

-DR— (ИКО-I—) группой отмечалась реакция с антителами W6/32, BRA 13/1, BRA 10G, ИКО-25, ИКО-40.

Взаимосвязь иммунологического фенотипа опухолевых клеток с их гистологическим строением заключалась в достоверно большей частоте встречаемости аденокарциномы в группе HLA=I (W6/32) + опухолей в сравнении с HLA=I—опухолями; перстневидноклеточный рак чаще ($p < 0,05$) отмечался при наличии на клетках HMFG-1-антигена.

Для установления клинического значения проанализировали связь указанных тестов экспрессии молекул HLA на клетках рака желудка с размерами опухолей по TNM (T2, T3, T4), наличием или отсутствием метастазов в регионарные лимфатические узлы (N0, N1), а также с клинической стадией. Было установлено, что в группе больных с наличием на опухолевых клетках мономорфных детерминант HLA I класса достоверно чаще встречаются опухоли, соответствующие T3 по TNM, чем в группе W6/32— (50 и 18 %). Напротив, в W6/32— группе преобладали опухоли большего размера T4 (46 %). Еще более наглядно взаимосвязь размера опухоли с экспрессией HLA-антигенов прослеживается для HLA-dr-антигенов (ИКО-1). Сравнение частоты T2, T3, T4 в группах Ia+ и Ia— показало, что при наличии этого антигена достоверно чаще наблюдаются опухоли меньшего размера (T2), а при отсутствии — опухоли большего размера (T4). Очень показательна в этом плане структура Ia— опухолей в зависимости от их размера: T2 — 7,7 %, T3 — 30,8 %, T4 — 61,5 %. Ia-подобный антиген имел достоверную связь с наличием регионарных метастазов, которая заключалась в том, что в Ia+ группе достоверно чаще отсутствовало поражение регионарных лимфатических узлов (N0). Это нашло отражение и в анализе клинических стадий заболевания. При наличии на клетках Ia-антигена достоверно чаще отмечена II стадия, а при отсутствии — III клиническая стадия. В Ia—группе 92,3 % больных имели III клиническую стадию и лишь у 1 (7,7 %) больного отмечена II стадия опухолевого процесса.

Таким образом, экспрессия молекул HLA I и II классов на клетках рака желудка является важной характеристикой опухолевого процесса, о чем свидетельствуют иммунологические, морфологические и клинические данные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абелев Г. И. // Иммунология. — 1982. — № 4. — С. 5—15.
2. Барышников А. Ю., Блохина Н. Г., Кадагидзе З. Г. и др. // Экспер. онкол. — 1984. — № 4. — С. 44—46.
3. Барышников А. Ю., Тулицын Н. Н., Крыжанов М. А. и др. // Докл. АН СССР. — 1985. — Т. 282, № 3. — С. 753—759.
4. Барышников А. Ю. // Гематол. и трансфузиол. — 1988. — № 12. — С. 15—20.
5. Зикирходжаев Д. Э., Тулицын Н. Н., Барышников А. Ю. и др. // Экспер. онкол. — 1987. — № 4. — С. 62—65.
6. Choraath B., Festin R., Sedlak J. et al. // Neoplasma. — 1988. — Vol. 35, N 5. — P. 495—501.
7. Hammerling G. J., Klar D., Pulm W. et al. // Biochim. biophys. Acta. — 1987. — Vol. 907, N 3. — P. 245—258.
8. Klapdor R., Greter H. // Dtsch. med. Wchr. — 1988. — Vol. 109, N 50. — P. 1936—1939.
9. Momburg N., Moldenhauer G., Hammerling G. J. et al. // Cancer Res. — 1987. — Vol. 47, N 11. — P. 2883—2891.

10. Moller P., Momburg F., Moldenhauer G. et al. // Verk. Dtsch. Ges. Path. — 1986. — Vol. 20. — P. 116—126.
11. Pleskova I., Sedlak J., Duraj J. et al. // Neoplasma. — 1988. — Vol. 35, N 6. — P. 657—664.

