

санными 7 группами прогностических критериев изначально определяется характер поведения злокачественной опухоли желудка в организме человека. К проблеме прогнозирования необходим углубленный комплексный подход. Изучение и поливариантный дискриминантный анализ 7 групп прогностических критериев — модели прогнозирования позволит одновременно выявить разную степень выраженности того или иного прогностического фактора, а также его положительные и отрицательные, сильные и слабые связи с другими прогностическими факторами. Для таких исследований необходима концентрация сил и финансов, но финансирование исследований по модели обойдется намного дешевле, чем сумма расходов на исследования каждого отдельного фактора, их копирование в разных лабораториях и институтах. Результаты многофакторных исследований будут способствовать накоплению фонда знаний, которые, возможно, позволят подойти к направленному фармакологическому воздействию на патологическую пролиферацию, дифференцировку клеток, а в дальнейшем, возможно, и к контролю роста злокачественных клеток. Многофакторные исследования могут выявить более высокую степень точности индивидуального прогнозирования, дадут возможность лучше контролировать ход болезни, указать новые подходы к более эффективному лечению.

Будем признательны за критические замечания, предложения и дополнения к модели прогнозирования при раке желудка. Готовы обсуждать ее достоинства и недостатки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бердинских Н. К., Залеток С. П. Полиамины и опухолевый рост. — Киев, 1987.
2. Бережная Н. М., Горецкий Б. А. // Экспер. онкол. — 1989. — № 6. — С. 38—47.
3. Воронцова А. Л. // Там же. — С. 49—56.
4. Ломакин М. С., Майский И. Н. // Успехи соврем. биол. — 1985. — Т. 99, вып. 2. — С. 249—262.
5. Малыгин А. М., Куртенов О. А., Милехина Л. М. // Вопр. онкол. — 1988. — Т. 34, № 5. — С. 549—552.
6. Петрова А. С., Зубрихина Г. Н., Чистякова О. В., Лукина Т. А. // Арх. пат. — 1981. — Т. 43, № 4. — С. 47—52.
7. Подильчак М. Д., Терлецкая Л. М., Красивский Э. З. // Вопр. онкол. — 1990. — Т. 36, № 7. — С. 870—872.
8. Сорокин В. М., Борисенко С. Н., Касимова Г. А. // Вопр. мед. химии. — 1987. — Т. 33, вып. 4. — С. 49—52.
9. Стойка Р. С., Кусень С. И. // Успехи соврем. биол. — 1988. — Т. 106, № 1. — С. 69—84.

10. Шиян Д. Н., Гнатишак Е. А., Матусьяк М. Б. // Вопр. онкол. — 1990. — Т. 36, № 2. — С. 167—170.
11. Alvarez Benito M., Maleo A., Pumar Cebreiro J. M. et al. // Oncologia. — 1990. — Vol. 13. — P. 79.
12. Amadori D., Ravaoli A., Biserni R. et al. // Int. J. Biol. Markers. — 1987. — Vol. 2. — P. 101—104.
13. Baba H., Korenaga D., Okamura T. et al. // Cancer. — 1989. — Vol. 63. — P. 1768—1772.
14. Castelli M., Guadagni S., Bagnato A. et al. // Oncology. — 1986. — Vol. 43. — P. 149—153.
15. Deuel T. F., Silverman N. J., Kawahara R. S. // Bio Factors. — 1988. — Vol. 1. — P. 213—217.
16. Heidi G., Davaris P., Duchtig S., Asbach A. // Zbl. allg. — Path. und path. Anat. — 1989. — Bd. 135. — S. 193.
17. Hogan M. M., Vogel S. N. // J. Immunol. Immunopharmacol. — 1988. — Vol. 8. — P. 6—15.
18. Kawasumi H., Makino M., Takebayashi M. et al. // J. surg. Oncol. — 1987. — Vol. 36. — P. 32—35.
19. Korenaga D., Okamura T., Saito A. et al. // Cancer. — 1988. — Vol. 62. — P. 309—313.
20. Kubota Shunichuro, Yamasaki Zenua, Yoshimoto Masataka et al. // Cancer. — 1985. — Vol. 56. — P. 1630—1635.
21. Leoncini L., Vindigni C., Minacci Ch. et al. // Basic and Appl. Histochem. — 1987. — Vol. 31, Suppl. 2. — P. 664.
22. Lundell L., Rosengren E. // Scand. J. Gastroent. — 1986. — Vol. 21. — P. 829—832.
23. Montovani G., Coiano A., Massidda A. et al. // Cancer Detect. and Prev. — 1988. — Vol. 12, N 6. — P. 149—159.
24. Ohshio G., Kudo H., Yoshioka H. et al. // J. Cancer Res. clin. Oncol. — 1987. — Vol. 113. — P. 573—575.
25. Putzki H., Reichert B., Jablonski M., Heymann H. // Dtsch. Z. Verdau- und Stoffwechselkr. — 1988. — Bd. 48, N 3—4. — S. 145—148.
26. Santeusario G., Peronace L., Castagna G. et al. // J. surg. Oncol. — 1988. — Vol. 37. — P. 13—19.
27. Sasaki Kohenke, Hashimoto Takashi, Kawashino Kazutaka, Takahashi Manabu // Cancer. — 1988. — Vol. 62. — P. 2569—2575.
28. Skrobisz J. // Ponz. rocz. med. — 1988. — Vol. 9. — P. 137—138.
29. Sun Yue-xia et al. // Clin. J. Oncol. — 1988. — Vol. 10. — P. 346—348.
30. Sumiyoshi Hiromichi, Yaniyama Kiyoti, Ito Hisao et al. // Gann. Jap. J. Cancer Res. — 1984. — Vol. 75. — P. 166—176.
31. Tahara Euchi, Ito Hisao, Taniyama Kiyoti et al. // Hum. Path. — 1984. — Vol. 15. — P. 957—964.
32. Tahara Euchi, Sumiyoshi Hiromichi, Hata Jotaro et al. // Gann. Jap. J. Cancer Res. — 1986. — Vol. 77. — P. 145—152.
33. Tatsuta M., Iishi H., Yamamura H., Okuda Sh. // Oncology. — 1988. — Vol. 45. — P. 30—34.
34. Yokozaki Hiroshi, Takekura Naoki, Takanashi Atsushi // Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat. — 1988. — Bd. 413. — S. 297—302.
35. Yonemura Y., Sugiyama K., Fujimura T. et al. // Cancer. — 1988. — Vol. 62. — P. 1497—1502.
36. Wolf B., Schwinde A., von Kleist S. // Anticancer Res. — 1987. — Vol. 7. — P. 203—208.
37. Wu Chew-Wun, Chi Chin-Wen, Chang Tai-Jay et al. // Cancer. — 1990. — Vol. 65. — P. 1396—1400.
38. Zhimizu Norio, Wakatsuki Toshiro, Murakami Atsunobu et al. // Oncology. — 1987. — Vol. 44. — P. 240—244.

