

© Курик О.Г., Андреев М.Д., Баздирев В.В.

УДК 616.3-006.04-08

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЯК ПРОЯВ ЛІКУВАЛЬНОГО ПАТОМОРФОЗУ РАКУ ОБОДОВОЇ КИШКИ ПІД ВПЛИВОМ СЕЛЕКТИВНОЇ ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ

О.Г.Курик, М.Д.Андреев, В.В.Баздирев

Кафедра патологічної анатомії (зав. – проф. І.О.Михайлюк) Івано-Франківського державного медичного університету; державний патологоанатомічний центр України (нач. – к.м.н. М.Д.Андреев), м. Хмельницький; відділ патологічної анатомії (зав. – проф. К.О.Галахін) Інституту онкології АМН України, м. Київ

Лікувальний патоморфоз злоякісних пухлин – це комплекс альтеративно-деструктивних порушень паренхіми і строми пухлин, спричинених лікуванням [1]. Перспективним методом лікування пухлин є передопераційна (неад'ювантна) хіміотерапія, особливо селективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія (ВАПХТ), яка створює високу концентрацію хіміопрепаратів у пухлині і прилеглих тканинах з низьким токсичним впливом на організм [2]. Рак ободової кишки (РОК) за темпами зростання випереджує інші новоутворення шлунково-кишкового тракту в економічно розвинених країнах [3]. Причиною рецидивів і метастазів РОК є дисемінація, імплантація пухлинних клітин в операційній рані, лімфо- і гематогенне метастазування. Метою передопераційної ВАПХТ є гальмування і девіталізація проліферативних властивостей пула неопластичних клітин із зниженням їх імплантаційної та проліферативної здатності, а також усунення локально існуючих мікроемболів у шляхах гемо- і лімфовідтоку, що покращує результати хірургічного лікування [4]. В Інституті онкології АМН України розроблений метод передопераційного лікування РОК за допомогою селективної ВАПХТ із включенням у схему 5-фторурацилу, верапамілу і доксорубіцину [5]. Біологічна дія хіміотерапії спрямована перш за все на гальмування росту і поділу пухлинних клітин, що морфологічно проявляється пошкодженням клітинних мембран, органел і особливо ядерних структур [6].

Мета дослідження. Визначити ступінь морфологічних змін структурних елементів пухлинних клітин на ранніх етапах ВАПХТ, а також порівняти реакції на дію ВАПХТ пухлин-

них і непухлинних (віддаленої слизової) епітеліальних клітин ободової кишки.

Матеріал і методи. Методом електронної (трансмісійної) мікроскопії вивчено ультраструктуру пухлинних епітеліальних клітин аденокарцином ободової кишки та епітеліальних клітин слизової оболонки ободової кишки на відстані 4-5 см від краю ракової пухлини (15 спостережень). Всі пухлини гістологічно верифіковані як високо- та помірно-диференційовані аденокарциноми з інвазією м'язового шару кишкової стінки. Матеріал для дослідження брали перед ВАПХТ ("інтактні пухлини") і після хіміотерапевтичного лікування. ВАПХТ проводили за стандартною методикою [5].

Шматочки пухлин та дистантної слизової оболонки були фіксовані у забуферованих розчинах 4% глутарового альдегіду, 1% тетраоксиду осмію, зневоднені у спиртах і залиті в пластичну епоксидну суміш за стандартним прописом лафту. З отриманих блоків на ультрамікромомі виготовляли напівтонкі зрізи, які фарбували методом "метиленовий синій – лужний фуксин". Ультратонкі зрізи контрастували солями важких металів і вивчали за допомогою електронного мікроскопа IEM 100 Ві ЕМ-125 при збільшеннях від 3000 до 10000.

Результати дослідження та їх обговорення. Для ультраструктури клітин "інтактних" РОК характерні поліморфізм і гетерогенність, у яких присутні ознаки пухлинного епітелію та епітелію нормальної і диспластичної будови. У клітинах залозистих структур пухлин помірно- і високодиференційованої будови зберігаються ознаки полярності розміщення клітинних органел, однак порушується структура секреторного апарату, відбувається редукція ворсинок та вакуолізація мітохондрій. У клітинах зони пухлинного росту вираженою субмікроскопічною ознакою клітинної анаплазії є атипія форми,

розмірів та щільності ядра з наявністю патологічних мітозів.

