

*Р.К. Тащев  
Н.В. Миненко  
И.В. Абраменко*

*Киевская медицинская академия  
последипломного образования  
им. П.Л. Шупика МЗ Украины,  
Киев*

*Житомирский ООД  
МЗ Украины, Житомир*

*Институт экспериментальной  
патологии, онкологии и  
радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого  
НАН Украины, Киев, Украина*

**Ключевые слова:** рак молочной  
железы, органосохраняющее  
лечение, криохирургия.

## ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I–II СТАДИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КРИОВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОПУХОЛЬ

**Резюме.** Разработан способ органосохраняющего лечения больных раком молочной железы I–II стадии, основанный на дополнении базового этапного лечения пред- и интраоперационным криовоздействием на опухоль, что способствовало улучшению 3-летней безрецидивной (до 94,6–100%) и общей (до 97,3–100%) выживаемости по сравнению с больными контрольной группы (соответственно, 78,8–90,3 и 81,9–93,5%). Проанализированы возможные механизмы такого влияния криовоздействия.

### ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы повышения эффективности лечения больных раком молочной железы (РМЖ) не вызывает сомнения, что связано с высоким показателем заболеваемости РМЖ среди женского населения Украины. За последние 10 лет она повысилась почти в 2 раза, достигнув 54,29 случая на 100 тыс. женского населения в 1998 г. [6, 8] и 57,4 — в 1999 г. [7], опередив рак легкого и рак желудка. Продолжительность жизни женщины, заболевшей РМЖ, в среднем уменьшается на 17–18 лет, что составляет 53% от всех потерь в женской популяции нашей страны [2]. В последнее десятилетие стандартом хирургических вмешательств при РМЖ I–II стадии не всегда оправданно считали органосохраняющие операции (ОСО). Несмотря на то что в международных и отечественных исследованиях разных схем комплексного и комбинированного лечения больных РМЖ ранних стадий установлена эффективность ОСО, частота местных рецидивов (4,9–21%) [9–12] и отдаленных метастазов (6,2–13,24%) остается достаточно высокой [3, 4]. В связи с этим актуальным направлением является усовершенствование как традиционных, так и дополнительных методов лечения, которые влияют на опухолевый процесс и организм в целом.

Во многих отраслях онкологии с успехом применяют криохирургический метод, преимуществами которого являются возможность контролируемого локального криовоздействия без развития серьезных осложнений и при минимальных противопоказаниях, стимуляция противоопухолевого местного и общего иммунитета, повышение абластики хирургических вмешательств, что снижает риск развития рецидивов и метастазов опухоли [1]. К сожалению, до настоящего времени не разработаны научно обоснованные подходы, не определены эффективность и

оптимальные схемы использования этого метода для лечения больных РМЖ I–II стадии.

Задачи данного исследования — определение возможности применения криовоздействия в органосохраняющем лечении больных РМЖ I–II стадии, оценка его эффективности, разработка оптимальных схем использования.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе кафедры онкологии Киевской медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины и Житомирского об- лонкодиспансера разработан и внедрен в практику метод пред- и интраоперационного криовоздействия (КВ) на опухоль при ОСО по поводу РМЖ I–II стадии. Лечение было основано на принципах формирования индивидуальных планов этапного лечения с учетом основных патогенетических форм заболевания [5]. При надпочечниковой форме РМЖ после оперативного лечения проводили курс адьювантной полихимиотерапии (АПХТ) по схеме CMF, лучевую терапию (ЛТ) на молочную железу и зоны регионарного метастазирования на фоне введения преднизолона (15–30 мг/сут). Гормонотерапия (ГТ) включала введение андрогенотерапии (АТ) на протяжении 1 года, введение преднизолона (5 мг/сут). Повторные курсы АПХТ проводили через 6, 9, 12, 18 мес после операции. При яичниковой форме РМЖ лечение начинали с неоадьювантного курса ПХТ (CMF) с последующим оперативным лечением. На 7–10-е сутки после операции проводили АПХТ (CMF) с последующей стандартной ЛТ. При наличии кист яичников выполняли овариэктомию с дальнейшей АТ на протяжении 6 мес. При отсутствии кист или отказе больной от овариэктомии проводили АТ до прекращения менструального цикла на протяжении 1 года. При тиреоидной форме РМЖ лечение начинали с операции с по-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