Поступила 21.06.91

# ХРОНИКА

## ПРОТОКОЛ

373-го заседания Научного общества онкологов Москвы и Московской области от 31 мая 1990 г.

Председатель — проф. А. И. Агеев

Секретарь — канд. мед. наук Е. П. Симакина

## Повестка дня Доклады

1. З. Г. Кадагидзе. Достижения современной иммунологии (ВОНЦ АМН СССР)

В последние годы методы иммунотерапии все чаще используются в комплексном лечении злокачественных новообразований. Представлен анализ применяемых в настоящее время методов. Отмечено, что особый интерес представляет использование лимфокинов — интерферонов, интерлейкинов-1, 2, 3, колониестимулирующих факторов. Проведенные исследования показали, что единственным критерием отбора и оценки целесообразности назначения иммуномодуляторов является уровень иммунологического статуса организма. В то же время отмечается иммунодефицит различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток. В последние годы установлено различное действие иммуномодуляторов на популяции иммунокомпетентных клеток. Так, интерлейкин-2 стимулирует в основном

Е-клеточные популяции и естественные киллеры, в то время как лейкоинтерферон обладает способностью воздействовать также на миеломоноцитарные клетки. Проводятся исследования по комбинированному действию иммуномодуляторов: интерлейкин-2+интерферон; интерферон+тимозин и т. д. Обсуждены вопросы применения моноклональных антител, полученных генно-инженерным путем, и их комбинации с некоторыми иммуномодуляторами.

2. Ю. А. Гладиков, Е. Б. Полевая. Левамизол в комплексном лечении рака желудка и молочной железы (ВОНЦ АМН СССР)

С 1978 г. в отделении абдоминальной онкологии и опухолей молочных желез ВОНЦ АМН СССР проводятся исследования по изучению целесообразности адъювантной иммунотерапии после радикальной операции. Среди этих исследований есть протоколы, посвященные изучению эффективности левамизола.

У 175 больных раком желудка без поражения регионарных лимфатических узлов левамизол применялся по 150 мг 2 раза в неделю последовательно в течение 2 лет. У 102 больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы лечение левамизолом сочеталось с применением химиотерапии 5-фторурацилом.

Исследования проводили с учетом стратификации и рандомизации слепым методом, что позволило обеспечить однородность сопоставляемых групп по основным признакам на прогноз и эффективность лечения. Анализ иммунологических реакций показал, что лечение левамизолом существенно изменяло скорость и частоту восстановления иммунореактивности. Более значительные изменения получены при анализе иммунологических показателей в зависимости от исходных данных. При высоком уровне иммунитета существенных различий в динамике реакций нет. Изменения в исследуемой группе соответствуют динамике в контрольной. Напротив, при низком уровне иммунитета левамизол значительно повышает уровень Т-розеткообразующих клеток, реакции бласттрансформации и кожной пробы на динитрохлорбензол.

Динамика субпопуляции Т-лимфоцитов после лечения декарисом следующая: увеличилось число Т-активных лимфоцитов и Т-хелперов, снизилось Т-супрессоров и активность эндогенной супрессии, за исключением тех больных, у которых через 6 мес выявлено прогрессирование.

Активность иммунокомпетентных (ИК) клеток через месяц после лечения повышалась в 2,7 раза, но после перерыва в приеме левамизола к началу нового курса лечения их активность вновь снижалась. Поэтому следует предположить, что стимулирующий эффект левамизола на ИК-клетки велик, но непродолжителен.

Применение левамизола у больных без поражения регионарных лимфатических узлов повысило частоту 5-летней выживаемости на 17,8 %, она составила 68,1 % (в контроле 49,3 %), средняя продолжительность жизни соответственно 88,4 и 58,9 мес. Наибольшую эффективность применение левамизола имело у больных с низким исходным уровнем иммунореактивности, при котором различия в 5-летней выживаемости составили 30,2 %. При высоком уровне иммунореактивности различия были незначительны, даже, наоборот, после лечения левамизолом имела тенденция к худшему прогнозу.

Частота 5-летней выживаемости при сочетанном применении левамизола и 5-фторурацила у больных с поражением регионарных лимфатических узлов увеличилась на 22 %, средняя продолжительность жизни — на 14 мес, медиана времени жизни составила 11 мес. Существенное влияние на частоту выживаемости также оказывал уровень исходной иммунореактивности. Эффект от лечения отмечался только среди больных с низким ее уровнем.

При сравнительном анализе выживаемости в группах больных, получивших сочетание левамизола и 5-фторурацила и только 5-фторурацила, характер кривых выживаемости отличался только после 5 лет наблюдения. Представляет интерес тот факт, что у больных с перигастральными метастазами, т. е. при меньшей степени распространения опухолевого процесса, эффективнее была только химиотерапия. У больных же с регионарными метастазами 2-го порядка, т. е. у тех, у кого выше частота иммуносупрессии, эффективнее была сочетанная иммунотерапия.

