

ПРОФИЛАКТИКА МЕТАСТАЗОВ И РЕЦИДИВОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ II-III СТАДИИ

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика

Цель. Снижение частоты местных рецидивов и метастазов путем включения криовоздействия и криоаутовакцинации в комплексное лечение РГЖ II-III стадии.

Материалы и методы. Анализированы результаты включения криовоздействия на опухоль (39 больных) и криовоздействия с послеоперационной криоаутовакцинацией (28 больных) в комплексное лечение рака грудной железы. Контрольная группа составила 60 больных.

Результаты. Исследование опухолевых маркеров в крови больных показало, что криовоздействие приводит к снижению уровня СА 15-3 на 15-20 %. После криоаутовакцинации отмечается значительное снижение концентрации СА 15-3 с $36,81 \pm 4,81$ нг/мл до $23,37 \pm 3,93$ нг/мл ($p < 0,02$) по сравнению с $36,81 \pm 4,81$ нг/мл до $27,43 \pm 4,20$ нг/мл в контрольной группе. Снижение концентрации СА 15-3 свидетельствует о развитии специфической иммунной резистентности в результате криовоздействия особенно после криоаутовакцинации. Показано, что при рутинном комплексном лечении рецидивы и метастазы отмечаются у 39,28% больных, тогда как при оперативном вмешательстве с криовоздействием частота их появления снижается до 25%. После криовоздействия и криоаутовакцинации в послеоперационном периоде рецидивы и метастазы не отмечаются в течение 3-х лет (0 %).

Выводы. Таким образом, аутовакцинация приготовленной из подвергнутой криодеструкции собственной опухолевой ткани криоаутовакциной открывает новые возможности в комплексном лечении рака грудной железы.

Ключевые слова: рак грудной железы, метастазы, рецидивы, криодеструкция, криоаутовакцинация.

Введение. Рак грудной железы (РГЖ) среди злокачественных новообразований у женщин занимает первое место в мире по заболеваемости (29 % всех случаев) и второе по смертности (первое – в возрасте до 55 лет), уступая только раку легкого. Наиболее высокая заболеваемость РГЖ зарегистрирована в США, где приблизительно у 13,22 % (у 1-ой из 8) женщин в течение жизни диагностируется РГЖ. Самая низкая заболеваемость РГЖ регистрируется в странах Африки и Азии [1]. Удельный вес рака грудной железы среди 10-ти нозологических форм злокачественных новообразований населения Украины по заболеваемости составляет 19,5 % и занимает 1-ое место, а по смертности РГЖ составляет 20 % и занимает 2-ое место после рака трахеи, бронхов и легкого. Заболеваемость РГЖ (по грубым показателям) составляет 72,5 на 100 тыс. населения, а смертность – 32,2. Не прожили до 1 года из числа впервые заболевших в 2012 году 10,9 % [2]. Заболеваемость и смертность от РГЖ у женщин за последнее десятилетие начала возрастать во всех странах мира, что связано как с внедрением маммографического скрининга, так и с истинным увеличением

числа заболелвших. В экономически развитых странах РГЖ является наиболее частой формой онкологической патологии. Причем повышение заболеваемости отмечается начиная с 45-49 летнего возраста, т.е. в трудоспособном возрасте и снижается после 80 лет. Вероятность умереть от РГЖ в молодом возрасте значительно выше, чем от другой причины. В 40-50 лет эти различия достигают 12-40 кратных размеров, а в 60-65 лет сокращаются до 2-3,5 кратных. 70-летние больные РГЖ имеют равные шансы умереть от основного заболевания и другой причины [3].

Следует отметить, что несмотря на то, что РГЖ является визуальной локализацией, более 50 % больных поступают в стационары с распространенным процессом, что снижает возможность применения радикального лечения. В связи с вышесказанным диагностика и лечение РГЖ превращаются в важнейшую социальную и медицинскую проблему практически на всех экономически развитых странах мира.