Получила 27.07.90

CLINICAL SIGNIFICANCE OF EVALUATING THE EXPRESSION OF MONOMORPHIC DETERMINANTS OF HLA I AND II MOLECULES ON STOMACH CANCER CELLS

N. N. Tupitsyn, A. A. Klimenkov, Z. G. Kadagidze, A. R. Makishev, G. I. Gubina, V. I. Rottenberg, A. B. Itin

Freshly frozen sections of stomach cancer obtained from 59 patients were studied (adenocarcinoma — 41, signet ring-like cancer — 14, low differentiated cancer — 4). Three types of monoclonal antibodies to HLA I class antigens were used (ICO-53, W6/32, BRA23/9) and 4 antibodies to monomorphic determinants of HLA II class (ICO-1 — HLA-Dr, BRA30/2 — HLA-Dr, BRA-FB6 — HLA-DP, BRA 13/1 — HLA-DR+DP). Identical patterns of reaction were noted for ICO-53 and W6/32 antibodies. HLA-Dr and DR+DP molecules proved to have a similar pattern of distribution on stomach cancer cells whereas HLA-DP incidence was significantly lower. The complex phenotype of HLA+ and HLA— tumors was characterized. In case of Ia-like antigen expression on cells the incidence of tumors of reduced size was statistically significantly more frequent in absence of metastases to regional lymph nodes, clinical stage II of disease.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.33-006.8-085.849.2-06

А. И. Барканов, В. И. Роттенберг, Ю. Е. Щebetenko, А. Т. Лагошский

ЛУЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ГИПОКСИРАДИОТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ

НИИ клинической онкологии

Интенсивное предоперационное облучение рака желудка чаще всего проводится в разовых очаговых дозах (РОД) 4 Гр, суммарных (СОД) 20 Гр при ежедневном ритме лечения. Недостатками такого облучения являются, с одной стороны, значительное число лучевых реакций, с другой — недостаточный лучевой патоморфоз в опухоли. Так, тошнота и рвота наблюдаются у 47—56 % больных, усиление болей в эпигастрии — у 16 %, потеря массы — у 13 %, мелена — у 4 % больных [2, 4]. Патолого-морфологическое изучение операционных препаратов показало, что у большинства больных (87,5 %) лучевой патоморфоз в опухоли был выражен слабо и соответствовал I—II степени [3].

С целью уменьшения лучевых реакций, увеличения лучевых доз и, следовательно, усиления лучевого патоморфоза в опухоли мы использовали интенсивную предоперационную гипоксирadio-терапию (ГРТ) рака желудка, применив газовые гипоксические смеси (ГГС), содержащие 8, 9, 10 % кислорода (ГГС-8, ГГС-9, ГГС-10). Сообщения на эту тему в литературе отсутствуют.

Материал и методы. Под нашим наблюдением с 1987 г. находились 217 больных раком желудка, из них 148 (68,2 %) мужчин и 69 (31,8 %) женщин. В возрасте до 60 лет было 166 (76,5 %), старше 60 лет — 51 (23,5 %) больной. Средний возраст составил 54,9 года, что соответствует литературным данным.

Поражение проксимального отдела (кардия, субкардия, дно желудка) наблюдалось у 43 (19,8 %), тела желудка

у 74 (34,1 %), дистального отдела желудка у 60 (27,6 %) больных. Субтотальное или тотальное поражение желудка отмечено у 40 (18,5 %) больных. Гистологическое исследование опухоли до лечения показало наличие аденокарциномы у 129, перстневидноклеточного рака у 58, рака без дифференцировки его гистологического строения у 30 больных.

Изъязвление опухоли отмечено у 65 (29,9 %) больных, размер язв колебался от 0,6 до 8 см в диаметре. У 34 (15,6 %) больных наблюдался компенсированный или субкомпенсированный стеноз пищевода или привратника.

