

Э. С. ГАЗАРЯН, М. А. АВАКИМЯН, Ф. А. НАЗАРЯН

К ВОПРОСУ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ, УСТОЙЧИВОСТИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Хирургическое и лучевое лечение злокачественных опухолей по сей день остается основным оружием в борьбе с новообразованиями.

Хирургический метод лечения эффективен в борьбе с первичными опухолями и его видимыми метастазами и бессилен в случаях, когда речь идет о глубоколежащих, отдаленных, невидимых метастазах и тех клетках, которые циркулируют в гемо-гуморальной среде органов и тканей.

Больные с злокачественными опухолями экзистируют в основном не от воздействия первичного очага, а от метастазов в жизненно важные органы и ткани или различных осложнений (плеврит, асцит, абсцедирование и др.), или же от генерализации бластоматозного процесса. Следовательно, борьба против метастазов является одной из основных задач онкологии.

Для эффективной борьбы против метастазов необходимо сочетать хирургический и лучевой методы терапии с резорбтивно действующими агентами, т. е. противоопухолевыми химиопрепаратами из групп хлорэтиламинов, этилениминов, антагонистов фолиевой кислоты, сульфокислосоединений, противоопухолевых антибиотиков и др.

Важным фактором является включение в комплекс лечебных мероприятий гормональных препаратов, особенно при гормонозависимых опухолях: рак молочной, щитовидной, предстательной железы, яичников, матки и др. Гормональная терапия угнетает выделение эстрогенов путем непосредственного влияния на исполнительный орган, т. е. гипофиз, тормозя фолликулостимулирующую функцию яичников. Кроме того, при опухолях пролиферативные процессы, как правило, превалируют над секреторными. При этом гормональные препараты одновременно обладают и антипролиферирующими свойствами, угнетая размножение лимфоидных элементов.

Согласно законам метастазирования, опухолевые клетки распространяются еще в дооперационном периоде лимфогенно, гематогенно, смешанно, через спайки, периневрально и другими путями. Они мигрируют регионарно, ретроградно, в противоположную сторону, давая ранние, поздние, отдаленные, ближайшие, единичные или множественные

метастазы (метастазы-метастазов) в различные органы и ткани, в том числе и в кости скелета.

Многие авторы [1, 5, 6, 9, 10, 11, 16, 18] гематологическими исследованиями показали, что во время оперативного вмешательства в периферической крови значительно увеличивается число клеток злокачественных опухолей. Большинство этих клеток погибает в циркулирующей крови в результате фагоцитарной активности нейтрофилов и повышения функции ретикуло-эндотелиальной системы, а также образования антител против антигенов, выделяемых опухолевыми клетками [3]. Часть клеток, сохраняя свою жизнедеятельность, имплантируется в различных органах или тканях, проявляясь в виде метастазов или рецидивов.

Из вышеизложенного вытекает, что на опухоль необходимо воздействовать комплексным методом терапии в различных сочетаниях: хирургическим, лучевым, противоопухолевой, химио- и гормонотерапией. Кроме того, лечебные мероприятия должны быть одновременно направлены в сторону повышения иммуно-биологических сил организма путем применения адаптогенов: метацила, пентоксила, дибазола, элеутерококка, жень-шеня и др.

Через отделение консервативной терапии Армянского института рентгенологии и онкологии прошли больные с различными злокачественными опухолями (рак легкого, печени, поджелудочной железы, пищевода, желудка, кишечника, молочной железы) и системными заболеваниями (лимфосаркома, лимфогранулематоз, ретикулоз, лейкоз и др.). Среди них 285 больных были с единичными и множественными, ближайшими и отдаленными метастазами в различные органы и ткани, а также больные с рецидивами после произведенных радикальных мастэктомий по поводу рака молочной железы. 22 больных были с опухолями средостения (лимфосаркома, медиастинальная форма лимфогранулематоза, рак легкого с метастазами в медиастинальные лимфатические узлы, тимомы) и 24—с метастазами семиномы в забрюшинные лимфатические узлы.

Диагноз у всех больных был подтвержден гистологическими исследованиями оперативного, биопсийного и цитологически-пункционного материала, а также и рентгенологически (скопия, графия, бронхография, бронхоскопия, скеннирование).

Первая группа больных [80] с метастазами рака молочной железы в различные органы и ткани, в том числе и в кости скелета, получила лечение циклофосфаном в сочетании с гормональными препаратами (пресоцил, преднизолон, тестостерон пропионат, метиландростендиол, синестрол) и адаптогены.

