

Таким образом, данный метод лечения больных местно-распространенным иноперабельным раком проксимальных желчных протоков, проведенный в ранние сроки после развития механической желтухи с использованием высоких СОД облучения, является эффективным лечебным мероприятием, приводящим к улучшению качества жизни больных, увеличению ее продолжительности, а в ряде случаев и полной регрессии опухоли, что не без оснований позволяет считать данный вид лечения радикальным на ранних стадиях распространения опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Забазный Н. И. Ошибки в диагностике и лечении рака органов билиопанкреатодуодальной зоны. — М., 1991.
2. Montemaggi P., Lusi S., Caspiani O. et al. // 7th International Brachytherapy Working Conference, Baltimore, Washington, USA. — 1992. — P. 492—494.
3. Yoshimura H., Ohishi H., Tamada T. et al. // 7th International Brachytherapy Working Conference, Baltimore, Washington, USA. — 1992. — P. 495—498.
4. Alden A., Mohiuddin M. // Intern J. of Radiation Oncology. — 1994. — Vol. 28, N 4. — P. 945—951.
5. Neerwaldt J. H., Veere-Knijpers B. et al. // 5th International Brachytherapy Working Conference. — Rotterdam, 1988.

Поступила 24.02.95

© Л. В. Демидов, И. Г. Богущ, 1994
УДК 616-006.81-033.2-085.37

Л. В. Демидов, И. Г. Богущ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ (N1—2 M0) ПРЕПАРАТОМ POLY-A/POLY-U ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

НИИ клинической онкологии

Появление регионарных лимфогенных метастазов меланомы кожи является прогностически неблагоприятным фактором, который подтверждает злокачественные свойства ранее удаленной первичной опухоли. Хирургическое удаление регионарных метастазов как правило приводит к локальному излечению этого очага болезни, но не предупреждает появления других, уже отдаленных метастазов во внутренних органах. Поэтому профилактика отдаленных метастазов меланомы кожи на этапе излечения больного от регионарных метастазов представляет собой очень важную проблему клинической онкологии. Накопленный мировой опыт свидетельствует, что практически ни один из вариантов современной химиотерапии в профилактическом режиме не дает на сегодня каких-либо ощутимых преимуществ перед чисто хирургическим методом лечения регионарных метастазов.

В 1983 г. Меланомной группой (МГ) ВОЗ было начато новое кооперированное исследование по изучению эффективности профилактики отдаленных метастазов

меланомы у пациентов после излечения регионарных метастазов. В качестве лекарственного средства профилактики был выбран синтетический комплекс полиадеиноловой и полиуридилловой кислот (POLY-A/POLY-U). Поводом к выбору этого препарата послужили некоторые экспериментальные и клинические данные, свидетельствовавшие о перспективности его применения. По своим биологическим свойствам POLY-A/POLY-U представляет собой комплекс из двух синтетических полирибонуклеотидов, соединенных в двойную спираль. Было показано, что препарат может стимулировать гуморальный [2] и клеточный иммунный ответ [4]. Формирование антител в ответ на некоторые антигены (бычий гамма-глобулин, синтетические полипептиды, ферритин и вирусы) происходило под воздействием POLY-A/POLY-U значительно быстрее [7, 11]. Эти данные предполагали практическую значимость использования препарата, особенно в случаях слабо выраженной иммуногенности антигена, как это может иметь место при опухолевых процессах. В эксперименте на биологических моделях комплекс стимулировал выработку антител не только у здоровых животных, но также и у имевших генетически обусловленный ослабленный иммунитет [3]. Была также продемонстрирована его способность восстанавливать иммунный ответ [6]. Например, у тимэктомированных при рождении мышей введение POLY-A/POLY-U способствовало восстановлению реакции отторжения кожных аллотрансплантатов [1]. Очень важным свойством этого синтетического комплекса оказалась его способность усиливать функциональную активность двух клеточных типов, играющих важную роль в иммунном ответе: Т-цитотоксических лимфоцитов [5] и В-лимфоцитов [10].

Наконец, этот комплекс, будучи совершенно нетоксичным, называл ингибирующий эффект на рост двух типов опухоли у экспериментальных животных: 1) у мышей со спонтанной аденокарциномой молочной железы СЗН/Не; 2) у хомяков с трансплантированными метастазами меланомы. На обеих моделях было показано, что POLY-A/POLY-U значительно увеличивал среднюю выживаемость в группах животных, получавших после хирургического удаления опухолей профилактическую иммунотерапию этим препаратом [9].