По данным [4] около 30 % больных во время выявления первичной опухоли уже имеют клинически определяемые отдаленные метастазы, а 30-35 % имеют доклинические микрометастазы, не определяемые современными инструментальными методами. Микрометастазы менее 2 мм можно определить только при иммуногистохимическом исследовании. Метастазирование РГЖ по мнению [5], как правило начинается задолго до клинического проявления опухоли в течение первых 20-ти удвоенных. Первый клинический признак скрытого РГЖ – увеличение пораженных метастазами подмышечных лимфатических узлов без определяемой клинически опухоли в самой железе. Зачастую больных печат от лимфаденита инфекционной природы, вместо того, чтобы выполнить биопсию подмышечных лимфатических узлов для проведения гистологического и гистохимического исследования [6].

В лечении РГЖ используется практически весь арсенал основных противоопухолевых воздействий: хирургический метод, лучевая терапия, а также лекарственные средства – химиотерапевтические, гормональные. Перечисленные методы чаще всего применяются в программах комбинированного или комплексного лечения. Однако, несмотря на достигнутые в последнее время успехи в диагностике и лечении РГЖ, вероятность появления метастазов после первичного лечения высока. аиболее характерным при РГЖ является метастазирование в кости (5,2 27,6 %), легкие (6,3-31,8 %), печень (35-40%) и головной мозг (5,9-39 %) [7. 8]. Эти метастазы могут быть как бессимптомные, так и проявляться соответствующей клинической картиной [9].

По данным [8] 80-90 % рецидивов заболевания в области передней грудной стенки после радикальной мастэктомии возникают в интервале 5 лет. При этом отдаленные метастазы могут иметь место в 25-30 % случаев.

Медиана выживаемости пациентов с метастазами РГЖ не превышает 18 30 мес. [10]. Даже при I стадии опухоли после радикальной операции возникают метастазы в кости, причем в 2 раза чаще у женщин до 60 лет. Метастазы в печени также выявляются чаще у молодых женщин. Вероятность излечения при наличии метастазов в кости невелика: средний срок выживаемости – 6 мес., только 20 % - живут более 1 года. Даже при опухолях менее 1 см в диаметре в 12-37 % случаях выявляются клинически бессимптомные метастазы в подмышечных узлах.

Сроки возникновения рецидивов составляют от 1 года до 20 лет. Однако большая часть рецидивов (77 %) реализуется в первые 3 года после окончания лечения, а спустя 3 года – 23 % [11]. При I стадии РГЖ рецидивы опухоли выявляется у 0-6,6 %, при II стадии 6,7-29,6 %, при III стадии – у 2,7-45 % [11].

К неблагоприятным прогностическим факторам относятся: стадия заболевания (IIВ и выше); молодой возраст; III степень гистологической злокачественности; отсутствие в ткани опухоли рецепторов эстрогена и прогестерона; гиперэкспрессия онкогена HER-2-неу; прекращение лечения или отказ от него [12]. Выживаемость напрямую зависит как от выбора лечения, так и от стадии заболевания: 5-летняя выживаемость пациентов с IV стадией РГЖ не превышает 10 %, в то время как при II стадии 90-95 % переживают 5-летний срок после операции [13, 14].

Следует отметить, что течение метастатического РГЖ вариабельно, хотя медиана продолжительности жизни равна 2 годам. Большинство больных метастатическим РГЖ умирает от метастазов [10]. В настоящее время большое внимание уделяется поискам методов профилактики развития метастазов и рецидивов у больных РГЖ в послеоперационном периоде. Следует отметить, что применяемые в комплексном лечении РГЖ лучевая терапия, химиотерапия и гормональное лечение мощно угнетают и без того ослабленную иммунную систему этой категории больных. В этом плане включение в комплексное лечение криовоздействия, как метода не только вызывающего некроз опухолевых клеток и препятствующего их диссеминации, но и создающего эффективный противоопухолевой иммунитет с конкретной специфичностью [15, 16] представляется весьма перспективным. Нарушенная иммунореактивность организма является также показанием для включения в комплексное лечение иммунотерапии [17-20].

