

К.О. Галахін<sup>1</sup>, О.О. Литвиненко<sup>2</sup>, С.Г. Гичка<sup>3</sup>, Є.Р. Денека<sup>3</sup>

**Кріопатоморфоз раку молочної залози в умовах холодової дії та при його поєднанні з іншими передопераційними методами хіміо- та променевої терапії**

<sup>1</sup>Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м.Київ,

<sup>2</sup>Академія медичних наук України, м.Київ,

<sup>3</sup>Медичний інститут Української Асоціації народної медицини, м.Київ

**Ключові слова:** молочна залоза, рак, кріовплив, хіміотерапія, опромінення.

На підставі власних досліджень операційного матеріалу раку молочної залози на передопераційному етапі лікування визначено суттєву роль кріовпливу в досягненні незворотної альтерації паренхіматозно-стромальних структур карцином в комплексі з внутрішньоартеріальною хіміотерапією та опроміненням.

**Криопатоморфоз рака молочной железы в условиях холодового действия и при его сочетании с другими предоперационными методами химио- и лучевой терапии**

*К.А. Галахин, А.А. Литвиненко, С.Г. Гичка, Е.Р. Денека*

На основе собственных исследований операционного материала рака молочной железы на предоперационном этапе лечения определена существенная роль криовоздействия в достижении альтерации паренхиматозно-стромальных структур карцином в комплексе с внутриартериальной химиотерапией и облучением.

**Ключевые слова:** молочная железа, рак, криовоздействие, химиотерапия, облучение.

*Патология. – 2009. – Т.6., №3. – С. 37-39*

**Breast cancer cryopathomorphosis after cryotherapy as a monomethod, and after cryotherapy in combination with chemo- and radiotherapy**

*K.A. Galakhin, A.A. Lytvinenko, S.G. Gychka, E.R. Deneka*

Considerable influence of cryotherapy in conjunction with chemo- and radiotherapy during pre-operative stage of treatment of breast carcinomas on a parenchymal-stromal alteration has been demonstrated.

**Key words:** breast, cancer, cryodestruction, chemotherapy, radiation.

*Pathologia. 2009; 6(3): 37-39*

**П**роблема підвищення ефективності лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ) повинна вирішуватися вже на передопераційному етапі лікування, що відображає сучасний погляд онкологів світу та нашої країни [1]. Поряд з такими традиційними методами передопераційної протипухлинної терапії (ППТ), як опромінення та системна (в/в) хіміотерапія, розвиток онкомамології передбачає комплексне використання регіонарної та селективної (в/а) хіміотерапії, лазерної фотодинамічної терапії, термовпливу - гіпертермія або гіпотермія, відповідно із застосуванням локальних температур високої або низької дії [2, 3].

Методологія використання кріовпливу на РМЗ в останнє десятиріччя розроблена та запроваджена в Інституті онкології АМН України\* (тепер Національний Інститут раку МОЗ України) на ідеологічній основі спільної праці хірургів та патоморфологів [4], з відповідним патентуванням [5] та подальшими публікаціями [6 - 15]. Професійне спілкування з лікарями обласних онкодиспансерів країни, свідчить про наявність дефіциту спеціальних знань в галузі кріохірургії, незважаючи на публікації, методичні рекомендації [16]. Негативну роль грають також відсутність апаратури та інші організаційні причини, включаючи суб'єктивний догматизм

щодо впровадження новітніх технологій.

**Мета роботи** – демонстрація доказової морфологічної бази – візуальних зображень – щодо реалізації кріовпливу на структурну перебудову та девіталізацію РМЗ (кріопатоморфоз).

**Пацієнти і методи дослідження**

Основна група – 80 хворих на РМЗ. За локалізацією пухлини: 45 – верхньозовнішній, 15 – верхньовнутрішній, 10 – нижньозовнішній, 6 – нижньовнутрішній квадранти, 4 – центральний відділ. За середнім віком – 57,9 ± 7,5 роки (пацієнти від 31 до 74 років). В усіх випадках застосовано кріовплив на РМЗ безпосередньо перед хірургічними втручаннями. Виконували переважно операції за Маденом, рідше за Пейті на тлі раніше використаних ППТ, зокрема променевої терапії (ПТ), або внутрішньоартеріальної хіміотерапії (ВАХТ), а також при їх поєднанні (ВАХТ + ПТ). Контрольна група - кріовплив без інших передопераційних засобів протипухлинної терапії – складала 20 хворих. Найчастіші гістотипи РМЗ в основній групі – 57 випадків – інфільтруючий протоковий рак; 11 випадків – інфільтруючий часточковий рак. Змішана група з 12-ти випадків складала: скіпр – 5 випадків, змішаний часточково-протоковий

