

Г. В. Круглова, Д. А. Алиев, И. В. Самедов

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГЕМАТОСАРКОМ

НИИ клинической онкологии, Республиканский онкологический научный центр Минздрава Азербайджанской ССР, Баку

Согласно общепринятым правилам, ремиссия после лечения у больных гематосаркомами может быть установлена только тогда, когда опухоли уменьшились не менее чем наполовину (частичная ремиссия) или перестали определяться совсем (полная ремиссия) на срок не менее 1 мес. Во всех остальных случаях лечение считается одинаково неэффективным. Следовательно, если после первого своевременного адекватного лечения ремиссия не была получена, может быть констатирована первичная резистентность, тем более что первое лечение обычно самое эффективное [3, 5, 7]. В рекомендациях ВОЗ [10] при оценке результатов лечения, кроме полной и частичной ремиссии, предусмотрены еще 2 категории ответа: без перемен (уменьшение опухолей менее чем на 50 % или увеличение не более чем на 25 %) и прогрессирование (увеличение опухолей более чем на 25 % и/или появление новых).

Так как перепады в размерах опухолей в пределах 25 % особенно при множественном генерализованном поражении определить бывает довольно трудно, а также имея в виду, что между уменьшением и увеличением опухолей имеется принципиальная разница, среди признаков неэффективности лечения мы выделяли недостаточное уменьшение опухолей (менее 50 %), сохранение их размеров без изменений, увеличение, появление новых и значительное соответствующее ремиссиям уменьшение опухолей, но на короткий срок: до 1 мес, а также 2 мес, как это предлагают некоторые авторы. За редким исключением [1] ни в отечественной, ни в зарубежной литературе применительно к опухолям кроветворной и лимфоидной ткани признаки неэффективности лечения раздельно не учитывались. Более того, под видом первичной резистентности описывают не только устойчивость опухолей к первому лечению, но и рецидивы [2, 4; 6], чаще всего вместе, не разделяя [8, 9, 11] с действительной рефрактерностью.

Чтобы выяснить, в чем выражается первичная

резистентность гематосарком к противоопухолевому лечению и как разные ее проявления могут отразиться на дальнейшем течении заболевания, было обследовано 202 больных гематосаркомами, у которых, согласно общепринятым критериям, ремиссии после адекватного лечения не были получены. Среди них было 117 мужчин и 85 женщин в возрасте от 15 до 82 лет (средний возраст 42,5 года). У большинства из них по классификации ВОЗ (1976 г.) диагностированы гематосаркомы высокой степени злокачественности (лимфобластная, иммунобластная лимфосаркома, гистиоцитарная ретикулосаркома): 154 (76 %) больных из 202. Лишь у 22 (11 %) больных опухоль имела строение прогностически более благоприятных пролимфоцитарной и лимфоплазмоцитарной лимфосарком. У 26 (13 %) больных тип гематосаркомы остался неуточненным.

Все больные получали лечение впервые, поэтому менее половины из них (43 %) имели I—II стадию опухолевого поражения, подавляющее большинство (84 %) находилось в удовлетворительном состоянии, соответствующем 1 и 2 по шкале ВОЗ [10], и только у 45 (22 %) больных имелось поражение жизненно важных органов: печени, почек, легких, костного мозга, ЦНС. Симптомы общей интоксикации наблюдались у 78 (39 %) больных, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) свыше 1000 Е/л и ускорение СОЭ свыше 40 мм/ч отмечались всего у 20 % больных. Первично в основном были поражены лимфоидные органы и ткани: у 159 (79 %) больных.

Таким образом, не какие-либо особо неблагоприятные в прогностическом отношении признаки, а малая чувствительность опухоли к цитостатическому воздействию или же даже полное ее отсутствие явились причиной резистентности к лечению.

