

О.А.Суховерша<sup>1</sup>  
І.В.Біленький<sup>3</sup>  
С.М.Чекан<sup>1</sup>  
В.А.Коссе<sup>2</sup>

УДК 616.24-006.6-07-085.28-089.87

## ОЦІНКА ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ПАТОМОРФОЗУ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІВ

<sup>1</sup> Дніпропетровська державна медична академія

<sup>2</sup> Дніпропетровський медичний інститут народної медицини

<sup>3</sup> Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня №4

**Ключові слова:** недрібноклітинний рак легенів, терапевтичний патоморфоз, індукційна хімотерапія.

Надійшла: 22.01.2007

Прийнята: 24.02.2007

**Резюме.** Метою роботи було вивчення терапевтичного патоморфозу (ЛПЗП) недрібноклітинного раку легенів (НДРЛ) та розробка способу його оцінки. Дослідження проведене з включенням 152 хворих IIIA ст. НДРЛ, з яких 102 пацієнти отримували комплексне лікування з індукційною хімотерапією (ІХТ) за схемою EP, а у 50 не застосовувались методи індукційного впливу. Під впливом ІХТ у НДРЛ відмічено розвиток 2-3 ст. ЛПЗП по Лавниковій Г.А у 48% випадків, з кращими показниками для пухлин з низькою ступінню диференціювання. У випадку ефективної ІХТ достовірно знижувався об'єм життєздатної пухлинної паренхіми і проліферативна активність онкоцитів. Отримані результати операбельності хворих підтверджують ефективність ІХТ як метода комплексного лікування НДРЛ. Для підвищення ефективності оцінки ЛПЗП та її прогностичної значимості доцільним є застосування розробленого "Способу оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини" (заяв. № u2006 13104), який включає визначення об'єму індукованих вторинних змін у пухлині, змін об'ємів життєздатної, дистрофізованої та дисконкомплексованої тканини в залишковій пухлині, характеристики проліферативної активності і апоптозу онкоцитів, запальної реакції і вторинних змін пухлини.

**Sukhoversha O.A., Bilen'kiy I.V., Chekan S.M., Kosse V.A. The estimation of chemotherapeutic pathomorphosis of non-small cell lung cancer.**

**Summary.** The aim of the study was the investigation of therapeutic pathomorphosis (ThP) of non-small cell lung cancer (NSCLC) and device the method of its estimation. In the context of investigation there were 152 patients with IIIA st. NSCLC, being treated with ICT (102 pts) and without it (50 pts). The analysis of qualitative and quantitative pathomorphological changes in tumors after platinum-based ICT was performed. After ICT in NSCLC noticed the effective ThP (2-3 st.) in 48% with better response rate in low-differentiation tumor. Being influenced by ICT, the part of viable tumors' parenchyma and its proliferating activity has significantly decreased. According to our results the ICT is an effective method of multimodality treatment of NSCLC. To achieve more objective estimation of therapeutic pathomorphosis and more prognostic value, it is recommended to imply our method (№u2006 13104), which includes the definition the secondary tumor changes, its proliferation activity, apoptosis, inflammation reaction.

**Key words:** non-small cell lung cancer, therapeutic pathomorphosis, induction chemotherapy.

### Вступ

Актуальність проблеми раку легенів (РЛ) обумовлена ростом захворюваності, високою смертністю та незадовільними результатами лікування. З більш ніж 1,4 млн. вперше виявлених випадків захворювання у 2002 р. РЛ займає перше місце у світі, і його частка досягає 12-13%. За останні 10 років захворюваність на РЛ збільшилась на 44% у чоловіків і на 76% у жінок. Приблизно у 75% пацієнтів виявляється недрібноклітинний рак легенів (НДРЛ), причому приблизно у третини з них, та близько у 60% всіх потенційно операбельних хворих, реєструються місцево-поширені форми (МПФ) захворювання (Parkin D. et al., 1999; Jemal A. et al., 2002).

Незважаючи на впровадження сучасних методів діагностики та терапії, результати лікування НДРЛ, насамперед низькі показники довготривалого виживання (до 10-12%), не задовольняють онкологів (Bunn P.A., 1999; Hosch S.B. et al., 2002; Vokes E.E. 2005). Перспективним вважається впровадження індукційних методів хіміо- або хіміопроменевої терапії, що дозволяє підвищити показники довготривалої виживаності в групі радикально пролікованих пацієнтів до 28-35% (Полоцкий Б.Е. и соавт. 2003; Суховерша О.А.,

2005; Vonomi Ph., 2005).

В останні роки зусилля онкологів зосереджені як на розробці нових, патогенетично обґрунтованих лікарських засобів, так і на впровадженню сучасних методів контролю за ефективністю терапії. Серед способів оцінки ефективності лікування традиційно відносять як клінічні (індекс Карновського, статус ECOG), параклінічні (рентгенологічні, ендоскопічні, сонографічні), лабораторні так і морфологічні методи. Найбільш поширені методи оцінки результатів хіміо- та променевої терапії пухлин ґрунтуються на основі морфологічних досліджень з наступною інтерпретацією ступенів індукованих патоморфологічних змін у новоутворенні.