Методы исследования. Это кооперированное исследование, проведенное МГ ВОЗ, объединило 45 институтов мира. В результате за достаточно короткое время удалось путем рандомизации набрать 623 больных в стадии N+M0, половине из которых после удаления регионарных метастазов проводилась иммунопрофилактика POLY-A/POLY-U. Отделение опухолей опорно-двигательного аппарата ОНЦ РАМН (заведующий отделением и куратор научного сотрудничества с МГ ВОЗ — академик РАМН Н. Н. Трапезников) принимало активное участие в этом клиническом исследовании и включило 54 больных в общее число наблюдаемых пациентов. В ближайшее время координационным центром МГ ВОЗ будет подготовлена публикация по основным результатам этого исследования. Данная статья ограничена только результатами, полученным у 54 больных, леченных по требованиям в ОНЦ РАМН. В исследование включались: 1) больные с регионарными лимфогенными метастазами меланомы кожи, не получавшие ранее никакого профилактического лекарственного лечения после удаления первичной опухоли; 2) больные, имевшие первичную опухоль на коже туловища или конечностей с наличием синхронных лимфогенных метастазов в одном регионарном коллекторе без какого-либо предварительного лечения. Выбор больных определялся путем рандомизации конвертным способом после проведения на первом этапе радикальной операции. Рандомизация предлагала два варианта действий после хирургического лечения: 1) только динамическое наблюдение (контрольная группа); 2) профилактическая иммунотерапия POLY-A/POLY-U (лечебная группа). В обоих случаях

Таблица 1. Оценка распространенности метастатического процесса у больных лечебной и контрольной групп, по данным гистологического исследования

Число больных	Количество метастатических узлов		
	1 узел	2 узла	3 узла и более
Лечебная группа	19	8	—
Контрольная группа	14	5	8

после операции больные не должны были иметь никаких признаков болезни. Профилактическая иммунотерапия начиналась после полного заживления операционной раны в сроки до 35 дней с момента операции. На протяжении последующих 6 нед больному 1 раз в неделю внутривенно в виде болюсных инъекций вводилось 60 мг препарата. Суммарная доза таким образом достигла 360 мг. Препарат поставлялся координационным центром МГ ВОЗ в пузырьках, содержащих 20 мл прозрачного раствора и 30 мг активного вещества.

Результаты исследования. Как уже указывалось, на первом этапе все больные подвергались хирургическому лечению в объеме радикальной подмышечной и пахово-бедренной лимфаденэктомии. Рандомизация производилась накануне операции. Согласно ей, вся группа больных была распределена на 2 равные подгруппы по 27 пациентов в каждой. Контрольная группа (без дополнительного профилактического лечения) в последующем находилась только под динамическим наблюдением. Больным лечебной группы по заживлению операционной раны проводилась шестинедельная иммунопрофилактика синтетическим комплексом POLY-A/POLY-U. Распределение больных по полу и возрасту в обеих группах было примерно одинаково. В целом, мужчин было 21, женщин 33, возраст больных колебался от 29 до 61 года и в среднем составил 40,6 лет. Регионарные метастазы у больных контрольной группы локализовались в подмышечных лимфоузлах у 16, в пахово-бедренных у 11. В лечебной группе метастазы в этих зонах локализовались соответственно у 13 и 14 больных. При гистологическом исследовании удаленных тканей у всех больных обязательно определялось количество пораженных лимфатических узлов. К сожалению, по этому важному прогностическому

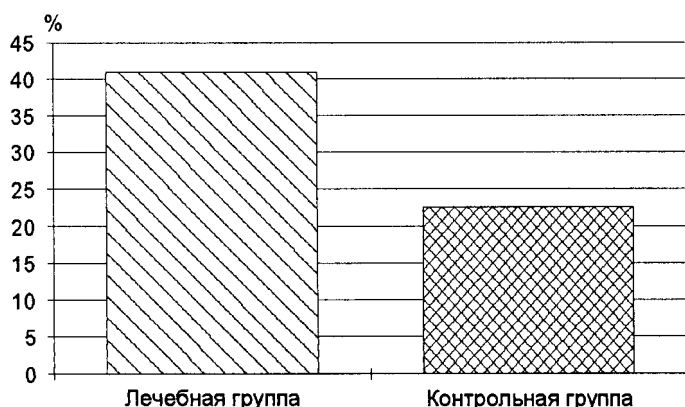


Рис. 1. Пятилетняя выживаемость больных после радикального иссечения регионарных метастазов меланомы в контрольной и лечебной группах.

