

© НЕПОМНЯЩАЯ Е.М., ГУДЦКОВА Т.Н., СИДОРЕНКО И.П.,
ТАРТАНОВА Т.М.

ЭНДОТУМОРАЛЬНАЯ АУТОГЕМОХИМИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Е.М. Непомнящая, Т.Н. Гудцкова, И.П. Сидоренко, Т.М. Тартанова
ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт
Росмедтехнологий», Ростов-на-Дону, директор – акад. РАН и РАМН Ю.С.
Сидоренко.

***Резюме.** Эндотуморальное введение химиопрепаратов на аутокрови в ткань раковой опухоли молочной железы вызывает ее резорбцию на 50-80% при отсутствии токсических реакций. Обоснованностью применения данного метода является терапевтически обусловленный патоморфоз опухоли.*

***Ключевые слова:** местно-распространенный рак, молочная железа, эндотуморальная аутогемохимиотерапия, морфологические изменения.*

Каждый год более 1 миллиона женщин во всем мире заболевают раком молочной железы (РМЖ), который составляет почти четверть всех злокачественных опухолей у женщин [6]. В России ежегодно регистрируется более 46 тысяч новых случаев РМЖ, что в структуре онкологической заболеваемости женского населения составляет 19% [1]. Статистические данные свидетельствуют о высокой смертности от рака этой локализации (22 тысячи пациенток в 2004 году) при удельном весе в структуре смертности 16,5% [2]. Таким образом, совершенствование методов диагностики и лечения РМЖ является актуальной проблемой.

Имеются данные, что РМЖ – системное заболевание, учитывая это целесообразно начинать лечение с неoadьювантной химиотерапии [7]. Однако известные способы лечения, наряду с положительными эффектами имеют и ряд недостатков. Так побочные токсические проявления системного воздействия

противоопухолевых химиопрепаратов столь тяжелы, что в ряде случаев вынуждают прекратить противоопухолевое лечение до восстановления нарушений в кроветворной системе и желудочно-кишечном тракте.

Вариантом неoadьювантной химиотерапии является внутриопухолевая, позволяющая снизить дозы введения химиопрепаратов. Выраженный лекарственный патоморфоз и регресс опухоли более чем на 50% наблюдался при внутриопухолевом введении химиопрепаратов, примененным А.К.Панковым и соавт. [3]. Однако при таком введении в ткани обязательно образуется болезненный инфильтрат и некроз тканей.

Одним из перспективных направлений в онкологии является оригинальный способ введения химиопрепаратов на аутобиологических средах организма, разработанный Ю.С. Сидоренко, в частности на аутокрови – аутогемохимиотерапия (АГХТ) [4, 5]. Данный метод снижает частоту и интенсивность побочных реакций. Благодаря введению химиопрепаратов на аутосредах, представилось возможным начать разработку метода – эндотуморальной аутогемохимиотерапии, который сочетает положительные моменты обеих методик (ЭТ АГХТ).

Материалы и методы

Основную группу составили 30 женщин в возрасте от 42 до 68 лет, имевших местно-распространенную форму РМЖ IIb-IIIa стадий, которые получили неoadьювантную ЭТ АГХТ. Суть метода заключалась во введении низких доз химиопрепаратов, предварительно инкубированных с аутокровью больной, по окружности опухоли и, по возможности, в саму опухоль (в 1-й и 8-й дни). Разовая доза введения была следующей: доксорубицин – 40-50 мг, циклофосфан – 600-800 мг, 5-фторурацил – 500-750 мг. Суммарная курсовая доза химиопрепаратов составила соответственно: доксорубицин – 80-100 мг, циклофосфан – 1200-1600 мг, 5-фторурацил – 1000-1500 мг.

В сравнительную группу вошли 30 больных, получавших неoadьювантно системную высокодозную АГХТ в возрасте 37-71 лет с аналогичной стадией заболевания. Разовая доза введения: доксорубицин – 100-200 мг, циклофосфан

– 1500-2000 мг, 5-фторурацил – 1000-1500 мг. Соответственно среди них суммарная доза составила: доксорубин – 200-400 мг, циклофосфан – 3000-4000 мг, 5-фторурацил – 2000-3000 мг. Перед введением химиопрепараты были инкубированы с аутокровью по той же методике, что и в основной группе.

