

Через 3—4 нед после операции концентрация тиамин в крови оказалась выше (190 ± 25 нмоль/л) чем до операции (150 ± 15 нмоль/л), в то же время выведение тиамин с мочой повысилось незначительно и достигало 620 ± 260 нмоль/л. Одновременно с этим наблюдалось значительное снижение лактата с $2,6 \pm 0,17$ до $1,2 \pm 0,15$ ммоль/л и в небольшой степени пирувата — с $0,095 \pm 0,02$ до $0,086 \pm 0,01$ ммоль/л.

Наиболее выраженные изменения в показателях обеспеченности тиамином наблюдались после окончания послеоперационного курса химиотерапии по схеме CMF. Так, у 16 больных (89%) обнаружено снижение концентрации тиамин в крови с 190 ± 25 до 130 ± 15 нмоль/л ($p < 0,01$) и резкое возрастание выведения тиамин с мочой (1940 ± 800 нмоль/л). Активность ТК понизилась в среднем до $1,6 \pm 0,6$ мкмоль/л/с.

У 55% больных, получавших послеоперационный профилактический курс химиотерапии по схеме CMF без предварительного лечения по схеме Купера, отмечались аналогичные изменения. Так, концентрация тиамин в крови снижалась с 250 ± 36 до 170 ± 39 нмоль/л с одновременным увеличением выведения тиамин с мочой с 370 ± 110 до 700 ± 360 нмоль/л. Снижалась активность ТК и возрастал ТДФ-эффект с одновременным увеличением числа больных с высоким значением ТДФ-эффекта.

Есть основания полагать, что наблюдаемое нами снижение показателей обеспеченности тиамином больных РМЖ в процессе химиотерапии по схемам Купера и CMF, вероятнее всего, обусловлено присутствием 5-фторурацила в составе этих схем, который проявляет свойства антагониста тиаминдифосфата в транскетолазной реакции. Результаты опытов *in vitro* показали, что 5-фторурацил конкурирует с тиаминдифосфатом в реакции присоединения фосфорной группы, переходя сначала в 5-фторуридин, затем в 5-фтормонофосфат и далее в активную форму 5-фтор-2-дезоксифосфат, блокируя тимидилат-синтазу [2].

Таким образом, применение тиамин и его производных в комплексном лечении больных РМЖ может способствовать не только устранению дефицита тиамин и улучшению компенсаторных возможностей организма, но и повышению эффективности лечения в результате превращения 5-фторурацила в активную лекарственную форму [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаскин П. М. // Лаб. дело. — 1976. — № 8. — С. 497—501.
2. Бекир-Заде Г. М. Роль тиамин в нарушении регуляции углеводного обмена при злокачественных новообразованиях: Дисс. докт. мед. наук. — М., 1985.
3. Воскобоев А. И., Чернышечев И. П. // Наука и техника. — Минск, 1987. — С. 134.
4. Горюжанская Э. Г. Особенности углеводного обмена опухолей и тканей опухолевого организма: Дисс. докт. мед. наук. — М., 1974.
5. Горюжанская Э. Г., Шапот В. С. // Докл. Акад. наук СССР. — 1964. — № 4. — С. 947—949.
6. Горюжанская Э. Г., Бекир-Заде Г. М., Мухина Э. С., Сквобченко Н. Ю. // Вестн. АМН СССР. — 1985. — № 7. — С. 22—24.
7. Исмагулова Т. С., Погосов В. С., Стиричев В. Б. // Вопр. мед. химии. — 1971. — № 1. — С. 76—82.
8. Летягин В. П., Вишнякова В. В., Погодина Е. М. и др. // Сов. мед. — 1988. — № 1. — С. 94—97.
9. Морозкина Т. С. Энергетический обмен и питание при злокачественных новообразованиях. — Минск: Беларусь, 1989. — С. 190.
10. Островский Ю. М. // Наука и техника. — Минск, 1979.