Лікувальний патоморфоз злоякісних пухлин (ЛПЗП) залишається найважливішим елементом прогнозу та оцінки ефективності лікування. Під ЛПЗП розуміють ті структурно-функціональні зміни в новоутворенні, які виникли у результаті протипухлинного лікування і є найстійкішими (типовими) реакціями у відповідь на пошкодження, викликані антибластомним фактором, наприклад хіміопрепаратами (Лушников Е.Ф., 1976; Галахин К.А. и соавт., 2000). З точки зору Галахіна К.А. та Курик Е.Г. (2000), ЛПЗП є комплексом

індукованих лікуванням альтеративно-деструктивних порушень паренхіми і строми з розвитком компенсаторно-приспосувальних змін, головним чином за рахунок строми пухлини та оточуючих її тканин. Вивчення особливостей ЛПЗП дозволяє визначити ступінь та характер змін у пухлині під впливом терапії, навіть у відсутності клінічно-відчутного позитивного ефекту, спрогнозувати перебіг захворювання.

Однак, якісна характеристика ЛПЗП залишається також дискусійною: описано більш ніж 60 різних морфологічних показників ефективності лікувального впливу. До морфологічних проявів відносять: утворення вогнищ некрозу, розростання сполучної тканини з вогнищами гіалінозу, накопичення макрофагів, набряк, гігантські багатоядерні клітини, зміни судинної стінки. Пошкодження онкоцитів проявляється в незворотній альтерації ядер (каріопікноз, каріолізіс, каріорексис) у поєднанні з розрідженням цитоплазми у вигляді коліквацийного некрозу або ущільнення, ретракції цитоплазми – коагуляційного некрозу, зниженні мітотичної активності, збільшенні числа патологічних мітозів, апоптозу. Вплив індивідуальних коливань допомагає виключити кількісна морфометрична оцінка якісних патоморфологічних змін.

Оцінка лікувального патоморфозу має бути комплексною. З метою уніфікації підходів до оцінки ЛПЗП, можливості проведення порівняльного аналізу і підвищення достовірності розроблено ряд прогностичних шкал та класифікацій.

**Метою** нашого дослідження було вивчення хіміотерапевтичного патоморфозу НДРЛ та розробка власного способу цієї оцінки.

#### Матеріали і методи

Дослідження проведене з включенням 152 хворих IIIA ст. НДРЛ, з яких 102 пацієнти склали клінічну групу (75 – плоскоклітинний рак (ПР), 27 – аденокарциноми (АК)) і 50 – контрольну (32 – з ПР, 18 – з АК). Хворі клінічної групи отримували комплексне лікування з індукційною хіміотерапією (ІХТ), яку проводили за схемою EP (цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> Д1, етопозид 120 мг/м<sup>2</sup> у Д1-3) –

2 курси з 3-х тижневим інтервалом. У контрольній групі не застосовувались методи індукційного лікування. Обидві групи були схожі за віковим складом (середній вік 57,2 та 55,4 років відповідно), загальним станом (статус ECOG 0-1) та супутньою патологією.

Хворі проходили повне клініко-лабораторне, рентгенологічне (включно з КТ), ендоскопічне та сонографічне обстеження до лікування та через 2 тижні після завершення ІХТ. Операції з обов'язковою медіастінальною лімфодисекцією виконували через 3 тижні після останнього курсу ІХТ. Після операції всі хворі отримували ад'ювантну хіміо- або хіміопроменеву терапію.

Патоморфологічні дослідження операційного матеріалу проводили стандартними цитологічними та гістологічними методами. Для оцінки ЛПЗП вивчали показники, які в найбільшій мірі відображають зміни в новотворі під дією цитостатиків: структуру та диференціювання пухлин, вторинні зміни в них (ступені дистрофії, поліморфізму онкоцитів, некрозу, фіброзу та гіалінозу). Частка пухлинної паренхіми без ознак пошкодження оцінювалось у 20 випадкових полях зору, використовуючи морфометричну 25-вузлову сітку. Оцінка ЛПЗП проводилась з використанням шкали Лавникової Г.А. (1976) та по розробленій нами методиці “Спосіб оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини” (Суховерша О.А. та співавт., 2006).

Дослідження проводили на мікроскопі Ахіорпан (Zeiss) з системою відеовиводу та аналізу зображень, обладнаною програмою ImagePro. Отримані результати аналізувались з використанням статистичних методів.

#### Результати та їх обговорення

У більшості хворих обох груп був ПР (у контрольній групі - 64%, у клінічній – 73,5%), в якому переважали пухлини з високим та помірним диференціюванням (G1-2) (відповідно 68,8% і 53,3%). Для АК характерними були низькодиференційовані пухлини (G3) (77,8% і 66,7%) (табл.1). Метастатичне ураження МЛВ спостерігалось у 82% пухлин контрольної групи і у 52% - клінічної.

Таблиця 1

Загальна характеристика пухлин контрольної та клінічної групи

Гістотип	Контрольна група випадків			Клінічна група випадків		
	ПР	АК	Всього	ПР	АК	Всього
Всього	32	18	50	75	27	102
T3N1	8	1	9	38	6	44
T1-3N2	24	17	41	37	21	53
G1-2	22	4	26	40	9	49
G3	10	14	24	35	18	53

#### Оцінка ЛПЗП клінічної групи

У пухлинах під впливом ІХТ виникав лікувальний ефект, який дозволяв диференціювати пухлину на чутливу до хіміотерапії та резистентну. Патоморфологічні зміни спостерігались на всіх рівнях структурної організації новоутворення,

однак їх характер і ступінь були різною.

У разі ефективної ІХТ у пухлині виявлялись широкі поля некрозу або гіалінозу строми, розростання грануляційної та більш зрілої сполучної тканини, серед яких локалізувались окремі групи потворних ракових клітин (рис.1).

