

ражении среднегрудного отдела пищевода, чем нижнегрудного. В их формировании первоочередное значение имело нарушение функции правого легкого. Объяснение этим особенностям расстройств биомеханики дыхания лежит в ряде анатомо-физиологических закономерностей. Опухоль (и лимфатические узлы) среднегрудного отдела пищевода может сдавливать или вовлекать в патологический процесс легочные ветви блуждающего нерва, а также бронхиальные артерии, что существенно сказывается на функции легких. Если же учесть, что в среднегрудном отделе пищевод отклонен вправо, становится понятной большая роль правого легкого в развитии ДН, чем левого.

Снижение резервных возможностей основных систем организма, выявленных во время нагрузки, по-видимому, является результатом истощения больных (у большинства потеря массы за короткий срок составила 10—15 кг) и метаболическими нарушениями.

Все указанные особенности должны быть учтены при выборе метода лечения и подготовке больных раком пищевода к оперативному вмешательству.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березов Ю. Е. Рак пищевода. — М., 1979.
2. Мамонтов А. С., Кухаренко В. М., Гришин А. В. и др. // Грудная хир. — 1988. — № 4. — С. 59—63.
3. Рындин В. Д., Давыдов М. И., Алиев М. Г. // Клин. хир. — 1986. — № 10. — С. 12—14.
4. Delalande J. P., Lorach P., Le Pade J. L. // Cah. Anesthesiol. — 1986. — Vol. 36, N 5. — P. 367—372.
5. Muehrcke D. D., Kaplan D. K., Donnelly R. J. // Thorax. — 1989. — Vol. 44, N 2. — P. 141—145.
6. Nishi M., Hiramatsu Y., Hioki K. et al. // Brit. J. Surg. — 1988. — Vol. 75, N 6. — P. 527—530.
7. Sakurai H., Logan F., McElhinney A. J. // Mount Sinai J. Med. — 1987. — Vol. 54, N 5. — P. 401—408.

Поступила 4.07.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.37-006.6-02:612.018

Н. Е. Кушлинский, Ю. И. Патютко, Р. К. Богов, А. Т. Лагошский, Л. С. Бассалык, Л. Т. Лякина

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ — ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ?

НИИ клинической онкологии

Совсем еще недавно гормонотерапия применялась только при двух формах рака: молочной и предстательной желез. Однако чем дальше продвигается всестороннее изучение проблем онкологии, тем очевиднее становится несомненная роль гормонов в генезе злокачественных новообразований, в процессах обмена веществ в организме и опухоли [2, 4]. Гормоны создают условия, способствующие или, напротив, препятствующие индуцированию злокачественной трансформации клетки, а также влияют на такие стадии канцерогенеза, как промоция и прогрессия [4]. Учитывая это, в последние годы методы гормонотерапии начали применять не только при раке молочной железы и простаты, но и при других опухолях: при раке щитовидной железы

и эндометрия, при опухолях яичника и тимуса, при раке гортани и меланоме, а в экспериментах, кроме того, при раке коры надпочечника и гипернефроме [5].

В литературе появились первые предварительные сообщения об использовании эндокринной терапии при раке поджелудочной железы [6, 13, 14]. При этом гормоны применяли не только в комбинированных, но и комплексных методах лечения этого заболевания.

Клиническими наблюдениями показана связь между частотой выявления рака поджелудочной железы и полом больных, мужчины заболевают чаще, чем женщины [1]. Поджелудочная железа не считается классической гормонозависимой тканью-мишенью для половых стероидов, однако в ряде работ показано, что терапия эстрогенами влияет на ее функциональную активность [13]. Кроме того, введение радиоактивных стероидных гормонов экспериментальным животным обнаружило их значительное накопление в эндокринной части поджелудочной железы. Основанием для гормонотерапии рака поджелудочной железы послужили экспериментальные исследования, которые обнаружили влияние эстрогенов и пролактина на развитие ДМБА-индуцированной карциномы поджелудочной железы [12, 13], а также выявили метаболизм эстрон-сульфата в биологически активный эстрадиол-17β в гомогенате поджелудочной железы, что более характерно для гормоночувствительных тканей, таких как рак молочной железы, эндометрий и аденома предстательной железы [2].

