

ОНКОЛОГІЯ

УДК 616-006.6-091: 616.441-006.6: 616-08-07

*Ю.А. Винник, В.Н. Горбенко, А.Р. Васько, В.В. Гаргин***Харьковская медицинская академия последипломного образования
*Харьковский национальный медицинский университет***ОЦЕНКА ОТВЕТА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ**

Исследован ответ ткани злокачественных опухолей щитовидной железы на противоопухолевую терапию – модифицированную неоадьювантную химиолучевую терапию. Разработан способ радиомодификации опухоли, в основе которого лежит сочетание использования субтерапевтической дозы доцетаксела и облучения с традиционными режимами фракционирования. Показано, что изучение патоморфоза опухоли позволяет провести дифференциальную оценку чувствительности опухоли к проведённому лечению. Наиболее чувствительной к модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии гистологической формой рака щитовидной железы оказалась анапластическая карцинома со средним показателем трансформации $19,7 \pm 2,16$, что соответствует третьей стадии лечебного патоморфоза.

Ключевые слова: щитовидная железа, рак, патоморфоз.

Важным этапом лечения онкологического больного является оценка эффекта проведённых лечебных мероприятий [1]. Лучевые и клинические методы, предоставляя ценную информацию, всё же не дают полной характеристики ответной реакции опухоли и должны быть дополнены гистологическим исследованием, что, помимо детальной оценки эффективности терапии, значительно повышает достоверность прогноза [2]. Основным гистологическим параметром при оценке опухолевого ответа является объём сохранившихся жизнеспособных опухолевых элементов. Однако понимание того, что для характеристики опухолевого ответа важна не только оценка объёма резидуальных опухолевых элементов, но и качественная оценка других признаков, заставляет исследователей искать пути для создания систем многофакторного анализа опухолевого ответа, пригодных для повседневного использования в медицинской практике [1–3].

Неоадьювантная химиолучевая терапия не использовалась ранее для лечения рака щитовидной железы в связи с тем, что опухоли щитовидной железы считались химио-

резистентными [4, 5]. Нами разработан способ радиомодификации опухоли, включающий использование субтерапевтической дозы доцетаксела, а также облучения с традиционными режимами фракционирования.

Целью данного исследования явился анализ ответа ткани злокачественных опухолей щитовидной железы на противоопухолевую терапию – модифицированную нами неоадьювантную химиолучевую терапию.

Материал и методы. Для оценки эффективности разработанной методики модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии в лечении рака щитовидной железы путём рандомизированной выборки было отобрано 40 случаев рака. Каждый изучаемый случай представлен биоптатами, взятыми до лечения, и биоптатами операционного материала от больных, прошедших модифицированную неоадьювантную химиолучевую терапию. Было проведено комплексное гистологическое, иммуногистохимическое и морфометрическое исследование резецированных щитовидных желез пациентов, которые в зависимости от гистологической формы рака были разделены на четыре

© Ю.А. Винник, В.Н. Горбенко, А.Р. Васько, В.В. Гаргин, 2014

группы (по 10 случаев): папиллярная карцинома, фолликулярная, низкодифференцированная и анапластическая в соответствии с гистологической классификацией опухолей щитовидной железы [6].

Суть предложенного нами лечения состоит в том, что лечение рака щитовидной железы проводят с помощью неoadьювантной химиолучевой терапии с использованием в качестве модификатора лучевой терапии доцетаксела. Доцетаксел – полусинтетический противоопухолевый препарат, который избирательно воздействует на опухолевые клетки, замедляя их деление в фазе G2-M, что является благоприятным моментом для усиления повреждающего действия ионизирующего излучения. Нами предложено использовать доцетаксел в минимизированной дозе – до 20 мг/м², что позволит исключить токсические реакции и сохранить эффект индукции радиочувствительности.

Способ лечения реализуется следующим образом: за 24 часа до начала курса облучения больному внутривенно капельно вводят доцетаксел в разовой дозе 20 мг/м² в 100 мл изотонического раствора NaCl. Облучение патологического очага проводят дробными фракциями по 2 Гр в течение 5 дней (СОД – 40 Гр).

Несмотря на многочисленные схемы, предложенные для оценки благоприятных изменений в опухоли после проведенного лечения [1], общепринятой схемы такой оценки нет. Нами выбран метод, предложенный авторами работ [3, 7], который объединяет количественные и качественные признаки опухолевого ответа и который не применялся до этого для опухолевого ответа по отношению к щитовидной железе. Данный метод включает определение объемов индуцированных терапией изменений опухоли, изменений объемов жизнеспособной, дистрофической и дискомплексированной ткани в остаточной опухоли, характеристики пролиферативной активности и апоптоза онкоцитов, характер и выраженность воспалительной реакции (табл. 1). Степень опухолевого ответа, согласно [7], 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 опухолевого ответа, с точки зрения авторов, повышает объективность и прогностическую значимость метода, объясняет случаи ранней генерализации, местных рецидивов опухоли.