Основным методом первоначального лечения была полихимиотерапия, которую получали 175 (87 %) больных из 202 в качестве самостоятельного метода (155 больных, 77 %) или в сочетании с лучевой терапией — комбинированное лечение (20 больных, 10 %). Полихимиотерапия проводилась в основном по схемам ЦОП и АЦОП (142 больных, 81 %) как в традиционных дозах и режимах (110 больных, 63 %), так и в различных вариантах, с добавлением других препаратов: БАЦОП, ЦОП-Блео, АЦОП+платидиам и т. д. (32 больных, 18 %). Другие схемы полихимиотерапии (ЛОП, ЛОАП, МОПП, ВАМП, ЦВПП, ЛВПП, «7+3» и т. д.) применялись значительно

Таблица 1

Признаки первичной резистентности в соответствии с методом первоначального лечения

Признак резистентности	Число больных	Метод лечения			
		полихимиотерапия	монохимиотерапия	лучевая терапия	комбинированное лечение
Уменьшение опухоли менее чем на 50 %	35 (18)	30 (19)	4 (67)	—	1 (4)
Без изменений	19 (9)	19 (12)	—	—	—
Увеличение опухоли	25 (12)	21 (14)	—	2 (11)	2 (8)
Появление новых опухолей	27 (13)	11 (7)	2 (33)	7 (39)	7 (31)
Уменьшение опухоли на срок менее 1 мес	60 (30)	44 (29)	—	9 (50)	7 (31)
Уменьшение опухолей на срок от 1 до 2 мес	36 (18)	30 (19)	—	—	6 (26)
Всего	202	155	6	18	23

Примечание. Здесь и в табл. 2 в скобках — процент больных.

Признаки первичной резистентности в соответствии с гистологическим вариантом гематосаркомы

Признак резистентности	Число больных	Вариант гематосаркомы			
		лимфобластный	иммунобластный	гистиоцитарный	пролимфоцитарный + лимфоплазмацитарный
Уменьшение опухоли менее чем на 50 %	28 (16)	11 (12)	5 (16)	5 (16)	7 (32)
Без изменений	18 (10)	12 (13)	1 (3)	2 (6)	3 (14)
Увеличение опухоли	22 (12)	8 (9)	4 (13)	10 (32)	0
Появление новых опухолей	23 (13)	11 (12)	7 (23)	3 (10)	2 (9)
Уменьшение опухолей на срок менее 1 мес	52 (30)	30 (32)	6 (19)	8 (26)	8 (36)
Уменьшение опухолей на срок от 1 до 2 мес	33 (19)	20 (22)	8 (26)	3 (10)	2 (9)
Всего	176*	92	31	31	22

* У 26 больных вариант не был уточнен.

реже (33 больных, 19 %). Монохимиотерапию циклофосфаном, хлорбутином и L-аспарагиназой получали всего 6 (3 %) больных. Остальные больные получали лучевую терапию (21 больной, 10 %) в виде основного метода лечения (18 больных, 9 %), а также после нерадикального удаления первичной опухоли (3 больных, 1 %) в плане комбинированного лечения. Достаточным для заключения об отсутствии лечебного эффекта считалось проведение полного курса лучевой терапии, комбинированного лечения, монохимиотерапии или не менее двух циклов полихимиотерапии, но только в тех случаях, если опухоли увеличивались или в течение 2-недельного перерыва после каждого из них возобновлялся рост опухолей и при этом их размеры достигали или превосходили исходные.

Первичная резистентность в большинстве случаев выражалась не в прогрессировании опухолевого заболевания на фоне лечения (увеличение опухолей и появление новых), которое наблюдалось всего у 25 % больных, а в основном (у 66 %) в недостаточном и выраженном, но-очень кратковременном уменьшении опухолей. И лишь у небольшого числа больных (у 9 %) их размеры под влиянием лечения не изменились.

Частота различных признаков неэффективности лечения несколько менялась в зависимости от метода первоначального лечения (табл. 1). Если частота уменьшения размеров опухолей более чем на 50 % от исходных вплоть до полного их исчезновения, но на срок менее обусловленного для констатации ремиссии была одинаковой, то появление новых опухолевых образований наблюдалось достоверно реже ($p < 0,01$) после полихимио-

терапии, чем после всех других методов вместе взятых, т. е. можно предположить, что полихимиотерапия в какой-то степени сдерживает раннюю генерализацию.