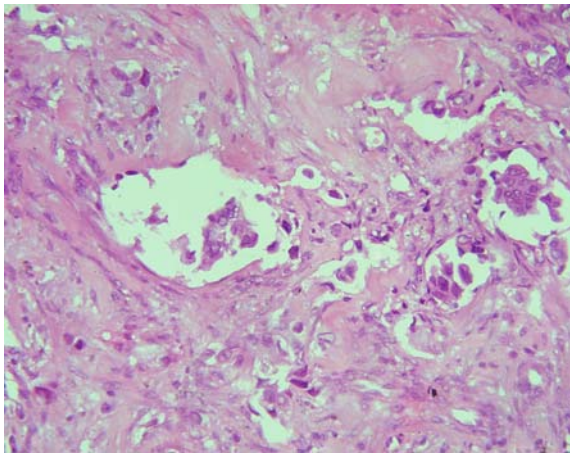


Рис1. Плоскоклітинний рак легені після ІХТ, периферія: дистрофія і поліморфізм онкоцитів, поля некрозів, фіброз. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 100$ .

Характерними були значний поліморфізм та атипія онкоцитів, "апоптотичні тільця", дисконфлексія пухлинної тканини, помірна лімфоцитарна інфільтрація стромы (рис.2-3).

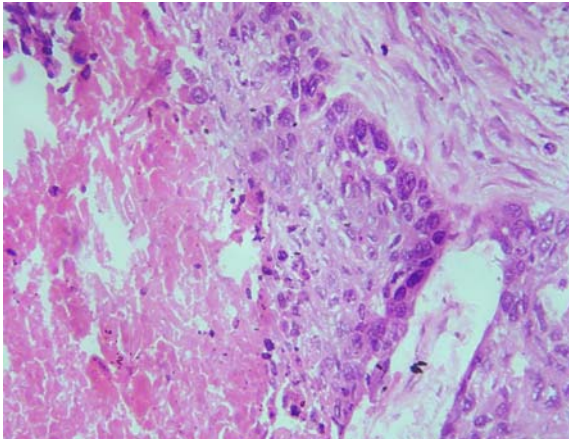


Рис.2. Плоскоклітинний рак легені після ІХТ, 3 ст. ЛПЗП. Дрібні комплекси дистрофізованих «потворних» онкоцитів на фоні полів некрозу. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 100$ .

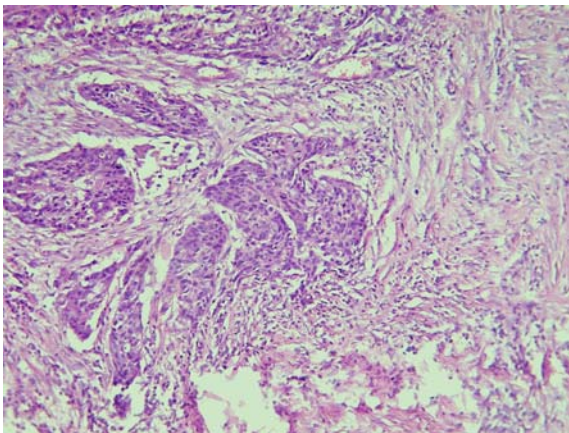


Рис. 3 Плоскоклітинний рак легені після ІХТ, 2 ст. ЛПЗП. Помірна дифузна інфільтрація та набряк стромы, повнокров'я судин. Забарвлення гематоксилином і еозином,  $\times 100$ .

На клітинному рівні відмічено збільшення розмірів пухлинних клітин, химерність їх обрисів, появу багатоядерних симпластів. У цитоплазмі онкоцитів спостерігалось набухання, зернистість, інколи – формування вакуолів різної величини. У ядрі відбувалась конденсація хроматину, або його розпад на фрагменти різноманітної форми. Відмічено збільшення кількості патологічних мітозів (у тому числі - колхіциноподібних) на фоні загального пригнічення мітотичної активності (рис.4).

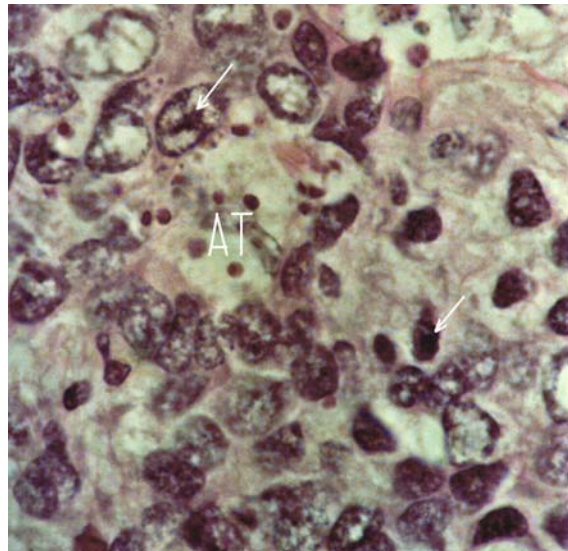


Рис.4. Плоскоклітинний рак легені після ІХТ: АТ – апоптотичне тільце. Стрілками позначені патологічні мітози. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 400$ .