Результаты и их обсуждение. В соответствии с гистологической классификацией

Таблица 1. Схема оценки лечебного патоморфоза опухоли по А.А. Суховерша [7]

Параметры патоморфоза		Градация и объем параметров		
		1 балл	2 балла	3 балла
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 дискомплексированной ткани в остаточной опухоли (минимальные изменения), %	<30	30–70	>70
Качественные изменения остаточной опухоли	Количество опухолевых клеток-гигантов	1	2–5	>5
	Митотическая активность, разы снижения (+) и повышения (-)	<2	2	>2
	Апоптоз онкоцитов, характер накопления апоптозных телец	Единичные	Разрозненные	Многочисленные
Воспалительная реакция в опухоли	Характеристика, тип реакции	Альтеративная	Продуктивная	Продуктивно-гранулематозная
	Степень	Очаговая	Диффузная	Диффузно-очаговая

опухолей щитовидной железы [6] диагноз папиллярная карцинома ставили в тех случаях, когда злокачественная опухоль щитовидной железы имела признаки фолликулярно-клеточной дифференцировки и отчетливые особенности ядер: их укрупнение, наплаивание друг на друга, просветление хроматина, неровность контуров, борозды (расщепления) и псевдовключения. В тех случаях, когда опухоль не формировала папиллярных структур, диагноз папиллярного рака ставили, основываясь на ядерных изменениях, при условии, что они были выражены в значительной части опухоли [6, 8].

Диагноз фолликулярная карцинома ставили при отсутствии диагностических ядерных признаков, характерных для папиллярной карциномы, основываясь исключительно на обнаружении инвазии капсулы узла и/или кровеносных сосудов (как известно, других специфичных для фолликулярной карциномы критериев дифференциальной диагностики с аденомой и гиперпластическим узлом не существует) [6].

Диагноз низкодифференцированная карцинома ставили в тех случаях, когда злокачественная опухоль щитовидной железы проявляла ограниченные признаки фолликулярно-клеточной дифференцировки и морфологически и клинически занимала промежуточное положение между дифференцированным раком и анапластической карциномой [6].

Диагноз «анапластическая карцинома» ставили в тех случаях, когда опухоль полностью или частично состояла из клеток, в которых признаки эпителиальной дифференцировки не были выражены гистологически, и их эпителиальный гистогенез подтверждали иммуногистохимически выявлением очаговой экспрессии цитокератинов. Гистологически анапластические карциномы представляли собой саркомоподобные структуры из веретенообразных, плеоморфных, гигантских многоядерных и эпителиоидных клеток. В большинстве случаев выявлялись «остатки» предсуществовавшей дифференцированной или низкодифференцированной карциномы [6, 9, 10].

При всех гистологических вариантах опухолей под влиянием модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии выявляются признаки патоморфоза, что позволяет дифференцировать опухоль как чувст-

вительную к химиотерапии или резистентную. Патоморфологические изменения наблюдались на всех уровнях структурной организации новообразования, однако их характер и степень были разными. В случае эффективной модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии в опухоли выявляются широкие поля некроза или гиалиноза стромы, разрастание грануляционной и более зрелой соединительной ткани, среди которых локализуются отдельные группы «уродливых» раковых клеток. Следует отметить выраженный полиморфизм и атипию онкоцитов, увеличение количества «апоптотических телец», дисконкомплексацию опухолевой ткани, умеренную лимфоплазмозитарную инфильтрацию стромы. На клеточном уровне отмечается увеличение размеров опухолевых клеток, появление многоядерных симпластов. В цитоплазме опухолевых клеток выявляются набухание, зернистость, изредка формирование вакуолей различной величины. В ядрах отмечается конденсация хроматина или его распад на фрагменты различной формы. Происходит увеличение количества патологических митозов на фоне общего угнетения митотической активности.

В целом, для каждой из гистологических форм отмечались «специфические» изменения микроскопической структуры опухоли. Примеры оценки лечебного патоморфоза злокачественной опухоли для фолликулярной карциномы и анапластической карциномы по одному случаю приведены в табл. 2.

Сравнительная оценка воздействия модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии на различные гистологические варианты рака щитовидной железы выявила следующие показатели трансформации: папиллярная карцинома = $13,7 \pm 1,17$, фолликулярная карцинома = $13,3 \pm 0,99$, низкодифференцированная карцинома = $16,4 \pm 1,37$, анапластическая карцинома = $19,7 \pm 2,16$.

