

А. А. КЛИМЕНКОВ, Ю. В. ГЛАДИКОВ, Д. М. ГИОРГАДЗЕ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕКАРИСА В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Приведены данные об эффективности применения декариса при раке желудка. Показано статистически достоверное повышение двухлетней выживаемости и появление рецидивов и метастазов в более поздние сроки у больных, получавших декарис, что подтверждает эффективность иммунопрофилактики этим препаратом.

Известно, что основная масса больных, оперирующихся по поводу рака желудка III стадии, умирает от прогрессирования заболевания в первые 2 года после операции. Эти данные прогноза косвенно могут свидетельствовать об условности радикальной операции, после которой могут оставаться опухолевые клетки. Фактически радикальная операция является паллиативной более чем в 50% случаев у больных с III стадией заболевания. Это требует дополнительного лечения в послеоперационном периоде. Дополнительная химиотерапия в определенных случаях может явиться эффективным способом предотвращения прогрессирования опухолевого процесса [1].

Бурное развитие иммунологии опухолей изменило представление о канцерогенезе и показало, что течение заболевания и прогноз у больных злокачественными опухолями во многом зависят от состояния иммунореактивности. Снижение напряженности иммунных реакций у больных раком желудка предполагает использование иммуностимуляторов для коррекции иммунологических сил в противоопухолевой защите. Появление в последнее время различных иммуностимуляторов и их экспериментальное изучение создали предпосылки для клинического применения последних. В настоящее время широко изучается синтетический препарат левамизол (декарис)—2,3,5,6-тетрагидро-6-фенил-имидазол (2,1-б) тиазол. Левамизол был открыт как эффективный противогельминтный препарат, а с 1971 года появились работы Reneux G., Renoux M. [10], показавшие способность левамизола стимулировать клеточный иммунный ответ. Первые клинические испытания левамизола при лечении некоторых опухолевых заболеваний показали обнадеживающие результаты [7]. Для оценки эффективности левамизола в лечении злокачественных опухолей возникла необходимость в проведении контролируемых клинических исследований.

С целью изучения эффективности иммунохимиопрофилактики рецидивов и метастазов рака желудка после операции нами в отделении абдоминальной онкологии ВОНЦ АМН СССР проводится рандомизированное контролируемое исследование с применением декариса (левамизола) венгерского производства (Гедеон Рихтер).

Наше сообщение основано на анализе результатов иммунохимиопрофилактики 168 больных раком желудка в возрасте от 33 до 70 лет, наблюдавшихся с 1979 по 1983 год. Всем больным была произведена радикальная операция в объеме субтотальной резекции желудка или гастрэктомиа. После операции и морфологической верификации диаг-

ноза наблюдаемые больные разделялись на 2 группы в зависимости от наличия метастазирования в регионарные лимфоузлы. При отсутствии метастазов в лимфоузлы больные рандомизированно, слепым методом, получали после операции декарис (59 больных), контрольную группу составили 52 больных с чисто хирургическим лечением. Больные с поражением регионарных лимфоузлов, составляющие группу с наиболее неблагоприятным прогнозом, иммуностимуляцию декарисом рандомизированно получали в сочетании с химиотерапией 5-фторурацилом (14 больных). Контрольную группу составляли больные с чисто хирургическим лечением (24 больных) и с дополнительной химиотерапией (19 больных). Фактором стратификации послужили наиболее прогностические признаки—степень инвазии желудочной стенки и форма роста опухоли.

Декарис применяли внутрь в дозе 150 мг 2 раза в неделю последовательно в течение 2 лет. 5-фторурацил применяли внутривенно по 12 мг/кг через день до 3,0 каждые 6 месяцев в течение 2 лет. При появлении признаков прогрессирования процесса (появление рецидивов или метастазов) лечение прекращали. Выживаемость в течение года наблюдения отмечена у 135 больных, в течение 1,5 лет—у 113 больных, в течение 2 лет—у 107 больных. Степень достоверности различий в результатах исследования оценивалась по критериям t и χ^2 .

Результаты и обсуждение

Предыдущими работами по данным реакций клеточного иммунитета, кожных проб на реакцию замедленной гиперчувствительности с ДНХБ нами было показано значительное снижение иммунореактивности и снижение уровня РЭА у больных раком желудка по мере прогрессирования заболевания [2, 6]. Применение же стимуляторов приводило к наиболее полному восстановлению иммунокомпетенции. Эффективность декариса как стимулятора клеточного иммунитета была также показана в работах многих исследователей [4, 9].