Аналіз ЛПЗП за Лавниковою Г.А. показав, що пошкодження 0 ст. виникли у 8 випадках (7,8%), 1 ст. – у 44 (43,1%), 2 ст. – у 41 (40,2%), 3 ст. – у 8 (7,8%), 4 ст. – у 1 (1%) (табл.2). Загальні показники пошкодження були схожими для обох гістотипів: близько половини пухлин мали помірні і високі ступені ЛПЗП (2-3). Однак, очевидно була залежність ЛПЗП від диференціювання пухлин. Найбільш «чутливими» до ІХТ були низькодиференційовані раки (як ПР, так і АК), у яких ЛПЗП помірної та високої ступені (2-3-4) спостерігався у 67,9% випадків, що у вдвічі більше, ніж у пухлин з G1-2, у яких ЛПЗП переважно був 1 ст. (57,1%), а у 14,3% спостережень новоутвори практично залишались неушкодженими. Аналіз ЛПЗП у залежності від N2-статусу пухлин показав, що у випадку відсутності метастазів у МЛВ краще на ІХТ реагують ПР (відсоток пошкодження 2-4 ст. – 60,5% проти 33,3% у АК), а при наявності N2 навпаки, вища ефективність у АК (52,4% проти 37,8%). У той же час, N-статус не мав жодного впливу на ЛПЗП у залежності від ступені диференціювання: і у N1 і в N2-випадках пухлини з G3 реагували значно краще, ніж новоутвори з G1-2.

Лікувальний патоморфоз пухлин хворих клінічної групи

		ПР	АК	G1-2	G3	НДРЛ
ЛПЗП (%)	0	6,7	11,1	14,3	1,9	7,8
	1	44,0	40,7	57,1	30,2	43,1
	2	41,3	37,0	26,5	52,8	40,2
	3	6,7	11,1	2,0	13,2	7,8
	4	1,3	0	0	1,9	1
	2-3	49,3	48,1	28,5	67,9	49
N1%	2-3	60,5	33,3	33,3	78,3	56,8
N2%	2-3	37,8	52,4	25,0	60,0	43,1

#### Недоліки традиційних способів оцінки ЛПЗП

Найпоширенішою в Україні є схема Лавникової Г.А. (1976), де в якості основного елементу є зміна загальної структури пухлини (взаємовідношення строма/паренхіма, структурна атипія і т.д.), а у якості допоміжних – ступінь дистрофії та поліморфізму клітин, мітотична активність.

При цьому вирізняють 4 ступені:

I. Невластивий для даної пухлини поліморфізм та дистрофія клітин, пригнічення мітотичної активності.

II. Збереження основної маси пухлини, але виразно спостерігаються вогнища регресивних змін у вигляді виражених дистрофічних змін.

III. Структура пухлини різко порушена внаслідок широкого некрозу або фіброзного заміщення, залишки пухлини – у вигляді окремих груп різко дистрофізованих клітин.

IV. Повне зникнення паренхіматозних елементів пухлини. "Сліди" пухлини.

За кордоном часто застосовується класифікація Junker K. та співавт. (1997). Автори виділяють 3 стадії ЛПЗП:

Стадія I – немає ознак пошкодження пухлини, або фіксуються лише ознаки спонтанної регресії.

Стадія II – присутні морфологічні ознаки пухлинної регресії, викликані індукційною терапією: IIa – об'єм життєздатних онкоцитів – не менше 10% від загального об'єму первинної пухлини, IIb – об'єм життєздатних пухлинних клітин – менше 10%;

Стадія III – повна регресія пухлини без ознак життєздатних онкоцитів.

Відомий також спосіб оцінки ЛПЗП Галахіна К.А. та співавт. (2000), що містить патоморфологічне дослідження пухлини та кваліфікацію змін її загальної структури за шкалою об'ємів збереженої паренхіми, з можливістю визначення стадій пошкодження після протипухлинного впливу, серед яких 0 стадія характеризується збереженням не менш 95 % онкоцитів, I – 75-95%, II – 50-75%, III – 25-50 %, IV – 10-25 %, V – до 10 %; VI – їх повною відсутністю.

Однак, властивості вищезазначених шкал ґрунтуються лише на виявленні якісних патоморфологічних змін або відсотка онкоцитів, знижених внаслідок спеціального лікування, що знижує

їх прогностичну цінність і функціональні можливості, більш за все, з-поза відсутності об'єктивних показників ЛПЗП, мітотичної активності, апоптозу та запальної реакції в новотворі. Відомим методикам оцінки бракує об'єктивності кінцевого результату. Це зумовлене тим, що її основу складає лише аналіз динаміки об'єму новотвору або пухлинної паренхіми, а інші критерії оцінки залучені як допоміжні та залежні від основних, які позбавлені самостійної інформаційної значущості.

Об'єктивність оцінки ЛПЗП істотно стримується перевагою якісних параметрів патоморфологічних змін над кількісними, обмеженою номенклатурою останніх, відсутністю ретельного аналізу життєздатності залишкової пухлинної тканини після курсу спеціального лікування, наприклад, змін об'єму, співвідношення життєздатних та дистрофізованих онкоцитів, апоптозу, мітотичної активності та запальної реакції в пухлинній паренхімі, що практично встановлює залежність кінцевого результату від досвіду патоморфолога та призводить до суб'єктивного сприйняття морфологічної картини.

Основна увага в існуючих шкалах оцінки ЛПЗП приділяється ступені ушкодження пухлини, тобто визначенню відсотку знищеної неопластичної паренхіми (редукція). Оцінка стану паренхіми, яка залишилась – недостатня. Але саме останній показник є вирішальним, так як саме від стану, потенціальних можливостей «залишкової» паренхіми залежить подальший перебіг захворювання.

Дана теза давно відмічена численними дослідниками, особливо при аналізі випадків «ранньої генералізації» процесу після радикально виконаних оперативних втручань. Так, у дослідженнях Southwestern Oncology Group по комплексному лікуванню хворих IIIA-В стадією НДРЛ середня тривалість життя у хворих з повною регресією пухлини і метастазів в МЛВ склала 30 міс., у порівнянні з 10 міс. у хворих, в яких спостерігалась повна регресія первинної пухлини, при збереженні життєздатних межистінних метастазів (Sause W.T. et al., 1995). У більш пізніх дослідженнях Bueno R. et al. (2000) також підтверджують важливий негативний вплив на прогноз факту збереження резидуальної пухлини в МЛВ.