следующей АПХТ (СМФ) на 7–10-е сутки после ее выполнения. После окончания ПХТ проводили стандартную ЛТ. При гиперфункции щитовидной железы во время ПХТ и ЛТ назначали тиреоидин (0,05 мг/сут), преднизолон (15 мг/сут), при гипофункции или эутиреозе — тиреоидин (0,1 мг 2–3 раза в сутки), преднизолон (20–30 мг/сут), андрогены. При яичниковой и тиреоидной формах РМЖ АПХТ повторно проводили через 3, 6, 9, 12, 18 мес после операции. При инволютивной форме РМЖ после оперативного лечения назначали стандартную ЛТ. Послеоперационная ГТ зависела от типа кольпоцитогаммы и степени злокачественности РМЖ. АПХТ проводили при сохраненной функции яичников или гиперэстрогенизации через 6, 9, 12 мес после операции.

В исследовании участвовала 131 больная РМЖ: I стадии — 61, II стадии — 70. Возраст больных колебался в пределах от 26 до 85 лет, средний возраст составил 55,5 года. В основную группу включили 67 пациенток, в контрольную — 64. Больным основной группы проводили пред- и интраоперационное КВ на опухоль в сочетании с ОСО и патогенетическим лечением (ПЛ), контрольной — ОСО с последующим ПЛ (табл. 1). В обе группы были включены пациентки с размером молочной железы 4 и больше.

Таблица 1  
Распределение больных в зависимости от схемы лечения и стадии заболевания

Стадия заболевания	Схема лечения (группа)	Количество больных	
		Абс. число	%
I (Т1N0M0)	КВ + ОСО + ПЛ (основная)	30	22,9
	ОСО + ПЛ (контрольная)	31	23,8
II (Т1N1M0, Т2N0-1M0, Т3N0M0)	КВ + ОСО + ПЛ (основная)	37	28,2
	ОСО + ПЛ (контрольная)	33	25,1

Объем операции — квадрантэктомия с лимфаденэктомией, при больших размерах молочных желез — секторальная резекция. ОСО проводили независимо от локализации первичного очага. Для КВ использовали криодеструктор со сменными плоскими криоаппликаторами различного диаметра (от 3,7 до 7 см). В качестве хладагента использовался жидкий азот (–196 °С). КВ проводили контактным методом дважды с экспозицией 15–20 мин и оттаиванием между ними в течение 30–40 мин. За 30 мин до 1-го замораживания больной выполняли премедикацию одним из наркотических анальгетиков. Размер ледяного шара в 2–2,5 раза превышал диаметр опухоли, а глубина замороженной ткани составляла 7–8 см. Сразу же после повторного КВ опухоль в замороженном состоянии удаляли в пределах здоровых тканей (в объеме ОСО). Температуру измеряли одновременно на периферии и в центре опухоли с помощью медно-константановых термопар, вмонтированных в медицинские иглы. Колебания температуры в центре опухоли — от –170 °С до –185 °С, на периферии — от –150 °С до –165 °С. Скорость замораживания в центре опухоли составляла 15 °С в мин.

Оценка результатов комбинированного и комплексного органосохраняющего лечения больных РМЖ I–II стадии по разработанной схеме базиро-

валась на сравнении частоты послеоперационных осложнений, показателей 3-летней безрецидивной и общей выживаемости, лечебного патоморфоза опухоли, результатов иммунологического обследования больных. Больные обеих групп находились на диспансерном учете, их регулярно обследовали.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что метод пред- и интраоперационного КВ при лечении больных РМЖ I–II стадии не имеет противопоказаний, малотравматичен, легко переносится больными, уменьшает кровопотерю во время операции в 1,7–2,2 раза (до 90–120 мл) и не осложняет ход оперативного вмешательства.

