

УДК 616—006+615.277.3

Э. С. ГАЗАРЯН, Л. Х. ОВСЕПЯН, В. А. КАРАПЕТЯН

## ОБ ОДНОМ ИЗ ВОЗМОЖНЫХ ПУТЕЙ УСТРАНЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕЙ

Опыт лечения больных со злокачественными новообразованиями и системными заболеваниями противоопухолевыми химиопрепаратами и ионизирующими излучениями показал, что у определенной группы больных развивается резистентность к указанным методам терапии, применявшимся как в отдельности, так и последовательно.

Во избежание развития ближайших рецидивов, генерализации бластоматозного процесса, а также компрессионных явлений необходимо прибегать к комбинированному (одновременному) применению химио-лучевой терапии как наиболее прогрессивного и эффективного метода.

На первом этапе нашей работы мы прибегали к непосредственному переходу от одного метода лечения к другому с целью усиления их цитостатического действия на более продолжительные сроки. В нашей предыдущей работе [1] этот вопрос был решен положительно. Однако нередко случалось, когда и данный метод лечения не дает ожидаемых результатов, ввиду чего возникает необходимость прибегнуть к комбинированному применению химио-лучевой терапии.

Степень податливости опухолей к лучевому и химическому агентам в клинике проявляется в следующих вариантах.

1. Нередко в процессе лечения у одной группы больных устойчивость опухоли развивается либо к противоопухолевым химиопрепаратам, либо к лучевому агенту, применявшимся в отдельности или последовательно. Несмотря на увеличение доз действующих начал опухоль перестает поддаваться дальнейшей регрессии.

2. У другой группы больных после частичной регрессии опухоли наблюдается стабилизация бластоматозного процесса. Наступает период равновесия между воздействием и последствием. Стабилизация бластоматозного процесса в клинике приобретает большой практический интерес в том отношении, что при этом удается достичь значительного улучшения как субъективного, так и объективного состояния больных (продолжительностью от 1 до 3, а иногда и более месяцев). При повторных осмотрах больных прогрессирования этих опухолевых образований не наблюдалось. Следует предположить, что под влиянием химического и лучевого агентов разрастающаяся соединительная ткань препятствует дальнейшему росту опухоли.

3. У маленькой группы больных наблюдается обратный, парадоксальный эффект, заключающийся в том, что в середине или конце курса лечения сама опухоль или пораженные опухолью периферические

лимфатические узлы не только не подвергаются дальнейшей регрессии, а наоборот, начинают прогрессивно расти.

С целью предотвращения развития ближайших рецидивов, генерализации бластоматозного процесса и компрессионных явлений мы прибегли к одновременному применению в течение одного курса метода химио-лучевой терапии как наиболее усовершенствованного, прогрессивного метода комбинированной терапии.

При этом учитывалось наличие множества лейкостимуляторов, адаптогенов, а главное, широкие возможности адаптационной способности организма к вредным агентам.

Указанный метод лечения имеет следующее теоретическое обоснование. 1. Под воздействием лучевого агента вначале происходит ионизация среды в органах или тканях облучаемого опухолевого участка. Далее, в гемогуморальной среде органов и тканей создается ацидоз в связи с появлением свободных радикалов. В результате этого нарушается поверхностное натяжение оболочек опухолевых клеток, равновесие между положительными и отрицательными электролитами на наружной и внутренней поверхности оболочек опухолевых клеток, осмотическое и онкотическое давление и др. Все это приводит к нарушению обмена веществ в опухолевой ткани и деструкции живого субстрата. 2. В создавшейся среде одновременное применение противоопухолевых цитостатиков, «блокируя различные звенья одной биосинтетической цепи» [2], с одной стороны, подавляет митотическую активность ядер опухолевых клеток, подкрепляя действие предыдущего фактора, а с другой, снимая устойчивость к лучевому агенту, повышает чувствительность опухоли. Меняется фон среды под влиянием взаимно действующих агентов, и повышается терапевтический эффект в результате химио-лучевого буксажа.

Следует отметить, что не только опухоли различной локализации и гистологической структуры, но одна и та же опухоль одного и того же органа или ткани проявляет неодинаковую, избирательную специфичность по отношению к данному препарату. Не всегда и не все клетки одной и той же опухоли одинаково реагируют на химио-, гормоно- и лучевую терапию, так как в одной и той же опухоли клетки претерпевают различные стадии развития—покоя, митоза и дифференцировки.