Цель. Снижение частоты местных рецидивов и метастазов путем включения криовоздействия и криоаутовакцинации в комплексное лечение РГЖ II-III стадии.

Материалы и методы. В работе проанализированы результаты комплексного лечения 127 больных РГЖ исключительно женского пола в возрасте от 25 до 85 лет. Больные распределены на следующие группы: 1 группа включала 39 больных, которым к стандартным схемам подключали только криовоздействие во время операции, дальнейшее лечение проводилось по обычной схеме (хирургическое, полиХТ и/или лучевая терапия). 2 группа состояла из 28 больных РГЖ, в лечение которых к стандартным схемам подключили криовоздействие во время операции, а также криоаутовакцинацию, приготовленной на основе подвергнутой криовоздействию собственной опухолевой ткани аутовакциной, в послеоперационном периоде. 3 группа (контрольная) – состояла из 60 больных РГЖ, проходивших лечение по стандартным схемам (радикальная операция, полиХТ и/или лучевая терапия). Все 3 группы больных были рандомизированы по возрасту, стадии заболевания (в основном IIA-B и IIIA-B), гистологическому типу РГЖ и по стандартным схемам противоопухолевого лечения.

Больные также были рандомизированы по патогенетической классификации по Семиглазову В.Ф. [14], по морфологическому типу опухолевого процесса (в основном аденокарциномы и протоковый рак различной степени

злокачественности), по локализации опухолевого процесса (чаще всего поражение наблюдалось в верхне-наружном квадранте – до 40 %, поражение обеих грудных желез наблюдалось только в двух случаях). Размеры опухоли варьировались от 2 см до 20 см в диаметре. Среди сопутствующих заболеваний были сахарный диабет, гипертоническая болезнь, варикозное расширение вен.

Всем больным криовоздействие на опухоль проводилось после патоморфологической верификации диагноза. Криовоздействие на опухоль проводилось под интубационным наркозом с помощью криохирургической установки «Криоэлектроника-4», а также с помощью разработанных нами и внедренных в клиническую практику плоских криоапликаторов различной формы от 3-х до 10-и см в диаметре. Форму и размер криоапликатора подбирают в зависимости от локализации опухоли, ее размеров и размеров самой молочной железы.

Криовоздействие на опухоль проводили либо с одного полюса, либо с двух полюсов одновременно, дважды со спонтанным оттаиванием. Границы замороженной ткани всегда на 2-3 см превышали края истинной опухоли. Экспозиция при первом замораживании – от 10 до 20 минут, при втором – от 10 до 15 минут. Время спонтанного оттаивания после первого замораживания – от 20 до 40 минут, площадь замораживания – от 4 до 22 см в диаметре при глубине – от 4 до 8 см. Температура замороженной ткани колебалась от -120 до -185°С [15, 16].

У больных 1 и 2 группы после криовоздействия на опухоль в основном выполнялась радикальная мастэктомия по Пейти, квадрантэктомия, ампутация молочной железы, в отдельных случаях, по показаниям, по Холстеду. У трех больных криовоздействие на опухоль проводилось при рецидивах после мастэктомии в прошлом. Дальнейшее комплексное лечение проводили по стандартным схемам включая адьювантную полихимиотерапию, лучевую и гормонотерапию. В контрольной группе после вышеуказанных хирургических операций лечение проводилось по стандартным схемам.

Внедрение метода криовоздействия на опухоли при операциях на печени и РГЖ на кафедре онкологии НМАПО имени П.Л.Шупика МОЗ Украины показало, что метод не имеет противопоказаний, малотравматичен, легко переносится больными и не осложняет ход оперативного вмешательства.

Включение в схему лечения криовоздействия на опухоль препятствовало диссеминации опухолевых клеток в операционной ране и возможному рецидивированию и метастазированию; нормализовало показатели иммунного статуса организма в динамике. Из подвергнутой глубокому замораживанию опухолевой ткани в стерильных условиях было взято кусочек (1-1,5 г) опухолевой ткани у каждой конкретной больной для изготовления аутовакцины. Аутовакцина на основе низкомолекулярных пептидов с ММ 12кДа, образующихся в результате криовоздействия в ткани опухоли, разрабатывалась в отделе эпидемиологии опухолей Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е.Кавецкого НАН Украины под руководством профессора В.А.Шляховенко [17].