О противопоказаниях к использованию ГГС-10 мы сообщали ранее [1]. Без каких-либо изменений они были пригодны для ГГС-9. При использовании ГГС-8 противопоказаниями были также гипертоническая болезнь (артериальное давление выше 150/80 мм рт. ст.), ишемическая болезнь сердца и другие сердечно-сосудистые заболевания не только в стадии суб- и декомпенсации, но компенсированные, легочная недостаточность I—III степени.

Дистанционная гамма-терапия в РОД 4—5 Гр и СОД 20—25 Гр проведена 197 больным. Использовались 2 поля: переднее и левое боковое размером 12—14×14—16 см, направленные под углом 120—130° по отношению друг к другу (рис. 1 и 2). У 20 больных, облученных РОД 6 Гр и СОД 30 Гр, применено тормозное излучение линейного ускорителя электронов 15 МВ с энергией 15 Мев по такой же методике. Лучевые дозы повышались в зависимости от процентного содержания кислорода во вдыхаемой больным гипоксической смеси. Первоначально намеченная программа предусматривала при использовании ГГС-10 повышение лучевых доз на 12,5 %, ГГС-8 — на 25 % по сравнению с контрольной группой больных, облученных без гипоксии. Об изменениях в программе будет сообщено ниже.

Операция выполнялась через 1—24 ч после окончания ГРТ. Гастрэктомия выполнена у 92 (42,4 %), субтотальная резекция желудка у 72 (33,2 %), пробная лапаротомия у 53 (24,4 %) больных. I стадия заболевания была у 10,7 %, II — у 20 %, III — у 43,1 %, IV — у 26,2 % больных.

Анализ топографо-анатомических карт показал значительную вариабельность положения желудка. Топометрия и облучение проводились в положении больного лежа на спине. Принимая во внимание подвижность желудка, то количество бариевой смеси, которое больной принимал во время топометрии (130—150 г), во время облучения заменялось равным по массе количеством какого-либо густого фруктового или овощного сока, таким образом создавались сопоставимые при топометрии и лечении условия.

В этих условиях у $\frac{3}{4}$ больных проксимальный отдел (кардия, субкардия, дно желудка) располагался на уровне Th_{XI}, тело желудка — Th_{XII}, дистальный отдел желудка — Th_{XII} или I₁ позвонков. Однако у 57 (26,2 %) больных отмечалось значительное смещение желудка, в частности проксимального отдела до уровня L₁, тела желудка — Th_X, антрального отдела Th_X или Th_{XI} позвонков, наблюдалось и значительное смещение желудка в задние отделы брюшной полости (рис. 3).

Результаты и обсуждение. Анализ показал, что лучевые реакции, их количество и интен-

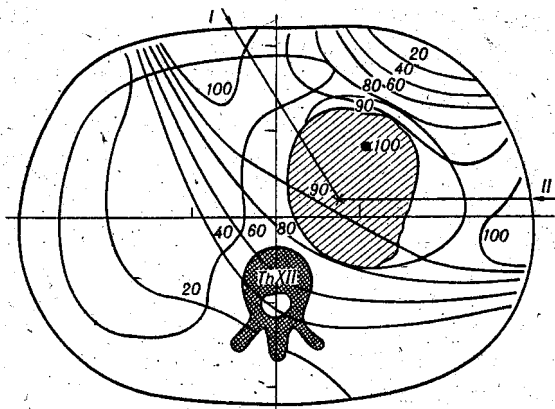


Рис. 1. Топографо-дозиметрическая карта больного А., диагноз: рак проксимального отдела и тела желудка.

Облучение с 2 полей размером 12×14 см — переднего и левого бокового, направленных под углом 120° по отношению друг к другу. При СОД в опухоли 25 Гр часть печени облучается дозой 15 Гр, позвоночник и спинной мозг — 10 Гр, т. е. дозами в пределах толерантности данных органов (дистанционная гамма-терапия).