При сравнении показателей выживаемости у больных, получивших сочетание декариса и 5-фторурацила и только декариса, преимущество имела сочетанная терапия.

Проанализировав влияние различных прогностических признаков на выживаемость, мы выявили, что существенное

влияние на эффективность при лечении левамизолом оказывает уровень исходной иммунореактивности. Влияние других клинических и морфологических факторов на частоту выживаемости при лечении левамизолом зависело от степени влияния признаков, которое они оказывали на уровень иммунореактивности. Таким образом, основываясь на результатах лечения больных раком желудка, основным показанием к применению левамизола является низкий исходный уровень иммунореактивности.

При наличии регионарных метастазов иммунотерапию необходимо сочетать с химиотерапией.

При адъювантном лечении 158 больных раком молочной железы I и II стадии применялся различный режим введения декариса: короткий курс, средний и длительный прерывистый.

Перед назначением декариса у больных определяли индивидуальную чувствительность в тесте активного розеткообразования.

Результаты иммунологических исследований после приема декариса у больных раком молочной железы в основном соответствовали данным, полученным у больных раком желудка.

Общая 5-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 93,9 %, в контрольной — 87,6 %. Существенное влияние на выживаемость и частоту прогрессирования оказывала длительность иммунотерапии. Наименьшая частота прогрессирования достигнута при длительном прерывистом курсе лечения.

Больные II стадии получали декарис в сочетании с химиотерапией.

Общая 5-летняя выживаемость в группе больных с сочетанной химиоиммунотерапией составила 94,6 %, в группе больных с адъювантной химиотерапией — 64,2 %. Сравнительный анализ данных режимов выявил явное преимущество включения в схему лечения иммунотерапии, проводимой как сразу после операции, так и через 6 мес после ее выполнения.

На основании вышеизложенного можно сказать, что адъювантное применение декариса целесообразно, особенно у больных с низкими показателями иммунного ответа. При назначении следует использовать длительный прерывистый режим лечения.

3. И. Е. Гаврилова. Результат применения препаратов  $\alpha$ -интерферона при остром лимфобластном лейкозе у детей (ВОНЦ АМН СССР)

Интерфероны — уникальная группа белков, которые относятся к модификаторам биологических реакций, влияющих на процессы взаимодействия между опухолью и организмом хозяина. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о широком спектре биологических активностей интерферона. Интерес исследователей к интерферону возрос после обнаружения его антиканцерогенного и противоопухолевого действия, которое реализуется через прямое подавление пролиферирующих опухолевых клеток и активацию иммунной системы хозяина, обладающей способностью разрушать опухолевые клетки. Успехи в приготовлении высокоочищенных и стандартизованных по физико-химическим характеристикам и биологическим свойствам препаратов интерферона дали возможность проведения широких исследований клинической эффективности интерферона при различных онкологических заболеваниях.

В отделении детской гематологии ВОНЦ АМН СССР с 1978 г. осуществляется изучение роли препаратов природного и рекомбинантного интерферона в программе лечения острого лимфобластного лейкоза у детей.

Перед нами стояли следующие задачи: 1) изучение непосредственных противоопухолевых эффектов препаратов  $\alpha$ -интерферона при остром лимфобластном лейкозе у детей в остром периоде заболевания без назначения другого противоопухолевого лечения; 2) изучение влияния препаратов  $\alpha$ -интерферона на эффективность индуктивной химиотерапии и всего программного лечения при назначении препаратов  $\alpha$ -интерферона на различных этапах лечения; 3) изучение оптимальных методик применения препаратов интерферона на различных этапах программного лечения; 4) изучение влияния препаратов интерферона на показатели клеточного и гуморального иммунитета; 5) изучение побочных реакций и осложнений на введение различных препаратов интерферона.

Под нашим наблюдением находилось 379 больных острым лейкозом в возрасте 1,5—14,5 года (мальчиков 195, девочек 184). В результате комплексного обследования всем больным был установлен диагноз острого лимфобластного лейко-

за. Большинство из них (72,3 %) имели неблагоприятный прогноз заболевания и только 27,7 % имели I степень активности опухолевого процесса; 228 больных острым лимфобластным лейкозом получали на различных этапах программного лечения препараты интерферона, остальные 151 составили группу сравнения.

В работе были использованы отечественный инъекционный препарат человеческого лейкоцитарного интерферона (ЧЛИ) с уд. акт. 3—10 млн МЕ (НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи — по методике В. П. Кузнецова уд. акт. 1 млн МЕ), реаферон — рекомбинантный препарат  $\alpha$ -интерферона и венгерский природный препарат эгиферон (уд. акт. 1 млн МЕ).

Реаферон был применен у 17 больных острым лимфобластным лейкозом в возрасте 2—14 лет, 14 из которых имели II—III степень активности опухолевого процесса, в остром периоде заболевания. Реаферон вводили внутримышечно в разовой дозе 1—7 млн МЕ 3 раза в день с интервалом 8 ч, суточная доза 1—21 млн МЕ. Суммарно больные получили  $(57,2 \pm 37,0) \cdot 10^6$  МЕ в течение  $10 \pm 3,4$  дня.

В результате применения реаферона у 17 больных острым лимфобластным лейкозом в остром периоде заболевания до начала специфического лечения были выявлены положительные клинко-гематологические эффекты: уменьшение увеличенных селезенки, печени, лимфатических узлов, симптомов интоксикации, анемического и геморрагического синдромов, абсолютного количества бластных клеток в периферической крови у всех больных более чем в 2 раза, у 46,15 % больных бластные клетки исчезли из периферической крови, у 68,8 % больных уменьшилось абсолютное количество бластных клеток в костном мозге более чем на 25 %. Согласно критериям оценки эффективности лечения, предложенным ВОЗ, у 11 (64,7 %) больных был получен частичный ответ, в том числе у 8 из 14 — со II—III степенью активности процесса, у 5 (29,4 %) — стабилизация процесса, у 1 — прогрессирование. В анализах периферической крови отмечены тенденции к эритропении, тромбоцитопении, нейтропении с развитием у 82,4 % агранулоцитоза, уменьшение количества миелокарицитов костного мозга с появлением клеток лейколиза, что указывало на развитие транзиторной панцитопении периферической крови с гипоплазией костного мозга.

