

были выполнены операции по жизненным показаниям в связи с угрозой распада и повторных кровотечений из опухоли и полным стенозом или дисфагией.

Выводы.

1. Наличие в анамнезе больных пробной операции при общем удовлетворительном состоянии пациента и отсутствии гистологического или цитологического подтверждения генерализации опухолевого процесса не может служить причиной отказа от повторных оперативных вмешательств по поводу первичного рака желудка.
2. Под абсолютными противопоказаниями к выполнению повторных операций при первичном раке желудка мы понимаем такое состояние опухолевого процесса, при котором любое оперативное вмешательство в требуемом объеме или лишено всякого смысла с онкологических позиций, или невыполнимо по техническим условиям. К таким состояниям мы относим: а) опухолевые диссеминации по брюшине с асцитом; б) опухолевую инфильтрацию печеночно-двенадцатиперстной связки; в) массивные метастазы в забрюшинные лимфоузлы, метастаз Шницлера; г) опухолевый лимфангит с грубыми изменениями стенок желудка и тонкой кишки, метастаз Вирхова; д) множественные метастазы в печень; е) раковую кахексию.
3. Под относительными противопоказаниями к выполнению повторных операций при первичном раке желудка мы понимаем такое состояние опухолевого процесса, при котором целесообразность повторной операции решается с учетом общего состояния больного и/или конкретных технических условий. К таким состояниям мы относим: а) единичные высыпания по брюшине без асцита; б) солитарные метастазы в печени; в) вращающиеся в поджелудочную железу; г) метастаз Крукенберга; д) распространение опухолевой инфильтрации в зоне верхних брыжеечных сосудов; е) алиментарную кахексию.
4. Кроме того, мы считаем необходимым выделить в отдельную группу срочные повторные операции

у больных первичным раком желудка. Срочные повторные операции при первичном раке желудка проводятся по жизненным показаниям в связи с распадом опухоли и повторными кровотечениями, а также полной дисфагией или стенозом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Березов Е. Л. Вопросы хирургии желудка и пищевода. — Горький, 1956. — С. 7—19.
2. Берштейн М. И., Симонов И. Н., Фрид И. А. // Анест. и реаниматол. — 1980. — № 2. — С. 23—26.
3. Давыдов М. И. Одномоментные операции в хирургическом и комбинированном лечении рака пищевода: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1988.
4. Давыдов М. И. и др. // Хирургия. — 1992. — № 3. — С. 44—47.
5. Ефимов Г. А., Ушаков Ю. М. Осложненный рак ободочной кишки. — М., 1984.
6. Мельников Р. А. // Вopr. онкол. — 1993. — № 4—6. — С. 215—219.
7. Мовчан К. Н., Ткаченко А. И. // Клин. хир. — 1993. — № 2. — С. 30—32.
8. Нечай А. И., Мовчан К. Н., Назаров П. В. // Вестн. хир. — 1994. — № 5. — С. 42—45.
9. Петерсон Б. Е. Хирургическое лечение злокачественных опухолей. — М., 1976. — С. 368.
10. Botron M. C., Faivre J., Rallier du Buty H. et al. // Bull. cancer. — 1988. — N 4. — P. 347—354.
11. Magnuszewski T., Pardela M., Salich K. // Pol. Przegl. chir. — 1987. — Vol. 59, N 6. — P. 509—511.
12. Manro C., Cozza G., Sperlongano P. // Acta chir. ital. — Vol. 87, N 2. — P. 231—237.
13. Sakai Vashio, Suda Vashio, Sakine Takashi. // Jap. Sn. Cancer Ther. — 1994. — N 2. — P. 397.
14. Sjodahl R., Frauzin T. U. E., Mystrum P. O. // Scand. J. Gastroent. — 1990. — Vol. 25, N 176, Suppl. — P. 65.
15. Voshizumi Vutaka, Vamacka Tetnya, Sugindra Voshiakui // J. Jap. Soc. Cancer Ther. — 1994. — N 2. — P. 497.

Поступила 28.03.97 / Submitted 28.03.97

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.36-006.6-085.28

Д. В. Комов, Е. М. Роцин, Э. Р. Виршке, Г. А. Кучинский,
Б. И. Долгушин, Е. А. Богущ, В. А. Хайленко,
А. М. Нечипай, В. М. Щербakov, И. Б. Гуртова

ИТОГИ I ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ КОМПЛЕКСА ДОКСОРУБИЦИН — ЭСТРОН И ФЕТАЛЬНОГО α -ФЕТОПРОТЕИНА (DDS — DSA) ЧЕЛОВЕКА ПРИ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПЕЧЕНИ

НИИ клинической онкологии

Лечение злокачественных новообразований печени является одной из актуальных проблем современной онкологии. Лишь у 10—15% больных к моменту установления диагноза возможна радикальная операция, остальным может быть предпринята попытка только консервативного лечения. Печень является органом, в котором наиболее часто развиваются метастазы. Так,

D. V. Komov, E. M. Roschin, E. R. Virshke,
G. A. Kuchinsky, B. I. Dolgushin, E. A. Bogush,
V. A. Khailenko, A. M. Nechipay, V. M. Scherbakov,
I. B. Gurtovaya