рак – 3 випадки, недиференційований рак – 3 випадки, медулярний рак – 1 випадок. За клінічними стадіями розвитку РМЗ був ранжований таким чином: рТ2N0M0 (30 випадків), рТ2N1M0 (18), рТ2N2M0 (3), рТ3N0M0 (6), рТ3N1M0 (9), рТ3N2M0 (6), рТ4N0M0 (1), рТ4N1M0 (4), рТ4N2M0 (3).

Кріодеструкцію РМЗ виконували на сертифікованому вітчизняному апараті «Кріо-Пульс», розробленому НВО «Пульс» на рівні закордонних аналогів. Апарат складається з кріостата, кріозонда, блоку управління, ємкості з рідким азотом. Це забезпечує наступні параметри роботи: діапазон низькотемпературної дії від 0 до мінус 190°C, точність стабілізації робочої частини кріоінструмента 3°C, час виходу на обраний режим – не більше 5 хв. Датчик часу – ручний або автоматичний, електроживлення – 220В, 50Гц, кольорова шкала індикації заданої температури робочої поверхні аплікатора (зонда), клавіші «охолодження» та «відігрів». Для зручності роботи хірурга та для обрання адекватного та стабільного топографічного кріовпливу вага кріозонда компенсована підпружиненим штативом, а мобільність конструкції кріозонда забезпечує його обертання навколо своєї осі в межах 270°. Процедуру кріовпливу виконували під загальним знеболенням до обробки операційного поля. Розмір аплікатора індивідуально підбирали, виходячи з конкретного розміру пухлини та глибини її знаходження в органі. Тривалість експозиції кріовпливу – 10 хвилин, після чого проводили відігрівання аплікатора впродовж 2-3 хв. В деяких випадках застосовували два цикли «заморожування-відігрівання» з інтервалом 20 хв. При розмірах пухлини 5-6 см та більше кріодеструкцію проводили послідовно з декількох точок для «перекриття» холодними полями всієї зони пухлини. В результаті спільної праці з хірургами ми визначили оптимальний режим кріовпливу на РМЗ (мінус 190°C) на тлі попередньо проведеної ВАХТ, або ПТ (СОД 30-40 Грей).

### Результати та їх обговорення

Наводимо інтегральне уявлення мікроскопічної перебудови морфологічного субстрата РМЗ як закономірного явища проявів феномена кріотрансформації паренхіматозно-стромальних компонентів пухлини за біфазним процесом в хронодинаміці «заморожування-відігрівання». Лікувальний монотетрапедативний кріовтривання (контроль), тобто без хіміо-, або променевого впливу, складається з двох послідовних фаз: пряма, активна фаза заморожування, а після припинення холодової дії – фаза спонтанного, пасивного відігрівання пухлини. Головною морфологічною ознакою структурних змін пухлини в першій фазі є розвиток незворотньої альтерації пухлинної паренхіми РМЗ у вигляді «сухих» коагуляційних некрозів (рис. 1, кольор. вкладка 3.). Після припинення холодової деструктивної дії починається процес лізису некротичних осередків, а також клітинно-фібрилярних елементів непухлинної строми (рис. 2, кольор. вкладка 3.).

Іншим, не менш вагомим, морфологічним феноменом змін РМЗ є розвиток різноманітних порушень гемоцир-

куляції, зумовлених раніше використаною ВАХТ (рис. 3,4, кольор. вкладка 3). Тромбози та геморагії сприяють поглибленню процесу девіталізації пухлинної паренхіми та непухлинної строми РМЗ. Це призводить до розвитку в карциномах васкулярно-трофічного блоку, що потім, після кріодеструкції є причиною девіталізації пухлини.

