

duration of disease, metastatic site, place of prior treatment. The results obtained in the treatment of patients with chorio-carcinoma by various methods of treatment are presented in the paper. In young women preservation of ovarian function is favourable.

Таблица 2

Схемы химиотерапии

	Препарат	Доза, мг/м ²	Способ введения	
Режим VAB-6	Винбластин	1	Внутривенно	1-й день
	Дактиномицин	1	»	1-й день
	Циклофосфан	600	»	1-й день
	Блеомисин	30	Внутривенная инфузия	1—4-е сутки
	Платиднам	120	Внутривенно	4-й день
	Интервал между курсами лечения			— 21 день
Режим СС	Циклофосфан	1	Внутривенно	1-й день
	Платиднам	100	»	2, 8, 15-й дни
	Интервал между курсами лечения			— 6 нед.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1990
УДК 616.681-006-059

А. М. Гарин, С. А. Тюлядин, А. В. Хлебнов, Р. Ю. Насырова
КОМБИНИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ КАК ПЕРВАЯ
ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ СЕМИНОМ
НИИ клинической онкологии

На долю семиномы приходится до 40 % герминогенных опухолей яичка. Как известно, опухоли этого органа относительно редки (20—25 больных на 1 млн мужчин). Ясно, что в онкологических диспансерах большого опыта морфологического анализа тестикулярных опухолей нет. Кроме того, далеко не всегда выполняется реакция на α -фетопротеин. Этим объясняются ошибки многих патологов, ставящих диагноз семиномы чаще, чем это соответствует действительности. Первичная морфологическая ошибка в диагнозе приводит к ошибочной тактике лечения больных: назначаются сарколизин или циклофосфан, которые практически неэффективны при несеминозных опухолях яичка и недостаточно эффективны при семиномах.

Первые убедительные достижения химиотерапии диссемированных семином в нашей стране были связаны с применением сарколизина в 50—60-х годах. Л. И. Чеботарева [3] у 16 из 42 больных добилась полной ремиссии, стойкое излечение отмечено у 6 пациентов (14,3 %). В последующем аналогичная эффективность была доказана и для циклофосфана [7].

За рубежом уже в 80-х годах появились сообщения о превышающих эффектах комбинированной химиотерапии с участием платиновых производных [5, 6, 8]. В нашей стране по-прежнему продолжают прибегать к монотерапии в большинстве онко-урологических учреждений Союза. Даже в руководстве для врачей по комбинированному и комплексному лечению больных со злокачественными опухолями [2] в списке возможных химиопрепаратов, применяемых для лечения семиномы, названы лишь сарколизин и циклофосфан.

Характеристика больных и методика лечения. За период 1983—88 гг. в отделении клинической фармакологии проведено лечение 41 больному семиномой (опухоль яичка у 35, внегонадная опухоль у 6 пациентов), средний возраст которых составил 36 (22—61) лет. В зависимости от схемы

лечения все больные разделены на две группы и в последующем будут анализироваться отдельно.

1-я группа — 16 больных, которым проводилось лечение по схеме VAB-6 [1, 8]. Из них опухоль яичка была у 13 пациентов, внегонадная семинома средостения у 1, внегонадная опухоль с поражением лимфоузлов средостения и забрюшинного пространства у 2 больных.

В зависимости от степени распространения болезни (табл. 1) минимальная степень отмечена у 2, умеренная у 3 и распространенная — у 11 пациентов. Ранее 3 больных получали химиотерапию, а 4 сочетали химиотерапию и лучевую терапию. Перед началом лечения повышение уровня хорионического гонадотропина (ХГ) в моче или крови наблюдалось у 7 больных, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у 8 пациентов. Считалось, что при семиномах нет опухолевых маркеров. Однако в конце 70-х годов было показано, что в некоторых семиномах есть синцитиальные клетки, продуцирующие хориогонин. α -фетопротеин у больных семиномой не обнаруживается [4]. Схема лечения представлена в табл. 2. Всем больным проводилось 3—5 курсов химиотерапии с интервалом в 3 нед. 2-я группа — 25 больных, которым проводилась химиотерапия по схеме СС [6]. Из них опухоль яичка была у 22, внегонадная семинома средостения у 1, забрюшинного пространства у 1, с поражением лимфоузлов средостения и забрюшинного пространства у 1. Степень распространения болезни у 4 больных была минимальная, у 11 умеренная, значительная — у 10. Ранее лечение проводилось 13 пациентам: 5 получали химиотерапию, 8 — химиолучевое лечение. Повышение уровня ХГ в моче или крови отмечено у 12, ЛДГ — у 14 пациентов. Всем больным проводились 1—2 курса химиотерапии с интервалом 6 нед. Больные, достигшие полной регрессии при проведении химиотерапии, в последующем наблюдались в поликлинике ВОНЦ. При достижении только частичной регрессии или стабилизации назначали другую схему химиотерапии или проводили лучевую терапию оставшихся опухолевых масс. Оценка результатов лечения проводилась, согласно рекомендациям ВОЗ, по данным эхографии и компьютерной томографии забрюшинного пространства, рентгенотомографии и компьютерной томографии грудной клетки, исследования ХГ в моче и крови и ЛДГ в крови.