В более поздних исследованиях в опухолях поджелудочной железы экспериментальных животных и человека были выявлены рецепторы половых стероидных гормонов — андрогенов и эстрогенов [8, 9]. Последнее может свидетельствовать о возможной чувствительности клеток поджелудочной железы к стероидам, так как, за редким исключением, не вызывает сомнений, что механизм действия стероидных гормонов на метаболические процессы в тканях-мишенях реализуется посредством процесса рецепции [1, 2]. Поскольку наличие белков-рецепторов в клетках-мишенях является одним из этапов в механизме действия половых стероидных гормонов, их определение в опухолях поджелудочной железы может иметь теоретический интерес в понимании роли стероидов в патогенезе болезни, а также практический — позволит выделить новообразования, чувствительные к эндокринной терапии.

Цель настоящего исследования — изучение рецепторов андрогенов в цитозольной фракции рака в сравнении с нормальной тканью поджелудочной железы.

Материалы и методы. В исследование включены 23 больных раком поджелудочной железы: 15 мужчин и 8 женщин в возрасте от 29 до 65 лет. Всем больным проводилось комплексное обследование, которое включало ультразвуковое исследование, пункционную биопсию опухоли, компьютерную томографию, прицельную ангиографию, функциональное биохимическое обследование печени и почек. Болевой синдром отмечен у 22 больных, желтуха — у 7 (с длительностью от 12 до 37 дней), давность анамнеза соста-

вила от 1 до 11 мес. Хронический панкреатит имел место в анамнезе у 3 больных.

У всех больных диагноз подтвержден данными гистологического исследования. Опухоль имела строение аденокарциномы.

5 больным были выполнены радикальные операции: гастропанкреатодуоденальная резекция — 2, гастропанкреатэктомия — 1, дистальная резекция поджелудочной железы — 2; остальным — паллиативные операции (криодеструкция — 2, криодеструкция в сочетании с холецистоэнтероанастомозом — 5, с лучевой терапией — 5, со спленэктомией — 1, эксплоративные операции — 2, эксплоративные операции в сочетании с лучевой терапией — 2 или химиотерапией — 3). Опухоль локализовалась в теле поджелудочной железы у 5 больных, в теле и хвосте — у 8, в теле и головке — у 4, в головке — у 6.

Контролем служили образцы неизменной ткани поджелудочной железы, полученные во время операции по поводу рака фатерова соска у 7 больных (3 женщины и 4 мужчин) в возрасте от 29 до 64 лет. Рецепторы андрогенов определяли до лечения в цитозольной фракции нормальной и опухолевой тканей поджелудочной железы ранее описанным нами микрометодом [3, 7], основанным на осаждении гормонорецепторного комплекса из цитоплазмы раствором протамина сульфата. В качестве лиганда использовали меченный тритием 5 α -дигидро-[1, 2, 4, 5, 6, 7³H]-тестостерон («Amersham», Великобритания) в концентрации 10 нМ. Специфическое связывание белков-рецепторов с андрогенами рассчитывали по разности между общим связыванием и неспецифическим связыванием лиганда в присутствии 100-кратного избытка немеченого 5 α -дигидротестостерона («Koch-Light Laboratories», Великобритания). С целью ингибирования связывания андрогенов с рецепторами прогестерона во все пробы добавляли 500-кратный избыток триамцинолона ацетонида («Sigma», США). Радиометрию проб проводили на спектрометре модели «Mark 3S» («Tracor Eufora», Голландия). Специфическое связывание андрогенов с цитоплазматическими рецепторными белками рассчитывали в фемтомолях связанного с рецептором гормона на 1 мг общего белка в пробе цитозоля. Белок определяли по методу Лоури. Для работы использовали цитозоль с общей концентрацией белка около 1,0 мг/мл. Статистическая оценка результатов исследования проводилась по критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Частота выявления и средний уровень рецепторов андрогенов в цитозольной фракции неизменной и опухолевой тканей поджелудочной железы представлены в таблице, из которой следует, что цитоплазматические рецепторы андрогенов выявлялись в преобладающем большинстве исследованных злокачественных опухолей поджелудочной железы (74,9 %), а уровень их колебался от 25 до 92 фмоль на 1 мг белка. При этом несколько чаще рецепторы андрогенов обнаруживались в опухолях поджелудочной железы больных мужского пола (80 %), чем женского