Резистентность опухолей наблюдается при метастатическом раке или саркоме легкого в медиастинальных, шейных лимфатических узлах с явлениями компрессии, при метастазах рака молочной железы, семиномах с метастазами в забрюшинные и медиастинальные лимфатические узлы и др.

Чтобы иметь возможность применять оба метода лечения совместно, мы придерживались следующей схемы. Вначале один раз в неделю вводили химиопрепарат ударной дозой, например диклофосфан (эндоксан) в дозе 1000 мг или сарколизин—20 мг. В промежутках, т. е. на 2-, 3-, 4-, 5-й день, больных подвергали лучевой терапии в дозе по 200 р с одного, двух или трех полей. Таким образом, больные получали

в сумме: циклофосфан — 4—6 г, сарколизин — 250—350 мг и лучи — 3000—6000 рад.

Указанный метод терапии нами применялся у 51 больного при различных формах и локализациях злокачественных опухолей, которые не поддавались в отдельности ни лучевой, ни противоопухолевой химиотерапии (8,8%).

У 90 больных был иноперабельный рак легкого, леченный гамма-лучами. При этом очень короткий лечебный эффект был получен только у 71, а у остальных 19 (21%) наблюдалась устойчивость опухоли к лучевому фактору. Это привело к необходимости прибегнуть к последующей химиотерапии циклофосфаном или бензотефом, что также не дало ожидаемых результатов. После 10—15-дневного перерыва применяли метод химио-лучевой терапии, приведший у 17 из 19 больных к ремиссиям длительностью 1—5, а иногда и 8 мес. Несмотря на такую интенсивную терапию у 2 из 19 больных наблюдалась неподатливость опухоли и к данному методу терапии.

Из 110 больных с злокачественными опухолями различной локализации, леченных противоопухолевыми химиопрепаратами (циклофосфан-эндоксан, бензотеф, фторурацил), у 22 (2%) также наблюдалась резистентность опухоли к лекарственным веществам. Из них 15 больных пришлось непосредственно перевести на лучевую терапию, что также не оказало лечебного эффекта. После 10—15-дневного перерыва перешли к методу химио-лучевой терапии, что у 18 из 22 больных привело к ремиссиям, длившимся от 2 до 7 мес. У остальных 4 больных лечебного результата не наблюдали.

У двух больных были метастазы семиномы, у одного в медиастинальные, у другого в забрюшинные лимфатические узлы. Применением метода химио-лучевой терапии мы добились у этих больных непосредственного и ближайшего отличного результата с ремиссиями, длившимися от 3,5 до 10 мес.

Из 36 больных с метастазами рака молочной железы в медиастинальные лимфатические узлы, легкие и в кости скелета у 8 (22%) наблюдалась резистентность к отдельно применяемым методам терапии. Применение метода химио-лучевой терапии у 7 из 8 больных привело к значительному улучшению в течение 3—6 мес. Только у одного больного данный метод лечения не привел к должному результату.

Таким образом, у 51 из 238 больных наблюдалась неподатливость опухолей к применяемым отдельным методам терапии. Из них восстановление чувствительности опухоли к химио-лучевому методу наблюдалось у 44 (15%), резистентность к данному методу лечения у 7 (2,9%), что следует объяснить спонтанной устойчивостью опухолей.

У всех наших больных, леченных методом химио-лучевой терапии, кроме одного, угнетения лейкопоэза, каких-либо ближайших осложнений, нарушающих ритм лечения, не наблюдалось.

Приводим следующее наблюдение благоприятного влияния на опухолевое заболевание метода химио-лучевой терапии.

Б-ой Е. Р. М., 26 лет (и. б. 328/173), болен с декабря 1969 г., когда заметил опухоль в правом яичке, в течение месяца быстро увеличивающемся в размерах. В январе 1970 г. произведена правосторонняя орхэктомия. Гистологический диагноз—семинома. В послеоперационном периоде больной получил 160 мг сарколизина (половину минимальной дозы). Спустя два месяца, т. е. в марте 1970 г., появились кашель и слабость в голосе.

Объективно: справа грудной клетки, сзади, на уровне 3—6-го ребер, между паравертебральной и заднеаксиллярной линиями определяется тупость. Там же дыхание резко ослабленное. РОЭ 38 мм.