Из этой группы больных резистентность к химиогормонотерапии наблюдали у 14. Это привело к необходимости прибегнуть к непосредственной лучевой терапии. При этом у 6 из них наблюдалась устойчивость и к лучевому агенту. С целью снятия устойчивости пришлось прибегнуть к одновременному применению химио-лучевой терапии, что у 5 больных привело к ожидаемому результату лечения (табл. 1).

Таблица 1

Устойчивость опухолей в зависимости от методов лечения

Локализация опухолей	Число б-ых	Метод лечения (химио- или лучевая терапия)	Число устойчивых	Б-ые, леченные комбинирован. методом лечен.	Полная неподатливость обоим методам терапии
Метастазы рака молочной железы	80	Циклофосфан 6,0	14	6	1
Метастазы рака молочной железы	50	Циклофосфан 6,0 5-фторурацил 5,0	1	1	—
Злокачественные опухоли средостения	22	Гамма-терапия 6000—V 6,000 р.	4	4	1
Метастазы семиномы	24	Сарколизин 300—450 мг	13	13	3

Вторая группа больных (50) с метастазами рака молочной железы получила лечение также циклофосфаном, но в комбинации с 5-фторурацилом и в сочетании с гормональными препаратами и адаптогенами. При этом методе лечения устойчивость метастатических опухолей к химиопрепаратам наблюдалась только у одной больной, и ее удалось снять, применив гамма-терапию в дозе 3800 р.

Третья группа больных (22) была с опухолями средостения. Этих больных лечили гамма-лучами в дозе 6000—8000 р. У 4 из них наблюдалась устойчивость опухолей к лучевому агенту. Так как у этих больных не наступило угнетения лейкопоза, то в результате перехода на химиотерапию циклофосфаном (6,0) и тримитаном (30 мг) нам удалось снять устойчивость опухолей к лучевому агенту у 3 больных.

Четвертая группа больных (24) была с метастазами семиномы в забрюшинные лимфатические узлы. Больные этой группы получили лечение сарколизином суммарной дозой 300—450 мг. У 13 из них мы не наблюдали заметной регрессии увеличенных в конгломерат забрюшинных лимфатических узлов, что привело к необходимости применять гамма-терапию в дозе 3000—6000 р. При этом у 3 больных лечебного эффекта не наблюдалось, а у одного из них, несмотря на одновременное применение химио-лучевой терапии, наоборот, наступил прогрессивный рост опухолевых образований с последующими явлениями компрессии на прямую кишку и мочевого пузыря. Таким образом, устойчивость опухолей к применяемому одному методу лечения наблюдали у 32 из 176 больных (18,1%). Это привело к необходимости прибегнуть к комбинированному применению двух методов терапии у 24. Из них у 5 больных была обнаружена резистентность опухолей к обоим методам.

Литературные данные говорят, что не всегда и не все клетки одной и той же опухоли и гистологической структуры одинаково реагируют на применяемые методы лечения, так как они претерпевают различные стадии развития: покой, митоз, дифференцировка, некроз, склероз и др.

Кроме того, те опухоли, которые исходят из гормонозависимых желез, в течение определенного периода меняют свою зависимость в связи со стадией развития новообразования. Этим объясняется то, что после гормонотерапии первичные опухоли или метастатические узлы перестают поддаваться регрессии или, наоборот, продолжают расти, несмотря даже на овариэктомию или применение дигидрокортикостерона [3].

Следует учесть еще один фактор: стероидные гормоны подвергаются инактивации в печени. Следовательно, степень поражения печени у больных, подвергшихся лечению противоопухолевыми химиопрепаратами или ионизирующими излучениями, в той или иной степени отражается на гормональном балансе организма—увеличивается количество эстрогенов, стимулирующих опухолевый рост [7].

В отношении снятия устойчивости опухолей к лучевому агенту в литературе имеются следующие сообщения. Эрф и Бауэр [12] у некоторых больных, устойчивых к рентгеновым лучам, после применения эмбихина наблюдали восстановление чувствительности опухоли к лучевому агенту. Фой с соавторами [13] отмечает, что 5-фторурацил, кроме своего непосредственного влияния на опухоль, одновременно потенцирует эффект лучевой терапии при раке желудка при одновременном их применении. Граф [2] утверждает, что в случаях резистентности к облучению только цитостатическими средствами можно добиться улучшения. Л. Д. Орлова и Ф. Ш. Ибрагимова [4] находят, что при лечении лимфогранулематоза винбластин надо применять до появления резистентности. Это в некоторой степени противоречит принципам развития устойчивости. Следует отметить, что не общая суммарная доза препарата вызывает развитие устойчивости, а наоборот, опухоль становится устойчивой к данному лекарственному веществу.