RESULTS OF PHASE I CLINICAL TRIAL OF DOXORUBICIN-ESTRONE COMPLEX PLUS HUMAN FETAL α -FETOPROTEIN (DDS-DSA) IN CHEMOEMBOLIZATION OF PATIENTS WITH LIVER CANCER

Research Institute of Clinical Oncology

The treatment for liver cancer is an important problem of modern oncology. Radical surgery can be performed at the time of diagnosis in 10-15% of the patients only, the remaining cases having to receive conservative therapy. Hepatic metastasis is common in cancer patients. For instance, liver metastasis is encountered in 15-67% of cases with breast cancer [5]. Mean life-time of patients

например, при раке молочной железы метастазы в печени обнаруживаются в 15—67% случаев [5]. Средняя продолжительность жизни при нелеченых метастатических опухолях печени составляет 2—6 мес [1]. При этом только около 7% больных были живы в течение 1 года.

При терапии первичных и метастатических опухолей печени все чаще используется регионарная химиотерапия [13, 14, 24], когда растворенный в гидрофобном носителе (липидоле) противоопухолевый препарат (доксорубин, митомин) вводится непосредственно в печеночную артерию. Этим достигается направленное воздействие на опухоль благодаря селективному накоплению липидола и, следовательно, противоопухолевого препарата в пораженной ткани [12]. Мы попытались увеличить селективность химиотерапевтического воздействия при химиоэмболизации печени (ХЭП), используя в качестве препаратов фетальный α -фетопротейн человека (АФП) и комплекс доксорубин — эстрон (ДЭ). Воздействие этих препаратов на опухолевые клетки достигается следующими способами: 1) использованием АФП в качестве транспортного белка для направленной доставки ДЭ только в опухолевые, но не в нормальные клетки; 2) применением химиоэмболизации; 3) использованием входящего в состав ДЭ эстрогена в качестве лиганда, взаимодействующего с глюкокортикостероидным рецептором (ГР) только в опухолевых, но не в нормальных клетках; 4) апоптотическим воздействием АФП только на опухолевые, но не на нормальные клетки; 5) возможным антиэстрогенным действием комплекса АФП — ДЭ.

Известно, что многие опухолевые клетки имеют специфический мембранный рецептор к АФП, посредством которого происходит клеточный захват белка [4, 30, 31]. Установлено наличие рецепторов к АФП у линий клеток гепатомы человека HepG2 [31], Hep3B [22], HuH-7 [20], KIM-1 [7], PLC/PRF/5 [25], Li-7 [29], NuE [23], у линий клеток рака молочной железы человека MCF-7 [4, 31, 32], но не у нормальных клеток взрослого организма [31]. Использование моноклональных антител к мембранному рецептору АФП (AFPr-1 и 2) позволило обнаружить рецепторы к этому белку более чем в 90% случаев аденокарциномы человека [15, 17]. Рецепторы к АФП присутствуют в 91% случаев опухолей молочной железы, в 100% — рака толстой кишки, в 93% — рака легкого. С другой стороны, известно, что АФП грызунов содержит высокоаффинные места связывания стероидных гормонов, в частности эстрогена [3, 27]. Для АФП человека данные о наличии таких мест связывания стероидных гормонов противоречивы, что связано, вероятно, с источником белка и методами его выделения [16, 27]. Нами было обнаружено, что АФП из абортного материала человека эффективно связывает эстрон и ДЭ ($n = 8$, $K_i \sim 3 \cdot 10^{-7} M$), что подтверждается независимо полученными результатами [2]. После проникновения в клетки-мишени комплекс АФП — ДЭ диссоциирует, а свободный АФП связывает новый лиганд. Таким образом, одна молекула АФП может переносить в клетки-мишени молекулы ДЭ в количестве, значительно превышающем 8.

with untreated liver metastasis is 2 to 6 months [1], with only 1% surviving 1 year.

Regional chemotherapy, i. e. administration of an antitumor drug (doxorubicin, mitomycin) dissolved in a hydrophobic carrier (lipiodole) directly into the hepatic artery becomes an important component of therapy for primary and metastatic liver cancer [13, 14, 24]. This approach provides target-specific action on the tumor due to selective accumulation of the lipiodole and antitumor drug in the affected tissue [12]. We attempted to enhance the selective chemotherapeutic effect of the liver chemoembolization (LCE) by administration of human fetal α -fetoprotein (AFP) and doxorubicin-estrone (DE) complex. The target-specificity of the treatment is assured by: 1) the use of AFP as a transport protein for target-specific delivery of DE only to neoplastic but not to normal cells; 2) chemoembolization; 3) the use of estrone from the DE complex as a ligand binding to glucocorticosteroid receptor (GR) only in neoplastic but not in normal cells; 4) AFP apoptotic effect only on neoplastic but not on normal cells; 5) AFP-DE antiestrogenic potential.

