

УДК 615-032.7:611.69-089-006.6

**ВОЗМОЖНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
НА АУТОСРЕДАХ ОРГАНИЗМА В КОМПЛЕКСНОМ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕМ
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ $T_{1-2}N_{0-1}M_0$**

© 2011 г. *Н.В. Солдаткина, А.В. Дашков, Ю.А. Геворкян, В.В. Иванова, Л.В. Семченкова*

*Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
14-я линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037,
rnioi@list.ru*

*Rostov Research Oncological Institute,
14 th Line, 63, Rostov-on-Don, 344037,
rnioi@list.ru*

Проанализированы данные о 187 больных раком молочной железы $T_{1-2}N_{0-1}M_0$. 90 больным проведено органосохраняющее лечение с интраоперационной внутривенной аутогемохимиотерапией и внутритканевой аутоплазмохимиотерапией (1-я группа). 97 больным проведено органосохраняющее лечение без интраоперационной химиотерапии (2-я группа). Применение интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма в органосохраняющем лечении рака молочной железы привело к увеличению 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости до $95,38 \pm 2,3$ и $91,83 \pm 2,9$ % по сравнению с органосохраняющим лечением без химиотерапии на аутосредах – $85,72 \pm 3,7$ и $82,84 \pm 3,8$ % соответственно ($p < 0,05$).

Ключевые слова: рак молочной железы $T_{1-2}N_{0-1}M_0$, органосохраняющее лечение, химиотерапия на аутосредах организма.

187 patients with breast cancer $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ have been studied. 90 patients received organ-saving treatment with intraoperative intravenous autochemotherapy and intratissue autoplasmochemotherapy (1 group). 97 patients received organ-saving treatment without intraoperative chemotherapy (2 group). Intraoperative chemotherapy on body autotomia in organ-saving treatment of breast cancer resulted in increase of 3- and 5-year survival in free period up to $95,38 \pm 2,3$ and $91,83 \pm 2,9$ %, correspondingly, in comparison with organ-saving treatment without chemotherapy on autotomia – $85,72 \pm 3,7$ and $82,84 \pm 3,8$ % correspondingly ($p < 0.05$).

Keywords: breast cancer, $T_{1-2}N_{0-1}M_0$, organ-saving treatment, chemotherapy on body autotomia.

В связи с неуклонным ростом заболеваемости раком молочной железы и смертности от этой патологии проблема лечения продолжает оставаться актуальной. В настоящее время приоритет в лечении рака молочной железы $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ отдается органосохраняющим операциям [1, 2]. Применение лучевой терапии в этих случаях является обязательным и снижает частоту рецидивов опухоли [3]. Роль и место химиотерапии в органосохраняющем лечении рака молочной железы еще продолжает обсуждаться [4]. 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 [5].

Цель работы – исследовать интраоперационное использование химиотерапии на аутосредах организма, предложенной акад. РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко (внутривенной и в ложе удаленной опухоли), что позволит снизить частоту местных рецидивов и отдаленных метастазов и тем самым улучшить результаты органосохраняющего лечения ранних стадий рака молочной железы.

Проанализированы данные о 187 больных раком молочной железы $T_{1-2}N_{0-1}M_0$, которым проведено органосохраняющее лечение в отделении общей онкологии ФГУ «РНИОИ Минздравсоцразвития России» в 1999 – 2005 гг. Больные были разделены на 2 группы.

Первая группа – 90 больных, которым было проведено органосохраняющее лечение с интраоперационной химиотерапией на аутосредах организма. 12 (13,3 %) больных в возрасте 31–40 лет; 27 (30 %) – 41–50 лет; 29 (32,2 %) – 51–60 лет; 13 (14,5 %) – 61–70 лет; 9 (10 %) больным был 71 год и больше. Морфологически у 68 % больных был установлен инфильтративный протоковый рак, у 12 % – дольковый рак, у 20 % – прочие формы рака молочной железы (папиллярный, тубулярный, аденокистозный, медулярный, Педжета). Распределение по стадиям было следующее: $T_1N_0M_0$ – 16 больных, $T_1N_1M_0$ – 18, $T_2N_0M_0$ – 40, $T_2N_1M_0$ – 16 больных. У больных этой группы до операции производили забор 200 мл крови. Из крови методом центрифугирования выделяли плазму. В плазму вводили 500 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 радикальной резекции молочной железы с диссекцией подмышечных лимфатических узлов всех трех этапов лимфогенного метастазирования) больным внутривенно капельно начинали вводить аутокровь с доксорубином. После удаления опухоли молочной железы ткани, окружающие опухоль, инфильтрировали аутоплазмой с 5-фторурацилом и циклофосфаном. В послеоперацион-

ном 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 – 97 больных, которым была выполнена органосохраняющая операция на молочной железе в объеме радикальной резекции молочной железы с диссекцией подмышечных лимфатических узлов всех трех этапов лимфогенного метастазирования без интраоперационной химиотерапии. 1 (1,1 %) больная находилась в возрасте до 30 лет; 11 (11,3 %) – 31–40 лет; 27 (27,8 %) – 41–50 лет; 28 (29 %) – 51–60 лет; 20 (20,6 %) – 61–70 лет; 10 (10,3 %) больным был 71 год и больше. Морфологически у 80 % больных был установлен инфильтративный протоковый рак, у 10 % – дольковый рак и у 10 % – прочие формы рака молочной железы (протоково-дольковый, папиллярный, тубулярный, медулярный, слизистый, Педжета). Распределение по стадиям было следующее: $T_1N_0M_0$ – 14 больных, $T_1N_1M_0$ – 19, $T_2N_0M_0$ – 39, $T_2N_1M_0$ – 25 больных. Больным этой группы была выполнена органосохраняющая операция в объеме расширенной радикальной резекции молочной железы с диссекцией подмышечных лимфатических узлов 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 обеих групп получили 3–6 курсов адъювантной полихимиотерапии по CMFAV-схеме.