(62,5 %). Несмотря на отсутствие достоверных различий между уровнем исследуемых рецепторов в опухолях мужчин ($54,8 \pm 7,1$ фмоль на 1 мг белка) по сравнению с женщинами ($35,4 \pm 9,8$ фмоль на 1 мг белка), у первых отмечена тенденция к более высоким их значениям. Концентрация рецепторов андрогенов была выше 30 фмоль на 1 мг белка на 83,3 % исследованных опухолей поджелудочной железы у больных.

Из 7 образцов неизменной ткани поджелудочной железы (ткань неизменной поджелудочной железы от больных раком фатерова соска) рецепторы андрогенов были обнаружены только в двух (28,5 %) из них. Их концентрация составила 108 и 153 фмоль на 1 мг белка.

Представленные нами данные указывают на то, что частота обнаружения рецепторов андрогенов и их уровень в опухолях поджелудочной железы могут зависеть от пола больных и наиболее часто выявляются в опухолевой (73,4 %), чем в неизменной ткани поджелудочной железы (28,5 %).

Таким образом, полученные нами данные по изучению уровня и частоты выявления рецепторов андрогенов в цитозольной фракции неизменной ткани и рака поджелудочной железы позволяют отметить возможное участие половых стероидных гормонов в регуляции роста и развития клеток злокачественных новообразований этого органа.

Следует подчеркнуть, что интерес многих исследователей к гормонотерапии рака поджелудочной железы в первую очередь был связан с неэффективностью предложенных ранее методов его лечения. Хирургический метод лечения рака поджелудочной железы, как и большинства других опухолей, до настоящего времени можно считать ведущим при данной локализации опухоли, несмотря на его ограниченные возможности. Последнее связано с тем, что большинство больных раком поджелудочной железы поступают на обследование и лечение с распространенной стадией заболевания, когда оперативное лечение носит паллиативный характер [1]. Все это привело к поиску новых методов лечения рака поджелудочной железы. Предварительные экспериментальные исследования, посвященные обмену половых стероидных гормонов, а также их рецепторам в злокачественных новообразованиях поджелудочной железы, послужили теоретическим обоснованием эндокринной терапии этого заболевания [6, 11, 14]. При этом необходимо отметить, что исследователи на

Рецепторы андрогенов (в фмоль на 1 мг белка) в опухолевой и неизменной ткани поджелудочной железы

Образцы тканей	Частота выявления, %	Предел колебаний	Средний уровень, $M \pm m$
Рак поджелудочной железы ($n=23$)	73,9	16—92	$49,1 \pm 8,5$
Неизменная ткань поджелудочной железы ($n=7$)	28,5	108—153	—
Рак поджелудочной железы:			
мужчины ($n=15$)	80,0	25—92	$54,8 \pm 7,1$
женщины ($n=8$)	62,5	16—53	$35,4 \pm 9,8$

ранних этапах изучения этой проблемы уделяли больше внимания особенностям метаболизма эстрогенов в этих опухолях. Несколько позже были выявлены в опухолях поджелудочной железы рецепторы к эстрадиолу-17 β , а также показана способность меченного тритием антиэстрогена нольвадекса блокировать рост рака поджелудочной железы у экспериментальных животных [10, 13].