11. Островский Ю. М., Величко М. Г., Якубчик Е. Н. Пируват и лактат в животном организме. — Минск, 1984. — С. 183.
12. Сергеев А. В. Иммунофармакология и механизм действия неспецифических противоопухолевых иммуномодуляторов (ретиноиды, коферментные формы витаминов, полисахариды): Дисс. докт. мед. наук. — М., 1986.
13. Стиричев В. Б., Блажевич Н. В., Исаева В. А. и др. // Вопр. питания. — 1973. — № 6. — С. 6—11.
14. Строганова Л. А., Крюкова Н. А. // Лаб. дело. — 1962. — № 1. — С. 26—31.
15. Требухина Р. В., Туманов В. Н., Авдейчик Л. А. и др. // Вопр. мед. химии. — 1983. — № 5. — С. 100—103.
16. Шапот В. С. Биохимические аспекты злокачественного роста. — М., 1975. — С. 301.
17. Aksoy M., Basu T., Briant I. et al. // Eur. J. Cancer. — 1989. — Vol. 16. — P. 1041—1045.
18. Basu T., Dickerson J. // Oncology. — 1976. — Vol. 33, N 5—6. — P. 250—252.
19. Kirkemo A., Burt M., Brennan M. // Am. J. Clin. Nutr. — 1982. — Vol. 35. — P. 1003—1009.
20. Fraley D., Adler R., Bruns F. et al. // New. Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 303. — P. 1100—1102.
21. Mider C. // Canc. Res. — 1951. — Vol. 11. — P. 821—826.
22. Mukherjee K., Boohar J., Wentland D. et al. // Canc. Res. — 1964. — Vol. 1. — P. 364—371.
23. Sculier L., Nicaise C., Klastersky Y. // Eur. J. Cancer and Clin. Oncol. — 1982. — Vol. 19. — P. 579—601.
24. Wieland O., Jagow-Westermann B. Determination with yeast lactate dehydrogenase. Methods of Enzymatic Analysis / Ed. by H. Bergmeyer. — 1974. — N 3. — P. 1483—1496.

Поступила 16.08.93

© Коллектив авторов, 1994
УДК 618.19-006.6-089.163-059

И. П. Коваленко, Д. В. Комов, А. И. Барканов,
Р. А. Керимов, В. А. Хайленко, С. Б. Поликарпова

РОЛЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ГИПОКСИРАДИОТЕРАПИИ ОДНОКРАТНЫМИ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

В комбинированном лечении рака молочной железы одно из важных мест занимает лучевая терапия.

Существует несколько путей повышения эффективности лучевого компонента комбинированного лечения.

1. Улучшение пространственного распределения поглощенной дозы в опухоли и нормальных тканях за счет усовершенствования физико-технических параметров и ритмов облучения.

2. Использование различных методов радиосенсибилизации — селективного увеличения чувствительности опухоли к ионизирующему излучению.

3. Избирательное снижение чувствительности нормальных тканей к облучению.

Применяемый нами метод селективной защиты нормальных тканей с помощью вдыхания больными при облучении нормобарических обедненных кислородом смесей получил название гипоксиррадиотерапии. Определенного прогресса в лечении злокачественных новообразований можно достичь путем сравнительно небольшого

повышения дозы излучения, допустимого уровнем зашиты нормальных тканей, достигаемым путем вдыхания гипоксических смесей.

В основу настоящего исследования легли собственные клинические наблюдения за 93 больными РМЖ, которым с 1985 по 1992 г. в диагностическом отделении ОНЦ РАМН проводилось комбинированное лечение, включавшее предоперационное облучение. 50 больным применено интенсивное предоперационное облучение с разовой очаговой дозой (РОД) 5 Гр, и суммарной (СОД) 2 Гр; 43 — однократное облучение в дозе 10—13 Гр на фоне вдыхания газовой гипоксической смеси, содержащей 9% кислорода и 91% азота (ГГС-9). Больные были сопоставимы по возрасту, стадии заболевания, сопутствующим РМЖ заболеваниям.