Вони спостерігали у 28% пацієнтів "пониження" стадії після ІХТ до N0, з показником 5-річного виживання у цієї групи в 35,8% (проти 9% в групі пацієнтів без подібного "пониження").

Нами у 2005 р. проведено дослідження з включенням 45 хворих IIIA(N2) ст. НДРЛ, яким проводилось комплексне лікування з ІХТ (ЕР), оперативним втручанням та ад'ювантною хімотерапією (АХТ) (Суховерша О.А., Коссе В.А., 2006). Хворі були розподілені на 2 групи, згідно класифікації Ruckdeschel J.C. (1997): IIIA<sub>3</sub> - випадки з метастатичним ураженням окремих МЛВ однієї, або декількох груп (22 пацієнти); IIIA<sub>4</sub> (23 хворих) - випадки з "bulky"- статусом (численні метастатично уражені МЛВ різних груп або їх конгломерати). Резектабельність пухлин в першій групі була значно вищою (68,2% проти 21,7%). Аналіз ЛПЗП (за Лавниковою Г.А.) показав, що 2-3 ст ступінь пошкодження пухлин була характерна практично лише для групи IIIA<sub>3</sub> (36,4% проти 8,7%). Довготривала виживаність хворих була достовірно кращою у групі IIIA<sub>3</sub>: Три та п'ять років прожили 27,2% і 9,1% пацієнтів групи IIIA<sub>3</sub> (2 хворих живі), і жодний хворий IIIA<sub>4</sub> ст. Аналогічні дані отримані і при аналізі медіани виживаності (МВ): 28,9 міс. для хворих групи IIIA<sub>3</sub> і лише 14,2 міс. у групі IIIA<sub>4</sub> – (p<0,05).

Цікавим уявляється аналіз факторів, що впливають на виживаність пацієнтів. У групі IIIA<sub>3</sub> достовірно позитивно впливали на тривалість життя ефективність проведеної ІХТ та радикальність оперативного втручання. Найвищі показники МВ зафіксовані у хворих з поєднанням цих факторів (38,8 міс.). У той же час, вищезазначені фактори не мали практично ніякого впливу на виживаність хворих IIIA<sub>4</sub> ст., за виключенням недостовірного підвищення МВ у випадку радикального втручання на фоні ефективної ІХТ. Фактично, це є свідченням прихованої генералізації процесу. Натомість, тривалість життя пацієнтів обох груп чітко залежала від ступені агресивності пухлин - інтегрального показника, який включає окремі параметри молекулярно-генетичних характеристик новотворів і був упроваджений нами на основі клінічних досліджень (Sukhoversha O., Lizogubov V., 2004; Суховерша О.А., 2006). При I ст. МВ складала 50,7 міс., при 3 ст. вона була найнижчою (10 міс.) і не перевищувала аналогічні показники у пацієнтів, що отримували симптоматичне лікування у контрольній групі з BSC. Таким чином, саме більша розповсюдженість та агресивність пухлинного процесу, низька ефективність ІХТ обумовлюють суттєво гірші показники операбельності та виживаності хворих.

Отримані нами результати, а також дані досліджень інших авторів, обґрунтовують положення про доцільність відмови в оперативному лікуванні хворих як IIIA<sub>3-4</sub> ст. НДРЛ, у разі високої агресивності пухлин, відсутності ефекту від індукційного лікування, збереженні резидуальних пухлин у МЛВ.

Поряд з цим, виникає необхідність у модернізації існуючих підходів до оцінки лікуваль-

ного патоморфозу пухлин.

#### *Спосіб оцінки ЛПЗП*

З нашої точки зору, головну увагу слід зосередити саме стані онкоцитів, які «пережили» вплив ІХТ, на визначенні їх потенціальних можливостей. Згідно нашим пропозиціям "Спосіб оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини" включає якісну оцінку змін загальної структури пухлини на тканинному та клітинному рівнях і визначення ступені пошкодження за оцінкою шкалою (Суховерша О.А. та співав., 2006).

Для підвищення об'єктивності оцінки ЛПЗП визначається об'єм індукованих вторинних змін в пухлині, зміна об'ємів життєздатної, дистрофізованої та дисконкомплексованої тканин у залишковій онкотканині, кількість пухлинних гігантів, стан мітотичної активності, апоптозу онкоцитів по характеру накопичення та зниженню чи підвищенню кількості апоптичних тілець, характеристику та ступінь запальної реакції. Вторинні зміни тканин новоутворення, індуковані спеціальним лікуванням, оцінюються за ознаками некрозу, фіброзу, гіалінозу, кальцинозу та крововиливів.

Дослідження змін об'ємів життєздатної, дисконкомплексованої та дистрофізованої паренхіми, якісних змін пухлинних гігантів, змін апоптозу та мітотичної активності онкоцитів є характеристиками стану залишкової пухлини. Пухлинні гіганти оцінюються за 10 полями зору, при 100<sup>x</sup> збільшенні мікроскопу. Для перетворення якісних ознак показників у кількісні користуються триінтервальною градацією змін (табл. 3). Надалі підсумовують бали за усіма параметрами. Якщо сума останніх дорівнює 0, 1-9, 10-18 або 19-27 балів, відповідно встановлюють 0, I, II чи III ступінь ЛПЗП.

