

6. *Портной Л. М., Романов Г. А., Лесин Е. Б. и др. // Хирургия. — 1987. — № 4. — С. 19—25.*
7. *Харченко В. П., Попова З. П., Сутягин А. Г. и др. // Сов. мед. — 1982. — № 12. — С. 63—66.*
8. *Цейлиман Э. Г., Бубликова И. Г., Кондратьева Л. И. и др. // Клин. мед. — 1984. — № 10. — С. 92—95.*
9. *Faust H. // Therapiewoche. — 1981. — Bol. 31. — S. 3473—3480.*
10. *Kawai K., Kohli Y., Hashimoto Y. // Cancer detect. and prev. — 1979 (1980). — Vol. 2, 3. — P. 351—366.*
11. *Kul J., Andersen D. // Scand. J. Gastroenterol. — 1980. — Vol. 15. — P. 39—43.*
12. *Rosch W. // Inf. Arzt. — 1983. — Vol. 11. — P. 4, 6, 8—11.*
13. *Sansonetti G., Guarntrio F. et al. // Gaz. med. Ital. Arch. sci. med. — 1985. — Vol. 144. — P. 55—57.*
14. *Schneider W., Hanke P., Moller Th., Seige K. // Z. gesamte inn. Med. — 1979. — Bol. 34. — S. 249—252.*
15. *Takaji K. // Gastric Cancer Proc Int. Symp. — Oxford, 1981. — P. 159—168.*
16. *Tendella E., Roseano M., Bortol M. // Chir. triv. — 1987. — Vol. 27. — P. 226—231.*

Поступила 30.09.93

© Л. В. Манзюк, В. А. Горбунова, 1994
УДК 616.33-006.6-085.277.3

Л. В. Манзюк, В. А. Горбунова

ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ НОВОЙ СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ МИТОМИЦИНА-С ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

НИИ клинической онкологии

В последние годы произошли заметные успехи в химиотерапии рака желудочно-кишечного тракта. В первую очередь это относится к раку желудка, который из резистентных перешел в группу опухолевых заболеваний, чувствительных к химиотерапии. Это связано в первую очередь с созданием новых режимов комбинированной химиотерапии, поскольку эффективность моно-терапии такими препаратами, как 5-фторурацил, доксорубин, митомин-С, кармусти не превышает 15—25%, при этом полные регрессии практически не наблюдаются, а длительность частичных ремиссий обычно не превышает 4—5 мес [1, 2]. Однако, как и при других заболеваниях, монокимиотерапия при раке желудка практически не используется. В течение ряда лет наиболее общеупотребительной лекарственной комбинацией была FAM—схема, включающая 5-фторурацил, адриамицин и митомин-С. Противоопухолевый антибиотик митомин-С по механизму действия относится к алкилирующим агентам, и считается, что он не обладает перекрестной резистентностью с другими препаратами, например, адриамицином [3]. Эффективность комбинации FAM при раке желудка составляет 35—40%, при полных регрессиях лишь у 2—5% больных [4, 5]. Существенные успехи в лечении рака желудка произошли после появления препаратов платины, в частности цисплатина. В настоящее время изучается множество

Таблица 1. Сравнительная эффективность различных режимов комбинированной химиотерапии при раке желудка

Режим лечения	Число больных	Полная регрессия (ПР), %	Общая эффективность, %	Средняя выживаемость, мес
FAM: оригинальная	346	2	33	6—8
интенсивная	122	0	32	7—9
разные варианты	188	1	26	6—9+
FAP	187	5	36	6—13
FAM + x	187	11	43	8
EAP	244	10	56	9—18
E	51	12	52	11

схем полихимиотерапии: EAP (адриамицин, вепезид, цисплатин); FAP (5-фторурацил, адриамицин, цисплатин); FAM+x (5-фторурацил, метотрексат, лейковорин, адриамицин); ELF (вепезид, лейковорин, 5-фторурацил) и др. В отличие от FAM применение этих комбинаций позволило увеличить число полных регрессий до 10—15% и улучшить выживаемость больных [6, 7]. В рандомизированном исследовании, сравнивающем две лекарственные комбинации (EAP и FAM) при распространенном раке желудка, показано преимущество первой комбинации (эффективность — 40,5%) по сравнению с второй (эффективность — 13,9%; $p < 0,01$) [8]. Однако в других исследованиях не подтверждается более высокая эффективность полихимиотерапии по сравнению с монотерапией 5-фторурацилом [9]. После работ Wilke H. и соавт. [6, 7], показавших высокую эффективность комбинаций EAP и ELF при местно-распространенном раке желудка (70%) с полными регрессиями (ПР) у 23% больных и полными патоморфологическими регрессиями (ППР) у 17% больных, широко изучается роль предоперационной (неоадьювантной) полихимиотерапии. Сравнительная эффективность различных режимов комбинированной химиотерапии при раке желудка представлена в табл. 1.