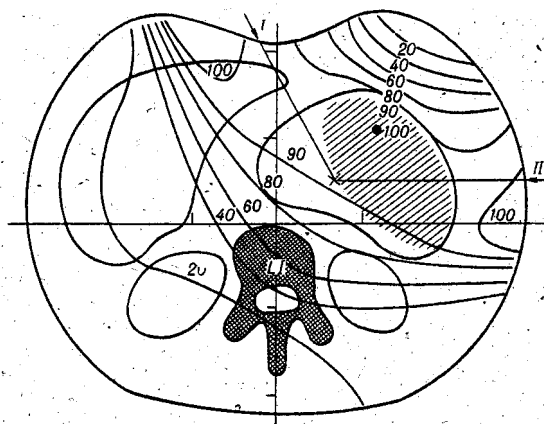


Рис. 2. Топографо-дозиметрическая карта больной В., диагноз: рак антрального отдела желудка.

Те же условия облучения. При СОД в опухоли 25 Гр часть печени облучается дозой 15 Гр, позвоночник и спинной мозг — 10 Гр, левая почка — 12,5 Гр, правая почка — 5 Гр, т. е. дозами в пределах толерантности данных органов.

сивность не зависели от особенностей топографии желудка. Характер общей лучевой реакции и ее симптомы при предоперационной лучевой и ГРТ рака желудка представлены в таблице.

Как видно из таблицы, в 1-й, контрольной группе больных, облученных РОД 4 Гр и СОД 20 Гр без гипоксии, несмотря на небольшие дозы, отмечено наибольшее число лучевых реакций — у 35 (60,3 %) из 58 больных. ГРТ с использованием ГГС-10 (2-я группа) с увеличенными на 12,5 % дозами (РОД 4,5 Гр и СОД 22,5 Гр) привела к уменьшению лучевых реакций, наблюдавшихся у 20 (39,2 %) из 51 больного. Облучение с ГГС-8 РОД 5 Гр и СОД 25 Гр, т. е. увеличенными на 25 % дозами, мы прекратили из-за непереносимости данной смеси, отмеченной у 5 из 18 больных (3-я группа). Не увенчалась успехом попытка увеличения доз на 25 % при использовании ГГС-10, число лучевых реакций было достаточно велико и отмечено у 8 из 18 больных (4-я группа). Наилучшие результаты были получены при ГРТ с использованием ГГС-9 и увеличением лучевых доз на 25 % (5-я группа). При

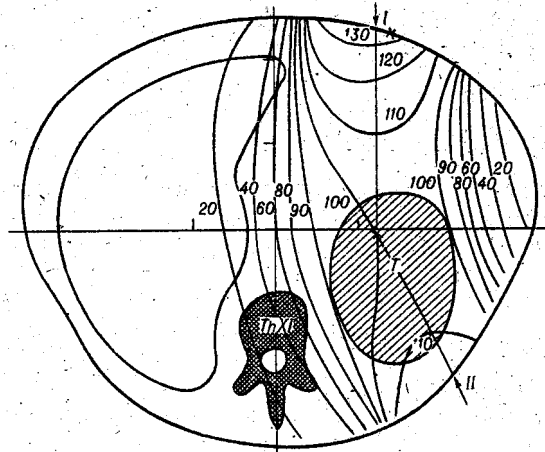


Рис. 3. Топографо-дозиметрическая карта больной К., диагноз: рак тела желудка.

Атипичное положение желудка в задних отделах левой половины брюшной полости. Облучение с 2 полей размером 12×12 см — переднего и левого паравертебрального, направленных под углом 155° по отношению друг к другу.