При цьому, об'єм вторинних індукованих змін в пухлині являє собою сумарний індекс, який показує частку паренхіми, що загинула і замінена елементами строми, внаслідок ІХТ (некроз, гіаліноз, кальциноз, крововиливи). Об'єм життєздатної тканини в залишковій пухлині характеризує тканину новотвору, яка не відреагувала на спеціальну терапію і є потенціалом для прогресії та генералізації процесу.

У свою чергу, об'єм дистрофізованої тканини в залишковій пухлині відбиває питому вагу девіталізованої (нежиттєздатної) частки новоутворення, а об'єм дисконкомплексованої тканини дає змогу реєструвати найменші впливи спеціального лікування. Зміна мітотичної активності є загальноприйнятною характеристикою проліферативної активності пухлини. Пухлинні гіганти характеризують силу впливу спеціального лікування на залишкову пухлину. Ступінь апоптозу онкоцитів є показником зміни запрограмованого механізму загибелі онкоцитів у відповідь на спеціальне лікування. Дослідження клітинної реакції строми пухлини забезпечує оцінку місцевого імунологічного контролю, де особливу роль має виявлення саме тих реакцій, які відбуваються внаслідок спеціального лікування, яке, окрім прямого або дотичного впливу на структуру новотвору,

не завжди позитивно впливає на загальну реактивність організму. При суттєвій клітинній інфільтрації стромі відмічається відносно сприятливий прогноз у хворих злоякісними новоутвореннями

різних локалізацій. Водночас, параметри оцінки характеру й ступені запальної реакції в залишковій пухлині дозволяють чітко відобразити стан захисних сил організму.

Таблиця 3

Шкала балів для оцінки лікувального патоморфозу пухлини

Перелік параметрів патоморфозу, одиниці виміру (назви категорій)		Градація і вага параметрів, бали		
		1 бал	2 бали	3 бали
Структура пухлини	відношення об'ємів індукованих вторинних змін і первинної пухлини, %	< 30	30-70	> 70
	об'єм життєздатної тканини в залишковій онкотканині, %	> 70	30-70	< 30
	об'єм дистрофізованої пухлинної тканини в залишковій пухлині, %	< 30	30-70	> 70
	об'єм дискомплексованої пухлинної тканини в залишковій пухлині, %	< 30	30-70	> 70
Якісні зміни залишкової пухлини	кількість пухлинних гігантів, ОД	1	2-5	> 5
	мітотична активність, рази зниження (+), підвищення (-)	< 2	2	> 2
	апоптоз онкоцитів, характер накопичення АТ	поодинокий	розрізнено-поодинокий	численний
Запальна реакція пухлини	характеристика, тип реакції	альтеративна	продуктивна	продуктивно-гранулематозна
	ступінь	вогнищева	дифузна	дифузно-вогнищева

Аналіз патоморфологічної картини саме залишкової пухлинної тканини, як найстійкішої до спеціального лікування, дозволяє оцінити її хіміо- та/або радіорезистентність, а відтак – доцільність коригування або припинення подальшого лікування за цією схемою, визначити ступінь «агресивності» пухлини, тобто наявності у неї високого проліферативного і метастатичного потенціалу. У свою чергу це надає отриманим результатам прогностичну цінність, а разом із рештою вищезазначених критеріїв зумовлює її високу достовірність.

Спосіб оцінки ЛПЗП був апробованим у Дніпропетровському міському онкоторакальному центрі (ДМОТЦ) МБКЛ № 4.

Приклад №1. Хворий Ч., 45 років був госпіталізований у ДМОТЦ 10.06.1996 з клінічним діагнозом «центральный рак лівої легені Т3N1M0 ША ст. II кл. гр.», який був підтверджений клініко-рентгенологічними й ендоскопічними методами, верифікований гістологічно (плоскоклітинний рак). Враховуючи гістотип та місцеворозповсюджений характер пухлини була обрана тактика комплексного лікування з двома курсами ІХТ (ЕР). Після завершення ІХТ пацієнту 04.09.1996 виконана операція – комбінована лівобічна пневмонектомія з медіастінальною лімфодиссекцією (МЛД). Під час ревізії було встановлено, що пухлина виникала з верхньо-часткового бронху, проростала у лівий головний бронх, ліву легеневу артерію та перикард. Операція виконана

у радикальному обсязі, з комбінованим видаленням ураженої ділянки перикарду та широкою МЛД. ПЗЗ № 28457-76 від 11.09.1996 – плоскоклітинний рак з ділянками високого, помірного і низького диференціювання, полями некрозів, вростає у прикореневі лімфовузли, І ст. ЛПЗП за Лавниковою Г.А. Паралельно оцінювали стан ЛПЗП згідно нашої методики: після підсумовування сума балів становила 21 бал (табл. 4), що відповідало III ступені пошкодження.

При виробленні подальшої лікувальної тактики, враховуючи гістотип і стадію онкопроцесу, радикальність і об'єм виконаної операції, III ст. ЛПЗП, її невисокий злоякісний (метастатичний) потенціал, хворому призначили 2 курси АХТ за попередньою схемою. Окремо була відзначена мінімальна «агресивність» залишкової пухлини, а відтак і позитивний прогноз для хворого. На поточний період, він продовжує перебувати під наглядом, ознаки рецидиву чи генералізації онкопроцесу не спостерігаються. Загальний термін безрецидивного періоду триває 10,5 років. Таким чином, вищевикладена тактика лікування, яка ґрунтувалась на основі пропонованого способу оцінки ЛПЗП, виключила відмову від післяопераційного спеціального лікування, або продовження терапії зі зміну схеми впливу, використанням інших, менш ефективних механізмів протипухлинної дії, як слідувало б з оцінки ефекту ІХТ традиційним методом.