В последние годы при раке желудка изучаются также новые препараты, например иринотекан (СРТ-11), его эффективность у 45 предварительно леченных больных составляла 20% [10]. Одним из интересных направлений исследований является биохимическая модификация противоопухолевого действия химиопрепаратов и сочетание этого эффекта с влиянием иммуномодуляторов. В частности, в ряде работ [11] показано улучшение непосредственных и отдаленных результатов при использовании 5-фторурацила с лейковорином и интерфероном. Интерферон увеличивает цитотоксичность и клиренс 5-фторурацила с лейковорином, повышая эффективность лечения.

Наряду с новыми препаратами изучаются и новые режимы комбинированной химиотерапии.

Целью настоящей работы является предоставление результатов, полученных при изучении эффективности и переносимости новой лекарственной комбинации — митомин-С + вепезид + цисплатин при диссеминированном раке желудка. Исследование проведено в отделении химиотерапии ОНЦ РАМН в 1991—1992 годах.

Материалы и методы. В исследование включались больные с морфологически подтвержденным диагнозом рака желудка и хорошо измеряемыми очагами поражения в возрасте моложе 70 лет в удовлетворительном общем состоянии (Г 2 по шкале ECOG) и с прогнозом жизни более 3 мес. Лечение проводилось не ранее, чем через 1 мес после предшествующего специфического лечения, химиотерапия не должна была включать препараты, используемые в изучаемой комбинации. Не включались в исследование больные с нарушенной функцией почек или печени, с числом нейтрофилов < 2000/мм³ и тромбоцитов < 100 000/мм³, с признаками желудочного кровотечения, с метастазами в кости и головной мозг.

Схема лечения:

митомидин-С 8—10 мг/м² внутривенно в 1-й день;

цисплатин 40 мг/м² внутривенно капельно на фоне гипергидратации 2-й и 8-й дни;

вепезид 100 мг/м² внутривенно капельно 4-й, 5-й, 6-й дни.

Интервалы между курсами 28 дней. Оценка эффективности проводилась после 2 курсов химиотерапии по критериям ВОЗ. Лечение продолжали до прогрессирования болезни.

Лечение комбинацией митомидин-С + цисплатин + вепезид проведено 21 больному в возрасте от 31 до 62 лет (средний возраст — 48 лет; мужчин — 13, женщин — 8).

Оперативное вмешательство ранее проведено 12 больным: 3 больным — радикальные операции (2 — наложение обходного эзофагоэнтероанастомоза, 1 — субтотальная резекция желудка); 5 больным — пробная лапаротомия; 4 больным — радикальная операция. У 9 больных в момент установления диагноза был диссеминированный опухолевый процесс, оперативное вмешательство не проводилось. К моменту начала лечения у всех больных отмечалось прогрессирование.

По количеству проведенных курсов лечения больные распределялись следующим образом: один курс — 10 больных; два курса — 6 больных, три курса — 10 больных, четыре курса — 4 больных, 6 курсов — 1 больной.

Результаты и обсуждение. Эффективность комбинации митомидин-С + цисплатин + вепезид оценена у 20 больных. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2. Эффективность комбинации митомидин-С + цисплатин + вепезид при диссеминированном раке желудка

Число больных	Полная регрессия	Частичная регрессия > 50%	Минимальная регрессия < 50%	Стабилизация процесса	Прогрессирование
20	2 (10%)	1 (5%)	5 (25%)	2	10

Как видно из представленной таблицы, объективный эффект отмечен у 3 из 20 больных (15%), в том числе полная регрессия опухоли достигнута у 2 больных (10%), частичная регрессия — у 1 больного (5%), т. е. выраженный противоопухолевый эффект составил 15%. Длительность полных ремиссий составила 8 + и 13 + мес, длительность частичной регрессии — 3 мес. Еще у 5 больных наблюдали минимальный эффект в виде уменьшения опухолевых образований менее, чем на 50%. Таким образом, чувствительность к изучаемой комбинации составила 40% (у 8 из 20 больных).