Возраст больных колебался от 28 до 76 лет, в среднем составил 47,6±1,3 года. Овариально-менструальная функция была сохранена у 53 (57%), а в менопаузе находилось 40 (43%) женщин.

В 77,4% случаев опухоль локализовалась в наружных квадрантах, в 8,6% — во внутренних и в 14% — в центральной зоне молочной железы.

У 55,9% больных была выявлена стадия T1—3N0M0, у 26,9% — T2—3N1M0, у 12,9% — T1—3N2M0, и у 4,3% больных T2—3N3M0.

У 77 больных (82,8%) имелась инфильтративная протоковая карцинома, у 7 (7,5%) — инфильтративная дольковая карцинома, у 4 (4,3%) — инфильтративная протоковая карцинома с преобладанием внутрипротокового компонента; прочие формы выявлены у 5 (5,4%) больных.

Всем пациентам проведена дистанционная гамма-терапия, в объем облучаемых тканей включались пораженная молочная железа и соответствующая подмышечная область. Облучение проводилось с 2 встречно-направленных полей по общепринятой методике (в положении больных лежа на спине).

При однократном предоперационном облучении доза 10—13 Гр (ВДФ 48—76 ед) подводилась в условиях вдыхания гипоксической газовой смеси (ГГС-9). Больная в помещении гамма-аппарата укладывается и центрируется для сеанса лучевой терапии. После этого (без включения гамма-аппарата) она в течение 3 мин дышит гипоксической газовой смесью. Последнее необходимо для снижения уровня кислорода в тканях организма до 9%. После этого включается гамма-аппарат, и вдыхание ГГС продолжается в течение всего сеанса облучения. После выключения гамма-аппарата отключается и подача больной ГГС. Наблюдение за pO_2 в подкожном жировом слое показали, что после прекращения вдыхания ГГС-9 уровень pO_2 в максимально короткие сроки приходит к исходной норме.

Противопоказаниями к применению гипоксирадииотерапии с использованием ГГС-9 являются:

1. Наличие черепно-мозговой травмы и расстройств мозгового кровообращения в анамнезе.
2. Гипертоническая болезнь III стадии и другие сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации.
3. Раковая кахексия.
4. Дыхательная недостаточность со снижением резервов дыхания I степени.
5. Анемия различного генеза с содержанием гемоглобина ниже 8 г%.
6. Печеночно-почечная недостаточность.

Лучевые реакции при предоперационной гипоксирадииотерапии однократными дозами 10—13 Гр имели свои особенности. У 50% больных они развиваются на следующий день после облучения, у другой половины больных — через 6—8 ч после облучения. Это обстоятельство нужно иметь в виду, так как больные оперировались на следующий день после облучения. Наблюдения за сроками возникновения лучевых реакций убедили нас в том, что после однократного облучения нецелесообразно назначать операцию в более ранние (через 1—2 ч) сроки. При операции через 24 ч после облучения лучевые реакции, имевшие нерезко выраженный характер, заканчивались к моменту операции у подавляющего большинства больных. При более ранних сроках операции лучевые реакции отмечались бы в послеоперационном периоде.

Наблюдаемые нами лучевые реакции при предоперационной гипоксирадииотерапии однократными высокими дозами 10—13 Гр по сравнению с описанными в литературе значительно уменьшались. Так, А. С. Павлов и соавт. (1983) отмечали, что после однократного облучения дозой 13 Гр у 60 из 72 женщин (83,3%) отмечались распирающие боли в молочной железе, у 12 — гиперемия кожи, у 2 — лучевой неврит, купировавшийся через 1,5 мес. В наших наблюдениях боли в молочной железе и легкая гиперемия наблюдались только у 4,7% больных.

Мы сравнили лучевые реакции у наблюдаемых нами больных при интенсивном предоперационном облучении разовой очаговой дозой 5 Гр и суммарной 20 Гр (ВДФ 52) и однократным облучением на фоне гипоксии в дозе 13 (ВДФ 76) и 10 Гр (ВДФ 48).