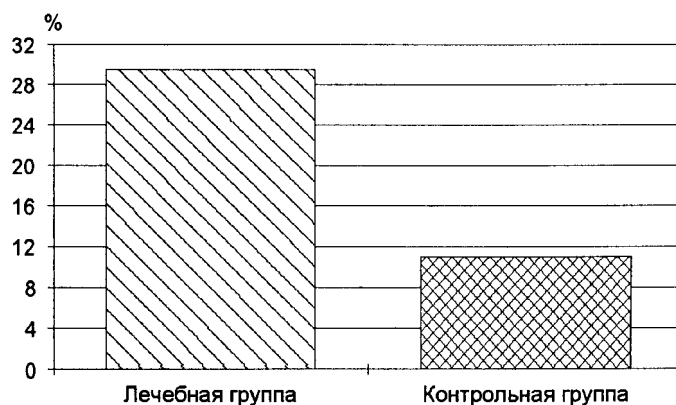


Рис. 2. Пятилетняя безметастатическая выживаемость больных после радикального иссечения регионарных метастазов меланомы в контрольной и лечебной группах.

тическому показателю в данной серии больных не было достаточной сбалансированности (табл. 1). Как видно из этой таблицы, у больных контрольной группы почти в 1/3 случаев было поражено 3 и более лимфатических узлов. У больных лечебной группы около 2/3 имели поражение только 1 лимфоузла.

Вероятно, именно это обстоятельство наряду с применением профилактического препарата обуславливало непосредственные результаты лечения в пользу лечебной группы. Учитывая, что данный протокол проводился в период с 1983 по 1987 г., удалось оценить как общую 5-летнюю, так и безметастатическую выживаемость у больных обеих групп.

Общая 5-летняя выживаемость в лечебной группе составила 40,7% (11 больных), в группе контроля она была существенно ниже — 22,2% (6 больных) (рис. 1).

Несмотря на выраженные различия, статистически значимой разницы в выживаемости больных на фоне профилактической иммунотерапии не отмечено. Аналогичная тенденция прослеживалась и при изучении показателей 5-летней безметастатической выживаемости. В лечебной группе этот показатель составил 29,6% (8 больных), а в контрольной только 11,6% (3 больных) (рис. 2.). Как и прежде, эти различия не отличались друг от друга на достоверном уровне. Возможно, что одной из причин этого является недостаточное количество больных в сравниваемых группах. В лечебной группе метастазы появлялись в период от 2 до 13 мес (в среднем через 7,1 мес) после проведенного лечения. В контрольной группе средний безметастатический период был несколько короче (6,3 мес), а сами метастазы появлялись примерно в те

Таблица 2. Локализация отдаленных метастазов у больных контрольной и лечебной групп

Локализация отдаленных метастазов	Контрольная группа	Лечебная группа
Легкие	5	2
Печень	3	2
Головной мозг	2	3
Прочие локализации	11	9

же сроки — от 2 до 11 мес с момента оперативного лечения.

Статистический анализ частоты поражения внутренних органов (как первого проявления метастазирования) позволил выявить некоторые различия (табл. 2). Складывается впечатление, что у больных лечебной группы метастазы реже возникали в таких жизненно важных органах, как легкие и печень. Однако, учитывая небольшие объемы выборки больных, говорить о статистически выраженных закономерностях не представляется возможным.