Many tumor cells are known to bear an AFP specific membrane receptor mediating protein uptake by the cell [4, 30, 31]. The AFP receptor is found on cells of human hepatoma HepG2 [31], Hep3B [22], HuH-7 [20], KIM-1 [7], PLC/PRF/5 [25], Li-7 [29], NuE [23], human breast cancer MCF-7 [4, 31, 32] but is absent on normal cells of adult organisms [31]. As discovered by experiments with monoclonal antibody to AFP membrane receptor (AFPr-1 and 2), more than 90% of human adenocarcinomas are receptor-positive. On the other hand rodent AFP is known to contain high-affinity binding sites for steroids, in particular estrone [3, 27]. As concerns human AFP the data on such steroid hormone binding sites are equivocal which may be due to different protein sources and extraction techniques [16, 27]. We found the AFP from human abortive fetuses to bind effectively to estrone and DE ($n = 8$, $K_i \sim 3 \cdot 10^{-7} M$) which was also confirmed by independent investigators [2]. On penetrating the target-tissue the AFP-DE complex splits and the free AFP binds to a new ligand. Thus, one AFP molecule may deliver much more than 8 DE molecules to the target tissue.

We chose human AFP as a transport protein for DE due to: 1) no or poor production of endogenous AFP by tumor cells in 60-70% of primary and 90% of metastatic liver cancer cases [6]; 2) low risk of primary or secondary immune response to AFP [6]; 3) low risk of immunosuppression by AFP at doses administered [33].

Lipiodole is widely used in LCE. Numerous experimental and clinical findings proved effective the LCE with lipiodole and doxorubicin [10, 13, 14, 24], mitomycin C [12-14], SMANCS (neocarzinostatin styrene conjugate) [8, 11-14], aclarubicin [11-13]. The lipiodole LCE is used in therapy for primary and metastatic cancer of the liver, bronchi, bladder and pancreas [14]. The compound is unique because lipiodole corpuscles that are formed after intra-arterial administration of the agent stay in the tumor for a rather long time (up to 2 months)

Фетальный АФП человека был выбран нами в качестве транспортного белка для ДЭ по следующим причинам: 1) из-за отсутствия или недостаточного содержания эндогенного АФП, продуцируемого опухолевыми клетками, у 60—70% больных первичным раком печени и у 90% больных с метастатическими поражениями печени [6]; 2) из-за низкой вероятности первичной и вторичной иммунной реакции организма на АФП [6]; 3) из-за низкой вероятности иммуносупрессивного действия АФП в используемых дозах [33].

Липиодол широко используется для ХЭП. Многочисленные экспериментальные и клинические данные указывают на эффективность липиодола при ХЭП с использованием доксорубина [10, 13, 14, 24], митомидина С [12—14], SMANCS (стиреновый конъюгат неокарциностатина) [8, 11—14], акларубина [11—13]. ХЭП с применением липиодола используется при терапии первичного и метастатического рака печени, рака бронхов, желчного пузыря и поджелудочной железы [14]. Уникальность этого соединения заключается в том, что при его внутриартериальном введении образующиеся мицеллы способны на длительное время (до 2 мес) задерживаться в опухолевой ткани и быстро выводиться из нормальной ткани (~ 24 ч) [12]. Таким образом, мицеллы из липиодола выполняют роль депо для растворенного цитостатика, что приводит к значительному увеличению времени контакта последнего с пораженной тканью.

Уровень ГР значительно выше в клетках гепатомы человека по сравнению с нормальными клетками печени. Содержание ГР в клетках гепатомы колеблется от 1,9 до 86,5 фмоль/мг белка, тогда как в нормальных гепатоцитах этот рецептор практически не обнаруживается (< 0,2 фмоль/мг белка) [18]. Помимо естественных лигандов, каковыми являются глюкокортикостероиды, ГР способен эффективно связывать и некоторые стероидные гормоны, включая эстрон. Этим достигается селективное воздействие ДЭ на клетки гепатомы, но не на нормальные гепатоциты. Многие авторы [18, 19] отмечают, что стероидные гормоны играют существенную роль в патогенезе первичного рака печени. Об этом, в частности, свидетельствуют данные о частоте этого заболевания среди жителей Тайваня. В данном регионе первичный рак печени встречается у мужчин в 5 раз чаще, чем у женщин [18]. Обнаружено, что глюкокортикостероиды и стероидные гормоны способны модулировать биосинтез и секрецию АФП в клетках гепатомы через ГР, что может быть связано с регуляцией опухолевого роста [21, 26]. Некоторые авторы [19] предлагают использовать стероидные гормоны для терапии первичного рака печени.

Нами были получены данные о том, что АФП обладает ранее неизвестным свойством вызывать апоптоз опухолевых клеток, имеющих рецептор к этому белку [28]. Показано, что в концентрациях выше 0,25 мг/мл в культуре АФП вызывает апоптоз клеток гепатомы человека HepG2 и лимфобластоидных клеток человека MT4, что выражается в конденсации хроматина, разрушении ДНК и других изменениях, свойственных апоптозу. Нормальные клетки взрослого организма пол-

while being eliminated rapidly (for about 24 hours) from normal tissue. The lipiodole corpuscles act as a depot for dissolved cytostatics which increases considerably the time of cytostatic contact with the affected tissue.