Характер и симптомы общей лучевой реакции при предоперационной лучевой терапии и ГРТ рака желудка

Характер предоперационного облучения	Число больных с лучевой реакцией	Характер лучевой реакции			Симптомы лучевой реакции					
		ВР	УР	НР	общая слабость	потеря аппетита	тошнота	рвота	усиление болей	другие симптомы
		Число больных								
1-я группа Облучение без ГГС, СОД 20 Гр (контроль)	35 (60,3)	5 (8,6)	7 (12,1)	23 (39,6)	26 (44,8)	16 (27,5)	32 (55,1)	21 (36,2)	9 (15,5)	3 (5,1)
2-я группа Облучение с ГГС-10, СОД 22,5 Гр	20 (39,2)	4 (7,8)	5 (9,8)	11 (21,6)	18 (35,3)	8 (15,7)	19 (37,2)	13 (25,5)	6 (11,7)	1 (1,9)
3-я группа Облучение с ГГС-8, СОД 25 Гр	9	5	2	2	5	1	8	7	2	3
4-я группа Облучение с ГГС-10, СОД 25 Гр	8	2	2	4	7	2	7	6	—	1
5-я группа Облучение с ГГС-9, СОД-25 Гр	20 (38,4)	1 (1,9)	6 (11,5)	13 (25)	7 (14)	3 (6)	16 (32)	5 (10)	2 (4)	—
6-я группа Облучение с ГГС-9, СОД 30 Гр	8	1	1	6	3	1	3	3	1	—
Всего	100 (46)	18 (8,2)	23 (10,6)	58 (26,7)	65 (29,9)	31 (14,2)	83 (38,2)	53 (24,4)	20 (9,2)	8 (3,6)

Примечание. ВР — выраженная, УР — умеренная, НР — незначительная общая лучевая реакция. В скобках — процент больных.

РОД 5 Гр и СОД 25 Гр общая лучевая реакция отмечена только у 20 (38,4 %) из 52 больных, из них выраженная — только у 1 (1,9 %) больной с высокой индивидуальной радиочувствительностью. Таким образом, в этой группе общее число реакций было на 21,9 % меньше, а число выраженных реакций — в 4 раза меньше, чем в контрольной группе больных. Данная гипоксическая смесь хорошо переносится больными и, по нашим наблюдениям, позволяет с наименьшими лучевыми реакциями подводить высокие лучевые дозы, что необходимо при таких радиорезистентных опухолях, как высококодифференцированные аденокарциномы и перстневидноклеточный рак желудка. Об этом говорит предварительный опыт облучения высокими дозами (РОД 6 Гр и СОД 30 Гр) рака желудка на фоне вдыхания данной гипоксической смеси, когда незначительная общая лучевая реакция отмечена у 8 из 20 больных (6-я группа). Исследования продолжаются, однако уже сейчас создается убеждение, что ГГС-9 должна заметить используемую в СССР смесь ГГС-10; так как переносимость их больными одинакова, а возможность увеличения доз при ГГС-9 значительно выше.

Выраженная общая лучевая реакция наблюдалась у 18 (8,2 %) из 217 больных, лечение которых было прервано на дозах 8—10 Гр, больные оперированы на следующий день после окончания облучения. Кроме того, при отборе больных для ГРТ, руководствуясь ранее изложенными показаниями и противопоказаниями, в лечении было отказано 13 (6,6 %) больным. Причинами отказов были гипертоническая болезнь III стадии, анемия (Hb ниже 8 г%), эитерит (по 2 больных), недавно перенесенный инфаркт миокарда, болезнь Рейно, панкреатит, кровотечение из опухоли желудка. Таким образом, предоперационная ГРТ была не показана 31 (14,8 %) больному раком желудка.