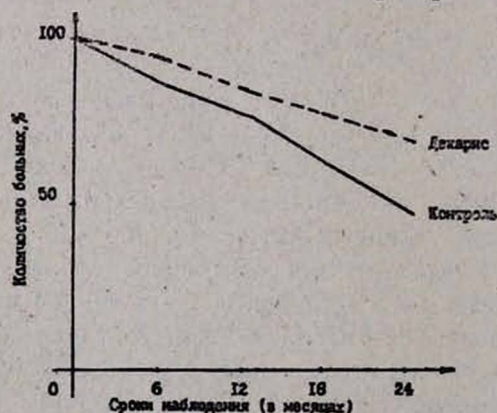


Рис. 1. Выживаемость больных раком желудка после радикальной операции и лечения декарисом при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов. Достоверность разницы при 2-летнем наблюдении согласно χ^2 $p < 0,05$.

Анализ результатов иммунопрофилактики и иммунохимиопрофилактики в настоящем исследовании показал, что выживаемость больных в зависимости от различных схем профилактики неодинакова. Так, выживаемость больных при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов в группе только радикально оперированных значительно ниже, чем с дополнительным лечением декарисом. Как видно из рис. 1, наибольший эффект от иммуностимуляции отмечен по данным 2-летней выживаемости, что дает надежду на улучшение и отдаленных результатов. Другим показателем эффективности декариса может служить и время появления клинически регистрируемого прогрессирования заболевания. Полученные данные определенно говорят об отдалении сроков появления рецидивов или метастазов в группе с иммунопрофилактикой, где среднее время наступления прогрессирования равно $15,2 \pm 4,4$ месяца, в то время как в контроле — $10,7 \pm 1,4$ месяца.

Положительное влияние декариса на выживаемость больных при отсутствии метастазов в регионарные лимфоузлы проявляется у больных с инфильтративной и смешанной формой роста ярче, чем с экзофитной, а также при опухолевой инвазии всей стенки желудка, то есть у больных с наиболее подавленной иммунореактивностью. Двухлетняя выживаемость у больных с поражением всей стенки желудка в лечебной группы равна 47, в контрольной — 36%.

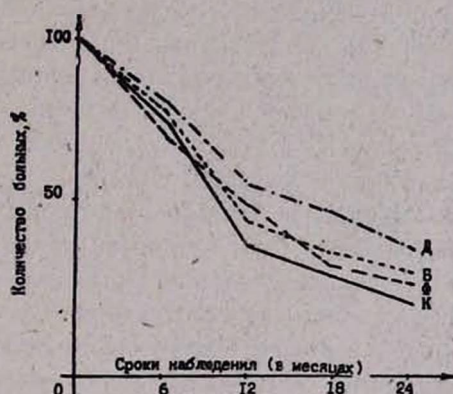


Рис. 2. Выживаемость больных раком желудка с метастазами в регионарные лимфоузлы после различных видов послеоперационной профилактики. К—контрольная группа, Ф—профилактика 5-фторурацилом, Б—профилактика 5-фторурацилом и БЦЖ, Д—профилактика 5-фторурацилом и декарисом. Отклонение между контрольной группой и группой, получавшей декарис, статистически не достоверно. $\chi^2=1,32$.

Таким образом, проведенное исследование позволяет заключить, что применение иммуностимуляции декарисом улучшает двухлетние результаты лечения у больных без метастазов в регионарные лимфоузлы. Такое предварительное заключение нам кажется справедливым, поскольку проведенная стратификация по важнейшим прогностическим факторам показала почти полную идентичность.

Как известно, наличие метастазов в регионарные лимфоузлы, несмотря на их удаление во время операции, значительно ухудшает прогноз заболевания [3]. В связи с этим данной группе больных иммуно-

стимуляцию проводили в сочетании с химиотерапией 5-фторурацилом. Некоторые исследователи также указывают на перспективность сочетанной химиоиммунотерапии, при которой иммуностимуляция, возможно, ликвидирует цитостатическое действие химиотерапии [4, 5, 8].

Как видно из рис. 2, комбинация декариса и 5-фторурацила позволяет достигнуть заметного улучшения на первом году наблюдения. Выживаемость в группе больных, получавших только 5-фторурацил, не отличалась от контрольной. По данным 2-летнего наблюдения, сравнительная оценка хирургического и комплексного методов лечения незначительно различалась. Статистически значимого различия не выявлено.

Если целесообразность применения декариса у больных без поражения регионарных лимфоузлов не вызывает сомнения, то отсутствие статистически значимого эффекта у больных с наличием метастазов в регионарные лимфоузлы и получавших декарис в сочетании с 5-фторурацилом можно объяснить разными причинами.