Умеренное увеличение количества Т-хелперов при уменьшении количества Т-супрессоров с некоторым выравниванием соотношения иммунорегуляторных Т-лимфоцитов указывало на активизирующее иммунную систему влияние реаферона. Снижение уровня ответа на фитогемагглютинин (ФГА) в реакции бласттрансформации (РБТ) у больных с бластными клетками в периферической крови указывало на непосредственное цитостатическое действие реаферона на лейкозные клетки.

В результате применения эгиферона у 24 больных острым лимфобластным лейкозом в остром периоде заболевания до начала индуктивной химиотерапии были выявлены клинко-гематологические эффекты: уменьшение размеров селезенки, печени, лимфатических узлов, симптомов интоксикации, анемического и геморрагического синдромов, абсолютного количества бластных клеток в периферической крови (в 3 раза) и у 58,3 % — абсолютного количества бластных клеток в костном мозге более чем на 25 %. По анализам периферической крови отмечена тенденция к цитопении периферической крови с развитием агранулоцитоза у 70,8 % больных, у 78,6 % — уменьшение количества миелокарицитов в костном мозге. Согласно критериям ВОЗ, у 2 больных получен полный ответ, у половины (12) — частичный ответ, у остальных отмечена стабилизация лейкозного процесса.

Снижение уровня ответа на ФГА в РБТ у больных острым лимфобластным лейкозом с бластными клетками в периферической крови указывало на непосредственное цитостатическое действие эгиферона на лейкозные клетки, а увеличение количества Т-хелперов при снижении Т-супрессоров с возрастанием соотношения иммунорегуляторных Т-лимфоцитов свидетельствовало об активации иммунной системы под влиянием эгиферона.

Применение эгиферона до начала индуктивной химиотерапии способствовало повышению эффективности лечения с наступлением ремиссии в более ранние сроки ( $18 \pm 8$  дней) и у 63,6 % больных после проведения химиотерапии меньшей интенсивности, чем у больных в группе сравнения ( $37 \pm 2$  дня, 13,3 %).

В результате сопоставления клинко-гематологических эффектов, полученных у больных острым лимфобластным лейкозом при назначении различных препаратов  $\alpha$ -интерферона в остром периоде заболевания без применения другого противоопухолевого лечения, было установлено, что всем изучаемым препаратам в той или иной степени свойственны противоопухолевые эффекты: уменьшение размеров селезенки, печени, лимфатических узлов, болей в костях, симптомов интоксика-

ции, анемического и геморрагического синдромов, абсолютного количества бластных клеток периферической крови и костного мозга. При этом оказалось, что ЧЛИ и реаферон близки по степени выраженности положительных клинических эффектов, а эгиферон несколько уступает им по этим свойствам. В то же время реаферон в большем проценте случаев вызывал уменьшение абсолютного количества бластных элементов периферической крови. Разница в частоте уменьшения абсолютного количества бластных клеток костного мозга между группами больных, получавших ЧЛИ, реаферон и эгиферон, была незначительной. Объективный ответ был получен у 64,7 % больных, получивших реаферон, 58,4 % — эгиферон и только у 35,5 % — ЧЛИ. Антилейкозное действие реаферона и эгиферона с развитием цитопении периферической крови и гипоплазии костного мозга наблюдалось чаще, чем у больных, получавших ЧЛИ. Иммунологическое исследование в динамике подтверждает как цитостатическое, так и активизирующее иммунную систему влияние изучаемых препаратов  $\alpha$ -интерферона. Становление ремиссии у больных, получавших реаферон и эгиферон, зарегистрировано в более ранние сроки, чем у больных, получавших ЧЛИ, но статистически достоверно раньше, чем у больных в группе сравнения.

Обнаружение непосредственного противоопухолевого и иммуномодулирующего действия препаратов  $\alpha$ -интерферона, а также повышение эффективности индуктивной химиотерапии у больных, получавших препараты  $\alpha$ -интерферона до начала специфической терапии, послужило основанием для дальнейшего изучения роли препаратов интерферона в программе лечения острого лимфобластного лейкоза у детей с назначением ЧЛИ и реаферона длительно в периоде ремиссии.

ЧЛИ был применен в периоде ремиссии программного лечения у 50 больных острым лимфобластным лейкозом в возрасте 1,9—14 лет, 60 % которых имели II—III степень активности опухолевого процесса. ЧЛИ назначали больным на 3—9 мес ремиссии внутримышечно в дозе 3 млн МЕ 1 раз в 2 нед в течение  $27 \pm 7$  мес. Суммарно  $172,7 \pm 60,4$  мл МЕ одновременно с поддерживающей терапией.

Включение ЧЛИ и реаферона в программу лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в период ремиссии способствовало повышению эффективности терапии с увеличением длительности безрецидивного течения заболевания и выживаемости больных по сравнению с больными в группе сравнения в основном за счет улучшения отдаленных результатов лечения у больных с неблагоприятным прогнозом заболевания, а также у больных, получавших в консолидации ремиссии цитозар с L-аспарагиназой. Отдаленные результаты лечения у больных, получавших в периоде ремиссии реаферон, оказались статистически достоверно выше, чем у больных, получавших ЧЛИ.

Использование ЧЛИ и реаферона в периоде ремиссии острого лимфобластного лейкоза у детей одновременно с химиопрепаратами способствовало умеренному повышению общего количества Т-лимфоцитов за счет возрастания количества Т-хелперов при сохранении исходного количества Т-супрессоров и низком соотношении иммунорегуляторных Т-лимфоцитов, сниженном уровне сывороточных иммуноглобулинов.