Аутовакцинация проводилась в послеоперационном периоде наряду со стандартными методами лечения.

Первый курс вакцинации больные получали через 7-14 дней после операции в соответствии с показателями опухолевых маркеров. Повторный курс – через 1-3 месяца после окончания 1 курса. Консолидирующий 3 курс проводили через 6 месяцев или 1 год. Аутовакцину вводили внутривожно на внутреннюю поверхность предплечья. Каждая больная получала 3 курса вакцинации по 3 введения (1 раз в неделю) всего 9 доз. В каждой дозе эквивалент 0,5-2 млн. клеточных единиц. Результаты лечения оценивались по определению в сыворотке крови опухолевого маркера СА 15-3, поскольку этот маркер позволяет наиболее эффективно идентифицировать рецидивы и неблагоприятные отдаленные метастазы.

Результаты и их обсуждение. Результаты патоморфологических исследований, проведенных у больных 1 группы, свидетельствуют об эффективности криовоздействия: у 87 % больных выявлен полный некроз опухолевой ткани, а также субтотальная девитализация опухоли с пятикратным уменьшением жизнеспособной раковой паренхимы. У 13 % больных – блокирование внутриопухолевого кровообращения. Исследование опухолевых маркеров в крови больных показало, что криовоздействие приводит к снижению уровня СА 15-3 на 15-20 %, что свидетельствует о стимуляции противоопухолевого ответа организма при криовоздействии. Следует отметить, что несмотря на то, что включение интраоперационного криовоздействия на опухоль увеличивает продолжительность операции на 40-60 минут, когда больные находятся под интубационным наркозом, связанных с криовоздействием осложнений у больных 1-2 группы не наблюдалось.

Первый курс аутовакцинации у больных 2-ой группы вызывает заметный рост СА 15-3 (на 42-50%), что может быть обусловлено получением больной дополнительного количества антигенной опухолевой ткани. Значительное снижение СА 15-3 через 2-3 месяца после 2 курса аутовакцинации свидетельствует о развитии специфической иммунной резистентности. Концентрация СА 15-3 у больных 2-ой группы снижается с $36,81 \pm 4,81$ нг/мл до $23,37 \pm 3,93$ нг/мл ($p < 0,02$) по сравнению с $34,81 \pm 4,81$ нг/мл и $27,43 \pm 4,20$ нг/мл ($p < 0,05$) в контрольной группе.

Криодеструкция опухолевой ткани с последующей операцией и аутовакцинацией приводит к снижению развития рецидивов и метастазов. Так, после рутинных операций рецидивы и метастазы отмечаются у 39,28 % больных, при оперативном вмешательстве с криовоздействием на опухоль – у 25 % больных, при включении криовоздействия с последующей аутовакцинацией рецидивы и метастазы не отмечаются – 0 % ($p < 0,05$) в течение 3 лет.

Выводы. Патоморфологические исследования показали, что криовоздействие приводит к полному некрозу опухолевой ткани у 87% больных, а также субтотальной девитализации опухоли и блокированию внутриопухолевого кровообращения у 13% больных. Криовоздействие приводит к снижению уровня СА 15-3 на 15-20 %, что свидетельствует о стимуляции противоопухолевого ответа организма. Криовоздействие с последующей криоаутовакцинацией приводит к значительному снижению концентрации СА 15-3 с $36,8 \pm 4,81$ нг/мл до $23,37 \pm 3,93$ нг/мл ($p < 0,02$) по сравнению с $34,19 \pm 5,50$ нг/мл и $27,43 \pm 4,20$ нг/мл ($p < 0,05$) в контрольной группе. Включение криовоздействия с последующей аутовакцинацией в комплексное лечение больных РГЖ

приводит к достоверному снижению развитию метастазов и рецидивов в послеоперационном периоде: 0 % ($p < 0,05$) в течение 3-х лет по сравнению с 39,28 % - в контрольной группе. Аутовакцинация приготовленной из ткани подвергнутой криовоздействию собственной опухоли открывает новые возможности терапии злокачественных опухолей. В этом плане представляется перспективным изучение эффективности метода при лечении злокачественных опухолей и других локализаций.