The GR concentration in human hepatoma cells is much higher as compared to normal liver cells. The GR content in hepatoma cell varies from 1.9 to 86.5 fmol per mg protein while being practically absent in normal hepatocytes (< 0.2 fmol per mg protein) [18]. Besides natural ligands such as glucocorticosteroids, GR can bind to some steroid hormones including estrone. This assures the DE selective effect on hepatoma rather than on normal cells. Many authors [18, 19] believe steroid hormones to play a significant role in primary liver carcinogenesis. This opinion is supported, for example, by data on incidence of this pathology in Taiwanese population. In this region primary liver cancer occurs in men 5-fold as frequently as in women [18]. Glucocorticosteroids and steroid hormones can modulate AFP biosynthesis and secretion by hepatoma cells via GR which may be associated with tumor growth control [21-26]. Some authors [19] suggest that steroid hormones should be used in therapy for primary liver cancer.

We discovered that AFP demonstrated the previously unknown ability to induce apoptosis of tumor cells bearing the protein receptor [28]. The AFP at concentrations above 0.25 mg/ml induced cell apoptosis in human hepatoma HepG2 and human lymphoblastoid cells MT4 as detected by chromatin condensation, DNA decay and other changes specific for the apoptosis. Normal cells of adults are fully refractory to the AFP apoptotic action. Our method of drug administration provides AFP local concentration in the affected tissue close to that needed for the AFP apoptotic effect on tumor cells.

One hour incubation of AFP and 17β -estradiol (1 and 0.5 mcg, respectively) at room temperature leads to generation of a complex able to inhibit estrogen-dependent growth of human breast cancer cells MCF-7 transplanted to immunocompromized mice [9]. This effect appeared to be associated with antiestrogenic action of the AFP and 17β -estradiol complex. It is therefore reasonable to expect a similar effect of the AFP-DE complex on estrogen-dependent tumors.

This paper presents results of phase I clinical trial of AFP and DE complex (DDS-DEA) in patients with primary and metastatic liver cancer.

Materials and Methods. The phase I clinical trial was performed in 8 patients with liver cancer (4 males, 4 females). The patients' age was ranging from 19 to 60 years (mean 46 years). Distribution of the cases with respect to cancer nosology is presented in table 1.

The diagnosis of primary liver cancer was verified morphologically in 7 patients mainly (6) by laparoscopy with biopsy or transcutaneous fine needle biopsy, one patient had previously undergone surgery (resection of liver segment VI at the CRC RAMS) and therefore the diagnosis was made basing on morphological study of the surgical specimens. In one case the diagnosis of primary cancer was based on angiography, computed tomography and ultrasound findings. Hepatocellular carcinoma was the predominant morphological type. Tumor type was not identified in one patient, two patients had primary liver cancer superimposed on cirrhosis. In three cases the tumors were AFP-positive.

All the patients were inoperable: 3 patients due to bilobar liver disease with multiple foci 4 to 15.6 cm in size, the remaining 5 presented

Таблица 1

Table 1

Распределение больных, получивших АФП и комплекс ДЭ внутриартериально, по нозологическим формам
Distribution of patients receiving AFP and DE-complex intra-arterially with respect to disease nosology

Пол	Возраст, годы	Диагноз	Морфология рака	АФП-проба	Доза АФП, мг	Доза ДЭ, мг
Ж. / F	56	Первичный рак печени Primary liver cancer	Гепатоцеллюлярный Hepatocellular	Отрицательная Negative	12	20—40
Ж. / F	58	Первичный рак печени, плеврит Primary liver cancer, pleuritis	Неидентифицированный Not identified	«	1	20
М. / M	19	Первичный рак печени, метастазы в забрюшинные лимфоузлы Primary liver cancer, retroperitoneal lymph node metastases	Гепатоцеллюлярный Hepatocellular	«	1	30
М. / M	46	Первичный рак печени, метастазы в кости Primary liver cancer, bone metastases	«	«	2	40
Ж. / F	53	Первичный рак печени, цирроз печени Primary liver cancer, liver cirrhosis	«	Положительная Positive	2	60
М. / M	37	Первичная опухоль печени Primary liver tumor	Неидентифицированный Not identified	Отрицательная Negative	2	60
М. / M	60	Первичный рак печени, цирроз печени Primary liver cancer, liver cirrhosis	Гепатоцеллюлярный Hepatocellular	Положительная Positive	4	60
Ж. / F	31	Первичный рак печени, метастазы в легкие, лимфоузлы средостения Primary liver cancer, lung and mediastinal lymph node metastases	«	«	4	70
Sex	Age, years	Diagnosis	Cancer morphology	AFP-test	AFP dose, mg	DE dose, mg

ностью резистентны к апоптотическому действию АФП. Используемый нами способ введения препаратов позволяет создать локальную концентрацию АФП в пораженной ткани, близкую к той, что необходима для проявления апоптотического эффекта АФП на опухолевые клетки.

Обнаружено, что инкубация при комнатной температуре в течение 1 ч АФП и 17 β -эстрадиола (1 и 0,5 мкг соответственно) приводит к генерации комплекса, способного ингибировать эстрогензависимый рост клеток рака молочной железы человека MCF-7, трансплантированных иммунодефицитным мышам [9]. Оказалось, что обнаруженный эффект связан с антиэстрогеновым действием комплекса АФП — 17 β -эстрадиол. На этом основании можно ожидать аналогичного действия и для образующегося комплекса АФП — ДЭ при лечении эстрогензависимых опухолей.