Статистически достоверно более высокие показатели были получены у 50 больных острым лимфобластным лейкозом, которые получали ЧЛИ длительно в периоде ремиссии. Длительность безрецидивного течения (72,1 %) и выживаемость (80,1 %) больных острым лимфобластным лейкозом у 9 человек, которым ЧЛИ назначали как в остром периоде, так и в периоде ремиссии одновременно с поддерживающей терапией и во время циклов реиндукции, превысила результаты лечения больных в группе сравнения.

Анализ отдаленных результатов лечения 89 больных острым лимфобластным лейкозом, в программе лечения которых был применен ЧЛИ, показал, что 5-летняя длительность безрецидивного течения заболевания у 61 % больных и выживаемость у 69,1 % больных были статистически достоверно выше, чем у больных в группе сравнения (48,4 и 50,30 %), за счет улучшения результатов лечения больных с неблагоприятным прогнозом заболевания при длительном назначении препарата не только в остром периоде заболевания, но и в периоде ремиссии.

Анализ отдаленных результатов применения различных отечественных препаратов  $\alpha$ -интерферона (ЧЛИ и реаферона) на различных этапах программного лечения острого лимфобластного лейкоза показал, что длительность безрецидивного течения заболевания (91,2 %) и выживаемость (91,1 %) больных, которые получали реаферон, оказались статистически достоверно выше, чем у больных, получавших в программе терапии ЧЛИ (61 и 69,1 %). Аналогичная закономерность прослеживается у больных острым лимфобластным лейкозом с

I степенью активности процесса, но статистически достоверны эти различия только у больных с неблагоприятным прогнозом болезни. Не было выявлено существенных различий в результатах лечения больных, получавших в консолидации ремиссии повышенные дозы метотрексата и ЧЛИ или реаферон в программе лечения. В то же время длительность безрецидивного течения заболевания и выживаемость больных, получавших в консолидации ремиссии цитозар с L-аспарагиназой и реаферон в программе лечения, были статистически достоверно выше, чем у аналогичной группы больных, получавших ЧЛИ.

Таким образом, включение препаратов ЧЛИ и реаферона в программу лечения острого лимфобластного лейкоза у детей способствует повышению эффективности лечения с увеличением длительности безрецидивного течения заболевания и выживаемости больных, особенно со II—III степенью активности опухолевого процесса. Отдаленные результаты лечения оказались выше в группе больных, получавших в программе лечения реаферон при длительном его назначении в периоде ремиссии одновременно с поддерживающей терапией в течение 2—3 лет.

#### Прения

А. И. Агеев (председатель). Все доклады представляют огромный научный и практический интерес. Особенная ценность заключается в информации о перспективных направлениях современной иммунологии и применении иммуномодуляторов — препаратов, корректирующих дефекты иммунологического статуса онкологических больных и повышающих эффективность терапевтического воздействия. Исследования должны продолжаться как в отношении изучения механизмов действия известных соединений (левамизол и производные интерферона), так и в отношении поиска новых.

#### ПРОТОКОЛ

374-го заседания Научного общества онкологов Москвы и Московской области, посвященного памяти члена-корр. АМН СССР Б. Е. Петерсона от 21 июня 1990 г.

Председатель — доктор мед. наук Е. Ф. Странацко  
Секретарь — И. В. Решетов

#### Повестка дня

##### Демонстрация

В. И. Борисов, Н. В. Богданова «Случай успешного химиотерапевтического лечения больного злокачественной неходжкинской лимфомой средостения, прорастающей трахею и левый главный бронх, с синдромом верхней полой вены II степени» (МНИОИ им. П. А. Герцена)

Больной Б., 51 года, заболел остро в ноябре 1985 г., появились сухой кашель, одышка при физической нагрузке, боль в левой половине груди, температура повысилась до 37,8 °C. По месту жительства проводилась антибактериальная и симптоматическая терапия, на фоне которой стала нарастать легочная недостаточность, появился синдром верхней полой вены. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки было заподозрено злокачественное новообразование левого легкого и больной был направлен в МНИОИ им. П. А. Герцена. При поступлении состояние пациента средней тяжести. Стридорозное дыхание. Легочная недостаточность II степени. Синдром верхней полой вены II степени. Охриплость голоса. Лимфатические узлы не пальпируются. Ларингоскопически — ограничение подвижности левой половины гортани. Грудная клетка цилиндрической формы, симметричная, активно участвует в акте дыхания. Перкуторно — ясный легочный звук, аускультативно — дыхание жесткое, слева в верхних отделах ослабленное, множественные рассеянные сухие свистящие хрипы. Одышка в покое (число дыханий до 22 в 1 мин). Рентгенологически: верхняя доля левого легкого уменьшена в объеме, уплотнена. Тень средостения значительно расширена в обе стороны, больше влево. При бронхоскопии — опухолевое поражение нижней трети трахеи с распространением на левый главный бронх, смешанная форма роста с значительной обтурацией просвета трахеи и левого главного бронха. Биопсия — злокачественная лимфома. При исследовании костного мозга патологии не выявлено. За 10 дней, в течение которых проводилось обследование, состояние больного ухудшилось — стал стремительно нарастать синдром сдавления трахеи, верхней полой вены. При контрольном рентгенологическом исследовании выявлено сужение трахеи до 0,4 см в диаметре, левого

главного бронха — до 0,3 см, контуры левой и задней стенки трахеи и верхней стенки левого главного бронха стали бугристыми, нечеткими. С клиническим диагнозом: злокачественная неходжкинская лимфома средостения начата химиотерапия. Введено 2 г циклофосфана. На следующий день состояние пациента улучшилось, уменьшились стридорозное дыхание, кашель, одышка, синдром верхней полой вены, в связи с чем курс химиотерапии продолжен доксорубицином до суммарной дозы (СД) 150 мг, спиробромином до СД 7 г. Лечение перенес удовлетворительно, побочных явлений не отмечено. При контрольной рентгенографии — положительная динамика опухолевого процесса в виде уменьшения паратрахеальных лимфатических узлов. Однако спустя 3 нед у больного появилось кровохарканье. Повторная биопсия опухолевых разрастаний в трахее — злокачественное новообразование, больше данных за лимфосаркому.

