УДК 616.69-089+616.345-089:615-032.7:612.1

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ НА АУТОСРЕДАХ ОРГАНИЗМА В УЛУЧШЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ТОЛСТОЙ КИШКИ

© 2005 г. Л.А. Орловская, Н.В. Солдаткина, Л.Э. Емельянова,
В.Н. Касьяненко, М.Л. Малейко, Д.С. Петров, А.В. Дашков,
В.Х. Анапалян, В.А. Донцов, Д.А. Харагезов, И.В. Гончаров, М.Н. Гулева

We present data about 25 patients with breast cancer $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ and 30 patients with colon cancer $T_{3-4}N_{0-2}M_0$ who received intraoperative chemotherapy on autologous media of the organism, i.e. intravenous autochemotherapy and local autoplasmochemotherapy.

Неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы, ободочной кишки и смертности от этой патологии обуславливают неослабевающий интерес к проблемам лечения [1, 2]. Основным методом лечения злокачественных опухолей данных локализаций является хирургический, причем при раке молочной железы $T_1-2N_0-1M_0$ в настоящее время приоритет отдается органосохраняющим операциям [2–4]. В связи с тем, что одной из главных причин смертности от рака молочной железы и толстой кишки остаются отдаленные метастазы и локальные рецидивы, важным является дополнение оперативного лечения химиотерапевтическим воздействием [1, 5]. Академиком РАМН Ю.С. Сидоренко предложены и разработаны оригинальные методы введения химиопрепаратов на аутологических 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. Полагаем, что интраоперационное использование химиотерапии на аутосредах организма позволит уменьшить гематогенное, лимфогенное и имплантационное рассеивание опухолевых клеток во время операции и, тем самым, снизить частоту прогрессирования опухоли [6].

Проанализированы данные о 65 больных раком молочной железы $T_1-2N_0-1M_0$ и 60 больных раком ободочной кишки $T_3-4N_0-2M_0$, которым проведено лечение в отделении общей онкологии Ростовского НИИ онкологии в 2001–2004 гг.

Больные были разделены на 4 группы.

Первая группа – 25 больных раком молочной железы $T_1-2N_0-1M_0$, которым было проведено органосохраняющее лечение с интраоперационной химиотерапией на аутосредах организма. Возраст больных: 3 (12 %) – 31–40 лет; 5 (20 %) – 41–50 лет; 5 (20 %) – 51–60 лет; 6 (24 %) – 61–70 лет; 6 (24 %) больным был 71 год и больше. Морфологически у 68 % больных был установлен инфильтративный протоковый рак, у 12 – дольковый рак

и у 20 % – прочие формы рака молочной железы (папиллярный, тубулярный, аденокистозный, медулярный, Педжета). Распределение больных по стадиям было следующее: $T_1N_0M_0$ – 8, $T_1N_1M_0$ – 4, $T_2N_0M_0$ – 10, $T_2N_1M_0$ – 3 больных. У больных этой группы до операции производили забор 200 мл крови. Из крови методом центрифугирования выделяли плазму. В плазму вводили 250 мг 5-фторурацила и 200 мг циклофосфана, во флакон с кровью – 30 мг доксорубина. Флаконы с аутосредами и химиопрепаратами инкубировали в термостате 30 мин при 37 °С. В начале органосохраняющей операции (в объеме расширенной секторальной резекции молочной железы с диссекцией подмышечных лимфатических узлов всех трех этапов лимфогенного метастазирования) больным внутривенно-капельно начинали вводить кровь с доксорубином. После удаления опухоли молочной железы ткани, окружающие опухоль, инъецировали аутоплазмой с 5-фторурацилом и циклофосфаном. В послеоперационном периоде всем больным проведена дистанционная гамма-терапия на оставшуюся молочную железу и пути лимфооттока (разовая очаговая доза 2 Гр подводилась 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 40 Гр).

Вторая группа–40 больных раком молочной железы $T_1-2N_0-1M_0$, которым была выполнена органосохраняющая операция на молочной железе без интраоперационной химиотерапии. Возраст больных: 1 (2,5 %) – до 30 лет; 5 (12,5 %) – 31–40 лет; 10 (25 %) – 41–50 лет; 9 (22,5 %) – 51–60 лет; 9 (22,5 %) – 61–70 лет; 5 (12,5 %) больным был 71 год и больше. Морфологически у 32 (80 %) больных был установлен инфильтративный протоковый рак, у 4 (10 %) – дольковый рак и у 4 (10 %) – прочие формы рака молочной железы (протоково-дольковый, папиллярный, тубулярный, медулярный, слизистый, Педжета). Распределение больных по стадиям было следующее: $T_1N_0M_0$ – 10 (25 %), $T_1N_1M_0$ – 5 (12,5 %), $T_2N_0M_0$ – 16 (40 %), $T_2N_1M_0$ – 9 больных (22,5 %). Больным этой группы была выполнена органосохраняющая операция в объеме расширенной секторальной резекции молочной железы с диссекцией подмышечных лимфатических узлов всех трех этапов лимфогенного метастазирования. В послеоперационном периоде больным проведена дистанционная гамма-терапия на пути лимфооттока (разовая очаговая доза 2 Гр подводилась 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 40 Гр).