В настоящей работе представлены результаты I фазы клинического исследования АФП и комплекса ДЭ (препарат DDS — DEA) у больных с первичными и метастатическими новообразованиями печени.

Материалы и методы. По I фазе клинических испытаний проведено лечение 8 больных со злокачественными новообразованиями печени (мужчин — 4, женщин — 4). Возраст больных колебался от 19 до

with total or subtotal disease with metastasis to bones (1), retroperitoneal lymph nodes (1), lungs and mediastinal lymph nodes (1), pleura (1). Seven patients had no previous specific treatment, 1 patient had received 3 cycles of regional intrahepatic chemotherapy with a short stabilization period, on disease progression he received DE and AFP, lipiodole-ultrafluid.

Mode of DE and AFP administration. The preparatory procedure was similar to that of angiography. On Seldinger transcatheterization the catheter distal end was fixed in the hepatic artery (common or proper) to perform angiography and further analysis of arterial and venous phases. It is important to make sure (by means of x-ray monitoring) that blood does not get into vessels other than the hepatic artery system.

Sterile AFP was dissolved in 0.9% sodium chloride solution to be administered by slow bolus (1 ml/min). Solvent to drug ratio was 5 ml to 2 ml.

Sterile DE was first dissolved in 1-2 ml of absolute ethanol at mild heating. The resultant solution was mixed with 10-12 ml of lipiodole-ultrafluid. Ethanol was then vaporized off by 20-30 min boiling. The DE suspension in lipiodole-ultrafluid was administered under the x-ray guidance to the hepatic artery and accumulation of the chemoembolization mixture in the liver tumor was monitored.

The accumulation of the chemoembolizing mixture in the affected tissue, slow-down or even temporary complete block of hepatic (common or proper) artery blood flow are criteria of correct and effective procedure.

Table 1 demonstrates that AFP starting dose was 1 mg, maximal 4 mg, DE doses varied from 20 to 70 mg. Seven patients received 1 and one patient 2 administrations. Thus, 8 patients received 9 LCE administrations. The procedures in the 8 patients included 3 superselective chemoembolizations, 3 chemoembolizations with catheterization of the proper hepatic and 3 of the common hepatic artery.

Таблица 2

Table 2

Частота и выраженность постэмболизационного синдрома у больных со злокачественными новообразованиями печени, получавших АФП и ДЭ внутриаптериально
Frequency and severity of postembolization syndrome in patients receiving intra-arterial treatment with AFP and DE-complex

Клинические признаки пост-эмболизационного синдрома	20—30 мг ДЭ + 1 мг АФП (3 введения)	40 мг ДЭ + 2 мг АФП (2 введения)	60 мг ДЭ + 2—4 мг АФП (3 введения)	70 мг ДЭ + 4 мг АФП (1 введение)
Боли в животе: Abdominal pain:				
I степени / grade I	1/3	1/2	2/3	
II степени / grade II	0	0	1/3	1/1
III степени / grade III	0	0	0	0
Тошнота — рвота Nausea/vomiting				
I степени / grade I	0	1/2	2/3	0
II степени / grade II	0	0	1/3	0
III степени / grade III	0	0	0	1/1
Повышение температуры тела Fever				
I степени / grade I	2/3	1/2	2/3	6
II степени / grade II	0	0	1/3	1/1
III степени / grade III	0	0	0	0
Postembolization clinical symptoms	20-30 mg DE + 1 mg AFP (3 administrations)	40 mg DE + 2 mg AFP (2 administrations)	60 mg DE + 2-4 mg AFP (3 administrations)	70 mg DE + 4 mg AFP (1 administration)

Примечание. В числителе — число больных с данным признаком, в знаменателе — общее число больных.
Note. Numerals in the numerator demonstrate the number of patients having the symptom, numerals in the denominator demonstrate the total number of patients.

60 лет (средний возраст 46 лет). Распределение больных по нозологическим формам представлено в табл. 1.

Морфологическая верификация диагноза первичного рака печени получена у 7 больных, у большинства (6 больных) методом лапароскопии с биопсией или пункционной чрескожной биопсии, одна пациентка ранее оперирована (резекция VI сегмента печени в ОНЦ РАМН) и, следовательно, диагноз установлен на основании морфологического исследования операционного материала. У одного больного диагноз первичной злокачественной опухоли основывался на данных ангиографического, компьютерно-томографического и ультразвукового исследований печени. Преобладал гепатоцеллюлярный вариант морфологического строения первичного рака. У одного больного был неидентифицированный рак, у двух больных — первичный рак на фоне цирроза. У трех больных опухоль была АФП-положительной.