С одной стороны, в онкологии устоялось представление об иммунотерапии, которая должна помочь организму убить оставшиеся после операции опухолевые клетки, с другой стороны, развитие рецидива опухоли может быть обусловлено не столько оставшимися опухолевыми клетками, как сохранением условий возникновения рака, одним из которых является дефектная иммунная система. Применение декариса, возможно, корректирует иммунологическую реактивность и предупреждает развитие рецидива. Так как у больных при отсутствии метастазов в регионарные лимфоузлы вероятность радикальности хирургического лечения значительно выше, чем при наличии метастазов, то применение декариса ликвидирует одно из условий канцерогенеза и улучшает, по нашим данным, двухлетние результаты. Примером нерадикального хирургического лечения могут быть больные, у которых рецидивы или метастазы были выявлены на 3—6-ом месяце после операции. Частота подобных случаев в нашем исследовании составляет 14%. У таких больных лечение декарисом было неэффективным.

С другой стороны, в нашем исследовании были выделены больные, у которых при гистологическом исследовании удаленного препарата по линии резекции обнаружены опухолевые клетки. Лечение декарисом отодвигало сроки наступления рецидива. Возможно, существует какое-то критическое число оставшихся после операции опухолевых клеток, когда организм еще в состоянии подавить их рост. При превышении критического числа опухолевых клеток, даже несмотря на иммуностимуляцию, начинается прогрессирование опухолевого процесса.

Из побочных эффектов при применении декариса мы столкнулись с тошнотой, слабостью и некоторой апатией. Данные явления были у единичных больных. Случаев агранулоцитоза в нашем исследовании не отмечено.

В итоге можно сказать, что декарис является иммуномодулятором неспецифического противоопухолевого иммунитета. Повышая иммунореактивность организма, декарис ликвидирует одно из условий канцерогенеза.

Применение декариса после радикальных операций по поводу рака желудка способствует более полному излечению, особенно у больных без поражения регионарного лимфатического аппарата.

Всесоюзный онкологический научный центр АМН СССР

Поступила 1/III 1984 г.

Ա. Ա. ԿԼԻՄԵՆԿՈՎ, ՅՈՒ. Վ. ԳԼԱԴԻԿՈՎ, Դ. Մ. ԳԻՈՐԳԱԶԵ

ԴԵԿԱՐԻՍԻ ԿԻՐԱՌՄԱՆ ՓՈՐՁԸ ՍՏԱՄՈՔՍԻ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԿՈՄՊԼԵՔՍԱՅԻՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ՄԵՋ

Բերված են տվյալներ դեկարիսի կիրառման արդյունավետության վերաբերյալ ստամոքսի քաղցկեղի կոմպլեքսային բուժման ժամանակ Այն հիվանդների մոտ, որոնք ստացել են դեկարիս, կյանքի տևողությունը երկարել է երկու տարով, իսկ ռեցիդիվներ և մետաստազներ առաջացել են ավելի ուշ ժամկետներում:

Այս փաստը հաստատում է այդ դեղամիջոցով անցկացված իմունոթերապիայի արդյունավետությունը:

A. A. KLIMENKOV, Yu. V. GLADIKOV, D. M. GIORGADZE

THE EXPERIENCE OF THE APPLICATION OF DECARIS IN THE COMPLEX TREATMENT OF THE STOMACH CANCER

The data about the effectiveness of decaris application in the treatment of the stomach cancer are brought in the article. The statistically reliable increase of the survival rate up to two years and comparably late development of the relapses and metastases have been observed in patients treated with decaris, which proves the effectiveness of the immunotherapy by this preparation.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Блохина Н. Г. Автореферат докт. дисс. М., 1977.
2. Гладиков Ю. В., Ахметов М. Ш., Рудзитис М. Ф., Закендфельд Г. К., Гарклава Р. Р., Цеплите Р. К., Мянко М. Х., Макеев А. Н. В кн.: Тез. докл. V конф. онкологов Эстонской ССР. Таллин, 1981, стр. 55.
3. Летягин В. П. Современные возможности лечения рака желудка в свете отдаленных результатов. М., 1980.
4. Мосненко М. Д., Кныш Н. Т., Коровин С. И., Белицкий К. П. В кн.: Неспецифические стимуляторы противоопухолевого иммунитета. Рига, 1983, стр. 156.
5. Ожерельев А. С. Автореферат канд. дисс. М., 1981.
6. Ткачева Г. А., Гладиков Ю. В., Макеев В. И. В сб.: Опухоли желудочно-кишечного тракта. М., 1981, стр. 102.
7. Amery W, K. Lancet, 1975, 1, 389.
8. Amery W, K., Gough D. A. Oncology, 1981, 38, 3, 163.
9. Lods J. C., Dujardin P., Halpern G. M. Lancet, 1976, 1, 548.
10. Renoux G., Renoux M., C. R. Acad. Sci. (D) Paris, 1971, 272, 349.