Больные этих групп получали 3–6 курсов адывантной полихимиотерапии по CMFAV-схеме.

Третья группа–30 больных раком ободочной кишки $T_3-4N_0-2M_0$, которым во время операции гемиколэктомии проводилась интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма. Из них: 20 женщин и 10 мужчин. Возраст больных: 1 (3,3 %) – 31–40 лет; 3 (9,9 %) – 41–50 лет; 9 (29,7 %) – 51–60 лет; 12 (39,6 %) – 61–70 лет; 5 (16,5 %) больным был 71 год и больше. Морфологически у всех больных была установлена аденокарцинома разной степени дифференцировки. Распределение больных по стадиям было следующее: $T_3N_0M_0$ – 10, $T_3N_1-2M_0$ – 9, $T_4N_0M_0$ – 7, $T_4N_1-2M_0$ – 4

больных. У больных этой группы до операции производили забор 200 мл крови. Из крови методом центрифугирования выделяли плазму. В плазму вводили 250 мг 5-фторурацила и 20 мг метотрексата, во флакон с кровью 1000 мг 5-фторурацила. Флаконы с аутосредами и химиопрепаратами инкубировали в термостате 30 мин при 37 °С. В начале операции больным внутривенно-капельно начинали вводить кровь с 5-фторурацилом. После окончания мобилизации и удаления кишки с опухолью ткани, окружающие опухоль, инъецировали аутоплазмой с 5-фторурацилом и метотрексатом.

Четвертая группа—30 больных раком ободочной кишки $T_3-4N_0-2M_0$, которым выполнена операция в объеме гемиколэктомии без интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма. Из них 18 женщин и 12 мужчин. Возраст больных: 2 (6,6 %) — 31–40 лет; 3 (9,9 %) — 41–50 лет; 10 (33,3 %)—51–60 лет; 11 (36,6 %) — 61–70 лет; 4 (16,5 %) больным был 71 год и больше. Морфологически у всех больных была установлена аденокарцинома разной степени дифференцировки. Распределение больных по стадиям было следующее: $T_3N_0M_0$ — 10, $T_3N_1-2M_0$ — 10, $T_4N_0M_0$ — 8, $T_4N_1-2M_0$ — 2 больных.

Больным 3 и 4 групп проводили адьювантную химиотерапию 5-фторурацилом.

Анализ непосредственных результатов применения интраоперационной химиотерапии на аутобиосредах организма в комплексном лечении рака молочной железы и ободочной кишки показал, что интраоперационная химиотерапия не оказывает отрицательного влияния на течение наркоза и ближайшего послеоперационного периода, не увеличивает частоту послеоперационных осложнений. Усиление эндогенной интоксикации (определяемой на основании оценки биохимических показателей, развернутого анализа крови, с расчетом лейкоцитарного и ядерного индексов интоксикации), наступающее на 2–5 сут после операции, было меньше выражено при применении интраоперационной аутогемохимиотерапии по сравнению с хирургическим лечением. Лейкоцитарный индекс интоксикации при хирургическом лечении составил 4,25, а с использованием интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма — 2,15. Показатель ядерного индекса интоксикации 0,27 и 0,164 соответственно. Гематологических осложнений у больных при проведении интраоперационной химиотерапии мы не отмечали. Таким образом, интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма хорошо переносится больными, не увеличивает частоту послеоперационных осложнений, снижает уровень эндогенной интоксикации больных раком молочной железы и ободочной кишки в послеоперационном периоде.

За время наблюдения (от 6 месяцев до 3 лет) в первой группе больных, получивших органосохраняющее лечение с интраоперационной химиотерапией на аутосредах организма, рецидивов и метастазов рака молочной железы не наблюдалось.