В литературе имеется и другое объяснение неподатливости опухолей лечебным мероприятиям. Ряд авторов [14, 15] отмечает, что под влиянием лучей и химиопрепаратов как первичные опухоли, так и метастатические узлы могут не подвергаться регрессии, так как под воздействием их из опухолевой ткани выбрасывается в кровяное русло большое количество клеток. Кроме того, под влиянием действия лучей и химиопрепаратов организм теряет свои защитные силы, сопротивляемость [8, 17].

Примером устойчивости опухолей к химическому и лучевому методам лечения могут служить следующие наблюдения.

Больной Г. А., 40 лет, жалуется на наличие опухолевых образований на шее с обеих сторон и на головную боль. Объективно: на шее с обеих сторон, больше справа, пакеты, состоящие из отдельных, местами частично спаянных между собой опухолевых образований. Конгломераты ограниченно подвижные. Гистологический и цитологический диагноз: метастатический рак. Первичная опухоль исходит из носоглотки. Лечение циклофосфаном—6,0 в сочетании с пресоцилом лечебного эффекта не дало. Угнетения лейкопоза не наступило, что дало возможность перейти непосредственно на лучевое лечение (гамма-терапия в дозе—6000 р.). Лечебный эффект также не наступил. Больной экзистировал спустя 3 месяца после окончания лечения.

Больной З. С., 32 лет. Клинико-рентгенологически установлена лимфосаркома сре-

достижения с явлениями компрессии. Со стороны морфологии крови—лимфоцитопения (14%). Лечение гамма-лучами в суммарной дозе 11,000 р. привело к незначительному улучшению. После 8000 р. опухоль перестала поддаваться воздействию лучей. Угнетения лейкопоза не наступило. Перешли на химиотерапию циклофосфаном (5,0). Улучшения не было. Спустя 15 дней наблюдали прогрессирование заболевания с усилением явлений компрессии. Возобновили лечение одновременно циклофосфаном (5,0) и гамма-терапией (3600 р.). Чувствительность опухоли восстановилась, она регрессировала и компрессионные явления прошли.

В данном случае лимфосаркома средостения проявляла устойчивость как к лучевому, так и к химическому агентам, применяемым в отдельности. И лишь одновременное применение химио-лучевой терапии сняло резистентность опухоли.

Больной В. В., 32 лет. В 1959 г. заметил увеличение размеров левого яичка. Оперирован в 1960 г., яичко было опущено в мошонку. В августе 1969 г. появились боли в пояснице, установлен радикулит, и больной был направлен на грязелечение, затем на шее появились увеличенные лимфатические узлы. Диагностирована семинома с метастазами в шейные и забрюшинные лимфатические узлы. 21/IX—1968 г. была произведена левосторонняя орхэктомия, несмотря на наличие метастазов. В послеоперационном периоде больной получил сарколизин 250 мг в сочетании с винбластином—50 мг. Шейные и забрюшинные лимфатические узлы подверглись неполной регрессии. Ремиссия длилась год, а затем вновь появилась боль в пояснице и животе, потеря аппетита и заметное похудание. Объективно: в брюшной полости, на уровне пупка, прощупывается состоящий из двух частей увеличенный конгломерат размером 15×15 см, забрюшинные лимфатические узлы неподвижны, болезненны на ощупь. Со стороны крови—лимфоцитопения (13%), РОЭ—44. Лечение гамма-лучами в дозе 4400 р. заметного эффекта не дало. Так как позволяла морфологическая картина периферической крови, то перешли на химиотерапию винбластином (50 мг). Улучшения не наступило. Состояние больного прогрессивно ухудшалось. Гамма-терапия в дозе 3200 р. также не привела к улучшению.

Наши наблюдения привели к следующим выводам.

1. Устойчивость первичных и метастатических опухолей к химическому и лучевому агентам, применяемым в отдельности, наблюдалась нами в 18,1% случаев.
2. В 2,8% случаев наблюдалась резистентность опухолей как в отношении лучевого, так и химического агента.
3. Устойчивость опухолей к лечебным мероприятиям проявляется следующим образом:
 - а) устойчивость к какому-либо одному химиопрепарату, обладающему избирательным действием;
 - б) устойчивость опухолей к применяемым двум или трем противоопухолевым химиопрепаратам, обладающим различными химическими свойствами, но одинаковым избирательным действием в отношении данного вида, локализации и гистологической структуры опухоли;
 - в) устойчивость опухоли к лучевому агенту;
 - г) резистентность опухоли возникает как в отношении химического, так и лучевого агента.
4. Одновременное применение химио-лучевой терапии дает возможность снять резистентность опухолей.