На фоне интенсивной симптоматической и гемостатической терапии проведен 2-й курс химиотерапии по той же схеме, в результате которого кровохарканье прекратилось, охриплость голоса исчезла, опухоль полностью резорбировалась. Полученная полная ремиссия подтверждена данными рентгенологического, сцинтиграфического, эндоскопического исследований, результатами компьютерной томографии, УЗИ брюшной полости. С интервалом в 1,5 мес проведено еще 2 курса поддерживающей химиотерапии прежними препаратами по той же схеме. Больной находится под постоянным динамическим наблюдением. Последнее обследование в мае 1990 г., данных за возобновление опухолевого роста не получено. Социально-экономическая реабилитация пациента — 100 %.

#### Ответы на вопросы.

После 4 курсов химиотерапии и достижения ремиссии адъювантная химиотерапия не проводилась. В результате лечения достигнута полная медицинская и социальная реабилитация пациента.

#### Заключительное слово председателя.

Наблюдение представляет интерес. Необходима дальнейшая разработка эффективных схем химиотерапии.

#### Доклад

В. М. Кухаренко, А. С. Мамонтов, А. Л. Володин «Рецидивы рака грудного отдела пищевода у оперированных больных» (МНИОИ им. П. А. Герцена)

Проведен анализ рецидивов у больных раком грудного отдела пищевода, оперированных с 1967 по 1986 г. Рецидив заболевания, имеющий клиническую, рентгенологическую или эндоскопическую манифестацию и в большинстве случаев подтвержденный морфологически, выявлен у 246 (75 %) из 328 больных с протяженностью опухоли более 3 см (T2—4) и с локализацией ее только в грудном отделе пищевода. Учитывая, что 102 больным проведено только хирургическое лечение, а у 226 — операции предшествовала лучевая терапия (комбинированное лечение), представляется целесообразным рассмотреть частоту рецидива заболевания в зависимости от различных факторов в этих двух группах. При хирургическом лечении рецидив заболевания выявлен у 77 (75 %) из 102 больных, а при комбинированном — у 169 (74,8 %) из 226.

Частота рецидива заболевания увеличивается по мере протяженности опухоли. Если при T2 (3—5 см) он возникает у 69,7 % больных, то при T4 (8 см и более) — у 84 %. Выявлено достоверное уменьшение частоты возникновения рецидива заболевания по мере снижения локализации опухоли (с 84,1 % при верхней границе опухоли на уровне трахеоаортального сегмента до 72,2 % на уровне ретроперикардального сегмента и ниже). При протяженности опухоли T2 с вовлечением в процесс трахеоаортального сегмента пищевода рецидив заболевания возник после хирургического лечения у 8 из 8 больных, а после комбинированного — у 11 из 13. При протяженности опухоли более 5 см (T3—4) соответственно у 4 из 5 и у 30 из 37 больных.

После хирургического лечения среди больных, у которых операция расценена как радикальная, рецидив заболевания возник у 53,3 %, а как паллиативная — у 93 % больных, после комбинированного лечения — соответственно у 50,5 и 91,1 %. При этом следует подчеркнуть, что рецидив заболевания в первую очередь является зеркалом паллиативных операций. В то же время, учитывая, что в среднем у 50 % больных рецидив заболевания возникает и после радикальных операций, из которых в 48,6 % он проявляется в первый год наблюдения, следует признать, что у этой категории больных скорее всего речь идет о реализации субклинических метастазов, которые уже были до начала лечения.

В целом из числа всех рецидивов заболевания в 88,2 % случаев он возникает в первые 2 года после операции, при этом

67,9 % приходится на первый год жизни и 20,3 % — на второй.

При глубине опухолевой инвазии РЗ (инфильтрация мышечного слоя, включая адвентицию пищевода) рецидив заболевания возник у 70,4 % больных, а при Р4 (выход опухоли за пределы стенки пищевода) — у 98,1 %.

При отсутствии регионарных метастазов рецидив заболевания возник у 65,7 % больных, то при их наличии — у 80,7 %. Предоперационная лучевая терапия нивелирует влияние метастазов на частоту возникновения рецидива. При хирургическом лечении данные показатели составили 62,1 и 91,7 %, при комбинированном — 67,5 и 77,3 % соответственно.

В надключичных и паратрахеальной зонах, которые невозможно в достаточной степени обработать хирургически, рецидив заболевания во всей группе больных в целом возникает в 34,4 % случаев. При этом при хирургическом лечении этот показатель составляет 43,1 % (31 из 72), а при комбинированном — 39,3 % (47 из 155). При протяженности опухоли Т2 с локализацией ее в трахеоаортальном сегменте пищевода во всей группе больных отмечается наибольший показатель частоты рецидива — 82,4 % (14 из 17). При протяженности опухоли Т2 с локализацией ее в трахеоаортальном сегменте пищевода при выборе метода лечения предпочтение необходимо отдать комбинированному методу, уменьшающему риск возникновения рецидива заболевания. Высокий процент локализации рецидива заболевания в надключичных и паратрахеальных лимфатических узлах при верхней границе опухоли не выше ретроперикардального сегмента (24,3 %) в случае проведения комбинированного лечения диктует необходимость включения в объем облучения как всего пищевода, так и надключичных зон. Высокая частота рецидива заболевания в надключичных и паратрахеальных лимфатических узлах как после хирургического, так и после комбинированного лечения указывает на необходимость дополнительного облучения этих зон в послеоперационном периоде.