Изучение интенсивности и симптомов общей лу-

чевой реакции показало, что в контрольной группе больных, т. е. облученных без гипоксии РОД 4 Гр и СОД 20 Гр, эти показатели соответствовали приведенным в литературе [2, 3]. Так, тошнота в наших наблюдениях была у 55,1 %, по литературным данным — у 47 % больных, рвота — у 36,2 и 38 %, усиление болей в эпигастриальной области — у 15,5 и 16 % больных соответственно. Применение ГГС-10 не только на 21,1 % уменьшило общее число лучевых реакций, но и значительно уменьшило такие тяжелые проявления реакции, как тошнота и рвота (соответственно на 17,9 и 10,7 %). При использовании ГГС-9 резко (на 30,8 %) сократилось число больных, жалующихся на общую слабость, тошноту (на 26,2 %) и рвоту (на 23,1 %) при проведении предоперационного облучения.

Лучевые реакции вне зависимости от характера облучения (с ГГС или без них) наблюдались на 33 % чаще у женщин. Мы затрудняемся в объяснении этого факта. Изучение лучевых реакций в зависимости от возраста показало, что вдыхание гипоксических смесей уменьшало общую лучевую реакцию у больных до 60 лет на 24,5 %, старше 60 лет — на 16,7 %. Меньшая «защита» больных старше 60 лет объясняется, по-видимому, возрастанием у них сопутствующих раку сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Послеоперационные осложнения, чаще всего гнойно-воспалительного характера, наблюдались у 19,3 % радикально оперированных больных, т. е. не чаще, чем после только хирургического вмешательства, причем одинаково часто после лучевой терапии и ГРТ. В послеоперационном периоде умерли только 5 (2,3 %) больных.

Лучевой патоморфоз изучен в 110 операционных препаратах после гастрэктомии или субтотальной резекции желудка. Установлено, что вдыхание ГГС-10 в 2 раза уменьшало число лучевых изменений в слизистой оболочке желудка по сравне-

нию с контрольной группой больных (33,4 и 17,7 %); вдыхание ГГС-9 — в 3 раза (11,1 %).

Выводы. 1. Использование ГГС-10 позволило увеличить по сравнению с контрольной группой больных лучевые дозы при предоперационной ГРТ рака желудка на 12,5 % и уменьшить число лучевых реакций на 21,1 %.

2. Использование ГГС-9 позволило увеличить по сравнению с контрольной группой больных лучевые дозы на 25 % и уменьшить число лучевых реакций на 22,3 %, в том числе выраженных — в 4 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барканов А. И., Голдобенко Г. В., Шебетенко Ю. Е. и др. // Мед. радиол. — 1986. — № 9. — С. 9—13.
2. Барихин В. И., Дьякова А. М., Стефани Н. В. // Всесоюзный съезд рентгенологов и радиологов, 10-й: Материалы. — М., 1977. — С. 503—504.
3. Киселева Е. С., Чиссов В. И., Вашакмадзе М. и др. // Вестн. АМН СССР. — 1988. — № 6. — С. 22—28.
4. Мизун Э. П. // Результаты и перспективы предоперационного облучения опухолей. — Обнинск, 1986. — С. 48—50.