Результаты исследования показали, что применение химиотерапии на аутосредах организма во время органосохраняющей операции на молочной железе не ухудшило непосредственные результаты оперативного лечения, так лимфорея наблюдалась у $10,0 \pm 3,4$ % больных после органосохраняющих операций с применением интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма и у $13,3 \pm 3,7$ % больных после органосохраняющих операций без интраоперационной химиотерапии. Общее число ранних послеоперационных осложнений в группах больных после органосохраняющего лечения с интраоперационной химиотерапией на аутосредах ($0,8 \pm 0,4$ %) и без нее ($2,7 \pm 1,0$ %) достоверно не отличалось. Общее число поздних послеоперационных осложнений во всех группах больных одинаково. После органосохраняющих операций на молочной железе поздние послеоперационные осложнения представлены в основном отеком оставшейся после резекции молочной железы ($12,2 \pm 3,4$ % при применении интраоперационной химиотерапии на аутосредах и $14,6 \pm 3,5$ % без нее).

Применение химиотерапии на аутосредах организма во время органосохраняющей операции на мо-

лочной железе не привело к снижению уровня лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, к развитию побочных токсических реакций и осложнений, т.е. не сопровождалось явлениями гематологической и негематологической токсичности.

Подтверждением благоприятного влияния применения интраоперационной химиотерапии на аутосредах в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы на течение послеоперационного периода явились результаты исследования по шкале общего клинического счета, показавшие прогрессивное снижение суммы баллов с 10 до 1 в течение 5–7 сут в отличие от хирургического лечения без химиотерапии – более медленное восстановление на 14 сут.

Интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма в органосохраняющем лечении рака молочной железы не увеличила частоту послеоперационных осложнений, не вызвала побочные реакции и осложнения. Применение интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма оказало некоторое положительное воздействие на течение послеоперационного периода, что, вероятно, связано с интраоперационным введением аутосред организма в ткани и сосудистое русло.

Как показали результаты лечения, частота прогрессирования заболевания после органосохраняющего лечения без интраоперационной химиотерапии составила 12,4 %. После органосохраняющего лечения с химиотерапией на аутосредах организма частота прогрессирования заболевания оказалась достоверно ниже – 5,5 % рецидивов и метастазов.

Частота местных рецидивов после органосохраняющего лечения без химиотерапии на аутосредах составила 8,7 %, после органосохраняющего лечения с химиотерапией на аутосредах – 3,3 %. Частота отдаленных метастазов рака молочной железы выше после органосохраняющего лечения без интраоперационной химиотерапии (4,1 %) по сравнению с органосохраняющим лечением с интраоперационной химиотерапией на аутосредах организма (2,2 %) ($p < 0,05$). Следовательно, интраоперационное внутритканевое и внутривенное введение химиопрепаратов на аутосредах организма снижает частоту как местных рецидивов, так и отдаленных метастазов рака молочной железы.

3-летняя безрецидивная выживаемость после органосохраняющего лечения без химиотерапии на аутосредах составила $85,72 \pm 3,7$ %, 5-летняя – $82,84 \pm 3,8$ %. Достоверно лучшие показатели безрецидивной выживаемости в группах больных, получивших органосохраняющее лечение с химиотерапией на аутосредах организма ($p < 0,05$). После применения интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма 3-летняя безрецидивная выживаемость – $95,38 \pm 2,3$ %, 5-летняя – $91,83 \pm 2,9$ %.

Общая выживаемость больных раком молочной железы после различных видов лечения отличается не столь значительно как безрецидивная. Так, 3- и 5-летняя общая выживаемость после органосохраняющего лечения без химиотерапии на аутосредах составила $94,8 \pm 2,2$ и $93,7 \pm 2,4$ %; после применения интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма в органосохраняющем лечении рака молочной железы – 100,0 и $97,8 \pm 1,5$ % соответственно.

Таким образом, дополнение органосохраняющей операции на молочной железе интраоперационной химиотерапией на аутосредах организма позволяет достоверно снизить частоту рецидивов и метастазов рака, улучшить показатели безрецидивной выживаемости больных, что дает основание рекомендовать данный метод химиотерапии к применению в органосохраняющем лечении рака молочной железы.

Выводы

Применение интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма в органосохраняющем лечении рака молочной железы $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ привело к увеличению 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости до $95,38 \pm 2,3$ и $91,83 \pm 2,9$ % по сравнению с органосохраняющим лечением без химиотерапии на аутосредах – $85,72 \pm 3,7$ и $82,84 \pm 3,8$ % соответственно ($p < 0,05$).

Разработанные методы интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма в органосохраняющем лечении рака молочной железы продемонстрировали хорошую переносимость больными, отсутствие развития осложнений.

Литература

1. Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Высокие технологии в диагностике и лечении рака молочной железы // Материалы рос. науч.-практ. конф. 15–16 ноября 2007 г. М., 2007. С. 50–51.
2. Nicholson R.M., Leinster S., Sasson E.M. A comparison of the cosmetic and psychological outcome of breast reconstruction, breast conserving surgery and mastectomy without reconstruction // Breast. 2007. Vol. 16. P. 396–410.
3. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial / S.M. Bentzen [et al.] // Lancet. 2008. Vol. 371. P. 1098–1107.
4. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer / L. Gianni [et al.] // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. P. 2474–2481.
5. Огнерубов Н.А. Неоадьювантная терапия местнораспространенного рака молочной железы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992. 46 с.