Перемещение показателя частоты возникновения рецидива заболевания в лимфатических узлах ниже диафрагмы с четвертого места при хирургическом лечении на второе — при комбинированном можно связать с объемом хирургического вмешательства при различных методах лечения и прежде всего с операцией одномоментной резекции и пластикой пищевода изоперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка, которая включает в себя удаление лимфатических узлов как выше, так и ниже диафрагмы, что повышает радикализм хирургического вмешательства.

#### Выводы

1. После хирургического и комбинированного лечения рака грудного отдела пищевода рецидив заболевания возникает в 88,2 % случаев в первые 2 года после операции.

2. Предоперационная лучевая терапия снижает процент возникновения рецидивов, уменьшает их частоту в средостении и в 2 раза изменяет структуру локализации рецидивов.

3. Высокая частота рецидивов заболевания в паратрахеальных и надключичных лимфатических узлах диктует необходимость их облучения в пред- и послеоперационный период.

#### Ответы на вопросы

Наличие рецидива всегда старались подтвердить морфологически. Проводились попытки химиолучевого, хирургического, комбинированного лечения рецидивов, при этом в некоторых наблюдениях получены эффективные результаты.

#### Дискуссия

Проф. А. Х. Трахтенберг. По обсуждаемому вопросу много терминологических сложностей. Сомнительна правомерность понятия «рецидив заболевания» по отношению к паллиативно выполненным операциям.

Канд. мед. наук Л. А. Вашихадзе. Доклад интересен важностью проблемы. Требуется разработки возможности эффективного лечения рецидивов.

Докт. мед. наук В. М. Кухаренко. Понятие «рецидив» (возврат болезни) правомерно и к паллиативным операциям. Сами же признаки паллиативности проведения хирургического лечения находятся в процессе изучения и часть из них была нами уже опубликована.

Е. Ф. Странадако (председатель). Проблема лечения рака пищевода остается актуальной по сей день. Одним из сложных его вопросов является лечение рецидива. В литературе и в докладе имеются некоторые терминологические неточности, которые требуют точного определения, а возможно, и внесения в классификацию TNM. Хочется поблагодарить докладчиков за интересный доклад.

## ПРОТОКОЛ

375-го заседания Научного общества онкологов Москвы и Московской области от 27 сентября 1990 г.

Председатель — В. Н. Сагайдак

#### Повестка дня

##### Доклады

1. Е. Г. Пинхосевич, Е. Ф. Странадако, В. А. Синичин «Состояние проблемы маммологии в Москве» (Маммологический центр).

Тезисы доклада не представлены.

##### Ответы на вопросы

Приказ министра здравоохранения об обязательной маммографии окажется эффективным только при наличии соответствующей аппаратуры. Маммологический диспансер был открыт по постановлению Минздрава СССР. Профилактическая работа заключается в создании сети межрайонных диспансеров, проведении санпросветработы, профосмотров. Налажена связь с онкологическими учреждениями Москвы, в штате диспансера имеются и онкологи. Клиническое отделение диспансера занимается лечением неонкологических заболеваний молочных желез. Онкологических больных направляем в специализированные онкологические учреждения. При флюоромаммографии среди 400 000 обследованных раков был обнаружен у 130, без данного обследования — у 28 (в течение года). Флюоромаммография была отменена в середине 1990 г. Методическое руководство поликлиническими кабинетами не осуществляется, так как в них нет маммографов.

2. И. А. Коноплева, В. Ф. Левшин, Е. Г. Пинхосевич «Изучение условий выявления заболеваний молочной железы» (ВОНЦ АМН СССР, Маммологический центр).

Опрошено 1500 женщин, все они комплексно обследованы, включая физикальное обследование, маммографию, при необходимости — пункционную биопсию. Рак молочной железы (РМЖ) был выявлен у 247, внутрипротоковая папиллома (ВПП) — у 85, фиброаденома — у 168, узловатая фиброзно-кистозная мастопатия — у 213, киста — у 332, диффузная фиброзно-кистозная мастопатия — у 258; у 198 женщин патологии не выявлено. Первые симптомы чаще выявляются женщинами самостоятельно. В группе больных РМЖ у 70,9 % опухоль выявлена самостоятельно, у 29,3 % — при обследовании, у 15 % — при флюоромаммографии, у 4,5 % — в смотровых кабинетах, у 2,4 % — гинекологом, у 7,2 % — другими специалистами; при доброкачественной патологии — у 16,5—34,1 %, 6,2—14,6 %, 1,2—6,3 %, 3,5—12,1 % соответственно. Самостоятельно опухоль I стадии выявили 16,7 % женщин, при флюоромаммографии она обнаружена у 52,9 %, в смотровых кабинетах и гинекологом — у 18,8 %. Данные о потере времени по вине самой женщины (откладывание визита к врачу при появлении симптомов заболевания) показывают, что при РМЖ лишь 69,1 % больных обращаются к врачу сразу после появления симптомов заболевания, около четверти (23,4 %) — откладывают свой визит к врачу на 3—12 мес, а 7,5 % — более чем на год. При доброкачественной патологии самая большая доля рано обратившихся отмечена в группе в ВПП — 79,6 %. При РМЖ 78,5 % женщин направлено в диспансер в течение первых 2 мес после обращения к врачу, 12,2 % — через 3—12 мес и 9,3 % более чем через год. Подавляющее большинство женщин (89,2 %) посетили смотровой или гинекологический кабинет в течение года до выявления патологии. Среди больных с III—IV стадией заболевания посещаемость была такой же, как и среди остальных. Физикальное обследование молочных желез среди них было проведено у 50—60 % женщин. Флюоромаммография в течение предшествующего заболеванию года была проведена у 19,7 % опрошенных лиц, среди больных раком — у 18,6 %, в подгруппе с III—IV стадией заболевания — у 17,4 %, однако изменений, подозрительных на патологию, также не было выявлено.

##### Ответы на вопросы

Обследовались все обращавшиеся в Маммологический центр женщины. РМЖ I стадии чаще выявляется при флюоромаммографии, а в более поздних стадиях — при осмотре и иногда визуально. Флюоромаммография проводилась только при профосмотрах.