Полная регрессия опухоли достигнута у больного с повторным рецидивом рака желудка после 2 курсов химиотерапии и доказана гистологически и цитологически при гастроскопии. У второго больного с метастазами рака желудка в подмышечные лимфоузлы с обеих сторон после 4 курсов лечения произведена двусторонняя лимфаденэктомия, полная регрессия опухоли доказана гистологически. Обоим больным проведено

по 2 курса поддерживающей химиотерапии по той же схеме. Больные продолжают наблюдаться. Частичная регрессия опухоли > 50% достигнута у больного с тотальным раком желудка и метастазами в печень после наложения обходного эзофагоэнтероанастомоза. После первых 2 курсов отмечено уменьшение как опухоли в желудке, так и метастатических узлов в печени, однако после 3-го курса возобновился рост опухоли в желудке, и больной был переведен на другое лечение. Минимальная регрессия опухоли < 50% отмечена у 5 больных, что сопровождалось улучшением общего состояния, уменьшением асцита и опухолевых узлов в брюшной полости. Длительность минимальных регрессий составила 3—6 мес (в среднем 4,2 мес).

Стабилизация процесса отмечена у 2 больных длительностью 3 и 4 мес. У 10 больных после 1-го курса химиотерапии комбинацией митомидин-С + цисплатин + вепезид наблюдалось прогрессирование болезни (50%). У всех этих больных не была удалена первичная опухоль, имелся асцит, у 7 — метастазы в печень.

Оценка токсичности комбинации митомидин-С + цисплатин + вепезид производилась по критериям ВОЗ у 21 больного. Рвота наблюдалась у всех больных (100%), что связано с применением цисплатина. Применение противорвотных препаратов, таких как навобан или зофран, у части больных практически снимало эту реакцию при проведении повторных курсов лечения.

Лейкопения отмечена у 6 из 21 больного (28%), причем у 4 — лейкопения II степени, у 2 — III степени. В двух последних случаях длительность лейкопении составляла 1,5 и 2 мес. У этих же двух больных отмечена умеренная тромбоцитопения (II степень). Предшествующего специфического лекарственного или лучевого лечения эти больные не получали. У всех больных была алоpecia (100%): частичная у 13 (62%), полная — у 8 (38%). Ни в одном случае не приходилось отменять лечение в связи с выраженными побочными реакциями.

Таким образом, несмотря на низкий процент общей эффективности, процент полных регрессий (10%) довольно высок и чувствительность составила 40%. Заслуживает внимания дальнейшее изучение комбинации митомидин-С + вепезид + цисплатин при менее распространенном процессе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cunningham D. // Br. J. Cancer. — 1988. — Vol. 58. — P. 695—699.
2. Mac Donald J. S., Steele G., Gunderson L. L. // Cancer Principles and practice of Oncology. — 1989. — Vol. 1. — P. 765—799.
3. Weissbach A., Lissio A. // Biochemisbry. — 1965. — Vol. 4. — P. 196—200.
4. Mac Donald J. S., Schein P. S., Wooley P. V., et al. // Ann Intern Med. — 1980. — Vol. 93. — P. 533—539.
5. The Gastrointestinal Tumor Study Group / A comparative clinical assesment of combination chemotherapy in the management of advanced gastric carcinoma // Cancer. — 1982. — Vol. 49. — P. 1362—1366.
6. Wilke H., Preusser P., Fink U. et al. // Semin. Oncol. — 1990. — Vol. 17. — Suppl. 2. — P. 61—76.
7. Wilke H., Preusser P., Fink U. et al. // J. Clin. Oncol. — 1989. — Vol. 7. — P. 1318—1326.
8. Jgli E., Karaoguz H., Dingol D. et al. // ASCO. — 1993. — Vol. 12. — P. 207.

9. Cullinan S., Moertel C., Wiend H., et al. // ASCO. — 1993. — Vol. 12. — P. 200.
10. Kambe M., Wakui A., Nakao I., et al. // ASCO. — 1993. — Vol. 12. — P. 198.
11. Jagar-Arand E., Beruhard H., Klein O. et al. // ASCO. — 1993. — Vol. 12. — P. 192.

Поступила 13.07.93

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616.411-006.311.04

И. Ю. Коротких, А. А. Баронин, Н. А. Пробатова

О ГАМАРТОМЕ СЕЛЕЗЕНКИ

НИИ клинической онкологии

Опухоли и опухолеподобные образования селезенки представляют в клинической практике большую редкость. Одной из гистологических разновидностей такого поражения селезенки является гамартома. Впервые она была описана Rokitsansky в 1861 г. Он назвал ее спленомой, полагая, что это доброкачественная опухоль. В дальнейшем в результате детального морфологического изучения этого образования было установлено, что оно представлено теми же компонентами, что и ткань селезенки, отличаясь лишь неправильным их расположением. При этом в трактовке данной патологии возникли разногласия. Часть исследователей продолжала считать ее истинной доброкачественной опухолью [1—3, 5, 8], тогда как другие расценивали гамартому как опухолеподобное образование, являющееся пороком развития селезенки [6, 7, 9].