Залозисті структури слизової ободової кишки на відстані 4-5 см від візуалізованого краю пухлинного росту зберігають структурні ознаки епітеліальної вистилки нормальної будови. При цьому можуть спостерігатися варіації за однією або кількома мікроскопічними ознаками, наприклад, локуси псевдостратифікації епітелію, в деяких місцях – скупчення малодиференційованих клітин, характерних для дна крипти. У клітинах залозистих структур реєструються також початкові ознаки атипії ядер (рис. 1), хоча ядерно-цитоплазматичні співвідношення у межах адаптивної норми. Поза межами пухлинного росту більшість клітин зберігає полярність розміщення клітинних органел. Ознаки проліферації реєструються не постійно, іноді з атипією розподілу конденсованого хроматину. У деяких випадках у колоноцитах відмічено збільшення кількості лізосом в апікальних ділянках; спостерігається розширення між-

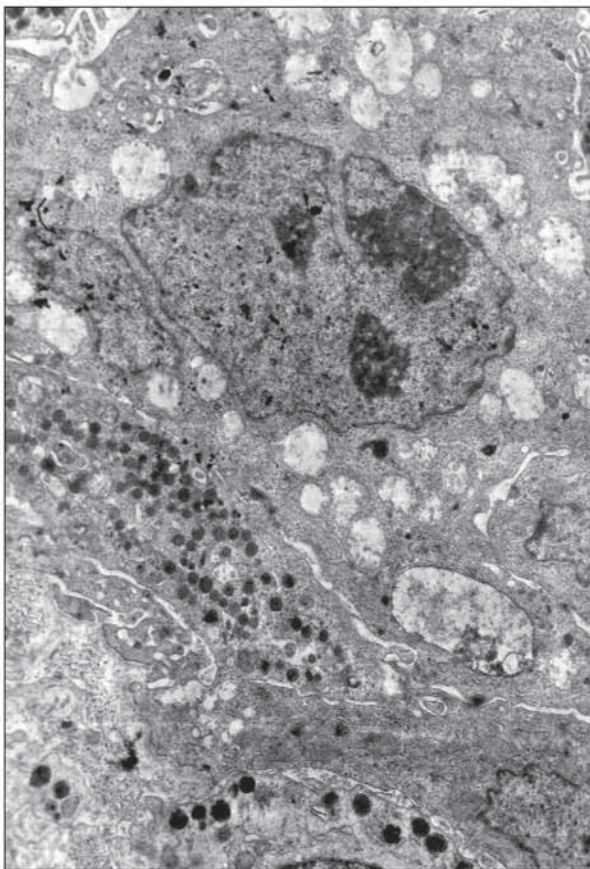


Рис. 1. Клітина слизової на відстані 5 см від пухлинного росту. Початкові ознаки атипії ядра: дисперсія хроматину, численні великі ядерця. Електронна мікрофотограма. 36. x 4000.

клітинних просторів. У келихоподібних клітинах містяться ознаки порушеного слизоутворення: скупчення слизових гранул (пакети, колби) з порушенням полярності розташування. При порівняльному дослідженні морфологічних змін в ультраструктурах клітин прослідковуються етапи порушення слизоутворення – продукція, скупчування та екскреція слизу.

Всі ультраструктурні відхилення від норми в клітинах слизової оболонки кишки поза межами, як правило, мають локальний характер, оскільки переважає структура незміненого епітелію слизової оболонки ободової кишки. Однак і ті відхилення структури епітелію, які вдається реєструвати в поєднанні з клітинами з вираженою атипією ядра, дозволяють розглядати їх як анатомічну зону потенційної загрози малігнізації.

Через 1 добу після закінчення ВАПХТ у значній частині пухлинних клітин РОК реєструються дрібнофокусні і численні парціальні руйнування структури цитоплазми і ядер (рис. 2).