Больным обеих групп до начала лечения и по его окончании выполняли маммограммы в прямой и боковой проекциях. Операционный материал исследовали гистологически с применением морфометрического метода исследования. При морфометрическом исследовании определяли соотношение площадей основных компонентов опухоли (стромы, паренхимы и очагов некроза), митотическую активность (МА), количество дистрофически измененных раковых клеток (ДИ), индекс повреждения паренхимы опухоли (ИП). Оценивали морфологические изменения удаленных лимфатических узлов.

Результаты и обсуждение

В основной и сравнительной группах на маммограммах до лечения визуализировалось плотное теневое образование неправильной звездчатой формы, с мощными соединительнотканными тяжами, распространявшимися к коже, соску, ретромаммарному пространству. Сосок был втянут, фиксирован, сосудистый рисунок усилен, кожная складка утолщена. В ткани молочной железы наблюдались микрокальцинаты различной величины и формы.

После лечения в основной группе у 4 из 30 больных была отмечена полная регрессия опухоли, наблюдались очаговые зоны склероза, как правило, визуализировавшиеся в прямой проекции. У одной больной регрессия опухоли составила 30%. В остальных наблюдениях регрессия опухоли достигала 50-80%. Симптом «тающего сахара» отмечался у 10 больных, заключавшийся в уменьшении размеров опухолевого узла и его плотности, как бы «растворении» опухоли на фоне ткани молочной железы. Контуры опухоли становились нечеткими, звездчатая структура не просматривалась. Фрагментация опухолевого очага на несколько частей наблюдалась у 15

больных, которые выглядели как мелкие теньевые образования с нечеткими контурами и меньшей общей площадью, чем до лечения.

В сравнительной группе после лечения полная регрессия установлена у 3 больных. Объем опухоли у 2 больных уменьшился на 20-30%. Регрессия опухоли наблюдалась у 25 больных в пределах 50%. Опухолевый узел уменьшался в размерах, терял плотность и четкость контуров. Симптомов фрагментации не было.

В первые 2-3 суток после введения у 28 больных основной группы отмечались жалобы на боли пекущего характера в молочной железе, подвергавшейся лечению, купировавшиеся ненаркотическими анальгетиками. Побочные токсические эффекты в основной группе не наблюдались. В то время как в сравнительной группе у 26 больных отмечена лейкопения, у 16 – гастроринтестинальный синдром и у всех обратимая аллопеция.

При гистологическом исследовании в большинстве опухолей обеих групп отмечались разной степени выраженности дистрофические и некробиотические изменения в раковых клетках, носившие разнообразный характер: вакуолизация цитоплазмы, кариолизис, кариопикноз, цитолизис, очаги некроза.

При клинически отмечаемой полной регрессии РМЖ на месте опухоли обнаруживались очаговый и диффузный склероз. На фоне плотной волокнистой соединительной ткани, местами гиалинизированной, определялись одиночные гиперхромные раковые клетки и мелкие их комплексы с выраженными дистрофическими изменениями.

В наблюдениях с рентгенологическим симптомом «тающего сахара» микроскопически опухоль состояла из небольших скоплений раковых клеток с признаками дистрофических и некробиотических проявлений, разделенных прослойками соединительной ткани, очаговыми некрозами.

При маммографически наблюдаемой фрагментации опухолевого очага гистологически опухолевые пласты были представлены разрозненными полями раковых клеток, разделенных широкими прослойками плотной волокнистой соединительной ткани, местами гиалинизированной. Во многих раковых

клетках наблюдались дистрофические и некробиотические изменения. Однако в большинстве наблюдений очаги некроза либо отсутствовали, либо были представлены небольшими участками.

Для объективизации обнаруженных гистологических изменений степени выраженности лечебного патоморфоза опухоли был осуществлен морфометрический анализ и статистическая обработка.