В зависимости от гистологического строения гамартом (преобладания тех или иных морфологических составляющих сплененочной ткани) их подразделяют на пульпарные, фолликулярные и смешанные [2].

Некоторое представление о частоте распространения гамартом можно получить из следующих данных [9]: к 1978 г. в литературе было описано всего 96 наблюдений гамартом селезенки, при этом в 74 случаях образование существовало бессимптомно и явилось секционной находкой.

В настоящее время в связи с совершенствованием диагностической аппаратуры и расширением показаний к спленэктомии прижизненное обнаружение гамартом селезенки стало встречаться несколько чаще, однако и в более поздних публикациях [2—5, 10] указывается на сложность их выявления и практическую невозможность достоверной верификации диагноза до гистологического исследования.

Как уже было сказано, гамартумы селезенки чаще всего существуют бессимптомно. Если же они сопровождаются какими-либо патологическими проявлениями, то как на наиболее частые указывается на изменения в общем анализе крови [3]; главенствующей при этом считается анемия.

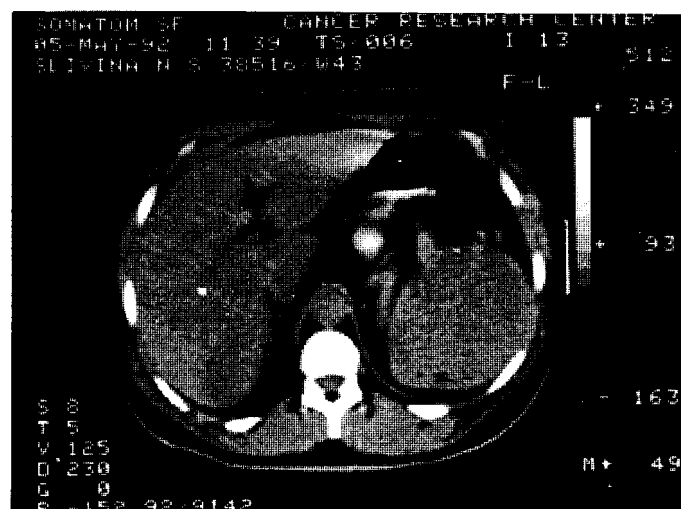


Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томограмма больной С., 42 лет.

В проекции селезенки имеется резко деформирующий ее опухолеподобный узел мягкотканной плотности с четкими ровными контурами и довольно гомогенной внутренней структурой.

Опыт инструментальных исследований при гамартомах селезенки весьма мал. Отмечается [11], что при ультразвуковой компьютерной томографии (УЗТ) они имеют вид гипоехогенных образований, а ангиография обнаруживает при них в артериальной фазе натяжение внутриселезеночных сосудов, а в капиллярной фазе — гиповаскулярное объемное образование в селезенке. Однако еще раз следует повторить, что даже в высококвалифицированных лечебных учреждениях достоверная дооперационная диагностика гамартом селезенки является в настоящее время практически невозможной, и последнее слово остается за морфологическим исследованием.

Что же касается лечения данной патологии (в том, разумеется, случае, если она беспокоит пациента), то в литературе высказывается единодушное мнение о безусловной достаточности спленэктомии.

Мы располагаем тремя собственными наблюдениями гамартом селезенки. Возраст наших пациентов 18, 19 и 42 года (1 мужчина и 2 женщины).

В 2 случаях гамартумы селезенки протекали бессимптомно, однако сопровождались небольшой анемией и значительным повышением СОЭ. У третьей же пациентки клиническая картина заболевания была весьма выразительной. Ниже это наблюдение будет рассмотрено детально.

Двум нашим больным выполнена УЗТ; в селезенке в обоих случаях выявлено объемное образование с четкими контурами гипоехогенной, или неоднородной, структуры.

Всем трем пациентам выполнена рентгеновская компьютерная томография (РКТ), однако объемное образование мягкотканной плотности обнаружено лишь в 2 случаях (рис. 1 и 2), у одной пациентки структура селезенки оставалась однородной.

Также всем больным была выполнена ангиография (рис. 3, 4 и 5). При этом обнаружены почти идентичные изменения.