Все больные были неоперабельные из-за массивности опухолевого поражения печени — билобарное поражение с размерами множественных очагов от 4 до 15,6 см (3 больных). У остальных 5 пациентов поражение печени было тотальным и субтотальным и из-за наличия отдаленных метастазов: в кости — у 1 больного, в забрюшинные лимфоузлы — у 1, в легкие и лимфоузлы средостения — у 1, в плевру — у 1; они также были неоперабельные. Ранее 7 больных специфического лекарственного лечения не получали, одному пациенту проведено 3 курса региональной внутривенной химиотерапии с коротким периодом стабилизации, после прогрессирования болезни он получал ДЭ и АФП, липиодол-ультрафлуид.

Методика введения комплекса ДЭ и АФП. Больной готовится к процедуре как к обычному ангиографическому исследованию. После чрескожной катетеризации аорты по Селдингеру дистальный конец катетера устанавливается в системе печеночной артерии (общей или собственно печеночной), выполняется ангиография с последующим анализом артериальной и венозной фаз. Под рентгенотелевизионным контролем с помощью рентгеноконтрастного вещества (верографин, триомбрат и др.) необходимо убедиться в отсутствии сброса крови в другие, кроме системы печеночной артерии, сосудистые бассейны. Стерильный препарат АФП растворяется в 0,9% растворе хлорида натрия и вводится внутриаптериально медленно струйно (1 мл/мин). Отношение долей растворителя к препарату — 5 мл растворителя, 2 мл препарата.

Стерильный препарат комплекса ДЭ сначала растворяется 1—2 мл абсолютного этанола при слабом нагревании. Полученный раствор

Results and Discussion. There were no complications associated with catheter fixation or removal.

AFP and DE gastrointestinal and renal toxicity. Table 2 summarizes data on frequency and severity of postembolization syndrome in the liver cancer patients undergoing AFP and DE therapy. There was one episode of abdominal pain immediately after administration of the chemoembolization mixture at a DE dose 20-30 mg and an AFP dose 1 mg, another two patients presented with grade I fever. These patients had fever at 8 and 10 hours after the procedure that lasted for not more than 8 hours. There were two administrations of DE at 40 mg and AFP 2 mg. Grade I abdominal pain, nausea, fever were detected during one administration. 4 chemoembolizations were performed with DE at 60-70 mg and AFP 2-4 mg. The toxicity was more marked: 2 patients had grade II abdominal pain immediately after (1) and at 2 h following treatment. The pain was intense, localized in right hypochondriac region with irradiation to the right shoulder and lasted for 10-12 h. Grade I-II nausea and vomiting were detected during three administrations, grade III during the administration of DE at 70 mg and AFP at 4 mg. Grade I-II fever was observed during all four administrations of DE at 60-70 mg and AFP at 2-4 mg after the procedure (2 patients) and at 7-8 h (2 patients). The symptom lasted for 16 h on the average.

Table 3 demonstrates AFP and DE-complex effect on aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (AP), urea, creatinine and bilirubin content. The DE plus AFP toxicity was dose-dependent and not greater than toxicity of DE alone.

AFP and DE hematological toxicity. Table 4 summarizes data on AFP and DE effect on hemoglobin content, WBC

смешивают с 10—12 мл липидол-ультрафлуида. После этого этанол удаляют упариванием при кипении в течение 20—30 мин. Суспензия комплекса ДЭ в липидол-ультрафлуиде вводится под контролем рентгенотелевидения в печеночную артерию через 20 мин после АФП.

Критерием правильности и эффективности проведения процедуры является визуально наблюдаемое накопление химиоэмболизирующей смеси в зоне опухолевого поражения, замедление, а иногда и временное полное прекращение кровотока в печеночной (общей, собственно печеночной) артерии.

Из табл. 1 видно, что начальная доза АФП была 1 мг, максимальная — 4 мг, доза ДЭ колебалась от 20 до 70 мг. 7 больных получали по одному введению и одна пациентка — 2 введения. Таким образом, 8 больным проведено 9 ХЭП. Из химиоэмболизаций, выполненных у 8 пациентов, в 3 случаях удалась суперселективная химиоэмболизация, у 3 больных дистальный конец катетера был установлен в собственно печеночной, у 3 — в общей печеночной артерии.

Результаты и обсуждение. Осложнения, связанные с постановкой и удалением катетера для ХЭ отсутствовали.

Исследование желудочно-кишечной и почечной токсичности АФП и комплекса ДЭ. В табл. 2 представлены данные о частоте развития и выраженности постэмболизационного синдрома у больных со злокачественными новообразованиями печени, которые получали АФП и ДЭ. Из данных табл. 2 следует, что при дозе ДЭ 20—30 мг и АФП 1 мг боли в животе возникали сразу после введения химиоэмболизирующей смеси лишь на одном введении, еще в двух случаях мы отметили повышение температуры тела I степени. Повышение температуры зарегистрировано у этих больных через 8 и 10 ч после процедуры с продолжительностью не более 8 ч. По 40 мг ДЭ и по 2 мг АФП проведено два введения. На одном введении отмечены боли в животе, тошнота, рвота, повышение температуры I степени. При дозах ДЭ 60—70 мг и АФП 2—4 мг произведено 4 химиоэмболизации. При этом токсичность была более выражена: у 2 больных отмечались боли в животе II степени, которые возникали непосредственно после проведения лечения (в 1 случае) и через 2 ч (у других пациентов), были интенсивными, локализовались в правом подреберье с иррадиацией в правое плечо. Продолжительность болевого синдрома 10—12 ч. Тошнота и рвота I—II степени были отмечены при трех введениях, III степени — при введении 70 мг ДЭ и 4 мг АФП. Повышение температуры I—II степени отмечено на всех четырех из четырех введений 60—70 мг ДЭ и 2—4 мг АФП спустя 2—4 ч после проведения процедуры (у 2 пациентов) и через 7—8 ч (у 2 пациентов). Продолжительность этого симптома была в среднем равна 16 ч.