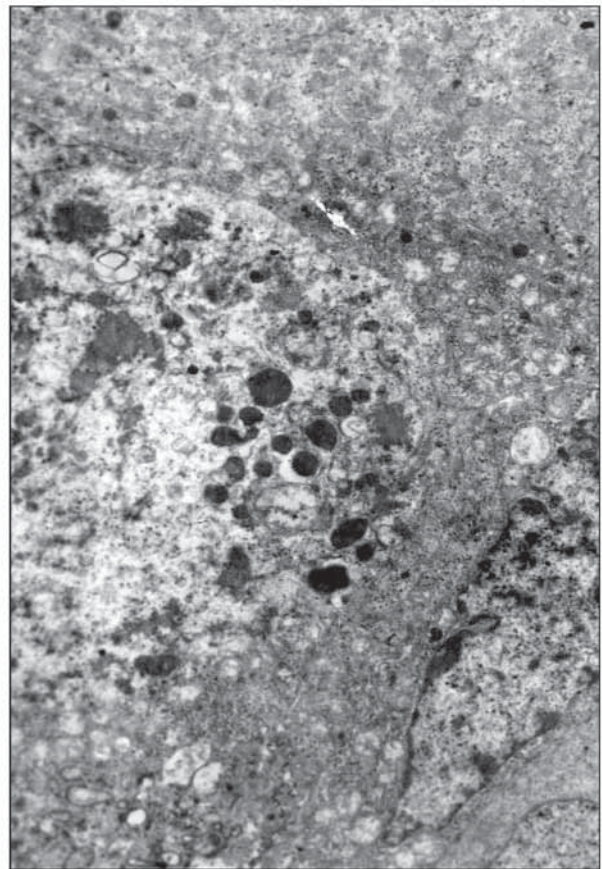


Рис. 2. Пухлинна клітина. Стан через одну добу після селективної ВАПХТ. Парціальне руйнування цитоплазми. Електронна мікрофотограма. 36. x 5000.

