

тивной дозы антрациклинов ведет к повышению кардиотоксического эффекта. В то же время, больные с местно-распространенным раком молочной железы вынуждены получать до 8-10 курсов полихимиотерапии с применением антрациклинов.

Механизмы противоопухолевого действия антрациклинов заключаются, прежде всего, в подавлении синтеза ДНК, формировании ее разрывов, образовании свободных радикалов кислорода, ингибирующего влияния на ключевой фермент репарации ДНК – топоизомеразу II с индукцией программы клеточной гибели апоптоза. Из перечисленных механизмов наименьшее значение для цитостатического действия на опухоль и, наоборот, наибольшее для кардиотоксического, имеет образование свободных радикалов кислорода. Различия в механизмах противоопухолевого и кардиотоксического действия антрациклинов создают принципиальные предпосылки для применения патогенетических действующих протекторов кардиотоксического действия этих препаратов без ущерба для противоопухолевого эффекта.

В целях снижения кардиотоксического действия антрациклинов в качестве «ловушки» свободных радикалов кислорода был применен 1,5% раствор для инфузий «Реамберин» (НТФФ «Полисан», г.Санкт-Петербург, номер регистрации №001048/01-2002, область действия сертификата: территория Российской Федерации).

В проводимом нами исследовании у 200 больных местно-распространенным ($T_{3-4}N_{1-3}M_0$) раком молочной железы до начала химиотерапии данных о наличии сердечно-сосудистой патологии, исходя из жалоб, данных анамнеза, пальпации, перкуссии, аускультации, ЭКГ, ЭХоКГ, холтеровского мониторирования не было.

После проведения 4 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме САФ (циклофосфан 100 мг/м² 1-14 день в/м, адриамицин 30 мг/м² и 1 и 8 день в/в, фторурацил 500 мг/м² в 1 и 8 день в/в) у больных местно-распространенным раком молочной железы без «Реамберина» (100 больных) уже после первого курса ПХТ 54 пациента (54,0%) отмечали учащенное сердцебиение, эпизоды подъема АД, боли за грудиной и др. По данным ЭКГ после 3-го курса ПХТ по схеме САФ у 26 пациентов (26,0%) были выявлены признаки перегрузки левого желудочка. По данным ЭХоКГ после 4 курса 36 пациентов определялось снижение фракции выброса левого желудочка.

По данным холтеровского мониторирования у 82 пациентов (82,0%) после 4 курса ПХТ была выявлена суправентрикулярная экстрасистолия, у 64 пациентов (64,0%) – метаболические

изменения в конечной части желудочкового комплекса в виде снижения вольтажа и инверсии зубца Т.

Пациенты, получающие химиотерапию по схеме САФ с «Реамберин» (100 больных), не имели кардиальных жалоб. По ЭКГ признаков перегрузки левого желудочка не было. На ЭХоКГ зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка у 24 пациентов (24,0%). Суправентрикулярная экстрасистолия по данным холтеровского мониторирования отмечена у 42 человек (42,0%), метаболические изменения в конечной части желудочкового комплекса в виде снижения вольтажа и инверсии зубца Т – у 23 больных (23,0%).

Следует отметить, что кумулятивные дозы доксорубина за время проведения четырех курсов по схеме САФ были довольно высокими – в среднем 500 мг/м². Среди 100 больных, получивших полную дозу доксорубина, не было ни одного случая застойной сердечной недостаточности или снижения фракции выброса левого желудочка (LVEF) менее 45% от исходного. Также не было отмечено влияния препарата «Реамберин» на уровень противоопухолевого эффекта.

Все представленное выше позволяет заключить, что «Реамберин» действительно является безопасным протектором кардиотоксичности антрациклинов. Применение «Реамберина», не сопровождающееся ослаблением противоопухолевого эффекта антрациклинов, позволяет проводить лечение без риска инвалидизирующих кардиальных последствий больных местно-распространенным раком молочной железы.

Литература:

1. Гершанович М.Л. Осложнения при химиотерапии злокачественных опухолей. – М.: М, 2004. – 15с.
2. Epirubicin Hydrochloride: Integrated Summary of efficacy. Data on file, Pharmacia, 1998. – November, 19.
3. Smith P., Soues S. Multilevel therapeutic targeting by topoisomerase inhibitors // Br. J. Cancer. – 1994. – № 23. – S. 47.
4. Cersosimo R.G. Hong W.K. Epirubicin: a review of pharmacology, clinical activity and adverse effect of an adriamycin analogue // J. Clin. Oncol. – 1986. – № 4. – P. 425-439.

**ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ
ХИМИОТЕРАПИЯ НА АУТОСРЕДАХ
ОРГАНИЗМА В КОМПЛЕКСНОМ
ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина,
А.В. Дашиков, М.Л. Малейко

Ростовский НИОИ, г. Ростов-на-Дону

В связи с неуклонным ростом заболеваемости раком молочной железы и смертности от этой патологии, проблема лечения рака молочной железы продолжает оставаться актуальной. В настоящее время приоритет в лечении рака молочной железы $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ отдается органосохраняющим операциям (Высоцкая И.В. и соавт 2006; Парванова В.М. и соавт. 2008). Применение лучевой терапии в этих случаях является обязательным и снижает частоту рецидивов опухоли (Голдобенко Г.В. и соавт 2000; Fisher B. et al., 1989). Роль и место химиотерапии в органосохраняющем лечении рака молочной железы еще продолжает обсуждаться. Согласно концепции Мак-Дональда – Фишера рак молочной железы является первично системным заболеванием, и, следовательно, необходимы системные воздействия предварительно или одновременно с локальным воздействием на опухоль (Огнерубов Н.А., 1992). Известна высокая частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов после применения основного хирургического метода лечения злокачественных солидных опухолей. Во время операции по поводу злокачественных новообразований происходит неизбежная травма опухоли, что ведет к рассеиванию клеток опухоли по кровеносным, лимфатическим путям, значительно увеличивается количество опухолевых клеток в регионарных венах зоны опухоли и в общем круге кровообращения. Понижение общей сопротивляемости организма, вызванное хирургическим вмешательством, повреждение органов во время операции, ведут к усилению процессов метастазирования и рецидивирования (Снешко Л.И., 1976).

Академиком РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко предложены и разработаны оригинальные методы введения химиопрепаратов на аутологичных средах организма (аутогемохимиотерапия, аутоплазмохимиотерапия и другие). Данные методы химиотерапии отличает высокая противоопухолевая эффективность и низкая токсичность для организма больных, усиление естественных механизмов иммунной защиты организма.

Клинические и экспериментальные исследования показали, что во время инкубации химиопрепарата с аутосредой организма происходит образование качественно новых комплексов: химиопрепарат-форменный элемент крови и химиопрепарат-белок. Фиксация большей части цитостатика на естественном носителе приводит к увеличению в несколько раз времени циркуля-

ции химиопрепарата в организме, активизации на поверхности клетки, усиливает биотрансформацию препарата и делает его более туморо-тропным. Кроме этого, во время инкубации аутокрови с химиопрепаратом происходит также качественное изменение клеток крови, белковых молекул, что проявляется в иммунопротективном действии аутогемохимиотерапии, повышении общей неспецифической резистентности организма, и, в конечном итоге, в значительном снижении токсических реакций (Сидоренко Ю.С., 2002).

Интраоперационное использование химиотерапии на аутосредах организма (внутривенной и в ложе удаленной опухоли) направлено на профилактику возникновения местных рецидивов и отдаленных метастазов и, тем самым, улучшение результатов лечения злокачественных опухолей.

Цель исследования: улучшение результатов органосохраняющего лечения больных раком молочной железы $T_{1-2}N_{0-1}M_0$.

Материал и методы.

В исследование включено 270 больных раком молочной железы $T_{1-2}N_{0-1}M_0$, включая 113 больных до 50 лет. Морфологически преобладал инфильтрирующий протоковый рак (74%).

Больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, состоянию менструальной функции, степени распространенности опухолевого процесса, морфологической форме опухоли. 120 больным (1 группа) во время органосохраняющей операции в объеме радикальной резекции молочной железы, включающей диссекцию всех этапов лимфогенного метастазирования, проведена интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма: внутривенная аутогемохимиотерапия доксорубицином 30 мг, внутритканевая аутоплазмохимиотерапия и аутолейкохимиотерапия циклофосфаном 200 мг и 5-фторурацилом 500 мг. 150 больным (2 группа) выполнена операция радикальная резекция молочной железы с диссекцией лимфоузлов всех этапов лимфогенного метастазирования без применения интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма.

Больные всех групп после операции получили курс лучевой терапии на молочную железу и пути лимфооттока в СОД 40 Гр и 4-6 курсов адъювантной полихимиотерапии по схеме CMFABV. Больные прослежены в течение 5 лет.

Результаты и обсуждение.