Результаты лечения. В 1-й группе больных проведен 61 курс химиотерапии по схеме VAB-6, в среднем 3,8 (3—5) курсов. Полная

Таблица 1

Характеристика степени распространения болезни

Степень распространения	Размеры забрюшинных лимфатических узлов, см	Размеры метастазов в легких, см	Другие проявления метастатического процесса
Минимальная	До 5	До 2	
Умеренная	5—10	2—3	Надключичные лимфатические узлы
Значительная	Более 10	Более 3	Лимфатические узлы средостения, плевра, кости, печень, головной мозг



Рис. 1

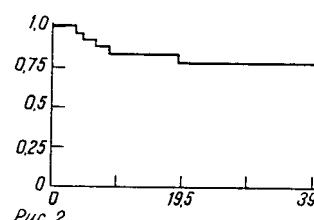


Рис. 2

Рис. 1. Кривая выживаемости 16 больных диссемированной семиномой, получавших лечение комбинацией VAB-6. Здесь и на рис. 2 по оси абсцисс — срок наблюдения, мес; по оси ординат — вероятность дожития, усл. ед.

Рис. 2. Кривая выживаемости 25 больных семиномой, получавших лечение комбинацией СС.

Результаты лечения больных семиномой

Достигнутый эффект	Комбинация	
	VAB-6	СС
Общее число больных	16 (100,0)	25 (100,0)
ПР после ХТ	8 (50,0)	12 (48,0)
ПР после ЛТ	3 (18,7)	4 (16,0)
ПР после ХТ второй линии	1 (6,2)	0
Всего с ПР	12 (75,0)	16 (64,0)
Частичная регрессия	4 (25,0)	6 (24,0)
Стабилизация	—	2 (8,0)
Прогрессирование	—	1 (4,0)

Примечание. ПР — полная регрессия; ЧР — частичная регрессия; ХТ — химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия.

регрессия опухоли после химиотерапии отмечена у 8 (50 %) больных, частичная — у 8. Из 5 больных с частичной регрессией, которым проводилась после окончания химиотерапии лучевая терапия, у 4 отмечено исчезновение всех признаков болезни; у 3 больных, продолживших химиотерапию по другим программам (PVB, циклофосфан), 1 больной, получавший PVB, достиг полной регрессии опухоли. Всего в результате лечения 13 (81,2 %) пациентов достигли полной регрессии опухоли. Надо отметить, что больным с частичной регрессией химиотерапия другими препаратами применялась в связи с тем, что ранее им уже проводилась лучевая терапия, на фоне которой отмечалось прогрессирование процесса. Результаты терапии в зависимости от степени распространения болезни представлены в табл. 3. Рецидив заболевания отмечен у 3 больных через 6, 9 и 19 мес после окончания лечения, двое больных умерли, несмотря на проводимую химиотерапию, один жив с признаками прогрессирования заболевания. Из 3 больных с частичной регрессией двое умерли, один жив без признаков прогрессирования болезни в течение 12 мес. Таким образом, при среднем сроке наблюдения 38 (11—70) мес 10 (62,5 %) больных живы без признаков болезни, 2 живут с признаками заболевания и 4 умерло (рис. 1).