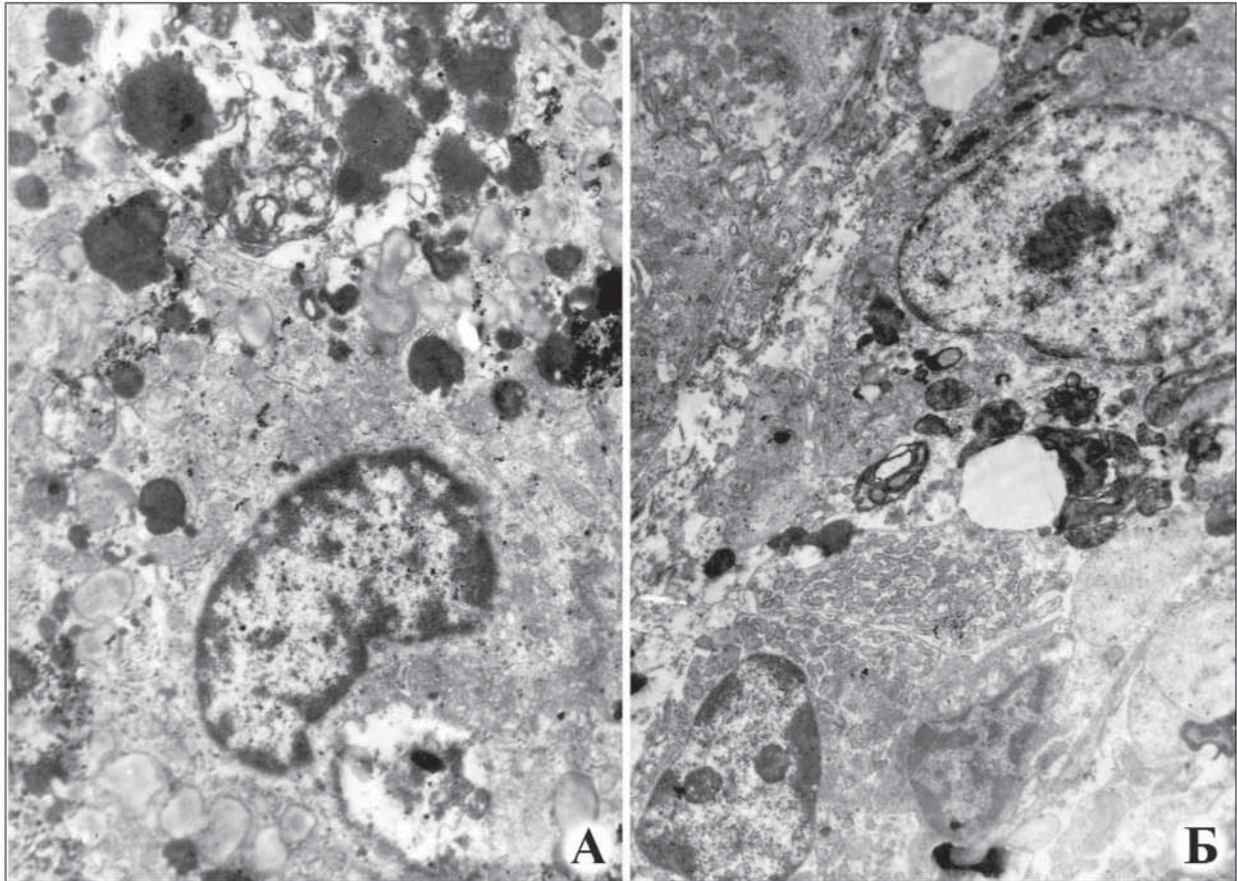


Рис. 3. Пухлинна клітина на 5 добу після ВАПХТ. Численні скупчення лізосом у ділянках парціального некрозу цитоплазми (А) та активний фагоцитоз некротизованої клітини макрофагом у стромі раку ободової кишки (Б). Електронна мікрофотограма. Зб. $\times 5500$ (А), $\times 5500$ (Б).

Органели клітин у цих зонах деструкції підлягають інтенсивній фрагментації, лізису і тільки незначна їх частина зберігає характерну морфологію. Строма пухлин насичена клітинними елементами на зразок плазмоцитів, лімфоцитів і активних макрофагів.

Через 5-6 діб після ВАПХТ ознаки дистрофії, некробіозу і некрозу неопластичних клітин наростають, відбувається фагоцитоз некротичних клітин макрофагами (рис. 3).

При дослідженні пухлинної тканини через 9-12 діб після дії протипухлинних цитостатиків досить рідко виявлялися епітеліальні клітини з інтактною ультраструктурою. Ядра епітеліальних пухлинних клітин, як правило, знаходяться у стані пікнозу, рексису або повного каріолізису. Ультраструктура цитоплазми ракових клітин у стані повної дезорганізації: органели розміщені хаотично, більша частина мітохондрій і більшість цистерн ендоплазматичної сітки вакуолізовані, деформовані; в мітохондріях спос-

терігається кристоліз. Контури багатьох ракових клітин погано візуалізуються, їх цитоплазма виглядає оптично порожньою. У більшості зразків пухлинної тканини РОК мікроскопічно реєструються поширені ділянки клітинного детриту, "клітини-тіні". У пошкоджених ракових клітинах при електронно-мікроскопічному дослідженні можна бачити суміш із зруйнованих органел: дрібні фрагменти хроматину, жирові краплі, везикули і залишки мембранних структур, зернисті конгломерати, порожнини різного об'єму і форми.

У зразках "дистантної слизової" на 9-12 добу визначаються мультифокальні некрози як наслідок ВАПХТ. На відстані 4-5 см від первинного вогнища РОК після селективної ВАПХТ клітини епітелію ободової кишки характеризуються значними ультраструктурними змінами. Поряд з інтактними клітинами типу колоноцитів і келихоподібних клітин часто виявляються епітеліальні клітини у стані різко вираженої

вакуольної дистрофії, балонної дистрофії з переходом клітин у коліквацийний некроз. Отримані результати підтверджують правомірність гіпотез про перехідну слизову оболонку і "пухлинне поле" для вивченої категорії хворих, що дозволяє вважати РОК мультифокальним пухлинним процесом, що, в свою чергу, є морфологічним аргументом для оперативного видалення сегмента кишки з пухлиною з максимально можливими межами резекції [7].