Литература

1. Онкология. / Под ред. Д. Касчиато. Пер с англ.-М., Практика, 2008. -1039 с.
2. Бюллетень национального канцер-реестру України. // "Рак в Україні, 2012-2013". – Київ. -2014. -№ 15. - С. 9, 44-45.
3. Двойрин В.В. Статистика рака молочной железы в России. // Вестник ОНЦ АМН России. – Москва. – 1994. - № 1. - С. 3-11.
4. Ficher V., Osborne K., Margolese R., Bloomer W. Neoplasms of the breast // Cancer medicine. 3d edition. / Ed. byl. Holland. – Philadelphia: Febiger, 1993. - Н/ 1706-1774. Ed. by. j./.
5. Tannock J. Principles of cell proliferation: cell Kinetics // Cancer Principles and practice of oncology / Ed. by V. Devita et al. N.Y: J. Lippincott company, 1989.- P. 3-13.
6. Онкология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. -1072 с.
7. Руководство по онкологии / Брюс Э. Ченбэр, Томас Дж. Линч, Дэн Л. Лонго; пер с англ.; под общ. ред. акад. РАЕН, проф. В.А. Хайленко. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. -656 с.
8. Практическая маммология. / Под ред. М.И.Давыдова и В.П. Летягина. – М.: Практическая медицина, 2007. -272с.
9. Пустырский Л.А. Рак молочной железы: Учеб. пособие.–Мн.: Высш. шк., 1998, 95 с.
10. Рак молочной железы:: пер. с англ. / под ред. У.И. Чен, Э. Уордли; ред. серии А.Т Скарин. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009, - 205 с.
11. Довгалюк А.З. Рак молочной железы этиология, клиника, диагностика, лечение, вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации. - Санкт-Петербург, 2001. - 204 с.
12. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология: учебник/ М.И.Давыдов, Ш.Х.Ганцев.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 920 с.
13. Семиглазов В.Ф. Клинико-патогенетические формы рака молочной железы (Новые подходы к планированию лечения) // Хирургия. - 1980. - № 2. – С. 27-31.
14. Семиглазов В.В., Семиглазов В.Ф., Ермагенкова А.М. Минимальные формы рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2011. - Т. 57, № 6. - С. 702-706.
15. Тащив Р.К., Галахин К.А., Ашраф Авад Эль-Карим. Морфологическая оценка эффективности криовоздействия на рак молочной железы. // Хирургия Украины. – 2003. - № 4(8). – С. 188-191.
16. Тащив Р.К., Шляховенко В.А., Ашраф Авад Эль-Карим. Изучение криовоздействия на ткани опухоли молочной железы и формирования противоопухолевого иммунитета. // Хирургия Украины.– 2006.- № 1(17). – С. 23-26.

17. Пат. № 70240А, UA? МКП А61К35/12 Спосіб одержання проти-пухлинної аутовакцини. В.О.Шляховенко, Р.К.Ташієв, Ашраф Авад Эль-Карім та інш. заявл. 31.12.2003; опубл. 15.09.04, Бюл. № 9.

18. Ташієв Р.К., Абраменко І.В., Шляховенко В.А., Ашраф Авад Эль-Карим. Образование низкомолекулярных полипептидов как следствие крио-воздействия на ткани опухоли и возможный фактор формирования проти-воопухолевого иммунитета // Онкология. – 2003. – Т. 5, № 2. - С. 133-134.

19. Ашраф Авад Эль-Карим, Ташієв Р.К., Абраменко І.В., Шляховенко В.А.. Специфические иммунные реакции на аутовакцину из полипептидов, образующихся в результате криодействия на ткани опухоли молочной железы // Тезисы VII международной конференции молодых онкологов «Современные проблемы экспериментальной и клинической онкологии». – Киев, Украины, 2006. – С. 9.

20. Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Органосохраняющие операции при раке молочной железы // Российской онкологический журнал. - М. «Медицина», 2011. -№ 6. - С. 10-14.

Р.К.Ташієв, Д.В.М'ясоєдов, І.В.Абраменко, В.О.Шляховенко
Профілактика метастазів і рецидивів в комплексному лікуванні раку грудної залози

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Мета. Зниження частоти місцевих рецидивів і метастазів шляхом включення кровопливу і криоаутовакцинації в комплексному лікуванні РМЗ II-III стадії.

Матеріали та методи. Аналізовано результати включення кровопливу на пухлину (39 хворих) та кровопливу з післяопераційною криоаутовакцинацією (28 хворих) в комплексне лікування раку грудної залози. Контрольна група становила 60 хворих.

Результати. Дослідження пухлинних маркерів в крові хворих показало, що кровоплив веде до зниження рівня СА 15-3 з $36,81 \pm 4,81$ нг/мл до $23,37 \pm 3,93$ нг/мл ($p < 0,02$) порівняно з $36,81 \pm 4,81$ нг/мл до $27,43 \pm 4,20$ нг/мл в контрольній групі. Зниження концентрації СА 15-3 свідчить про розвиток специфічної імунної резистентності внаслідок кровопливу особливо після криоаутовакцинації. Показано, що при рутинному комплексному лікуванні рецидиви та метастази відмічаються у 39,28% хворих, тоді як при оперативному втручанні з кровопливом частота їх появи знижується до 25%. Після кровопливу та криоаутовакцинації в післяопераційному періоді рецидиви та метастази не відмічаються на протязі 3-х років (0%).

Висновки. Таким чином, аутовакцинація приготованою з власної пухлинної тканини, що піддана криодеструкції, відкриває нові можливості в комплексному лікуванні раку грудної залози.

Ключові слова: рак грудної залози, метастази, рецидиви, криодеструкція, криоаутовакцинація.

R.K.Taschiev, D.B.Myasoyedov, I.V.Abramenko. V.A.Shlyakhovenko
Prophylaxis of metastases and relapses in complex treatment of breast cancer II-III stages.

Shupik National medical Academy of Postgraduate Education

Aim. Reduction of the frequency of local recurrences and metastases by including cryo-influence and cryo-autoimmunization into complex treatment of stage I-III breast cancer.

Materials and methods. Effect of cryodestruction on a tumour (39 patients), as well as effect of cryodestruction with post-operative cryoautovaccination (28 patients) in complex treatment of breast cancer were analyzed. The control group was 60 patients.

Results. It was shown by investigation of the tumour-associated marker CA 15-3 in the blood, that cryodestruction leads to decreasing of the CA 15-3 level in 15-20 %. Considerable decreasing of the CA 15-3 concentration from $36,81 \pm 4,81$ ng/ml to $23,37 \pm 3,93$ ng/ml ($P < 0,02$) after cryoautovaccination in comparison with $36,81 \pm 4,81$ ng/ml to $27,43 \pm 4,20$ ng/ml in the control group was shown. Decreasing of CA 15-3 concentration proves that cryodestruction and especially cryoautovaccination causes a specific immune resistance. Relapses and metastases were shown to be 39,28 % in the case of routine treatment, while at operative treatment with cryodestruction the frequency of their appearance downs to 25 %. After the post-operative cryodestruction with cryoautovaccination relapses and metastases were not revealed for 3 years (0 %).

Conclusion. Thus, cryodestruction of tumour and subsequent cryoautovaccination give new possibilities in complex treatment of breast cancer.

Keywords: breast cancer, metastases, relapses, cryodestruction, cryoautovaccination.

Ведомости про авторів:

Тациев Рахман Кулиевич – д.мед.н., професор кафедри онкології НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Верховинна, 69.

Мясоедов Дмитрій Владимирович – д.мед.н., професор кафедри онкології НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Верховинна, 69, тел.: (044) 453-39-34.