Во 2-й группе больных проведено 45 курсов химиотерапии, в среднем 1,8 (1—3) курса. Полная регрессия опухоли после химиотерапии отмечена у 12 (48 %) больных, частичная — у 10, стабилизация — у 2, прогрессирование — у 1 пациента. Из 9 больных, получавших впоследствии лучевую терапию, у 4 отмечена полная регрессия опухоли. Таким образом, частота полных регрессий составила 64 %. Рецидив отмечен у 1 больного через 4 мес после окончания лечения. При среднем сроке наблюдения 22 (11—39) мес 15 больных живы без признаков болезни, у 5 остаются проявления болезни без признаков прогрессирования в

Таблица 4

Зависимость частоты полной регрессии (в %) от степени распространения болезни

Степень распространения	Полная регрессия	
	VAB-6	СС
Минимальная	50	75
Умеренная	100	64
Значительная	72	60

Токсичность изученных комбинаций

Проявление токсичности	Частота, %, от общего числа проведенных курсов	
	VAB-6	СС
Лейкопения:		
I—II степени	55	78
III—IV степени	7	18
Тромбоцитопения	5	0
Анемия I—II степени	16	19
Креатинин выше 115 мкмоль/л	19	24
Ототоксичность*	0	21

* От общего числа больных.

течение 8—14 мес, 1 умер и 4 пациента потеряны для наблюдения (1 в полной регрессии и 3 — в частичной). Зависимость частоты достижений полных регрессий от степени распространения болезни представлена в табл. 4.

Токсичность изученных режимов, которая представлена в табл. 5, была умеренной. Отмечено значительное усиление переходящей ототоксичности при использовании комбинации СС.

Обсуждение. Комбинация VAB-6 является одной из самых эффективных схем для лечения больных диссеминированной семиномой [8]. В нашем исследовании частота полных регрессий составила 75 %, 11 больных живут без признаков болезни 3 и более лет, несмотря на то что в этой группе большинство пациентов имеют значительную степень распространения болезни.

В комбинации СС нас привлекла возможность достижения полного излечения больных всего за 1—2 курса лечения. Мы получили полную регрессию после химиотерапии у 12 больных, еще у 4 достигли излечения после проведения облучения. Одновременно обращает на себя внимание тот факт, что в этой группе 5 больных в течение 8—12 мес имеют оставшиеся после проведенного лечения узлы без признаков прогрессирования. В отношении семиномы известно, что в 80—90 % случаев оставшиеся после химиотерапии или облучения узлы представляют собой некротические или фиброзированные массы [5]. Можно предположить, что и эти больные имеют значительный шанс на полное излечение.

Исследование показывает, что обе изученные комбинации обладают примерно равной высокой эффективностью при лечении больных диссеминированной семиномой. Показатели 3-летней выживаемости составляют 75 % для больных, леченных VAB-6, и 2-летней — 80 % для СС (см. рис. 1 и 2).

Нам не удалось показать четкой зависимости достижений полной регрессии от степени распрост

Таблица 6

Результаты лечения в зависимости от ранее проведенной терапии

Лечение	Частота полных эффектов, %		
	VAB-6	СС	Обе группы
Ранее не получали	88	83	86
Химиотерапия	66	60	62
Лучевая терапия	50	37	42

ранения болезни. Однако прослеживается явная взаимосвязь между ранее проведенным лечением и частотой полных эффектов. Двадцати нашим пациентам ранее была проведена химиотерапия и/или лучевая терапия на лимфатические узлы средостения и забрюшинного пространства. Химиотерапия включала в себя, как правило, монотерапию циклофосфаном или сарколизинном, и только 3 больных получали лечение винбластинном и блеомицином. Результаты ранее не леченных больных значительно лучше по сравнению с таковыми у пациентов, получавших ранее какое-либо лечение (табл. 6).

Таким образом, на современном этапе развития онкологии применение сарколизина и/или циклофосфана в режиме монотерапии для лечения диссеминированной сениномы является неадекватным. Комбинации VAB-6 и CC обеспечивают высокий процент излечения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А. М., Личиницер М. Р., Хлебнов А. В., Тюляндин С. А. // *Вопр. онкол.* — 1986. — № 10. — С. 71.
2. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Руководство для врачей / Под ред. В. И. Чиссова. — М., 1989.
3. Чеботарева Л. И. // *Вопр. онкол.* — 1956. — № 2. — С. 323.
4. Lange P. H., Winfield H. W. // *Cancer.* — 1987. — Vol. 60. — P. 464.