Обсуждение результатов. Несмотря на более предпочтительные результаты, которые наблюдаются в лечебной группе, они не являются, к сожалению, статистически достоверными и не могут служить убедительным доказательством эффективности профилактической иммунотерапии препаратом POLY-A/POLY-U. Наблюдаемая разница в пользу больных лечебной группы отражает тот факт, что в силу случайных обстоятельств при рандомизации больных не удалось получить две равноценные в прогностическом плане группы. По наиболее важному прогностическому признаку, т. е. количеству метастатических узлов, контрольная группа оказалась в худшем положении. Не исключено, однако, что существует обратно-пропорциональная зависимость между эффективностью иммунопрофилактики и распространенностью опухолевого процесса до оперативного этапа лечения. Она может быть сформулирована следующим образом: чем меньше количество пораженных лимфатических узлов, тем более эффективной может быть иммунопрофилактика болезни после их удаления. Являясь фрагментом крупного кооперированного исследования, данная работа не может претендовать на окончательные самостоятельные выводы. В то же время она в существенной мере отражает и подтверждает схожесть предварительных результатов, полученных при анализе всего клинического материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bick Ph., Moller G. // J. Exp. Med. — 1977. — Vol. 146. — P. 844.
2. Braun W., Nakano M. // Science. — 1971. — Vol. 157. — P. 819—821.
3. Braun W., Ishizuka M., Yaiima Y., et al. // Biological effects of polynucleotides / Ed Beers R. F. — New York. — Springer-Verlag, 1971. — P. 139—156.
4. Cone E. R., Johnson A. G. // J. Expl Med. — 1971. — Vol. 133. — P. 665—676.
5. Hamacka T., Katz D. H. // Cellular Immunol. — 1973. — Vol. 7. — P. 246.
6. Han J. H., Johnson A. G. // J. Immunol. — 1976. — Vol. 423. — P. 433.
7. Johnson A. G., Cone E. R., Friedeman H. M. et al. // Biological effects of polynucleotides / Ed Beers R. F. — New York, Springer-Verlag. — 1971. — P. 157—177.
8. Lacour F., Spira A., Lacour J. et al. // Cancer Res. — 1972. — Vol. 32. — P. 648—649.
9. Lacour F., Delage G., Fenster E., et al. // Fundamental aspects of neoplasia / Eds. Gotlieb A. A., Plescia O., Bishop H. L., — New York, Springer-Verlag. — 1975. — P. 123—138.
10. Lederman H. M., Johnson A. G. // J. Reticulo endothe. Soc. — 1979. — Vol. 26. — P. 64.
11. Schmidtke Jr., Johnson A. G. // J. Immunol. — 1971. — Vol. 106. — P. 1191.

Поступила 22.11.93

© Коллектив авторов, 1994
616.71-006.04-089.28/29-06

Н. Н. Трапезников, А. Т. Амирасланов, М. Д. Алиев,
С. В. Стефанков

ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ

НИИ клинической онкологии

В последние два десятилетия наметились определенные тенденции к расширению показаний к сохранным операциям при лечении опухолей опорно-двигательного аппарата. Этому способствовало увеличение сведений о биологических особенностях новообразований, развитие химио- и радиотерапии, а также появление новых материалов, которые наравне с алло- и аутоотрансплантатами позволили замещать обширные дефекты костной ткани.

Эндопротезирование коленного сустава у больных с костными саркомами успешно развивается с середины 70-х годов. В ОНЦ РАМН применение металлических эндопротезов начато в 1979 г.

Однако, несмотря на очевидные достоинства метода, после операций эндопротезирования коленного сустава возникает ряд осложнений, наиболее грозными из которых являются гнойно-воспалительные, а также нестабильность эндопротеза и его узлов. Процент осложнений колеблется от 12,5 до 52,2%. Среди них преобладают инфекционные осложнения (до 70,9%).

Ликвидировать эти осложнения консервативными мерами, включающими внутриартериальное и системное введение антибиотиков, активное или пассивное дренирование раны, применение протеолитических ферментов и др., удается лишь в единичных случаях.

Задачей нашего исследования является анализ осложнений после эндопротезирования больных с опухолями опорно-двигательного аппарата.

В клинике ОНЦ РАМН обследовано 245 больных, которым была выполнена операция эндопротезирования после широкой сегментарной резекции кости с опухолевой тканью (табл. 1).

При распределении больных по полу мужчин было 129 (53%), женщин — 116 (47%). Чаще всего опухоль располагалась в дистальном отделе бедренной кости в 80,1% (196), в проксимальном отделе большеберцовой кости в 11,9% (29), в проксимальном отделе плеча в 8,0% (20) случаев.

Поражение опухолью правой и левой сторон было примерно одинаковым: правая — 47,8% (117), левая — 52,2% (128).

Чаще всего операции эндопротезирования выполнялись у больных с остеогенной саркомой (113 больных; 45,7%), остальные гистологические варианты опухолей встречались с различной частотой.

У 10 больных до операции отмечался патологический перелом, что в немалой степени усложняло предоперационное обследование и создавало дополнительные технические сложности во время операции и при дальнейшей реабилитации.

Из всех больных, которым выполнялось эндопротезирование, у 61 больного (25%) имели место различного рода осложнения. Хотелось бы отметить, что большая