Рентгенологически: справа интенсивное, гомогенное, полуовальной формы затемнение на высоте I—IV ребер (счет спереди), примыкающее к срединной тени. Контуры указанного затемнения четкие. Справа в ретростернальном пространстве интенсивное, округлой формы затемнение диаметром  $7,5 \times 8,5$  см (рис. 1, А).

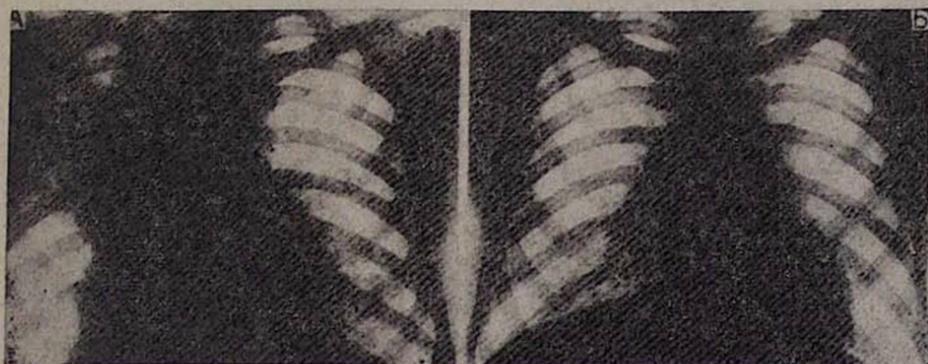


Рис. 1. А. Рентгенограмма больного Е. Р. М. до лечения.  
Б. Рентгенограмма того же больного после первого курса лечения.

Клинико-рентгенологический диагноз: метастазы семиномы в лимфатические узлы корня легкого и средостения.

Больной получил в пятидневку один раз внутривенно раствор сарколизина по 20 мг (в сумме 240 мг), а в промежутках (2-, 3-, 4-й день) лучевую терапию по 200 р (в сумме 5500 р с трех полей). К концу курса лечения количество лейкоцитов снизилось до 2000, а после окончания лечения поднялось до 3500, тромбоциты—до 200 000, лимфоциты—19%, РОЭ—11 мм. Ритм лечения не нарушался, побочные явления отсутствовали.

Рентгенологически—максимальное уменьшение имеющегося ранее затемнения (рис. 1, Б).

Интерес наблюдения: опухоль средостения огромных размеров (метастатическая семинома) после химио-лучевого метода лечения поддавалась рассасыванию. Непосредственный эффект оказался отличным. Угнетения гемопоза не наблюдалось. Ремиссия длилась 3,5 мес.

Б-ной Е. О. А., 57 лет (и. б. 423/208). Жалобы на слабость голоса, сухой кашель, одышку, головную боль и боль в за грудином пространстве. Начало заболевания связывает с перенесенным гриппом. После лечения острые явления прошли. Спустя месяц появились кашель, одышка и загрудинная боль. Отнялся голос.

Объективно: голос сиплый. Дыхание стенотическое (шумное), свистящее. Перкуссия легких дает тимпанический звук. В легких выслушиваются сухие разлитые хрипы стенотического характера. В межлопаточной области, на уровне 2—4-го грудных позвонков, слева имеется паравертебральное притупление. Там же дыхание ослабленное.

Рентгенологически: слева в средней зоне равномерного характера интенсивное затемнение на высоте передних отделов 1—2-го ребер с ровным, полициклическим контуром, расположенное в середине глубины грудной клетки, заполняющее «аортальное

окно». В верхнем отделе срединная тень заметно расширена за счет описанного образования и расширения аорты. Последняя представляется развернутой и отодвинутой вперед, в результате чего резко сужено ретростеральное пространство.

Клинико-рентгенологический диагноз: опухоль средостения (рис. 2).



Рис. 2. А. Рентгенограмма больного Е. О. А. до лечения.  
Б. Рентгенограмма в боковой проекции.

Больной получил разово циклофосфан по 1000 мг в неделю один раз (суммарно 4 г), на 2-, 3-, 4-, 5-й день—гамма-терапию по 200 р (суммарно 4000 р). Побочные явления отсутствовали, угнетения гемопоэза не наблюдалось, ритм лечения не нарушался, переносимость удовлетворительная.

Рентгенологически: значительное уменьшение описанного патологического образования, заметное уменьшение прикорневого затемнения слева, просветление ретростерального пространства (рис. 3).