##### Прения

Маммологический диспансер проводит большую и важную



работу, но необходима более тесная связь с районными онкологами. Это особенно важно на фоне роста заболеваемости РМЖ и выявляемости на поздних стадиях. Маммология должна быть в составе онкологии.

К сожалению Минздрав СССР мало интересуется состоянием проблемы заболеваемости РМЖ — растет заболеваемость, а выявляемость на ранних стадиях не улучшается. Слаба техническая оснащенность, отсутствует заинтересованность практических врачей в результатах научных и статистических разработок. В подобных сообщениях следует шире освещать вопросы и проблемы других диагностических методов, а не только сложности и трудности.

В Москве заболеваемость РМЖ в среднем в 2 раза выше, чем по России, высока выявляемость РМЖ IV стадии. Существует проблема лечения больных, выявленных в Маммологическом центре. Эти центры, диспансеры должны разработать систему динамического наблюдения за осмотренными больными.

Значительная работа на этапе диагностики должна проводиться по месту жительства. Маммологический центр должен работать в тесной связи с определенным онкологическим лечебным учреждением.

В представленном докладе не показана стройная структура организации этой службы, не прослеживается активность.

Работа, проводимая Маммологическим центром, полезна и значима. Рост запущенности идет в основном за счет III

стадии. Необходимо искать пути повышения массовости обследования. Невелико число больных с неонкологическими заболеваниями, наблюдающихся в Маммологическом центре.

Первичный отбор больных в Маммологическом центре невозможен, необходима практическая помощь.

Опыт работы Маммологического центра пока не может быть рекомендован для широкого внедрения. Подобные маммоцентры следует создавать, но при этом укреплять связь их с онкологами. Для хорошей организации дела необходимы большие затраты, в том числе и материальные. Учрежден общественный фонд маммологии в Москве и аналогичный фонд планируется создать в России.

#### Заключительное слово председателя

Диагностика РМЖ не ухудшается, а стабилизируется, что свидетельствует об эффективности проводимой работы. РМЖ стареет. Смертность на первом году в СССР 7—11 %, в США — 5 %, пятилетняя выживаемость 50 и 70 % соответственно. Для повышения эффективности работы Маммоцентра необходимо разработать систему простого и доступного для каждой женщины обследования молочных желез. Флюоромаммография отменена заслуженно, но замены ей не найдено. В диагностике РМЖ важно самообследование и физикальное обследование и для их проведения, а также для обучения этим приемам необходимы маммологические центры или диспансеры.

#### ПАМЯТИ ИРИНЫ БОРИСОВНЫ ОБУХ



6 марта 1991 г. после долгой тяжелой болезни ушла из жизни Ирина Борисовна Обух.

Ирина Борисовна — доктор медицинских наук — длительное время была одним из основных сотрудников лаборатории иммунологии онкогенных вирусов.

В 1962 г. вскоре после окончания I ММИ им. И. М. Сеченова она пришла в отдел иммунологии и вирусологии опухолей, возглавлявшийся Л. А. Зильбером, а впоследствии — Г. И. Абелевым, НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи и начала работать в группе И. Н. Крюковой. Заинтересовавшись вирусологией опухолей, она очень быстро проявила себя инициативным, вдумчивым исследователем. Ее кандидатская диссертация была посвящена изучению типов взаимодействия вируса саркомы

Рауса с клетками природных и неприродных хозяев. В дальнейшем — докторская диссертация, в основу которой был положен феномен «ранней малигнизации» эмбриональных клеток мышей, зараженных вирусом куриной саркомы Рауса и приобретших высокую онкогенность для взрослых сингенных хозяев в отличие от самого вируса с ничтожно малой онкогенностью для взрослых мышей. Штаммы вируса, выделенные из таких мышинных опухолей, оказались, высокоонкогенными для всех испытанных млекопитающих. Эта серия работ, выполненная вместе с И. Н. Крюковой, имела большой резонанс в нашей стране и за рубежом.

Последующие работы по изучению структуры и функции эндогенных провирусов кур — это фундаментальные, широкомасштабные исследования, вошедшие в золотой фонд советской онковирусологии и получившие широкое признание. Эти исследования проводились в тесном контакте с Институтом молекулярной биологии и генетики в Праге (ЧСФР). Под руководством И. С. Обух выросли и сформировались как ученые такие исследователи, как А. В. Гудков, А. Т. Тихоненко, М. Чернов, С. М. Серов. Тяжело больная, она не хотела сдаваться и упорно продолжала исследования вирусов птиц уже на молекулярном уровне. Работы ее группы по изучению структуры и функции эндогенных провирусов кур также заслужили международное признание. После тяжелой операции — трансплантации почки, трижды выведенная из состояния клинической смерти, оторванная от работы в лаборатории, она не смирилась со своим положением и не стала только пациентом: Ирина Борисовна вошла в новую для нее область трансплантации почек, стала в ней настоящим специалистом и способствовала внедрению иммунологического контроля при трансплантации органов в клиническую практику нашей страны. Впервые у нас в стране она наладила количественную оценку и фармакокинетику циклоспорина при трансплантации органов. Во многих случаях именно ее неусыпное внимание, усердие, милосердие позволяло выводить больных из тяжелого состояния. Ее пациенты со всех концов Советского Союза поддерживали с ней связь.

Ее воля к жизни и работе поразительны, она не раз выходила из казалось бы полностью безнадежных ситуаций. Гражданское мужество Ирины Борисовны было высоко: когда в «застойные» времена отдел вирусологии и иммунологии опухолей НИИЭМ Н. Ф. Гамалеи был поставлен в критическую ситуацию, она смело восстала против несправедливости, из-за чего едва не была забаллотирована на специально для этого незаконно объявленном конкурсе.

Мы, ее коллеги и друзья, глубоко скорбим о ее безвременном уходе.

Г. И. Абелев, И. Н. Крюкова, К. В. Ильин