Лучевые реакции при интенсивном предоперационном облучении РОД 5 Гр и СОД 20 Гр заключались в следующем: отек и гиперемия кожи молочной железы наблюдалась у 4% больных, гиперемия кожи у 26% больных.

Подведение однократной дозы в условиях гипоксии мы начали с 13 Гр, однако уже ближайшие наблюдения показали, что эта доза является чрезмерной даже в условиях гипоксирадииотерапии. Из 16 больных у 5 (31,3%) наблюдались лучевые реакции, в том числе у 1 больной многократная рвота, у 2 — кратковременная тошнота, гиперемия кожи и отечность молочной железы, у 2 — отечность молочной железы без гиперемии кожи. Однократная доза 13 Гр биологически эквивалентна 40 изоГр, подведение ее за один прием даже в условиях гипоксии превышает толерантность тканей организма. Вследствие этого мы прекратили подведение однократной дозы 13 Гр, уменьшив ее до 10 Гр. Эта доза более сопоставима с дозами, подведенными при интенсивном предоперационном облучении РОД 5 Гр и СОД 20 Гр. В частности, однократная доза 10 Гр биологически эквивалентна 28 изоГр.

Наблюдения показали, что лучевые реакции значительно уменьшились при подведении однократной дозы 10 Гр. Так, из 27 больных они отмечались только у 4 (14,8%), т.е. на 16,5% реже, чем при подведении 13 Гр. Но основные преимущества этой дозы заключаются в уменьшении не только числа, но и интенсивности лучевых реакций. Не было явлений общей лучевой реакции в виде тошноты и рвоты, местная лучевая реакция у 14,8% больных заключалась лишь в небольшом отеке молочной железы.

Известно, что иммунная система достаточно чувствительна к любому методу специфического лечения. Целью нашего исследования явилось изучение влияния предоперационной гипоксирадитерапии на состояние иммунологических показателей больных РМЖ. При анализе иммунологических показателей после проведенного лечения не было выявлено существенных изменений в уровне иммунного ответа. Например, количество зрелых Т-лимфоцитов и их субпопуляций СД-4 и СД-8 существенно не изменялось, однако отмечена тенденция к снижению Т-хелперов. Количество клеток, несущих общелейкоцитарные антигены, также в основном не меняется, имеется лишь тенденция к снижению клеток, экспрессирующих СД-18. Наблюдается также тенденция снижения количества клеток, экспрессирующих рецепторы к интерлейкину-2. Кроме того, отмечена тенденция к увеличению количества В-клеток (по маркеру СД-22), а также количества НК-клеток (СД-116). Немаловажно увеличение количества лимфоцитов, несущих маркер СД-45 КА. Представляет интерес и динамика уровней иммуноглобулинов: повышаются показатели количества IgM, свидетельствующие о повышении активности плазматических клеток. Показатели количества IgA и IgG практически не изменяются. Это дает право считать, что примененный нами метод гипоксии способствовал сохранению показателей иммунологической реактивности на исходном уровне, снизив иммунодепрессивное действие облучения.

По завершении облучения в сроки от 1 до 24 ч все больные были подвергнуты оперативному вмешательству. Из них радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц была выполнена у 64 (68,8%), радикальная мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы — у 29 (31,2%) больных.

При изучении показателей продолжительности операции и величины кровопотери установлено, что предложенная нами методика предоперационного однократного облучения на фоне дыхания ГГС-9, не влияет на техническое выполнение операции.

Основными критериями оценки непосредственных результатов комбинированного лечения является частота развития послеоперационных осложнений и летальности.

Из 93 больных РМЖ послеоперационные осложнения наблюдались у 28 (30,1%) женщин, причем их процент после различных методов предоперационного облучения колебался в весьма небольших пределах. Лимфорея в 1-й группе была отмечена у 11,8%, во 2-й группе — у 12,9% женщин, гнойные осложнения составили 3,2 и 2,2% соответственно.