Проведенные нами ранее исследования показали очень низкий процент выявления рецепторов эстрогенов (9) в злокачественных новообразованиях поджелудочной железы и, наоборот, очень частое обнаружение рецепторов андрогенов (63,6) [1]. Кроме того, эти результаты подтверждаются данными В. Greenway и соавт. [11], которые отметили высокую активность ароматазы и 5 α -редуктазы — ключевых ферментов метаболизма андрогенов в опухолях поджелудочной железы. Авторы указали на возможное участие половых стероидных гормонов (как эстрогенов, так и андрогенов) в механизмах роста и развития опухолевых клеток поджелудочной железы. Образование активных метаболитов половых стероидов в клетках опухолей предстательной железы обусловлено тем, что ароматаза способствует метаболизму тестостерона в активный эстроген — эстрадиол-17 β , а 5 α -редуктаза превращает основной андроген в организме взрослого человека — тестостерон — в его активный метаболит 5 α -дигидротестостерон в большинстве тканей-мишеней.

Предложенный нами микрометод по определению свободных мест специфического связывания рецепторов андрогенов в цитозольной фракции неизменной и опухолевой ткани поджелудочной железы, а также полученные нами результаты позволяют предполагать следующее. Увеличение рецепторов андрогенов в аденокарциноме по сравнению с неизменной тканью поджелудочной железы может свидетельствовать о снижении эндогенной биологически активной свободной фракции тестостерона у первых, которая свободно проникает в клетки-мишени, что, таким образом, освобождает большую часть мест на рецепторе от стероидов. В. Greenway и соавт. [11] обнаружили более низкие уровни общего тестостерона в сыворотке крови больных раком поджелудочной железы. Наряду с этим повышение активности ароматазы в раке поджелудочной железы, обнаруженное В. Greenway и соавт. [11], также может способствовать снижению эндогенного тестостерона в клетках опухоли, что и приводит к увеличению свободных мест связывания рецепторов андрогенов. Можно также предположить, что высокая активность 5 α -редуктазы способствует образованию в клетке опухоли 5 α -дигидротестостерона, который активно поддерживает высокий уровень синтеза соответствующего рецепторного белка.

Отсутствие рецепторов эстрогенов в большинстве обследованных нами ранее опухолей поджелудочной железы [1] кажется на первый взгляд парадоксальным явлением, если учитывать эффективность антиэстрогенной терапии при данном заболевании, показанную в работе [14]. Однако следует помнить, что отсутствие свободных мест специфического связывания для рецепторов эстро-

генов еще не означает полного отсутствия их синтеза в трансформированных клетках поджелудочной железы. Не исключено, что большая часть их занята эндогенными эстрогенами, образование которых из тестостерона в опухолях поджелудочной железы значительно повышено по сравнению с неизменной тканью. Кроме того, не исключен и механизм действия половых стероидов на опухолевые клетки через другие биологические системы — полипептидные факторы роста, простагландины.

Таким образом, учитывая низкую эффективность ранее предложенных методов лечения рака поджелудочной железы, в данной работе ставится вопрос о целесообразности включения в схемы комбинированной терапии этой опухоли эндокринных препаратов, в частности антиандрогенов. Кроме того, появившиеся в последнее время в литературе наблюдения показывают усиление эффекта химиопрепаратов в сочетании с половыми стероидными гормонами у больных раком поджелудочной железы [6]. Представленные данные открывают новые перспективы в лечении больных раком поджелудочной железы. Однако эффективность предлагаемой эндокринной терапии в комбинации с ранее известными методами лечения этого заболевания может быть подтверждена только клиническими наблюдениями.

Выводы. 1. В преобладающем большинстве (около 74 %) злокачественных новообразований поджелудочной железы выявлены рецепторы андрогенов в цитозольной фракции опухоли, а их уровень колебался от 16 до 92 фмоль на 1 мг белка.

2. Частота выявления и уровень рецепторов андрогенов в раке поджелудочной железы зависели от пола больных. Средний уровень и частота выявления рецепторов андрогенов были выше в опухолях больных мужчин по сравнению с женщинами.