В табл. 3 представлены данные о влиянии АФП и комплекса ДЭ на активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание мочевины, креатинина и билирубина. Выраженность проявления токсических эффектов комплекса ДЭ и АФП зависела от введенной дозы препаратов и не превосходила изменений, наблюдаемых при введении ДЭ без АФП.

Исследование гематологической токсичности АФП и комплекса ДЭ. В табл. 4 представлены данные о влиянии АФП и комплекса ДЭ на содержание гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. Выраженность проявления ток-

Таблица 3

Table 3

Влияние АФП и комплекса ДЭ при совместном однократном внутриаартериальном введении на активность АСТ, АЛТ, ЩФ, содержание мочевины, креатинина и билирубина
Effect on AST, ALT, AP activity, urea, creatinine, bilirubin content of AFP plus DE single intra-arterial administration

Показатели печеночной и почечной функций	Количество больных с токсическими проявлениями							
	I степени		II степени		III степени		IV степени	
	A	Б	A	Б	A	Б	A	Б
ЩФ / AP	4	4	2	2	1	1	—	—
АЛТ/АСТ / ALT/AST	2	3	3	1	—	2	—	—
Мочевина / Urea	—	—	—	—	—	—	—	—
Креатинин / Creatinine	—	1	—	—	—	—	—	—
Билирубин / Bilirubin	2	2	—	1	—	—	—	—
Liver function parameters	A	B	A	B	A	B	A	B
	grade I		grade II		grade III		grade IV	
	No. of patients with toxicity							

Примечание. Здесь и в табл. 4 определение показателей печеночной и почечной функций проводили до (А) и спустя 2—6 дней (Б) после внутриаартериального введения комплекса ДЭ и АФП; общее количество пациентов — 8.

Note. Here and in table 4 measurement of liver function parameters was performed before (A) and at 2-6 days (B) following intra-arterial administration of DE and AFP; total number of patients was 8.

and platelet count. The DE plus AFP toxicity was dose-dependent and not greater than toxicity of DE alone.

So, the study demonstrated that DE plus AFP toxicities were dose-dependent and not greater as compared to DE alone (at compatible dosage).

Chemoembolization with DE may be used in inoperable primary liver cancer. Of much prognostic importance may be high concentrations of endogenous AFP, the presence of AFP receptors and GR in tumor tissue which necessitates their testing.

Таблица 4

Table 4

Влияние АФП и комплекса ДЭ при совместном однократном внутриаартериальном введении на содержание гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов
Effect on hemoglobin content, WBC and platelet count of AFP and DE single intra-arterial administration

Показатель крови	Количество больных с токсическими проявлениями							
	I степени		II степени		III степени		IV степени	
	A	Б	A	Б	A	Б	A	Б
Гемоглобин Hemoglobin	4	2	—	2	—	—	—	—
Лейкоциты WBC	—	1	—	—	—	—	—	—
Тромбоциты Platelets	—	—	—	—	—	—	—	—
Blood parameter	A	B	A	B	A	B	A	B
	grade I		grade II		grade III		grade IV	
	No. of patients with toxicity							

сических эффектов комплекса ДЭ и АФП зависела от введенной дозы препаратов и не превосходила изменений, наблюдаемых при введении ДЭ без АФП.

Таким образом, в результате исследования комплекса ДЭ и АФП обнаружено, что степень побочных токсических эффектов зависит от доз введенных препаратов и побочные токсические эффекты при совместном введении препаратов не превышали таковых (в сопоставимых дозах) при введении комплекса ДЭ без АФП.

Следовательно, метод химиозмболизации с ДЭ может использоваться у неоперабельных больных с первичными злокачественными новообразованиями печени, при этом важную роль в прогнозировании эффективности химиотерапевтического воздействия могут играть высокие концентрации эндогенного АФП, а также наличие АФП-рецепторов и ГР в опухолевой ткани, что делает необходимым их определение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гранов А. М., Борисов А. Е. Эндоваскулярная хирургия. — М., 1986.
2. Allen S. H. // Biochem. biophys. Acta. — 1993. — Vol. 1202. — P. 135—142.
3. Benassayag C., Vallette G., Delorme J. et al. // Steroids. — 1977. — Vol. 30. — P. 771—785.
4. Biddie W., Sarcione E. J. // Biological activities of AFP /Eds G. J. Mizejewski, H. I. Jacobson. — Florida, 1989. — P. 129—137.
5. Denois P. // Treatment of malignant breast cancer tumors. — Berlin; New York, 1970. — P. 76—78.
6. Deutsh H. F. // Adv. Cancer Res. — 1991. — Vol. 56. — P. 253—312.
7. Haramaki M. // Acta pathol. Jap. — 1993. — Vol. 43. — P. 490—499.
8. Iwai K., Konno T., Maeda H. // Cancer Res. — 1984. — Vol. 44. — P. 2115—2121.
9. Jacobson H. I., Bennett J. A., Mizejewski G. J. // Cancer Res. — 1990. — Vol. 50. — P. 415—420.
10. Kalayci C., Johnson P. J., Raby N. et al. // J. Hepatol. — 1990. — Vol. 11. — P. 349—353.
11. Konno T. // Eur. J. Cancer. — 1992. — Vol. 28. — P. 403—409.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 618.14-006.6