Таким образом, получен достаточно неожиданный результат с максимально выраженным эффектом модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии в группе с анапластическим раком, при этом опухолевый ответ и клинический эффект оказались идентичными.

В оценке опухолевого ответа, с нашей точки зрения, особое внимание следует уделить именно состоянию опухолевых клеток для

Таблиця 2. Примеры оценки лечебного патоморфоза злокачественной опухоли

Параметры патоморфоза	ФК	АК
Соотношение объёмов индуцированных изменений и первичной опухоли, баллов (%)	3 (82)	1 (25)
Объём жизнеспособной ткани в остаточной опухоли, баллов (%)	1 (77)	3 (24)
Объём дистрофической ткани в остаточной опухоли (нежизнеспособная), баллов (%)	1 (25)	1 (15)
Объём дисконплексированной ткани в остаточной опухоли (минимальные изменения), баллов (%)	1 (24)	3 (80)
Количество опухолевых клеток-гигантов	1 (1)	3 (6)
Митотическая активность, разы снижения (+), повышения (-)	+1 (<2)	+3 (>2)
Апоптоз онкоцитов, характер накопления апоптозных телец	1 (единичные)	3 (множественные)
Характеристика воспалительной реакции, тип реакции	1 (альтеративная)	1 (альтеративная)
Степень воспалительной реакции	1 (очаговая)	2 (диффузная)
Сумма баллов	11	20
Степень опухолевого ответа	II	III

определения их потенциальных возможностей после модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии. Способ, предложенный А.А. Суховерша с соавт. [7], включает как качественную, так и количественную оценку изменений общей структуры опухоли на тканевом и клеточном уровнях и определение степени повреждения по оценочной шкале. Для повышения объективности опухолевого ответа определяются объём индуцированных вторичных изменений в опухоли, изменение объёмов жизнеспособной, дистрофизированной и дисконплексованной составляющих в остаточной опухолевой ткани, состояние митотической активности, выраженность апоптоза, характеристика и степень выраженности воспалительной реакции. Вторичные изменения опухолевой ткани, индуцированные модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапией, оцениваются по степени выраженности некроза, фиброза, гиалиноза, кальциноза и кровоизлияний. Трёхинтервальная градация изменений помогает трансформировать качественные показатели признаков в количественные. Оценить взаимоотношения опухолевой ткани в различном состоянии позволяют морфометрические исследования [11].

Объём жизнеспособной ткани в остаточной опухоли характеризует ткань новообразования, которая не отреагировала на модифицированную неоадьювантную химиолучевую терапию и является потенциалом для прогрессии и генерализации процесса. В свою очередь, объём повреждённой ткани в остаточной опухоли отражает удельный вес не-

жизнеспособных элементов. Изменение митотической активности является общепринятой характеристикой пролиферативной активности опухоли [12,13]. Степень апоптоза опухолевых клеток является показателем изменения запрограммированного механизма гибели онкоцитов в ответ на проведённую терапию. Исследование клеточной реакции стромы опухоли обеспечивает оценку местного иммунологического контроля, где особую роль играет выявление именно тех реакций, которые происходят в результате противоопухолевой терапии, что, помимо прямого или косвенного воздействия на структуру опухоли, не всегда положительно влияет на общую реактивность организма. При существенной клеточной инфильтрации стромы отмечается относительно благоприятный прогноз у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций. Одновременно параметры оценки характера и степени воспалительной реакции в остаточной опухоли позволяют чётко отразить состояние защитных сил организма. Анализ патоморфологической картины именно остаточной опухолевой ткани, как самой стойкой к проведённой терапии, позволяет оценить её химио- и/или радиорезистентность, а затем целесообразность коррекции или прекращения дальнейшего лечения по этой схеме, определить степень «агрессивности» опухоли, то есть оценить её пролиферативный и метастатический потенциал [13, 14]. В свою очередь, это придаёт полученным результатам прогностическую ценность, а вместе с остальными упомянутыми критериями подтверждает её высокую достоверность.

Выводы

1. Исследование показывает, что оценка патоморфоза опухоли позволяет провести дифференциальную оценку чувствительности опухоли к проведённому лечению.

2. Наиболее чувствительной к модифицированной неоадьювантной химиолучевой терапии гистологической формой рака щитовидной железы оказалась анапластическая

карцинома со средним показателем трансформации $19,7 \pm 2,16$, что соответствует третьей стадии лечебного патоморфоза.

Перспектива дальнейших исследований состоит в выявлении корреляционных взаимосвязей между клиническим и патоморфологическим эффектами предложенной нами неоадьювантной химиолучевой терапии.