При використанні ПТ (СОД 30-40 Грей) з подальшим кріовпливом на РМЗ, частка постпроменевих структурних змін є значною, оскільки ракові клітини знаходяться в стані незворотніх змін внаслідок розвитку патологічних мітозів. Переважно це К-мітози з агрегацією хромосом (рис. 5, кольор. вкладка 4). Однак, не виключено, що такий різновид пошкодження нуклеарного апарату ракових клітин виникає і внаслідок холодової денатурації гістонів (синонімічна назва явища – «комкувата» метафаза). Ми вважаємо виникнення К-мітозів правомірним за механізмами розвитку як при променевої так і при холодовій дії. Після їх припинення ці мітози зберігаються і у фазі відігрівання, не піддаючись лізису (рис. 6, кольор. вкладка 4). Процес відігрівання сприяє виникненню ще більш девіталізованих територій РМЗ. Ми неодноразово спостерігали розвиток реактивної лімфоїдноклітинної інфільтрації навколо осередків

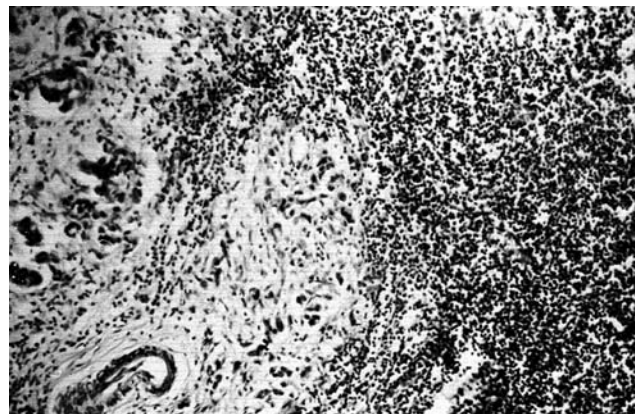


Рис. 7 Лімфоїдноклітинний інфільтрат на межі загиблого літичного осередку РМЗ. Стан після ПТ та кріовпливу (фаза відігрівання). Заб.: гематоксилін-еозин. х 240

коагуляційних і літичних змін РМЗ, що вказує на швидкий розвиток місцевих імунних реакцій на кріогенні пошкодження (рис. 7).

У випадках відтермінованих оперативних втручань, що проводили приблизно через 2 тижні після закінчення ПТ, девіталізуючі ефекти опромінення є найбільш реалізованими завдяки закономірному розвитку фіброзу, що домінує в РМЗ (рис. 8, кольор. вкладка 4). Серед новоутвореної сполучної тканини знаходили «мінорний» пухлинний компонент, причому в стані незворотніх змін внаслідок виконаної кріодеструкції. Це дозволяє кваліфікувати таке морфологічне явище як тотальну девіталізацію РМЗ в окремих випадках гістологічного дослідження операційного матеріалу. В значній мірі такому розвитку морфологічних подій сприяє процес відігрівання (рис. 9, кольор. вкладка 4).

## Висновки

Підсумовуючи результати власних досліджень лікувального патоморфозу РМЗ необхідно акцентувати увагу на доцільність передопераційного використання ПТ або ВАХТ з подальшим кріовпливом, який виконують безпосередньо перед початком операції. Завдяки таким лікувальним технологіям підвищується абластика хірургічних втручань, оскільки в пухлинному осередку не тільки зменшується «раковий пул» клітин, здатних до розмноження, але й зменшується ймовірність розвитку метастазів. Якщо по дренажних шляхах гемо-, та лімфовідтоку поза межі тотально або субтотально девіталізованої пухлини виходять ракові клітини, то вони в значній мірі неспроможні до проявів «метастатичного каскаду» внаслідок структурно-функціональної неповноцінності їх приживлення в інших органах, насамперед в регіонарних лімфатичних вузлах, оскільки вони отримали негативний вплив на ядерний (генетичний) апарат, не здатні до репарації та проліферації після терапевтичних пошкоджень, мають низький рівень (аж до відсутності) метаболізму для відновлення енергетичних та пластичних функцій внутрішньоклітинних органел.

\* Автори висловлюють подяку к.м.н. С.А. Лялькіну за допомогу при виконанні клінічної частини роботи.

## Література

1. Бондар Г.В., Сєдаков І.Є., Шлопов В.Г. Первинно-неоперабельний рак молочної залози: Монографія. – Донецьк: «Каштан», 2005. – 348 с.
2. Tarutinov V.I., Galakhin K.A., Sklyar S., Bukavin A. Hypertermia in complex treatment of breast cancer patients // Abstr. 18 Internat. Symp. of Clinical Hypertermia. – Kiev, 1995
3. Галахін К.О., Скляр С.Ю., Зінченко В.А., Денека Є.Р. Клініко-морфологічні результати терморадіотерапії хворих на рак молочної залози // Вісник проблем біології та медицини. – Полтава, 2003. - №6. – С.82-85.
4. Дронов О.І., Галахін К.О., Сусак Я.М., Денека Є.Р. Гносеологічні аспекти взаємодії патолога і хірурга // Клін. хірургія. - №10. – С.40-43.
5. Пат. 48556А, МКІ А61В17/00. Спосіб лікування раку молочної залози / Шалімов С.О., Литвиненко О.О., Галахін К.О. та ін. (UA). - №2001106891. Заявл. 10.10.2001. Опубл. 15.08.2002. Бюл.№8.
6. Литвиненко А.А., Галахін К.А., Лялькин С.А. Структурные изменения в ткани опухоли молочной железы после криовоз-