Приклади оцінок лікувального патоморфозу злоякісних пухлин

Перелік параметрів патоморфозу		Приклад 1	Приклад 2
		Бали (вага параметрів)	
Структура пухлини	відношення об'ємів індукованих вторинних змін і первинної пухлини, %	1 (20)	3 (85)
	об'єм життєздатної тканини в залишковій онкотканині, %	3 (15)	1 (98)
	об'єм дистрофізованої пухлинної тканини в залишковій пухлині, %	3 (85)	0 (2)
	об'єм дисконкомплексованої пухлинної тканини в залишковій пухлині, %	3 (98)	1 (20)
Якісні зміни залишкової пухлини	мітотична активність, рази зниження (+), підвищення (-)	+ 3 (> 2)	- 3 (> 2)
	кількість пухлинних гігантів, ОД	2 (5)	2 (2)
	апоптоз онкоцитів, характер накопичення АТ	3 (численний)	1 (поодинокий)
Запальна реакція	характеристика, тип реакції	3 (продуктивно-гранулематозна)	1 (альтеративна)
	ступінь	2 (дифузна)	1 (вогнищева)
Сума балів		21	7
Стадія ЛПЗП по Лавниковій		III	I
Стадія ЛПЗП за нашою методикою		I	III-IV

Приклад №2. Хворий П., 62 років був госпіталізований у ДМОТЦ 30.03.1999 з клінічним діагнозом «центральный рак правої легені Т3N1M0 IIIA ст. II кл.гр.» (ПЦД – плоскоклітинний рак). Враховуючи гістологічний тип та стадію пухлини, пацієнту провели 2 курси ІХТ (ЕР). У подальшому, пацієнту виконана операція – торакотомія справа, комбінована нижня лобектомія з МЛД (21.5.1999). Під час операційної ревізії виявлено пухлину, яка локалізувалась у корені нижньої частки, проростала нижню легеневу вену та перикард. Операція виконана у радикальному обсязі з комбінованим видаленням ураженої ділянки перикарду й широкою МЛД. (ПГЗ №25416-44 від 28.05.1999 р. – комбінований рак: низькодиференційований аденогенний та плоскоклітинний, з масивними полями некрозів, метастазами в бронхопальмональні лімфовузли, III-IV ст. ЛПЗП за Лавниковою Г.А.). При оцінці стану ЛПЗП за нашою методикою був відмічений розвиток патоморфозу I ст. (7 балів, табл. 2). Подальша тактика ад'ювантного лікування формувалась з урахуванням поширеності пухлини та її гістологічної структури, радикальності операції, а також низької ступені ЛПЗП (I ст.). Хворому було запропоноване проведення 2-3 курсів АХТ з включенням хіміопрепаратів з іншим механізмом дії. Окремо відзначалась висока «агресивність» залишкової пухлини, а відтак і відносно негативний прогноз для хворого. За умови вироблення тактики ад'ювантного лікування, з урахуванням високої ступені ЛПЗП за Лавниковою Г.А., загальний прогноз для хворого був би позитивним і АХТ слід було б продовжити за попередньою схемою.

Надалі, пацієнту були надані 2 курси АХТ за схемою CAP, а у жовтні 1999 у нього з'явилися ознаки генералізації онкопроцесу – метастазування в легені, контрлатеральні межистинні лімфовузли й печінку, що призвело до смерті

(15.04.2000). Загальна тривалість безрецидивного періоду склала 10 місяців, а виживаність – 1,1 рік.

Таким чином, дані приклади є демонстрацією того, що застосування способу оцінки ЛПЗП, що пропонується, на відміну від стандартних оціночних схем є більш об'єктивним і прогностично значущим, може пояснити випадки ранньої генералізації пухлинного процесу, або виникнення місцевих рецидивів на фоні ефектної (по результатам оцінки за традиційними схемами оцінки) ІХТ (III-IV ст.), або наявності тривалого безрецидивного періоду та відсутності генералізації процесу у хворого з місцеворозповсюдженим онкопроцесом і низькими ступенями пошкодження пухлини (I ст.).

Наприклад, виявлення високої мітотичної активності у поєднанні з незначною кількістю дистрофізованих клітин на фоні зниженої імунної відповіді свідчать про хіміопроменеву резистентність і високий метастатичний потенціал збереженої пухлини, а великий відсоток дистрофізованих онкоцитів, диспластичних змін в пухлині, її низька мітотична активність, навпаки, можуть сприйматись як ознака чутливості до даного типу спеціального лікування.

#### Висновки

1. Оцінка ІХТ має бути комплексною, тобто досягнутий клінічний ефект мусить бути підтверджений морфологічним дослідженням.

2. Лікувальний патоморфоз дозволяє диференціювати пухлину на чутливу до лікування та резистентну. Під впливом ІХТ у НДРЛ відмічено розвиток ЛПЗП різної ступені: 0 ст. – у 7,8%, 1 ст. – у 43,1%, 2 ст. – у 40,2%, 3 ст. – у 5,9%, 4 ст. – у 1%.

3. Найбільш чутливим до ІХТ є НДРЛ з низькою ступінню диференціювання. У випадку відсутності метастазів у МЛВ краще на ІХТ реагують плоскоклітинні раки, а при наявності N2-

статусу – аденокарциноми.

