлах. Такая регрессия опухоли со снижением по сравнению с предоперационной T/N-категории используется для оценки опухолевого ответа [Janjan N.A. et al. 1999; Picci P. et al.1997; Theodoropoulos G.2002]. Уменьшение размеров опухоли стали рассматривать в качестве признака ее радио- или химиочувствительности, а также как важный прогностический фактор [Ajani J.A. et al. 2004; Chollet P. et al.2002; Rullier A. Et al.2005], коррелирующий с выживаемостью онкологических больных [Rubbia-Brandt L. Et al. 2007;Yonemura Y.et al.1996].

В 2000 г. она была представлена как критерии оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) — RECIST. В соответствии с этой классификацией различают:

- полный ответ (Complete Response — CR) — полное исчезновение всех опухолевых поражений в течение 4 нед с момента документации полного ответа;

- частичный ответ (Partial Response — PR) — уменьшение, по сравнению с исходным на 50% и более, суммы измерений 2 больших перпендикулярных диаметров, что определяется в 2 наблюдениях по крайней мере в течение 4 нед. При этом должны отсутствовать признаки прогрессирования заболевания;

- прогрессирование заболевания (Progressive Disease — PD) — увеличение размеров опухоли, появление любого нового очага или нового выпота, или асцита, связанного с опухолью;

- стабилизация заболевания (Stable Disease — SD) — несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD.

Одной из первых гистологических классификаций выраженности лечебного патоморфоза была схема, предложенная Е.Ф. Лушниковым [Лушников Е.Ф. 1976,1977,1993], согласно которой выделяют 4 степени лечебного патоморфоза, характеризующиеся следующими признаками:

I (слабый) — дистрофические изменения отдельных опухолевых клеток;

II (умеренный) — появление очагов некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток;

III (выраженный) — обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, сохраняют жизнеспособность немногочисленные опухолевые клетки;

IV (резко выраженный, полный) — отсутствие опухолевых элементов

Для сравнения различных видов и схем терапии в опухолях одинаковой гистологической структуры при количественной морфологической оценке эффективности проведенного предоперационного лечения в качестве критериев патоморфоза учитывается процентное соотношение паренхимы и стромы, некрозов и дистрофически измененных клеток, выраженность клеточного полиморфизма, митотическая активность, количество патологических митозов. При сравнения изменения используются морфометрические, счетные методы и полуколичественные оценки. Г.А.Лавников (1978,1979) предлагает выделить четыре степени лечебного патоморфоза:

I степень повреждения. Более 50% опухолевой паренхимы сохранено; Структура опухоли почти не изменяется. В клетках появляется несвойственный данной опухоли полиморфизм и дистрофия отдельных клеток, уменьшается митотическая активность. Усиливается дифференцировка клеток, которая

при плоскоклеточных раках проявляется усиление ороговения опухолевых комплексов и ослизнение стромы в аденокарциномах. Наблюдается отек стромы.

II степень повреждения. Сохранено 20–50% опухолевой паренхимы; Основная масса опухоли сохранена. Наблюдаются очаги регрессивных изменений в виде отчетливых дистрофических изменений клеток, участков некрозов и наличия пикнотических ядер. Появляются уродливые гигантские лечебные клетки. При плоскоклеточных раках наблюдаются скопления роговых масс отдельными многоядерными гигантскими клетками инородных тел по периферии. В строме появляется воспалительная инфильтрация и очаги фиброза паренхимы опухоли.

III степень повреждения. До 20% паренхимы опухоли сохраняется в виде отдельных очагов; Структура опухоли резко нарушена за счет фиброзного замещения или обширного некроза. Остатки опухоли сохраняются в виде разрозненных групп клеток с выраженными дистрофическими изменениями, местами с образованием клеток – теней. В строме определяется неравномерная лимфо/лейкоцитарная инфильтрация.

IV степень повреждения. Наблюдается почти полное исчезновение опухолевых клеток, обширные поля фиброза с единичными гигантскими многоядерными уродливыми клетками. Лишь в некоторых случаях определяются след бывшей опухоли в виде гранулем вокруг роговых масс и очагов некроза, лишенных клеточных элементов, либо «озера слизи при аденокарциномах или скопления меланина при меланомах.