Список литературы

1. Грабовой А.Н. Гистологическая оценка ответа опухоли на химио-/лучевую терапию / А.Н. Грабовой, Т.О. Тарасова, М.В. Кошубарова // Клиническая онкология. – 2012. – № 6 (2). – С. 138–143.
2. Химиотерапевтический патоморфоз злокачественных опухолей / К.А. Галахин, О.Г. Югринов, Е.Г. Курик [и др.] // Укр. хіміотерапевтичний журнал. – 2000. – № 4 (8). – С. 8–12.
3. Декларацийний патент на корисну модель № 23830. Спосіб оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини / О.А. Суховерша, І.В. Біленький, С.М. Чекан; опубл. 11.06.07. Бюл. № 8.
4. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство для врачей / под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – 686 с.
5. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology / J. Rosai. – 8th Ed. Ch. 9: Thyroid gland. – St. Louis: Mosby. – 1996. – Vol. 1. – P. 493–588.
6. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs / R.A. DeLellis, R.V. Lloyd, P.U. Heitz, C. Eng // World Health Organization classification of tumors – IARC. – Press, Lyon, 2004. – P. 49–105.
7. Оцінка хіміотерапевтичного патоморфозу недрібноклітинного раку легенів / О.А. Суховерша, І.В. Біленький, С.М. Чекан, В.А. Коссе // Морфологія. – 2007. – № 1 (2). – С. 82–90.
8. Гистологические и молекулярно-биологические маркеры злокачественности в различных вариантах папиллярного рака щитовидной железы / Т.Е. Свиридова, А.Е. Коган, М.А. Пальцев, В.П. Середин // Архив патологии. – 2002. – Т. 64. – № 6. – С. 19–23.
9. Пинский С.Б. Анапластический (недифференцированный) рак щитовидной железы / С.Б. Пинский, В.В. Дворниченко, О.Р. Репета // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 14–20.
10. Серезин Б.С. Анапластический рак щитовидной железы с остеокластоподобными гигантскими клетками / Б.С. Серезин, Н.М. Аничков, Ю.Л. Авдеенко // Архив патологии. – 1997. – № 6. – С. 50–53.
11. Полоз Т.Л. Компьютерная морфометрия в дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы / Т.Л. Полоз, В.А. Шкурупий, В.В. Полоз // Архив патологии. – 2006. – № 4. – С. 11–13.
12. Ультроструктурные и иммуногистохимические особенности рака щитовидной железы / Т.В. Павлова, Е.А. Смирнова, Л.Е. Гуревич, И.А. Павлов // Архив патологии. – 2008. – № 4. – С. 10–13.
13. Ланцов Д.С. Пролиферативная активность папиллярной микрокарциномы щитовидной железы / Д.С. Ланцов // Архив патологии. – 2006. – № 5. – С. 16–19.
14. Афанасьева З.А. Иммуноморфологические исследования в диагностике опухолей щитовидной железы / З.А. Афанасьева, С.В. Петров, Р.Ш. Хасанов // Российский онкологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 50–54.

Ю.О. Віннік, В.М. Горбенко, А.Р. Васько, В.В. Гаргін

ОЦІНКА ВІДПОВІДІ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ НА ПРОТИПУХЛИННУ ТЕРАПІЮ

Досліджено відповідь тканини злоякісних пухлин щитовидної залози на протипухлинну терапію – модифіковану неоад'ювантну хіміопроменеу терапію. Розроблений спосіб радіомодифікації пухлини, в основі якого лежить поєднання використання субтерапевтичної дози доцетакселу і опромінення з традиційними режимами фракціонування. Показано, що вивчення патоморфозу пухлини дозволяє провести диференціальну оцінку чутливості пухлини до проведеного лікування.

Найбільш чутливою до модифікованої неoad'ювантної хіміопроменевої терапії гістологічною формою раку щитовидної залози виявилася анапластична карцинома з середнім показником трансформації $19,7 \pm 2,16$, що відповідає третій стадії лікувального патоморфозу.

Ключові слова: щитовидна залоза, рак, патоморфоз.

Yu.A. Vinnik, V.N. Gorbenko, A.R. Vasko, V.V. Gargin

RATE ANSWER THYROID CANCER TUMORS FOR ANTITUMOR THERAPY

The tissue response of malignant tumors of the thyroid gland for antitumor therapy – modified neoadjuvant chemoradiotherapy was investigated. We have developed a method radiomodification tumor based on the combination of the use of subtherapeutic doses of docetaxel and irradiation with conventional fractionation regimes. The study indicates that the evaluation of tumor pathomorphism allows a differential assessment of tumor sensitivity to treatment. Anaplastic thyroid carcinoma was most sensitive to the modified neoadjuvant chemoradiotherapy by cancer histology with an average transformation 19.7 ± 2.16 , that corresponds to the third stage therapeutic pathomorphism.

Key words: thyroid, cancer, pathomorphosis.

Поступила 12.02.14