4. З метою підвищення об'єктивності оцінки ЛПЗП та її прогностичної значимості доцільно застосування розробленого “Способу оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини” (заяв. № u2006 13104), який включає визначення об'єму індукованих вторинних змін в пухлині, змін об'ємів життєздатної, дистрофізованої та дисконкомплексованої тканин у залишковій онкотканині, характеристику проліферативної активно-

сті та апоптозу онкоцитів, запальної реакції і вторинних змін пухлини, індукованих спеціальним лікуванням.

#### **Перспективи подальших розробок**

Подальші дослідження мають за мету визначення корелятивних зв'язків між клінічним та патоморфологічним ефектом індукційної хіміотерапії а також ступінню пошкодження пухлини та виживаністю пацієнтів.

#### **Літературні джерела**

Галахин К.А., Курик Е.Г. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта.- К.: Книга-Плюс, 2000.- 176 с.

Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование // Вестн. АМН СССР.- 1976.- №6.- С.13-19.

Лушников Е.Ф. Терапевтический патоморфоз опухолей человека в практическом и теоретическом аспектах // Вест. АМН СССР.- 1976.- №6.- С.7-12.

Современные взгляды на хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого III стадии / Полоцкий Б.Е., Давыдов М.И., Стилиди И.С. и др. // Вест. РОНЦ РАМН.- 2003.- №1.- С.37-44.

Суховерша О.А. Десятирічний досвід комплексного лікування хворих на недрібноклітинний рак легень IIIA стадії // Онкологія.- 2005.- Т.4, №7.- С.290-294.

Суховерша О.А., Коссе В.А. Індивідуалізація комплексного лікування IIIA ст. (N2) недрібноклітинного раку легень // Мат. 5-ї Україно-польської конф. по торак. хір.- Львів, 2006.- С.289-298.

Суховерша О.А. Індивідуалізація лікування недрібноклітинного раку легень з урахуванням факторів прогнозу // Мат. XI з'їзду онкологів України.- Судак, 2006.- С.122.

Суховерша О.А., Біленький І.В., Чекан С.М. Спосіб оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини // Заяв. № u2006 13104, 2006.

Химиотерапевтический патоморфоз злокачественных опухолей / Галахин К.А., Югринов О.Г., Курик Е.Г. и др. // Укр. Хіміотерапевт. журн.- 2000.- Т.6, №8.- С.8-12.

Bonomi Ph. Current Strategies in the Manage-

ment of Lung Cancer // Oncology.- 2005.- №19.- P.1667-1668.

Bunn P. To treat or not to treat non-small cell lung cancer patients? Current perspectives // Oncology.- 1999.- №13.- P.9-15.

Cancer statistics 2002 / Jemal A., Thomas A., Murray T. et al. // CA Cancer J. Clin.- 2002.- №52.- P.23-47.

Hosch S., Scheunemann P., Izbicki J. Limits of surgery in non-small cell lung cancer // Eur. Resp. Rew.- 2002.- Vol.12, №84.- P.177-186.

Junker K., Thomas M., Schulmann K. Tumour regression in non-small-cell lung cancer following neoadjuvant therapy. Histological assessment // J. Cancer Res. Clin. Oncol.- 1997.- №123.- P.469-477.

Nodal status after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines survival / Bueno R., Richards W., Swanson S. et al. // Ann. Thorac. Surg.- 2000.- №70.- P.1826-1831.

Parkin D., Pisani P., Ferlay J. Global cancer statistics // CA Cancer J. Clin.- 1999.- №49.- P.33-64.

Ruckdeschel J. Combined modality therapy of non-small cell lung cancer // Semin. Oncol.- 1997.- №24.- P.429-439.

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-09, and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588. Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer / Sause W., Scott C., Taylor S. et al. // J. Natl. Cancer Inst.- 1995.- №87.- P.198-205.

Sukhoversha O., Lizogubov V. Her2/neu expression in advanced Non Small Cell Lung Carcinomas // Eur. Respir. J.- 2004.- №24.- P.590-598.

Vokes E. Optimal Therapy for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer // J. Clin. Oncol.- 2005.- Vol.23, №25.- P.5853-5855.

**Суховерша А.А., Беленький И.В., Чекан С.Н., Коссе В.А. Оценка химиотерапевтического патоморфоза немелкоклеточного рака легкого.**

**Резюме.** Целью работы было изучение химиотерапевтического патоморфоза (ЛПЗО) немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и разработка способа его оценки. Исследование проведено с включением 152 больных IIIA ст. НМРЛ, из которых 102 пациента получали комплексное лечение с индукционной химиотерапией (ИХТ) по схеме EP, а у 50 не использовались методы индукционного влияния. После ИХТ в НМРЛ отмечено развитие ЛПЗО 2-3 ст. по Лавниковой Г.А. в 48% случаев, с лучшими показателями для низкодифференцированных опухолей. В случае эффективной ИХТ достоверно снижался объем опухолевой паренхимы и пролиферативная активность онкоцитов. Полученные результаты операбельности пациентов подтверждают эффективность ИХТ как метода комплексного лечения НМРЛ. С целью



повышения объективности оценки ЛПЗО и его прогностической значимости целесообразно использование разработанного «Способа оценки лечебного патоморфоза злокачественной опухоли» (заяв. № u2006 13104), который включает определение объема индуцированных вторичных изменений в опухоли, изменений объемов жизнеспособной, дистрофизированной и дисконплексируванной ткани в остаточной онкоткани, характеристику пролиферативной активности и апоптоза онкоцитов, воспалительной реакции и вторичных изменений опухоли.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, терапевтический патоморфоз, индукционная химиотерапия.