Разные участки опухоли даже в одном и том же новообразовании могут иметь разную чувствительность к проводимой терапии. Поэтому после лечения в опухоли наблюдается мозаичность изменений. Для получения достоверных результатов, характеризующих патоморфоз, приходится исследовать несколько кусочков тканей взятых из различных отделов опухоли.

Для количественной микроскопической оценки эффективности предоперационной (неоадьювантной) терапии больных со злокачественными новообразованиями предложена К.А. Галахиным и соавторами [Галахин К.А., Курик Е.Г. 2000] семиступенчатая шкала, основанная на определении относительной доли жизнеспособной опухолевой ткани (ОДЖОТ):

0 степень — ОДЖОТ не менее 95% опухолевых клеток. Лечение неэффективно, результат плохой.

I степень — ОДЖОТ от 75 до 95% опухолевых клеток. Лечение неудовлетворительное, результат несущественный.

II степень — ОДЖОТ от 50 до 70% опухолевых клеток. Лечение низкой эффективности, результат посредственный.

III степень — ОДЖОТ от 25 до 50% опухолевых клеток. Лечение средней эффективности, результат удовлетворительный.

IV степень — ОДЖОТ от 10 до 25% опухолевых клеток. Лечение с эффектом выше среднего, результат хороший.

V степень — ОДЖОТ менее 10% опухолевых клеток. Лечение высокой эффективности, результат очень хороший.

VI степень — отсутствие сохранных опухолевых клеток. Лечение максимально высокой эффективности, результат отличный.

Повысить объективность оценки лечебного патоморфоза и его прогностической значимости предпринята А.А. Суховерша и соавторами [7,8]. Этот метод включает в себя определение объемов индуцированных терапией изменений опухоли, изменений объемов жизнеспособной, дистрофической и дисконкомплексированной ткани в остаточной опухоли, характеристики пролиферативной активности и апоптоза онкоцитов, характер и выраженность воспалительной реакции (табл.1). Степень оценки лечебного патоморфоза по А.А. Суховерша и соавторами [7,8] определяется по сумме баллов: 0 степень — 0 баллов; I степень — 1–9 баллов; II степень — 10–18 баллов; III степень — 19–27 баллов. Такой многофакторный подход в оценке лечебного патоморфоза, с точки зрения авторов, повышает объективность и прогностическую значимость метода, объясняет случаи ранней генерализации, местных рецидивов опухоли.

Основными морфологическими признаками лечебного патоморфоза, общими для всех опухолей, являются дистрофические и некротические изменения паренхимы, усиление апоптоза клеток. Угнетается синтез ДНК и митотическая активность, увеличивается количество патологических митозов, полиплоидных клеток. Отмечается вакуолизация, лизис и рексис ядер. В цитоплазме снижается активность окислительно-восстановительных ферментов и содержание гликогена, обнаруживаются участки деструкции, аутофагосомы.

Таблица 1.

Схема оценки лечебного патоморфоза опухоли по А.А. Суховерша и соавторам [7,8].

Параметры патоморфоза		Градации и объем параметров (баллы)		
		1	2	3
Структура опухоли	Соотношение объемов индуцированных изменений и первичной опухоли, %	< 30	30–70	> 70
	Объем жизнеспособной ткани в остаточной опухоли, %	> 70	30–70	> 30
	Объем дистрофической ткани в остаточной опухоли (нежизнеспособная), %	< 30	30–70	> 70
	Объем дисконплексируемой ткани в остаточной опухоли (минимальные изменения), %	< 30	30–70	> 70
Качественные изменения остаточной опухоли	Количество опухолевых клеток-гигантов	1	2–5	> 5
	Митотическая активность	< 2	2	> 2
	Апоптоз онкоцитов	Единичные	Разрозненные	Многочисленные
Воспалительная реакция в опухоли	Характеристика, тип реакции	Альтеративная	Продуктивная	Продуктивно-гранулематозная
	Степень	Очаговая	Диффузная	Диффузно-очаговая

В строме опухоли развивается фиброз в виде разрастаний грубоволокнистой соединительной ткани, отек, миксоматоз, гиалиноз, дезорганизация аргирофильных и коллагеновых волокон, отложения солей извести и гемосидерина. По краям и в зоне повреждения опухоли отмечается нарушение кровообращения в виде полнокровия, стаза, тромбоза сосудов.