Է. Ս. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Մ. Ա. ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Ֆ. Ա. ՆԱԶԱՐՅԱՆ

ԶԱՐՈՐԱԿ ՆՈՐԱԳՈՅԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՃՅՈՒՂԱՎՈՐՎԱԾ ՀԱՆԳՈՒՅՑՆԵՐԻ,
ՆՐԱՆՑ ԴԻՄԱՑԿՈՒՆՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ՀԱՐՑԻ ՇՈՒՐՋԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Տարիների ընթացքում չարորակ նորագոյացություններով տառապող հիվանդների կլինիկական դիտողություններն ու բուժման արդյունքները ցույց տվին, որ՝

1. Առաջնային ուռուցքները և ճյուղավորված հանգույցները բուժման ընթացքում դեպքերի 18,1%-ի մոտ ցուցաբերում են դիմացկունություն հանդեպ հակաուռուցքային պատրաստուկները և իոնիզացնող ճառագայթները:

2. Փոքր խումբ հիվանդների մոտ (2,8%) ուռուցքների դիմացկունություն դիտվել է ինչպես հակաուռուցքային քիմիական պրեպարատների, այնպես էլ իոնիզացնող ճառագայթների հանդեպ:

3. Ուռուցքների դիմացկունությունը կլինիկայում արտահայտվում է՝
ա) դիմացկունությամբ հանդեպ մեկ հակաուռուցքային պրեպարատը, որն ուռուցքի նկատմամբ ունի ընտրողական հատկություն:

բ) դիմացկունությամբ, որն առաջանում է հանդեպ երկու քիմիական պատրաստուկներին, որոնք գործադրվում են զուգորդված ձևով:

գ) դիմացկունությամբ, որն առաջանում է ինչպես հանդեպ հակաուռուցքային պրեպարատները, այնպես էլ իոնիզացնող ճառագայթները, որոնք գործադրվում են միմյանցից զատ-զատ:

դ) քիմիա-ճառագայթային համատեղ գործադրման մեթոդը հնարավորություն է տալիս վերանայելու ուռուցքների դիմացկունությունը, որ նրանք հանդես են բերել դրանց առանձին-առանձին գործադրման ժամանակ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Грех И. Ф., Кауфман Б. Д., Турбина И. Л., Филлов В. А. Диагностическое и прогностическое значение обнаружения опухолевых клеток в крови. Л., 1965.
2. Граф Ф. Венгерская фармакотерапия, 1969, 2, стр. 57.
3. Кавецкий Р. Е. Опухоль и организм. Киев, 1962.
4. Орлова Л. Д., Ибрагимова Ф. Ш. Венгерская фармакотерапия, 1969, 2, стр. 51.
5. Пелюхова Р. Н. Вопросы онкологии, 1968, т. XIV, 2, стр. 56.
6. Фанарджян В. А., Даниелян Г. А., Арауманян Г. А. Вопросы рентгенологии и онкологии, т. VII. Ереван, 1963.
7. Флейшман Е. В. Система гипофиз-кора надпочечников. Л., 1967.
8. Diomeda-Fresa V., Fumarola D. Boll. Ist. Steroterap. milanese, 1960, 39, 5—6, 248.
9. Economu S. G., Mrazek R., McDonald G., Slangther D., Coll W. H. Am. New-York Acad. sci., 1958, 68, 9, 1097.
10. Engell H. C. Acta chir. Scand., 1955, v. 110, P. 503.
11. Engell H. C. Ann. Surg. 1959, 149, 4, 457.
12. Erf L. A., Bauer R. D. Amer. J. Clin. Pathol., 1948, 19, 372.
13. Foye L. W., Ir. Willet F. M., Hall B., Roth M. Cancer chemotherapy. Ref., 1960, 6, 12.
14. Kondo T., Moore G. E. Cancer Res., 1961, 21, 10, 1396.

15. Kondo T. Труды VIII международного противоракового конгресса, т. VI. М.—Л., 1963, 167.
16. Roberts S., Hemgesil I. W., Mc. Groth R., Valaifis J. at. oth. Amer. Journ. Surg., 1967, 113, 6, 757.
17. Socolov B. Труды VIII международного противоракового конгресса, т. VI. М.—Л., 1963, 156.
18. Zeidman I. M. Acta cytol., 1965, 9, 2.