Частота прогрессирования рака молочной железы у больных 1 группы составила 5,5%, у больных 2 группы – 12,4%. 5-летняя безрецидивная выживаемость у больных 1 группы составила $91,83 \pm 2,9\%$, у больных 2 группы – $82,84 \pm 3,8\%$

($p < 0,05$). Общая выживаемость больных раком молочной железы после различных видов лечения отличается не столь значительно как безрецидивная. Так, 5-летняя общая выживаемость у больных 1 группы составила $97,8 \pm 1,5\%$, у больных 2 группы - $93,7 \pm 2,4\%$. Однако возникновение рецидивов и метастазов рака молочной железы после лечения, несомненно, влияют на качество жизни больных.

Выводы.

Таким образом, применение интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма в органосохраняющем лечении рака молочной железы $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ позволило достоверно улучшить результаты лечения больных.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОДНОВРЕМЕННОГО ХИМИОЛУЧЕВОГО И ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКИХ

О.А. Гладков, Н.А. Шаназаров, О.В. Некрасова

Челябинский ОКОД
Тюменская ГМА
Тюменский ООД

В настоящее время сохраняется тенденция к росту частоты возникновения злокачественных новообразований в мире и в России. Так, в Российской Федерации за период с 1995 по 2009 гг. число больных с установленным впервые в жизни диагнозом злокачественного новообразования увеличилось почти на 20%. При раке лёгких остаётся на прежнем высоком уровне частота первичного обращения пациентов с распространённым опухолевым процессом. От 60 до 70% пациентов обращаются к врачу впервые уже в III-IV стадии заболевания. Разумеется, при такой распространенности опухоли возможность выполнения оперативного вмешательства сомнительна. Несмотря на большое разнообразие предложенных вариантов лучевой терапии больным местнораспространённым немелкоклеточным раком лёгких, до настоящего времени сохраняется невысокая результативность лечения. В качестве вариантов способствующих повышению эффективности терапии предложено использование одномоментное проведение химиотерапии и лучевого лечения. Сравнительный анализ двух таких подходов и явилось целью нашего исследования.

Нами проведен анализ эффективности химиолучевого (I) и лучевого лечения (II) у 180 больных местнораспространённым немелкоклеточным раком лёгких. В первую группу составили 90 пациентов, получивших химиолучевое

лечение с января 2007 г. по май 2008 г. Во второй группе ретроспективно проведен анализ 90 пациентов, которым проводилось облучение первичной опухоли и путей лимфооттока в период с 2003 г. по 2006 г.

Дистанционная лучевая терапия во всех двух группах проводилась в одном и том же режиме и выполнялась с суммарной очаговой дозой на лимфатические узлы средостения и корень легкого на стороне поражения до 40-46 Грей и на опухоль легкого до 60-66 Грей. Облучение проводилось в традиционном режиме фракционирования с разовой дозой 2 Гр в день в течение 5 дней каждой недели. В группе I лечение начиналось одномоментно с введением цитостатиков и продолжалось в течение двух циклов по схеме ЕР. В подгруппе А первый день облучения начинали одновременно с проведением пациентам первого дня 3 цикла лечения. Лучевая терапия выполнялась на протяжении 3 и 4 циклов химиотерапии. В подгруппе Б первый день лучевого лечения соответствовал 1 дню 1 цикла химиотерапии.

Общий непосредственный эффект от проведенного лечения был значимо выше в группе I – у 68,8% больных, в сравнении с группой II – у 44,4%, $p = 0,0009$. Частота полных резорбций опухоли в I группе была также достоверно выше, чем во второй, 18,8% и 5,5% соответственно, $p = 0,0091$. В I группе гранулоцитопения 3-4 степени отмечена у 41,1% больных, тромбоцитопения 3-4 степени – у 3,3%. Во II группе только у 2 больных (2,2%) зарегистрирована гранулоцитопения 1 ст. У больных в группе I значительно чаще отмечались эпителииты по сравнению с группой II, 19,5% и 2,2% соответственно, $p = 0,0005$. Эпидермиты 1-2 степени у 7,3% и 1,1% соответственно, $p = 0,059$.

Таким образом, непосредственный эффект химиолучевого лечения достоверно выше, чем в группе лучевой терапии. В то же время побочные эффекты и лучевые реакции встречаются достоверно чаще в группе больных получивших одномоментное химиолучевое лечение.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКИХ

О.А. Гладков, Н.А. Шаназаров, Б.Т. Жусупова

Челябинский ОКОД
Тюменская ГМА
Онкологический диспансер, г. Астана, Казахстан