В оценке эффективности лечения злокачественных новообразований особенно важное значение имеет учет морфологических данных. В нашем исследовании патоморфологическому изучению подверглись 93 операционных препарата. Лучевой патоморфоз изучался как в опухолях, так и в окружающих ее здоровых тканях молочной железы, в регионарных лимфатических узлах. Основной задачей было не только установление степени лучевых повреждений, но и выяснение важнейшего для гипоксирадитерапии вопроса о преимущественной «защите» при гипоксии здоровых тканей и отсутствии «защиты» опухоли.

При патоморфологическом исследовании довольно часто наблюдался умеренный лучевой патоморфоз в опухоли, он отмечен в 14% случаях у больных 1-й группы и 21,9% — у больных 2-й группы.

Наиболее часто в наших наблюдениях у больных отмечался слабовыраженный постлучевой патоморфоз, в 1-й группе у 36%, во 2-й у 51,1% больных. Изменения в здоровых тканях молочной железы у больных после гипоксирадитерапии были незначительны.

При изучении лучевого патоморфоза следует иметь в виду, что не всегда с достаточной определенностью можно высказаться о природе тех или иных изменений. Причина этого обстоятельства заключается в коротком (1 день) курсе предоперационного облучения и немедленном проведении (через 24 ч) операции, когда постлучевые изменения не успевают развиваться.

Нами прослежены отдаленные результаты лечения в зависимости от метода лечения. Наиболее благоприятными они оказались в группе больных, которым проведена предоперационная гипоксирадитерапия (18-месячная выживаемость составила 78%). Несколько хуже оказалась 18-месячная выживаемость в 1-й группе больных (74%), которым лучевое лечение в предоперационном периоде проводилось в режиме «традиционного» фракционирования. Разница статистически недостоверна ($p>0,05$).

Роль различных методик лучевого лечения мы оценивали также по частоте появления рецидивов и отдаленных метастазов. В 1-й группе больных число рецидивов составило 4,3%, во 2-й группе рецидивов не отмечено.

Радикальная мастэктомия сама по себе часто сопровождается различного рода осложнениями, которые развиваются не сразу, а в более поздние сроки. Это прежде всего отек верхней конечности, тугоподвижность плечевого сустава, бронхоплексит, фиброз мягких тканей в зоне операции и облучения. Несомненно, что лучевая терапия увеличивает число таких осложнений. Но наиболее щадящим вариантом ее применения является предоперационная гипоксирадитерапия, о чем свидетельствуют наши наблюдения. Частота поздних осложнений у больных РМЖ во 2-й группе оказалась в 2 раза меньше (4,3%) чем в 1-й группе.

Таким образом, на основании анализа частоты развития общих и местных лучевых реакций, количества послеоперационных осложнений, отдаленных результатов лечения, частоты появления местных рецидивов и метастазов, поздних осложнений лечения больных можно сделать вывод, что предложенная нами методика предоперационной гипоксирадитерапии однократной дозой 10 Гр в программах комбинированного лечения РМЖ имеет преимущества перед другими методиками и может быть рекомендована к применению в широкой клинической практике.

Выводы. Нами проанализирован характер и степень выраженности лучевых реакций и осложнений предоперационной гипоксирадитерапии однократными высокими дозами 10—134 Гр у 43 больных операбельными формами РМЖ, их влияние на ход оперативного вмешательства, течение послеоперационного периода, а также влияние на отдаленные результаты лечения. Полученные результаты сравнивали с методикой интенсивного предоперационного облучения разовой очаговой дозой (РОД—5 Гр) и суммарной очаговой дозой (СОД—2 Гр), примененной 50 больным. Показано, что у больных получавших однократное предоперационное облучение высокими дозами на фоне гипоксии не обнаружено увеличения частоты лучевых реакций и осложнений, а также числа интра- и послеоперационных ос-

ложнений. Более выраженный лучевой патоморфоз отмечен у больных с однократным облучением (73 и 50% соответственно). При динамическом 2-летнем наблюдении отмечено, что при предоперационном облучении однократными высокими дозами на фоне гипоксии рецидивы отсутствовали (при предоперационном крупнофракционном облучении рецидивы выявлены в 4,3% случаев); отдаленные метастазы выявлены в 9,7% случаев (19,4% в контрольной группе). Методика предоперационной гипоксирадитерапии однократными высокими дозами может быть рекомендована в комбинированном лечении РМЖ.