Поступила 21.12.89

RADIATION REACTIONS DURING INTENSIVE PREOPERATIVE HYPOXYRADIOTHERAPY OF STOMACH CANCER USING HYPOXIC MIXTURES

A. I. Barkanov, V. I. Rottenberg, Ju. E. Tschebetenko, A. T. Lagoshny

The results of the preoperative radiotherapy of 217 stomach cancer patients are discussed in this paper. Radiotherapy (irradiation) had been fulfilled in 58 patients and it was performed without inhalation of the hypoxic mixtures of a single dose radiotherapy in 4 Gr and a summary dose — in 20 Gr. 51 patients received radiotherapy (IRRADIATION ON TXE: 51 patients received radiotherapy (irradiation) on the background of the hypoxic gaseous mixture inhalation, containing 10 % of oxygen (HGM-10) with doses in 4,5 and 22,5 Gr — respectively; in 52 patients the doses were 5 and 25 Gr on the background of the mixture inhalation, containing 9 % of oxygen (HGM-9). It was noticed to have total radiation reaction in 60,3 % of patients, irradiated without hypoxia; in 39,2 % of patients, irradiated with HGM-10 and in 38,4 % — with HGM-9; and there was marked radiation reaction in 8,6; 7,8 and 1,9 % of patients respectively. The HGM-8 (hypoxic gaseous mixture-8) usage detected its intolerance in 27,5 % of patients. The usage of HGM-9 and inhibitory irradiation in 15 MEV made it possible for 20 patients to bring single doses of radiotherapy to 6 Gr and summary doses — to 30 Gr; the investigation is still going on. The operation had been performed in 1-24 hours after the irradiation completion, the course of the operation and the postoperative period were not complicated with hypoxiradiotherapy, the radical operation was performed in 75,6 % of patients. Hypoxic mixtures usage allows to reduce considerably (by 21-23 %) the total number of the radiation reactions, including marked ones to reduce 4-fold and gives the possibility to increase the radiation doses by 25-50 %.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1990

УДК 616.37-006.04-85.832.97.

А. Б. Итин, И. А. Ли, Т. П. Птуха, С. А. — Луняков, Т. Холиков, А. К. Бачиашвили

МЕТОДИКА КРИОДЕСТРУКЦИИ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

Метод криогенного лечения опухолей прочно вошел в онкологическую практику. Известные

преимущества криохирургии позволяют ей конкурировать с традиционными методами лечения, что подтверждается успешным криохирургическим лечением опухолей кожи, головы и шеи.

Метод криодеструкции опухолей поджелудочной железы пока еще не получил широкого распространения, однако клинические испытания метода, проведенные в абдоминальной клинике ВОНЦ АМН СССР, и опыт ряда исследователей доказывают перспективность развития данного направления.

Очевидно, что результаты криохирургического метода лечения непосредственным образом зависят от правильности и адекватности выполненной криодеструкции опухоли, поэтому методические вопросы криогенного лечения рака поджелудочной железы приобретают первостепенное значение. Для хирурга, выполняющего криооперацию, наиболее важным и существенным является правильное планирование операции, состоящее в выборе приема криовоздействия (одно-, двух-, ..., многоцентричного), определения оптимальных параметров режима, обеспечивающих деструкцию необходимого объема патологической ткани. Упрощенный взгляд на решение указанных вопросов приводит к неадекватности криодеструкции, учитывая общеизвестный факт о том, что результаты криовоздействия на биологические ткани зависят не только от задаваемых параметров режима криовоздействия (площадь рабочей части инструмента, температурный режим, экспозиция, скорость охлаждения инструмента и т. д.), но также от трудноучитываемых факторов теплопритока, структурной неоднородности тканей и других теплофизических характеристик и свойств. Отсюда становится ясно, что в реальной ситуации хирургу за очень ограниченное время приходится решать задачу выбора параметров режима криодеструкции, владея информацией о размерах имеющихся в распоряжении криоинструментов и возможностях каждого из них.

Все необходимые количественные характеристики зон криовоздействия, образуемых различными инструментами, в зависимости от параметров режима были изучены в экспериментах на подопытных животных и на модельной среде. В качестве объекта криовоздействия была использована здоровая поджелудочная железа 40 собак как наиболее близкая по теплофизическим параметрам и в структурном отношении к опухолям из панкреатической ткани. Моделирование динамики процесса криовоздействия на ткани поджелудочной железы было обусловлено необходимостью изучения геометрии зон замораживания при использовании инструментов большого диаметра — от 20 до 35 мм. Искусственная модель, созданная на основе 7 % желатинового геля в результате эмпирического расчета, позволила имитировать динамику процесса криовоздействия на биотканях с удовлетворительной точностью. В качестве температурного режима была выбрана температура —170 °С как наиболее отвечающая задаче деструкции больших объемов тканей.

Все указанные данные были обработаны на персональной ЭВМ и представлены в виде номограмм (см. рисунок). Данные кривые позволяют хирургу выбрать криоинструмент, необходимый