Наиболее часто встречающимся осложнением ОСО было нагноение операционной раны: в контрольной группе — у 12 (18,7%), в основной — у 6 (8,95%) больных. Расхождение швов операционной раны у больных контрольной группы наблюдалось в 6 (9,3%), основной — в 2 (2,2%) случаях. Частота сепсиса у пациенток контрольной группы составила 12,5%, основной — 7,5% (8 и 5 случаев соответственно). Лимфедемы у больных контрольной группы отмечали в 6,2, основной — в 4,5% случаев (соответственно у 4 и у 3 больных). Нарушение подвижности в плечевом суставе наблюдали у 5 (7,8%) больных контрольной и у 2 (2,9%) — основной. Нарушений чувствительности в верхней конечности на стороне выполнения операции у больных основной группы не было, контрольной — были у 3 (4,6%) больных. Болевой синдром в верхней конечности на стороне операции был отмечен у 4 (6,2%) больных контрольной группы и лишь у 1 (1,5%) — основной.

Согласно оценке результатов 3-летней безрецидивной и общей выживаемости установлено, что использование КВ повышало оба показателя выживаемости (при РМЖ I стадии на 9,7 и 6,5%, II стадии — на 15,8 и 15,4% соответственно) (табл. 2). Повышение безрецидивной выживаемости больных основной группы (РМЖ II стадии) было более существенным.

Для объяснения механизмов действия КВ был проведен ряд исследований. При оценке патоморфоза опухолей у больных основной группы по сравнению с контрольной отмечено: большое количество нежизнеспособных раковых клеток (что определяли по наличию апоптических телец, фигур

Таблица 2  
Показатели 3-летней безрецидивной и общей выживаемости

Стадия заболевания	Схема лечения (группа)	Количество больных	3-летняя выживаемость <sup>1</sup> , %
I (Т1N0M0)	КВ + ОСО + ПЛ (основная)	30	100
	ОСО + ПЛ (контрольная)	31	100 90,3 93,5
II (Т1N1M0, Т2N0-1M0, Т3N0M0)	КВ + ОСО + ПЛ (основная)	37	94,6* 97,3*
	ОСО + ПЛ (контрольная)	33	78,8 81,9

<sup>1</sup> В числителе — показатель безрецидивной, в знаменателе — общей выживаемости;

\* 0,05 < p < 0,1 в сравнении с контрольной группой.

## ВЫВОДЫ

патологических митозов, кариорексиса, кариолизиса, кариопикноза); увеличение количества очагов некроза; наличие сосудистой реакции с патологическими признаками гиперкоагуляции крови с фибриновым микрообразованием; присутствие инфильтратов, состоящих из лимфоидных клеток и гистиоцитов-макрофагов. Результаты морфометрии также свидетельствовали о несомненном влиянии КВ на опухолевую паренхиму РМЖ. У больных основной группы объемное содержание нежизнеспособной паренхимы в опухолях (за исключением спонтанных некрозов, которые выявляли среди сохранившихся раковых клеточных комплексов) в среднем составило  $73,2 \pm 8,8\%$ , контрольной группы —  $13,4 \pm 3,2\%$  ( $p < 0,05$ ), т.е. было в 5 раз меньше. В целом, указанные изменения свидетельствовали, что КВ приводит к гибели значительной части опухолевых клеток, вызывает необратимые изменения сосудистых стенок с внутрисосудистым фибринообразованием, что создает существенные препятствия для возможной диссеминации и метастазирования. Появление инфильтрации ткани опухоли лимфоцитами и макрофагами можно рассматривать как морфологическое подтверждение вероятного примирования иммунокомпетентных клеток антигенами клеток опухоли, что является основой для запуска противоопухолевого иммунного ответа.