Поступила 16.08.93

© Коллектив авторов, 1994
УДК 618.19-006.6-089.844

*С. Н. Блохин, К. П. Лактионов, С. М. Портной,
Н. Г. Кормощ, И. В. Коптяева*

К ВОПРОСУ О ПЕРВИЧНОЙ ПЛАСТИКЕ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СОБСТВЕННЫМИ ТКАНЯМИ

НИИ клинической онкологии

Потеря молочной железы после радикального лечения по поводу рака воспринимается не только как физический недостаток, но и является для женщин серьезной психической травмой, которая оказывает решающее воздействие на ее поведение в быту и обществе.

По данным психологического анализа [3], у 90% наблюдаемых больных отмечались чувство неполноценности, у 75% — страх смерти, депрессия, отчаяние. Исчезновение полового влечения выявлено у 30% больных. У 22% после мастэктомии произошел межличностный конфликт с последующим распадом семьи.

В настоящее время реабилитация больных РМЖ стала серьезной медико-социальной проблемой. Как показывают анализ [3] и изучение социально-психологического статуса, 30% этих женщин не могут смириться

с потерей молочной железы. Медикаментозная терапия и применение наружного протезирования не устраняет депрессивного состояния у этой категории больных, выключая их из активной социально-трудовой деятельности.

Стремление одновременно с производством радикального онкологического вмешательства при РМЖ добиться восстановления формы органа является перспективным направлением модификации онкологических операций [1, 2]. В качестве пластического компонента таких операций наиболее привлекательно использование поперечного ректоабдоминального лоскута, позволяющего создать имитацию органа соответствующего объема без использования аллотрансплантата [4].

Поступая в клинику и общаясь с пациентами, которым выполнена радикальная мастэктомия, больная получает максимальную информацию о косметических неудобствах, связанных с этой операцией. В этот период у женщины определяется ее отношение к потере молочной железы. На этом этапе мы предлагаем выполнение пластической операции одновременно с радикальной мастэктомией. Отношение женщин к пластической операции различно и зависит от многих факторов, описание которых занимает специальный раздел психологии.

Мы предложили первичную пластику 22 больным, 3 отказались, 19 согласились на операцию (табл. 1). Говоря о психологическом статусе этих женщин после операции, мы отмечаем, что ни одна из женщин не сожалела о выполнении операции. У этих больных практически не появляется психических нарушений, которые есть у женщин перенесших радикальную мастэктомию.

Теперь мы хотим остановиться на методических подходах к выполнению этих операций. Техника выполнения молочной железы зависит от объема хирургического вмешательства, а также от предоперационного и послеоперационного (химиолучевого) лечения. При небольших опухолях (Т1—2), локализующихся в нижних квадрантах, мы выполняем радикальную резекцию молочной железы. Иногда из отдельного разреза выполняется подмышечная лимфаденэктомия и редукционная пластика обеих молочных желез.

В послеоперационном периоде проводится лучевая терапия на область молочной железы, при необходимости полихимиотерапия. При небольших объемах молочных желез, когда редукционная пластика затрудни-

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от стадии процесса и вида операции

Вид операции	Стадии					Итого
	T1N0M0	T2N1M0	T1N2M0	T3N2M0	T4N1M0	
Радикальная резекция в редукционном варианте	1	3	—	—	—	4
Радикальная резекция с пластикой ректоабдоминальным лоскутом	—	5	—	—	—	5
Подкожная мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией и пластикой ректоабдоминальным лоскутом на одной мышце	—	—	1	—	—	1
Радикальная мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы и пластикой ректоабдоминальным лоскутом на двух мышцах	—	4	—	4	1	9
Всего...	1	12	1	4	1	19