В противоположность этому недостаточное уменьшение опухолей и сохранение их размеров неизменными после полихимиотерапии отмечается достоверно чаще ($p < 0,01$), чем после лучевого и комбинированного лечения. Видимо, противоопухолевое действие облучения сразу может быть реализовано более полно, если опухоли к нему чувствительны.

При сопоставлении степени первичной резистентности со степенью злокачественности гематосарком обнаруживаются некоторые различия в характере ответа на самых ранних этапах лечения (табл. 2).

Увеличение опухолей и появление новых чаще наблюдалось при бластных гематосаркомах ($p = 0,1$), а уменьшение опухолей менее чем на 50 % — при небластных ($p < 0,05$). Но в целом по частоте прогрессирования опухолевого заболевания, а также недостаточного и кратковременного уменьшения опухолей различия между бластными и небластными вариантами гематосарком были статистически недостоверными ($p > 0,05$) и в дальнейшем анализе не учитывались.

Соотношение основных признаков резистентности сохранялось независимо от пола и возраста больных.

Не обнаружено также зависимости первичной резистентности от стадии опухолевого поражения. Быстрое возобновление роста опухолей после выраженного их уменьшения имело место одинаково часто во всех стадиях гематосарком. Недо-

Таблица 3

Выживаемость больных в зависимости от признаков первичной резистентности гематосарком

Признак резистентности	Число больных	Выживаемость, %				
		1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Уменьшение опухоли менее чем на 50 %	35	51	27	21	16	16
Без изменений	19	38	21	21	—*	—
Увеличение опухоли	25	54	31	0	0	0
Появление новых опухолей	27	52	19	4	—	—
Уменьшение опухолей на срок менее 1 мес	60	38	25	23	12	8
Уменьшение опухолей на срок от 1 до 2 мес	36	44	31	20	20	20
Всего	202	45	25	18	12	10

* До этого срока выбыл из-под наблюдения последний больной.

статочное уменьшение опухолей наблюдалось с равной частотой в I и IV стадиях, а их увеличение парадоксально чаще в I стадии, чем во всех остальных, но разница эта статистически недостоверна ($p=0,3$). Независимо от того, имелись симптомы общей интоксикации и ускорение СОЭ или нет, частота разных признаков резистентности существенно не различалась. В противоположность этому важный прогностический признак — уровень ЛДГ — в достаточной мере отражает степень первичной резистентности. При нормальном уровне ЛДГ более или менее выраженное уменьшение опухоли наблюдалось чаще, а увеличение и появление новых опухолей реже, чем при высоком, — более 1000 Е/л ($p<0,05$).

Среди всех резистентных гематосарком опухоли средостения оказались наиболее устойчивыми: уменьшались достоверно ($p<0,05$) реже (16, 49 %, из 33 больных), чем гематосаркомы лимфоузлов других первичных локализаций (75, 68 %, из 110 больных), кожи и мягких тканей (16, 80 %, из 20 больных), а увеличивались и метастазировали соответственно чаще.

Хотя во всех случаях резистентных гематосарком лечение считалось одинаково неэффективным, такой различный ответ на лечение — от прогрессирования до полного или частичного уменьшения опухолей на срок, короче обусловленного, — не мог не сказаться на дальнейшем течении заболевания, что особенно ярко подтвердилось в различиях сроков жизни больных (табл. 3). К концу 3-го года не осталось в живых или под наблюдением никого из больных, у которых опухоли, несмотря на лечение, увеличивались или появлялись новые, тогда как каждый 5-й больной из тех, у кого опухоли уменьшались или оставались прежних размеров, прожил не менее 3 лет. Эти различия в выживаемости больных не были связаны ни с гистологическим строением, ни со стадией опухолевого поражения, а зависели только от степени первичной резистентности.