Во второй группе больных, получивших органосохраняющее лечение без интраоперационной химиотерапии, прогрессирование заболевания отмечено у 3 (7,5 %) больных: рецидив рака молочной железы в послеоперационном рубце выявлен у 2 (5 %) больных, метастазы в отдаленные органы выявлены у 1 (2,5 %) больной (таблица). И рецидивы, и метастазы рака молочной железы выявлены на данном этапе наблюдения у больных с размером опухоли T₂, различия между группами больных при этом достоверны (p < 0,05).

Частота рецидивов и метастазов у больных раком молочной железы T₁-2N₀-1M₀ в зависимости от вида лечения

Органосохраняющее лечение	Локо-регионарные рецидивы	Метастазы в отдаленные органы	Всего
С интраоперационной химиотерапией (n=25) T ₁ (n=12) T ₂ (n=13)	0 0 0*	0 0 0	0* 0 0*
Без интраоперационной химиотерапии (n=40) T ₁ (n=15) T ₂ (n=25)	2 (5 ± 2,85 %) 0 2 (8 ± 4,5 %)	1 (2,5 ± 1,85 %) 0 1 (4 ± 2,5 %)	3 (7,5±2,8 %) 0 3 (12±3,8 %)

Примечание. * – различия между группами достоверны (p < 0,05).

3-летняя безрецидивная и общая выживаемость в группе больных, получивших органосохраняющее лечение с интраоперационной химиотерапией на аутосредах организма, составила 100 %. В группе больных, получивших органосохраняющее лечение без интраоперационной химиотерапии, 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 95,35 % (p<0,05), 3-летняя общая выживаемость составила 97,59 %.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма уменьшает частоту возникновения локо-регионарных рецидивов, отдаленных метастазов опухоли, увеличивает 3-летнюю безрецидивную выживаемость больных и тем самым улучшает результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы T₁-2N₀-1M₀, особенно при размере опухоли T₂.

За время наблюдения у больных третьей группы (получивших химиотерапию на аутосредах организма во время операции гемиколэктомии) рецидивов и метастазов рака ободочной кишки не выявлено. У больных четвертой группы (отлеченных только хирургическим методом) рецидивы и метастазы рака ободочной кишки обнаружены в 34,6 % случаев. 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость у больных третьей группы составила 100 %. У больных четвертой группы 3-летняя безрецидивная

выживаемость составила 78,43 % ($p < 0,05$), 3-летняя общая выживаемость – 85,29 % ($p < 0,05$).

Таким образом, интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма уменьшает частоту возникновения рецидивов, отдаленных метастазов опухоли, увеличивает 3-летнюю безрецидивную и общую выживаемость больных раком ободочной кишки.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма хорошо переносится больными, не увеличивает частоту послеоперационных осложнений, снижает уровень эндогенной интоксикации.

2. Применение интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма в органосохраняющем лечении рака молочной железы T₁₋₂N₀₋₁M₀ позволяет достоверно уменьшить частоту возникновения loco-регионарных рецидивов, отдаленных метастазов опухоли, увеличить 3-летнюю безрецидивную выживаемость больных.

3. Применение интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма в схеме комплексной терапии рака ободочной кишки позволяет уменьшить частоту рецидивов и метастазов опухоли, увеличить 3-летнюю безрецидивную и общую выживаемость больных.

Литература

1. *Переводчикова Н.И.* Новое в терапии колоректального рака. М., 2001.
2. *Тимофеев Ю.М.* // Рус. мед. журн. № 11. 2004. С. 653–656.
3. *Высоцкая И.В. и др.* Лечение ранних форм рака молочной железы. М., 2000.
4. *Парванова В.М., Пандова В.В., Гаранина З.М.* // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47. № 1. С. 45–48.
5. *Фролов А.С., Шайдорев М.Р.* // Рос. онкол. журн. 2004. № 2. С. 45–46.
6. *Сидоренко Ю.С., Зинькович С.А., Сергостьянц Г.З.* // Лечение рецидивов и метастазов злокачественных опухолей и другие вопросы онкологии. М., 2003. С. 291–293.

УДК 616.681-006.04:615-032.7

ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКАЯ АУТОПЛАЗМОХИМИОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА

© 2005 г. Ю.А. Семькин, Е.М. Непомнящая, О.Э. Назарова

The paper present clinico-morphologic comparisons under neoadjuvant autoplasmochemotherapy of testicular tumours.

Новообразования яичка по данным разных авторов составляют от 1 до 3 % от всех злокачественных новообразований у мужчин. В возрастной группе от 17 до 35 лет – это наиболее часто встречающаяся локализация опухолей [1]. Несмотря на визуальную доступность для ранней диагности-