3. Цитоплазматические рецепторы андрогенов значительно реже (28,5 %) выявлялись в неизменной ткани поджелудочной железы по сравнению с опухолевой (74 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бассалык Л. С., Клименков А. А., Самойленко В. М. и др. // *Вопр. онкол.* — 1990. — № 4. — С. 424—426.
2. Дильман В. М., Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Ревской С. Ю. / *Гормоны в экспериментальной и клинической онкологии.* — М., 1990.
3. Кушлинский Н. Е., Дежарь В. Г., Бассалык Л. С. // *Лаб. дело.* — 1983. — № 7. — С. 18—20.
4. Лазарев Н. И., Шароухова К. С., Гончарова М. Г. и др. *Механизмы противоопухолевого действия гормонов.* — М., 1974.
5. *Эндокринная терапия злокачественных опухолей* / Под ред. В. А. Столла. — М., 1976.
6. Benz C., Witznitzer J. // *Progr. Cancer Res. Ther.* — 1984. — Vol. 25. — P. 24—26.
7. Channes G., Huff K. // *Steroids.* — 1975. — Vol. 25. — P. 624—625.
8. Corbishley T., Iqbal M., Wilkinson M., Williams R. // *Cancer (Philad.)*. — 1986. — Vol. 57. — P. 1992—1995.
9. Greenway B., Iqbal M., Williams R. // *Brit. med. J.* — 1981. — Vol. 283. — P. 751—753.
10. Greenway B., Duke D., Rum B. et al. // *Brit. J. Surg.* — 1982. — Vol. 69. — P. 595—597.
11. Greenway B., Iqbal M., Jonson P., Williams R. // *Brit. med. J.* — 1983. — Vol. 286. — P. 93—95.

12. Satake K., Yoshimoto T., Mukai R., Umiyama J. // Clin. Oncol.—1982.— Vol. 8.— P. 49—54.
13. Theve O., Pousette A., Carlstrom K. // Ibid.—1983.— Vol. 9.— P. 193—197.
14. Tonnesen K., Kamo-Jensen K. // Europ. J. Oncol.—1986.— Vol. 12.— P. 69—70.

Поступила 16.07.1991

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.36/.37-006.6-07

Ю. И. Патютко, Б. И. Поляков, А. Т. Лагошный,
Б. И. Долеушин, С. Г. Колядин

ПАЛЛИАТИВНАЯ ГАСТРОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

НИИ клинической онкологии

Гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР), выполняемая при раке фатерова соска, двенадцатиперстной кишки, головки поджелудочной железы, относится к технически сложным оперативным вмешательствам. Эти операции сопровождаются высокой послеоперационной летальностью, достигающей 40 %, и поэтому выполнение их осуществимо лишь в специализированных клиниках.

В ВОНЦ АМН СССР с 1975 по 1990 г. произведено 75 операций подобного объема, причем за последние годы летальность при них снизилась до 15 %. Это дало возможность выполнить ГПДР ряду больных с паллиативной целью. Такие операции выполнены 6 больным: у 4 больных были злокачественные опухоли двенадцатиперстной кишки (гистологически — аденокарцинома, карциноид, лейомиосаркома и гематосаркома), у 1 больной — карциноид головки поджелудочной железы и у 1 больного — рак фатерова соска (аденокарцинома).

У всех больных с новообразованиями двенадцатиперстной кишки имелись огромные крупнобугристые опухоли, стенозирующие более половины просвета вертикального и нижнегоризонтального колена двенадцатиперстной кишки. Стеноз двенадцатиперстной кишки у 2 из этих больных явился непосредственным показанием к оперативному вмешательству, причем у одной из них с гематосаркомой двенадцатиперстной кишки после проведения двух курсов полихимиотерапии исчезли признаки механической желтухи, но остался выраженный стеноз кишки (сужение просвета до 1 см в диаметре) и бариевая взвесь в желудке сохранялась более суток при рентгенологическом исследовании.

У 2 других больных с опухолями двенадцатиперстной кишки показаниями к оперативным вмешательствам были массивные повторные кровотечения из распадающихся опухолей. Приводим эти наблюдения.

Больной Г., 54 лет, поступил в отделение опухолей печени и поджелудочной железы 13.08.90 с жалобами на постоянные ноющие боли в эпигастрии с иррадиацией в поясничную область, отрыжку съеденной пищей, общую слабость, головокружение, сердцебиение.