В. В. Баринов, В. И. Пескова, В. П. Козаченко,
Л. И. Бокина, К. И. Жордания, Л. Е. Ротабельская,
Н. Е. Кушлинский

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

НИИ клинической онкологии

Данные литературы последних лет свидетельствуют о значительном росте уровня заболеваемости раком эндометрия и перемещении этого заболевания на первое место в структуре гинекологической онкопатологии. По-видимому, это связано с ростом частоты и выраженности обменно-эндокринных нарушений, приводящих к гиперэстрогении, ановуляции, ожирению, нарушению функции печени [1, 3, 5].

На отдаленные результаты лечения больных раком тела матки оказывают влияние стадия заболевания, гистологическая структура опухоли и ее дифференцировка,

12. Konno T. // Cancer. — 1990. — Vol. 66. — P. 1857—1903.
13. Konno T. // Acta Oncol. — 1994. — Vol. 33. — P. 133—137.
14. Konno T., Maeda H., Iwai K. et al. // Cancer. — 1984. — Vol. 54. — P. 2367—2374.
15. Laderoute M. P., Moro R., Tamaoki T. et al. // Biological activities of AFP /Eds G. J. Mizejewski, H. I. Jacobson. Florida, 1989. — P. 270.
16. Lester E. P., Miller J. B., Yachnin S. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1977. — Vol. 74. — P. 3988—3992.
17. Line B. R., Epstein M. D., Mizejewski G. J. // Biological activities of AFP /Eds G. J. Mizejewski, H. I. Jacobson— Florida, 1989. — P. 139—147.
18. Lui W. Y. // Hepatolohy. — 1993. — Vol. 18. — P. 1167—1174.
19. Lui W. Y. // Med. Hypothesis. — 1991. — Vol. 36. — P. 162—165.
20. Masuda K., Nagata S., Harada S. et al. // Tumor Biol. — 1994. — Vol. 15. — P. 175—183.
21. Nahon J.-L. // Biochimic. — 1987. — Vol. 69. — P. 445—459.
22. Nakabayashi H. // J. biol. Chem. — 1989. — Vol. 261. — P. 266—271.
23. Nakamura K. // Oncology. — 1993. — Vol. 50. — P. 35—40.
24. Nakao N., Uchida H., Kamino K. et al. // Cancer Chemother. Pharmacol. — 1992. — Vol. 31, Suppl. 1. — P. S72—S76.
25. Nishida H. // Jap. J. Cancer Res. — 1994. — Vol. 85. — P. 221—225.
26. Rabed J. P. // Biochem. biophys. Acta. — 1994. — Vol. 1218. — P. 136—144.
27. Savu L., Nunez E., Jayke M. F. // Steroids. — 1975. — Vol. 25. — P. 717—728.
28. Semenikova L. N., Dudich E. I., Dudich I. V. et al. // Tumour biology. — 1997. — Vol. 18. — P. 30—40.
29. Suzuki H. // Nippon. — 1990. — Vol. 92. — P. 257—265.
30. Uriel J., Villacampa M. J., Moro R. et al. // Cancer Res. — 1984. — Vol. 44. — P. 5314—5319.
31. Uriel J., Lahorda J., Naval J. et al. // Biological activities of AFP /Eds G. J. Mizejewski, H. I. Jacobson — Florida, 1989. — P. 103—116.
32. Villacampa V. J., Moro R., Naval J. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1984. — Vol. 122. — P. 1322—1327.
33. Yamashita T., Nakane A., Watanabe T. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 201. — P. 1154—1159.

Поступила 19.12.96 / Submitted 19.12.96

V. V. Barinov, V. I. Peskova, V. P. Kozachenko,
L. I. Bokina, K. I. Zhordania, L. E. Rotabelskaya,
N. E. Kushlinsky

COMPARISON OF TREATMENT OUTCOMES IN ENDOMETRIAL CANCER

Research Institute of Clinical Oncology

There was a rise in endometrial cancer incidence with the malignancy becoming the most common gynecological cancer. This seems to be related to increase in frequency and severity of exchange and endocrine disorders leading to hyperestrogeny, anovulation, obesity and liver dysfunction [1, 3, 5].

Follow-up results of treatment for endometrial cancer depend upon disease stage, tumor histology and differentiation, depth of uterine muscle invasion and adenocarcinoma receptor status [1, 2, 4, 5]. The published data on the role of surgery extent and the use of hormonal