5. Loehrer P., Bivch R., Williams S. et al. // *J. clin. Oncol.* — 1987. — Vol. 5. — P. 1212.
6. Logothetis C., Samuels M., Ogden S. et al. // *J. Urol.* — 1987. — Vol. 138. — P. 789.
7. Schaidt W., Rodensky P., Lieberman B. // *Cancer Chemother. Rep.* — 1964. — Vol. 41. — P. 37.
8. Vugrin D., Whitmore W. // *Cancer.* — 1984. — Vol. 53. — P. 2422.

Поступила 18.01.90

COMBINED CHEMOTHERAPY AS FIRST-LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH DISSEMINATED SEMINOMA

A. M. Garin, S. A. Tjulandin, A. V. Khlebnov, R. I. Nasyrova

We evaluated the treatment results of nonrandomized study in 41 patients with disseminated seminoma: 16 patients were treated with VAB-6 combination, 25 — with CC combination: cyclophosphamide 1 g/m² iv 1d, cisplatin 100 mg/m² iv d 2, 9, 16. After VAB-6 CR was observed in 8 patients and 4 patients were salvaged with further therapy: 1 — chemotherapy and 3 — radiation therapy (RT). Final CR rate was 75 %. At medial follow up of 38 (11—70) months, 11 patients remained free of disease, 1 alive with relapse and 4 patients died. From 25 patients treated with CC alone only 12 achieved CR and 4 were salvaged with RT; CR rate was 64 %. Medial follow up is 22 (11—39) months, 15 patients remained free of disease, 5 alive with stable residual mass, 1 died and 4 patients had been lost for follow up. Both regimens were well tolerated, the main toxicity was leukopenia; 62 % (WHO grade III—IV—7 %) for VAB-6, 92 % (18 %) for CC. No fetal toxicity occurred. Thus, VAB-6 and CC regimens seem to have compatible high activity in disseminated seminoma.

ВОСПОМИНАНИЯ, МЕМУАРЫ

© Н. Н. БЛОХИН, 1990

УДК 616-006(091)

ВОСПОМИНАНИЯ

В 1950—51-х годах в Академии медицинских наук начал обсуждаться вопрос о создании нового института онкологии в Москве. В системе Академии был институт онкологии в Ленинграде, ныне носящий имя Н. Н. Петрова. Необходимость создания еще одного института онкологии диктовалась обилием различных новых предложений, попыток создания новых средств лечения опухолей и невозможностью квалифицированного изучения их, так как Ленинградский институт занимался уже сложившейся научной тематикой по экспериментальной и клинической онкологии. Там еще работал его основатель Н. Н. Петров, который уже перестал быть директором института и передал институт проф. А. И. Сереброву — крупному онкологу-гинекологу. Сотрудниками института были виднейшие онкологи того времени, ученики Н. Н. Петрова С. А. Холдин, А. Н. Шанин, А. И. Раков, Л. М. Шабал, М. Ф. Глазунов и др.

Онкологический институт им. П. А. Герцена в Москве, который не входил в систему Академии, главным образом управлял вопросами противораковой борьбы в стране. Институт возглавлял А. И. Савицкий — крупный клиницист, руководивший одновременно кафедрой онкологии

Центрального института усовершенствования врачей.

Необходимо напомнить, что это было время так называемых «открытий» Лепешинской, Бошняна, Невядомского, Ключевой и Роскина и др., время разгрома генетики и прославления Лысенко, а вслед за этим спекуляций на учении И. П. Павлова.

Поток онкологических «открытий» привел к решению создать такой онкологический институт, который специально занимался бы изучением, проверкой, внедрением в практику этих «открытий».

Шумно рекламировавшиеся предложения Ключевой и Роскина, для которых была создана специальная лаборатория, закончились скандальным «судом чести», совершенно необоснованным осуждением безвинного проф. В. В. Парина и полной несостоятельностью пропагандировавшегося препарата для лечения рака — круцина, или «К.Р.» Когда в декабре 1951 г. Совет Министров СССР принял решение о создании института, его назвали Институт экспериментальной патологии и терапии рака. Еще до назначения директора в помещении, освободившемся от ликвидированной лаборатории Ключевой и Роскина, разместили ряд лабораторий, которые приказным порядком вводились в состав института. В этот период я заведовал в Горьком кафедрой общей хирургии и одновременно был назначен ректором (тогда —