В стенках сосудов определяются самые разнообразные изменения: отек, фибриноидное набухание, некрозы и дистрофические изменения различной степени выраженности и утрата капиллярами эндотелиальной выстилки. Стенки сосудов подвергаются облитерации просвета и гиалинозу.

Одним из показателей лечебного патоморфоза является появление гигантских одно- и многоядерных опухолевых клеток с уродливыми гиперхромными ядрами – “лечебных форм”, по определению Н.А. Краевского и соавт. (1980), количество которых по мере увеличения сроков, прошедших после лечения, убывает. Гигантские клетки – это опухолевые клетки, в которых повреждение в течение определенного времени компенсируется внутриклеточными восстановительными процессами. Эти клетки значительно варьируются в размерах.

Гистологически в лечебный патоморфоз можно выделить 2 основных этапа изменений – ранние и поздние [Галахин К.А., Курик Е.Г. 2000]. Через 7 дней после начала противоопухолевого лечения в опухолях, независимо от их гистологической разновидности, можно наблюдать типичные дистрофические и альтеративные изменения паренхиматозных элементов на фоне выраженных сосудистых расстройств (стазы, резкое полнокровие, сладж-феномен, микротромбозы, плазмо- и геморрагии) и воспалительную инфильтрацию. Через 2 нед и более от начала неoadьювантной терапии очаги некроза окружаются волокнистой соединительной тканью, и возникает заместительный склероз, гиалиноз, миксоматоз. Вокруг групп опухолевых клеток образуются лимфоплазмочитарные инфильтраты, появляются гигантские многоядерные клетки инородных тел и ксантомные клетки, образуются лимфоцитарные периваскулярные муфты. Следует особо отметить градиентный характер альтеративных изменений в опухоли, выраженность которых постепенно убывает от центра к ее периферии.

Описанные явления вполне можно характеризовать как стереотипную динамическую реакцию соединительной ткани на альтерацию опухолевой паренхимы, когда

молодая пролиферирующая соединительная ткань замещает очаги некрозов и кровоизлияний (5–10-е сутки), а затем подвергается ремоделированию.

Как уже упоминалось выше, в большинстве случаев при лечебном патоморфозе явления некроза или фиброза преобладают в центре, а жизнеспособные элементы опухоли располагаются преимущественно по ее периферии. Такая картина более заметна после химиотерапии в выростах по краям опухоли, где жизнеспособные опухолевые клетки соседствуют с неопухолевыми тканями [Rubbia-Brandt L. Et al. 2007;]. Сохранность жизнеспособных опухолевых клеток на периферии новообразования может быть обусловлена более высоким гидростатическим давлением в этих участках и меньшей эффективностью лекарственной диффузии [Heldin C.H. et al. 2004].

Гистологически исследуют лишь часть опухоли, а полученные данные экстраполируют на весь ее объем, предполагая, что изменения, индуцированные терапией, равномерно проявляются во всем ее объеме, что является весьма условным. Также не вполне объективной является оценка соотношения в опухоли жизнеспособной и некротической ткани, поскольку четкие границы между ними отсутствуют. Кроме того, учитывая то, что в опухоли могут наблюдаться спонтанные некрозы, оценка случаев, когда опухолевые элементы после химио-/лучевой терапии составляют более 50%, является сомнительной для прогноза заболевания у конкретного пациента. Учет невысоких значений лечебного патоморфоза представляет интерес при сравнении групп пациентов с опухолями одинаковой локализации, размеров и гистологического типа у пациентов, не получавших терапию. Особо следует отметить, что поскольку опухоли различной органной принадлежности и гистологического типа обладают различными свойствами, то объемы поврежденных элементов в разных новообразованиях будут иметь различное прогностическое значение [Mandard A.M. et al.1994; Rubbia-Brandt L. Et al. 2007].

Оценка лечебного патоморфоза подразумевает не только определение эффективности терапии, но и прогнозирование течения заболевания для планирования и коррекции последующих этапов лечения, а также определения целесообразности операции [Bollschweiler E. et al. 2010]. Четко показано, что в таких опухолях, как рак молочной железы

[Рощин Е.М. и др.2010] гистологический ответ на предоперационную химиотерапию прямо коррелирует с безрецидивной и общей выживаемостью. Высокая степень значимости гистологической оценки лечебного патоморфоза как прогностического фактора подтверждена для опухолей желудка, пищевода [Mandard A.M. et al.1994], карцином толстой кишки [Bouzourene H. Et al.2002, Rullier A. Et al.2005] и ряда других новообразований.