Рис. 3. А. Рентгенограмма того же больного после лечения.  
Б. Рентгенограмма в боковой проекции.

Интерес наблюдения: опухоль средостения. Заболевание проявилось компрессионными признаками. Сочетанный химио-лучевой метод терапии. Угнетения гемопоэза, ближайших и отдаленных осложнений, нарушающих ритм лечения, не наблюдалось. Ремиссия длилась 7,5 мес.

Таким образом, изучение материала показало, что:

1. Диапазон податливости опухолей химическому и лучевому агентам варьирует в широких пределах в зависимости от вида, гистологической структуры и среды, где развивается опухоль.

2. При сочетанном химио-лучевом методе лечения мы не наблюдали глубокого угнетения лейкопоэза, ближайших осложнений, нарушающих ритм лечения, а также отдаленных отрицательных последст-

вий, что объясняется большой потенциальной силой и широкой адаптационной способностью организма под влиянием химио-лучевого буксажа на нервную и гемопэтическую систему.

3. Сочетанное химио-лучевое лечение злокачественных опухолей является одним из возможных путей снятия резистентности, повышающих податливость опухолей путем сенсбилизации.

4. При развитии устойчивости опухолей рекомендуется широко применять сочетанный химио-лучевой метод терапии как наиболее усовершенствованный и прогрессивный.

5. В 2,9% случаев наблюдалась неподатливость опухолей и данному способу терапии, что объясняется их спонтанной резистентностью.

Армянский институт  
рентгенологии и онкологии

Поступила 27/XII 1972 г.

Է. Ս. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Լ. Խ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ, Վ. Ա. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ

ՈՒՌՈՒՑՔՆԵՐԻ ԴԻՄԱԿԱՅՈՒՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՎԵՐԱՑՆԵԼՈՒ ՄԵՎ ՀՆԱՐԱՎՈՐ  
ՈՒՂՈՒ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ

Ա մ փ ո փ ու մ

Չարորակ նորագոյացութիւններով տառապող հիվանդների իոնիզացիոն ճառագայթներով և հակառուտացբային դեղամիջոցներով բուժման անցյալ տարիների փորձը ցույց է տվել, որ որոշ խումբ հիվանդների մոտ դիտվել է ուռուցքների դիմակայունութիւն հանդեպ նշված թերապևտիկ մեթոդները: Կլինիկայում ուռուցքների դիմակայունութիւնն արտահայտվում է երեք ընթացքով: Առաջին խումբ հիվանդների մոտ այն ի հայտ է գալիս կամ հակառուտացբային դեղանյութերի, կամ իոնիզացիոն ճառագայթների նկատմամբ, որոնք կիրառվում են ինչպես զատ-զատ, այնպես էլ հաջորդաբար: Երկրորդ խումբ հիվանդների մոտ ուռուցքների որոշ աստիճանի հետաճման ենթարկվելուց հետո նկատվում է կայունացում: Տիրում է հավասարակշռութիւն ազդման ու հետևանքի միջև: Ուռուցքների կայունացման պրոցեսը տևում է 1—3, երբեմն էլ ավելի ամիսներ: Հնարավոր է, որ իոնիզացիոն ճառագայթների և ցիտոստատիկ դեղամիջոցների ազդեցութեան հետևանքով դերաճած շարակցական հյուսվածքը կանխարգելում է ուռուցքային բջիջների հետագա աճը: Երրորդ խումբ հիվանդների մոտ նկատվում է հակառակ պարադոքսալ էֆեկտը, այսինքն բուժման ընթացքում կամ վերջում ուռուցքները ոչ միայն չեն ենթարկվում հետաճման, այլ ընդհակառակն, սկսում են պրոգրեսիվ ձևով աճել:

Ուռուցքների համատարածումը և կոմպրեսիոն երևութիւնները կանխարգելու նպատակով անհրաժեշտութիւն է առաջանում դիմել քիմիա-ճառագայթային համատեղ բուժման մեթոդին: Բուժման այս մեթոդը համարվում է ուռուցքների դիմակայունութիւնը վերացնող ուղիներից մեկը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Газарян Э. С., Григорян Г. Т., Маркарян Д. С., Дадоян Г. С. Труды III Всесоюзной конференции онкологов. М., 1967, стр. 350.
2. Белоусова А. К. Журнал Всесоюзного химического общества им. Д. И. Менделеева, 1963, 4, стр. 421.