Объективно отмечаются бледность кожных покровов, тахикардия (до 90 в минуту), увеличение печени (+1 см), снижение гемоглобина крови до 63,0 г/л, эритроцитов — до $24 \times 10^{12}/л$, положительная реакция кала на скрытую

кровь. При дуоденографии — просвет двенадцатиперстной кишки в начальном отделе нижнегоризонтального колена циркулярно сужен. Контур суженного участка неровный. Барий задерживается над сужением. При фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) — на границе средней и нижней трети вертикального колена двенадцатиперстная кишка деформирована, а просвет ее сужен за счет экзофитной ярко-красного цвета опухоли. В просвете кишки темная кровь и сгустки. Биопсией гистологически подтверждена аденокарцинома.

После предоперационной подготовки, включающей геотрансфузии, уровень гемоглобина повысился до 94,0 г/л, но признаки кровотечений из распадающейся опухоли сохранялись.

18.09.90 больному произведена лапаротомия — при ревизии выявлены опухоль двенадцатиперстной кишки и конгломерат метастатических лимфоузлов размером 4×6 см, муфтообразно охватывающий верхние брыжеечные сосуды и в корне брыжейки тонкой кишки признанный неоперабельным. Учитывая отсутствие иных проявлений диссеминации опухоли и кровотечение из распадающейся опухоли, произведена паллиативная ГПДР (макроскопически на слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки имелась массивная распадающаяся опухоль в виде цветной капусты размером 7×11 см), а конгломерат метастатических лимфоузлов дважды подвергнут криогенному воздействию при -179°C по 20 мин с двух различных полей.

Гистологически в стенке двенадцатиперстной кишки обнаружено разрастание умеренно дифференцированной аденокарциномы, прорастающей все слои стенки ее и врастающей в ткань поджелудочной железы.

Больной Ш., 54 лет, поступил в абдоминальное отделение 11.06.88 с жалобами на общую слабость, головокружение, дегтеобразный стул. Впервые в марте, а затем в сентябре 1986 г. массивные кишечные кровотечения. И только в январе 1987 г. при ФГДС выявлен «полип» двенадцатиперстной кишки. Проводилось консервативное лечение. В связи с повторяющимися кишечными кровотечениями 03.04.87 в хирургической клинике произведена лапаротомия и установлен рак фатерова соска. Наложены холецистодуодено- и гастроэнтероанастомозы. В последующем мелена отмечалась 1 раз в 2 нед, а массивные кровотечения с развитием коллаптоидных состояний — каждые 3 мес. Произведена химиотерапия 5-фторурацилом, а затем фторафуром. В связи с отсутствием эффекта от лечения больной самостоятельно приехал в Москву. Госпитализирован в клинику в относительно удовлетворительном состоянии. Отмечались бледность кожных покровов, болезненность при пальпации в эпигастриальной области, где нечетко определялось уплотнение.

Результаты обследования. Анализ крови: Hb 59,0 г/л, эр. $3,22 \times 10^{12}/л$ — 4400 в 1 мм³.

Дуоденография: обнаружено экзофитное образование, вдающееся в просвет нижней половины вертикального колена и на всем протяжении в нижнегоризонтальном колене.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) в области головки, тела поджелудочной железы объемное образование неоднородной структуры с бугристыми контурами размером $6,8 \times 4,7 \times 6,5$ см и математический узел в правой доле печени размером $6,2 \times 4,7 \times 6,0$ см.

ФГДС: в верхней трети вертикального колена двенадцатиперстной кишки определяется верхний полюс изъязвленной экзофитной опухоли, захватывающей $2/3$ окружности кишки. Опухоль прослеживается на протяжении 10 см в виде отдельных и сливающихся белесовато-красного цвета узлов, легкокровотокающих при инструментальной пальпации. Произведена биопсия опухоли.

При цитологическом и гистологическом исследованиях высказано предположение о лейомиобластоме.

Целиакография: в увеличенной печени в капиллярной фазе выявляется слабоконтрастированный