Таким образом, оценка лечебного патоморфоза является важным критерием в определении эффективности химио-/лучевой терапии и прогноза онкологического заболевания.

Литература:

1. Ганцев Ш.Х., Хуснутдинов Ш.М. Патология и морфологическая характеристика опухолевого роста. Учебное пособие. Москва.2003.с.153-160.
2. Краевский Н.А., Соловьев Ю.Н., Ольховская И.Г. Патоморфоз опухолей. Архив патологии.1980.№8 с.3-8.
3. Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талалаева А.В. (1978) Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли. Мед. радиол., 3: 6–9.
4. Лавникова Г.А. (1979) Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. Москва: Методические рекомендации, 13 с.
5. Лушников Е.Ф. (1976) Терапевтический патоморфоз опухолей человека в практическом и теоретическом аспектах. Вестник АМН СССР, 6: 7–12.
6. Лушников Е.Ф. (1977) Лучевой патоморфоз опухолей человека. М.: Медицина, 328с.
7. Лушников Е.Ф. (1993) Лечебный патоморфоз опухолей. В книге Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смоляникова, Д.С. Саркисова М.: Медицина, 560 с.
8. Рощин Е.М., Зубанова А.А., Колядина И.В. и др. (2010) Лечебный патоморфоз как критерий эффективности лечения и прогноза рака молочной железы. Медицинский альманах. РОНЦ РАМН, 3 (12): 48–53.
9. Суховерша О.А., Біленький І.В., Чекан С.М. (2006) Спосіб оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини. Деклараційний патент на корисну модель. № 23830. Опуб. 11.06.2007, бюл. № 8.
10. Суховерша О.А., Біленький І.В., Чекан С.М., Коссе В.А. (2007) Оцінка хіміотерапевтичного патоморфозу недрібноклітинного раку легенів. Морфологія, 1(2): 82–90.

11. Adam R., Delvart V., Pascal G. et al. (2004) Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases down staged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.*, 240 (4): 644–657.
12. Ajani J.A., Mansfield P.F., Janjan N. et al. (2004) Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 22 (14): 2774–2780.
13. Archer C.D., Parton M., Smith I.E. et al. (2003) Early changes in apoptosis and
14. Bouzourene H., Bosman F.T., Seelentag W. et al. (2002) Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer*, 94 (4): 1121–1130.
15. Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C. et al. (2004) Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg.*, 240 (3): 438–447.
16. Janjan N.A., Khoo V.S., Abbruzzese J. et al. (1999) Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 44: 1027–1038.
17. Heldin C.H., Rubin K., Pietras K. et al. (2004) High interstitial fluid pressure — an obstacle in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 4 (10): 806–813.
18. Pawlik T.M., Scoggins C.R., Zorzi D. et al. (2005) Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.*, 241 (5): 715–722. discussion 722–724.
19. Picci P., Böbling T., Bacci G., Ferrari S. et al. (1997). Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol.*, 15 (4): 1553–9.
20. Mandard A.M., Dalibard F., Mandard J.C. et al. (1994) Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*, 73 (11): 2680–2686.
21. Mentha G., Majno P., Gervaz P. et al. (2006) Results of inverse strategy using systemic chemotherapy first, liver resection second and primary tumour resection last for patients with advanced synchronous liver metastases from colorectal cancer (SCRLM). *Br J Surg.*, 93: 872–878.
22. Rubbia-Brandt L., Giostra E., Brezault C. et al. (2007) Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol.*, 18 (2): 299–304.
23. Rullier A., Laurent C., Vendrely V. et al. (2005) Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma. *Am J Surg Pathol.*, 29 (5): 602–606.
24. Theodoropoulos G., Wise W.E., Padmanabhan A. et al. (2002) T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum*, 45: 895–903.
25. Yonemura Y., Kinoshita K., Fujimura T. et al. (1996) Correlation of the histological effects and survival after neoadjuvant chemotherapy on gastric cancer patients. *Hepatogastroenterology*, 43: 1260–1272.