При исследовании показателей клеточного и гуморального иммунитета (общее количество Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, содержание сывороточных иммуноглобулинов (А, М, G), фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови) было выявлено, что до лечения у больных РМЖ I стадии лишь показатель фагоцитарной активности был снижен на 15–37%; у больных РМЖ II стадии были сниженными относительное и абсолютное содержание Т-лимфоцитов ( $0,05 < p < 0,1$ ), соотношение Тх/Тс, фагоцитарная активность (на 20–45%,  $p < 0,05$ ). После лечения у больных контрольной группы независимо от стадии РМЖ наблюдали стойкую (до 3 мес включительно) тенденцию к уменьшению абсолютного и относительного количества Т- и В-лимфоцитов, снижению фагоцитарной активности. Спустя 6–12 мес у больных РМЖ I стадии все показатели возвращались к исходному (до лечения) уровню, при II стадии — оставались сниженными относительное содержание Т-лимфоцитов и фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов.

У больных основной группы абсолютное и относительное содержание лимфоцитов, В-лимфоцитов, уровень иммуноглобулинов (А, М, G) были стабильными (в пределах нормы) на протяжении 12 мес наблюдения в динамике. После лечения количество Т-лимфоцитов увеличивалось, фагоцитарная активность повышалась, достигая физиологического уровня через 6 мес. Показатели сохранялись в пределах нормы через 12 мес.

1. Разработан способ органосохраняющего лечения РМЖ I–II стадии, основанный на дополнении базового этапного лечения пред- и интраоперационным КВ на опухоль, применение которого улучшает 3-летнюю безрецидивную и общую выживаемость больных (особенно при РМЖ II стадии).

2. Включение в схему лечения КВ на опухоль препятствует диссеминации опухолевых клеток в операционной ране и возможному рецидивированию и метастазированию; нормализует показатели иммунного статуса организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абраменко ИВ, Чумак АА, Ташієв РК, Чумак СА. Нові підходи до імунотерапії пухлин. ДопАН України 2000; 6: 625–31.
2. Грубник ВВ, Степула ВВ, Соколов ВМ. Заболевания молочной железы. Одесса: АстроПринт 1999. 214 с.
3. Лєтягин ВП, Абдылдаев ДК, Богатырев ВМ и др. Оценка хирургического лечения больных папиллярным раком молочной железы. В: Онкология 2000, тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев 2000. Exp Oncol 2000; 22 (suppl): 889.
4. Мирякян М, Манвелян К, Шамяхан М и др. Органосохраняющие операции при раке молочной железы. В: Онкология 2000, тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев 2000. Exp Oncol 2000; 22 (suppl): 899.
5. Тарутінов ВІ, Доценко ІВ, Шпильова СІ. Принципи формування індивідуальних планів етапного лікування хворих на рак молочної залози з урахуванням основних патогенетичних форм захворювання. Метод рекомендації. Київ 1999. 24 с.
6. Федоренко ЗП, Гулак ЛЮ, Горюх ЕЛ та ін. Рак в Україні, 1998 Бюлетень Національного канцер-реєстру. Київ 2000. 132 с.
7. Федоренко ЗП, Гулак ЛЮ, Горюх ЕЛ та ін. Рак в Україні, 1998–2000. Бюлетень Національного канцер-реєстру. Київ 2001. 116 с.
8. Шалимов СА, Тарутінов ВІ, Литвиненко АА. Рак молочной железы. Укр хіміотерапевт журн 1999; 4: 63–70.
9. Fisher B. Five-year result of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy. New Engl J Med 1995; 12: 665–73.
10. Fisher B. Local-regional disease in women with operable breast cancer: finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 1997; 15: 2483–93.
11. Jacobson JA, Danforth DN. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. New Engl J Med 1995; 332: 907–11.
12. Morris AD, Witson JF. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. Cancer J Scien Amer 1997; 3: 6–12.

### ORGAN-SAVING TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER WITH ADDITIONAL CRYODESTRUCTION OF TUMOR

R.K. Tashiev, N.V. Minenko, I.V. Abramenko

**Summary.** A method of organ-saving surgery combined with pre- or intraoperative cryodestruction for treatment of early breast cancer has been developed. In the group of patients after combined therapy, 3-year general and relapse-free survival rates were 94,6–100 and 97,3–100% versus 78,8–90,3 (relapse-free) and 81,9–93,5% (general) in the control group. Some mechanisms of influence of cryosurgery are analyzed.

**Key Words:** breast cancer, organ-saving treatment, cryosurgery.