действия // Зб. наук. праць співробітників КМАПО. - 2001, вип. 10, книга 4. - С. 1110-1114.

7. Литвиненко А.А., Галахін К.А., Лялькин С.А., Литвиненко А.А. Оценка морфологических изменений в ткани опухоли молочной железы после низкотемпературного воздействия // Акт. проблеми медицини и биологии. - 2002; - № 1. - С. 87-90.

8. Шалімов С.А., Литвиненко А.А., Лялькин С.А. и др. Применение криогенной деструкции в комплексном лечении больных раком молочной железы // Хірургія України. - 2002. - №3. - С. 61-62.

9. Галахін К.А., Литвиненко А.А., Лялькин С.А. Анализ морфологических изменений в ткани опухоли молочной железы после низкотемпературного воздействия. Матер. наук. практ. конф. «Сучасні аспекти лікування раку молочної залози із застосуванням органозберігаючих і реконструктивних операцій» (16-17 травня 2002, Ужгород). Опубл.: «Злоякісні новоутворення», вип. 2, 2002. - С.29-31.

10. Litvinenko A.A., Galakhin K.A., Lyalkin S.A. Pathomorphologic evaluation of breast carcinoma after cryosurgery: first experience of clinical application // Inter. J. Cancer. – 2002. – Suppl.13. – P.202.

11. Галахін К.О., Литвиненко О.О., Скляр С.Ю., Денека Є.Р. та ін. Лікувальний кріопатоморфоз раку молочної залози // Галицький лікарський вісник. - 2003. – С.21-23.

12. Галахін К.О., Гуніна Л.М., Скляр С.Ю. та ін. Клінічні, морфологічні та біохімічні критерії ефективності кріодеструкції в комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози // Онкологія. - 2003. - Т.5, № 4 - С.295-298.

13. Shalimov S.A., Litvinenko A.A., Lyalkin S.A., Galakhin K.A. Experience of cryosurgery for stage II-III breast carcinoma // Eur. J. Surg. Oncol. – 2004. – Vol.30, №2. – P.126.

14. Литвиненко А.А., Лялькин С.А., Галахін К.А., Скляр С.Ю. Криохірургические вмешательства в комбинированном и комплексном лечении рака молочной железы I-III стадий. Матер. I Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Актуальні питання естетичної та реконструктивної хірургії молочної залози» (5-6 лютого 2004). К. - 2004. - С.62-64.

15. Литвиненко А.А., Лялькин С.А., Галахін К.А. и др. Радикальные оперативные вмешательства с использованием криовоздействия в комплексном лечении рака молочной железы // Матер. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми організації хірургічної допомоги хворим на рак грудної залози» (9-10 вересня 2004, Черкаси). Опубл.: «Злоякісні новоутворення». – 2004. – Вип.9. – С.36-37.

16. Шалімов С.О., Литвиненко О.О., Смолянка І.І., Лялькин С.А., Скляр С.Ю. Кріогенна деструкція в комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози // Метод. рекомендації, МОЗ, АМН України, К.: 2005. – 13с.

## Відомості про авторів:

- Галахін Костянтин Олександрович, професор, зав. лабораторією патоморфології.  
Литвиненко О.О., д. мед. наук, професор, гол. лікар клініки «Інновація», м.Київ.  
Денека Євген Романович, к.м.н., доцент, завідувач патологоанатомічним відділенням 10-ї клінічної лікарні м. Києва.  
Гичка Сергій Григорович, д. мед. наук, професор, зав. кафедрою патологічної анатомії Київського медичного університету Укр. Асоціації народної медицини.

## Адрес для листування:

Галахін Костянтин Олександрович , 01002, Київ, Кловський узвіз, 13 «А»,  
Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.  
Конт. тел.: (044) 223-8327