Правильность этого положения подтверждается тем, что биологическая активность опухоли оказывает прямое влияние на сроки жизни больных (табл. 4). Наличие симптомов интоксикации, ускорение СОЭ сопровождается сокращением сроков жизни больных, но особенно важным прогностическим признаком и в условиях первичной резистентности остается ЛДГ: никто из больных с ее уровнем выше 1000 Е/л не прожил более года.

Таким образом, первичная резистентность является исключительно свойством опухоли каждого

конкретного больного гематосаркомой, косвенным проявлением которого наиболее определенно может быть уровень ЛДГ. Степень первичной резистентности является важным фактором дальнейшего течения гематосарком и должна учитываться при оценке результатов лечения и проведении клинических испытаний новых методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поддубная И. В. // Тер. арх.— 1985.— № 2.— С. 103—106.
2. Bareford D., Pamphilon D., Bernard D. // Cancer Treat. Rep.— 1984.— Vol. 68, N 7—8.— P. 1033—1034.
3. Bonadonna G., DeLena M., Monfardini S. et al. // Cancer Chemother. Rep., Pt 3.— 1975.— Vol. 3.— P. 381—388.
4. Drasga R. E., Woodburn R. I., Einhorn L. H. // Cancer Treat. Rep.— 1984.— Vol. 68, N 5.— P. 818—819.
5. Gomes G. A., Barcos M., Han Tin, Henderson E. S. // Cancer (Philad.).— 1987.— Vol. 60.— P. 18—24.
6. McLanghlin P., Cabanillas F., Hagemeister F. B., Velasquez S. // Cancer Treat. Rep.— 1987.— Vol. 71, N 6.— P. 631—638.
7. Skarin A. I., Cannelllos G. P. // NCI Monographs.— 1987.— N 5.— P. 71—76.
8. Spiers A. S. D. // Cancer Treat. Symp.— 1984.— Vol. 2.— P. 51—54.
9. Tseng A., Jacobs Ch., Coleman C. N. et al. // Cancer Treat. Rep.— 1987.— Vol. 71, N 6.— P. 659—660.
10. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment // WHO, Geneva, 1979.
11. Winter J. N., Gordon L. O., Hauck W. W., Variakojis D. // Cancer Treat. Rep.— 1986.— Vol. 70, N 10.— P. 1243—1244.

Поступила 24.04.90

CLINICAL MANIFESTATIONS OF HEMATOSARCOMA PRIMARY RESISTANCE

G. V. Kruglova, D. A. Aliev, I. V. Samedov

The disease progression was studied in 202 patients with hematisarcomas who failed to develop remissions following the first adequate treatment. It was shown that irrespective of patients sex and age, histological structure, stage and localization of the tumor, signs of biological activity excluding LDG levels and mediastinum involvement, the major manifestation on primary resistance was not the absence of any effect on the tumor but its short-term action within 1—3 weeks. The patient's survival directly correlates with the extent of primary resistance: the survival of patients who noted enlargement of tumors and developed new tumors was significantly less than that patients who noted insufficient reduction in tumor size or their reduction was short-term.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1990

УДК 616.71-006-033.2

Т. О. Кутателадзе, С. М. Портной, И. Б. Морозкин

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ И УРОВЕНЬ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТЕРОНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ II СТАДИИ ПО АНАЛИЗУ ДИНАМИКИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В КРОВИ

НИИ клинической онкологии

Невысокая эффективность мер профилактики метастазирования рака молочной железы (РМЖ) наряду с неуклонным ростом заболеваемости [1] и почти рекордным накоплением контингентов [2] больных РМЖ в СССР делает необходимым дальнейшие исследования способов адьювантной терапии.

Метастатическое поражение костей чрезвычай-

Таблица 4

Выживаемость больных соответственно признакам биологической активности гематосарком

Признак	Число больных	Выживаемость, %				
		1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Интоксикация:						
нет	124	52	32	24	17	15
есть	78	33	16	9	5	5
СОЭ, мм/ч:						
менее 15	76	59	38	29	29	24
более 40	40	32	12	6	6	6
ЛДГ, Е/л:						
менее 450	34	59	33	29	29	22
более 1000	18	0	0	0	0	0