Митотическая активность в основной группе была достоверно выше, чем в сравнительной, однако в целом в обеих группах находилась на столь низком уровне, что считать этот показатель информативным нецелесообразно (табл. 1). Дистрофически измененных клеток было достоверно больше (примерно в 2 раза) в основной группе, в которой они составили $351,8 \pm 21,7 \%$ по сравнению с $189,0 \pm 11,7 \%$ ($p < 0,01$).

Как видно из таблице 2 оба метода АГХТ оказали однотипное воздействие на РМЖ: достоверных различий между показателями площадей занимаемых как стромальным, так и паренхиматозным компонентом опухолей, в основной и сравнительной группах не обнаружено, что нашло свое отражение в крайне низком значении индекса повреждения паренхимы – 6,4%.

Достоверные различия наблюдались только в показателях площадей, занимаемых некротическими массами: в основной группе они занимали $7,3 \pm 0,8\%$, что почти вдвое больше, чем в сравнительной – $4 \pm 0,4\%$, что видимо, объясняется непосредственным воздействием химиопрепарата на опухоль при эндотуморальном введении. Невысокая в целом доля очагов некрозов в опухолях объясняется особенностями забора материала для исследования – избегание участков заведомо некротизированных тканей.

В обеих группах немногим более половины лимфатических узлов имели метастатическое поражение (табл. 3). Чаще всего опухолевые клетки располагались по всей площади лимфатического узла, замещая его ткань практически полностью. В некоторых случаях метастазы в региональных лимфатических узлах занимали от 1/2 до 2/3 узла. Раковые клетки располагались в краевом синусе и мягкотных тяжах. В лимфатических узлах без

метастазов в обеих группах часто наблюдался очаговый липоматоз и синусовый гистиоцитоз различной степени выраженности.

Таким образом, проведенное клинико-морфологическое исследование показало, что после обоих методов неoadъювантной аутогемохимиотерапии наблюдался комплекс признаков, свидетельствующих об однотипном лечебном патоморфозе в раковых опухолях молочной железы. Клинико-рентгенологическая картина коррелировала с морфологическими данными. Метастатическое и неметастатическое поражение лимфатических узлов в обеих группах отмечалось с одинаковой частотой. Эндотуморальный метод введения химиопрепаратов на аутокрови позволяет применять меньшие дозы химиопрепаратов по сравнению с системным, достигая аналогичного противоопухолевого эффекта при отсутствии побочных токсических проявлений.

**ENDOTUMORAL AUTOHEMOTHERAPY AS THE COMPANENT OF
THE COMPLEX TREATMENT OF THE LOCALLY-ADVANCED BREAST
CANCER: CLINICO-MORPHOLOGICAL ASPECTS**

E.M. Nepomnyashaya, T.N.Gudckova, I.P. Sidorenko, T.M. Tartanova

Federal State Institution «Rostov Cancer Research Institution»

Endotumoral administration of chemotherapeutic agents with autoblood into cancer tissue of breast cancer causes resorbtion on 50-80% at absense the toxic reactions. Therapeutic patomorphosis of tumor is validity of this method use.

Key words: local-prevalent cancer, mammary gland, endotumoral autogemochemotherapy, morphological changes.

Литература

1. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность // Маммология. – 2006. – №1. – С. 9-14.

2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. // РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2005. – С. 3-77.
3. Панков А.К., Непомнящая Е.М., Салатов Р.Н. и др. Клинико-морфологический патоморфоз рака молочной железы при внутриопухолевом введении химиопрепаратов и предоперационной магнитотерапии: тез. докл. IV Всерос. съезда онкологов «Проблемы современной онкологии» . – г. Ростов-на-Дону, 1995. – С. 515.
4. Сидоренко Ю.С. Способ лечения рака. АС №940379 СССР. 1982.
5. Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапия. – 2002, Ростов-на Дону: изд. РГМУ. – 304 с.
6. Parkin D.M., Bray F., Feslay J. et al. Global cancer statistics,2002 // CA Cancer J. Clin. – 2005. – Vol. 55. – P. 74-108.
7. Fisher B. Biological and clinical consideration on regarding the use of surgery and chemotherapy treatment primary breast cancer // Cancer. – 1977. – Vol. 40. – P. 574-584.