Висновки. 1. На віддаленій на 4-5 см від первинного вогнища злоякісного пухлинного росту мікроскопічно незмінній слизовій оболонці ободової кишки зареєстровані атипові епітеліальні клітини, які за сукупністю ультра-

структурних ознак можна вважати раковими, що при збереженій будові базальної мембрани дозволяє кваліфікувати подібну неоплазію як "рак на місці". 2. Селективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія викликає альтеративні зміни не лише в пухлинному епітелії аденокарциноми, але й в клітинах суміжної інтактної слизової, що важливо для передопераційної ВАПХТ, коли в зону антибластомної дії хімічних препаратів потрапляє сегмент ободової кишки, збережений під час операції.

Перспективи наукового пошуку. Перспективою подальших досліджень є розробка критеріїв ефективності протипухлинного лікування із врахуванням ультраструктурних змін.

Література

1. Галахін К.А., Курик Е.Г. *Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта.* – К.: Книга-плюс, 2000. – 176 с.
2. Кикоть В.А., Югрінов О.Г., Галахін К.А. и др. *Применение неоадьювантной селективной внутриартериальной полихимиотерапии и ее модификатора верапамила в комбинированном лечении колоректального рака // Клин. хирургия.* – 1998. – № 11. – С. 31-33.
3. Кныш В.И. *Рак ободочной и прямой кишки.* – М.: Медицина, 1997. – 304 с.
4. Шпарык Я.В., Бильский В.Т. *Химиотерапия рака толстой кишки.* – Львів: Ebewe, 1999. – 48 с.
5. Курик О.Г., Кикоть В.О., Приймак В.В., Галахін К.О. *Патогістологічні зміни і лікувальний патоморфоз карцином ободової кишки при використанні неоадьювантної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії // Гал. лікар. вісник.* – 2001. – Т. 8, № 3. – С. 61-63.
6. Галахін К.А., Югрінов О.Г., Курик Е.Г. и др. *Химиотерапевтический патоморфоз злокачественных опухолей // Укр. хіміотер. ж.* – 2000. – № 4. – С. 8-12.
7. Курик О.Г., Галахін К.О., Кикоть В.О. та ін. *Ультраструктура пухлинного поля ободової кишки // Шпит. хірургія.* – 2001. – № 4. – С. 92-93.

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЯК ПРОЯВ ЛІКУВАЛЬНОГО ПАТОМОРФОЗУ РАКУ ОБОДОВОЇ КИШКИ ПІД ВПЛИВОМ СЕЛЕКТИВНОЇ ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ

О.Г.Курик, М.Д.Андрєєв, В.В.Баздирєв

Резюме. Досліджені ультраструктурні зміни клітин раку ободової кишки і епітеліальних клітин суміжної слизової оболонки до початку протипухлинного лікування та під впливом селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії. **Ключові слова:** рак ободової кишки, селективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія, ультраструктурні зміни, лікувальний патоморфоз.

ULTRASTRUCTURE CHANGES AS A MANIFESTATION OF TREATMENT PATHOMORPHOSIS OF COLON CANCER UNDER THE INFLUENCE OF SELECTIVE INTRAARTERIAL POLYCHEMOTHERAPY

O.G.Kuryk, M.D.Andreiev, V.V.Bazdyriev

Abstract. The ultrastructural changes of colon cancer cells and epithelial cells of the adjacent mucous membrane prior to the start of antitumoral treatment and under the influence of selective intraarterial polychemotherapy have been studied. **Key words:** colon cancer, intraarterial selective polychemotherapy, ultrastructural changes, treatment pathomorphosis.

State Medical University (Ivano-Frankiv's'k),
Ukrainian State Pathology Centre (Khmelnys'ts'kyi),
Institute of Oncology of Ukraine's AMS (Kyiv)

Надійшла в редакцію 27.05.2005 р.,
після доопрацювання – 20.07.2005 р.