

Из Рентгеновского кабинета при Терапевтической клинике Гос. Института для усов. врачей в Казани. (Директор проф. Р. А. Лурия).

К вопросу о лечении злокачественных новообразований кожи рентгеновскими лучами¹⁾.

М. И. Гольдштейн.

Из заболеваний кожи, поддающихся действию рентгеновских лучей, особого внимания заслуживают злокачественные новообразования. Могучая лучистая энергия рентгеновских лучей нередко приносит полное выздоровление даже в тех тяжелых, далеко зашедших, неоперабельных случаях, когда всякий другой метод лечения оказывается бессильным. Отдельные благоприятные сообщения такого рода относятся уже к началу рентгеновской эры, когда техника облучения далеко еще не была совершенной. С тех пор литература вопроса значительно возросла. Тем не менее мы все же считаем нелишним поделиться результатом своих наблюдений, так как до самого последнего времени далеко нет еще единого, установленного взгляда как на биологическое действие х-лучей, так и на способ их применения.

Всего под нашим наблюдением за зимний семестр 1925—1926 г. находилось 12 больных. Позволю себе привести краткие выдержки из наиболее характерных историй болезни.

1. Больной К., 52 лет, поступил в Кожно-Венерическую клинику Института 5/XI 1925 г.; считает себя больным свыше 10 лет, когда впервые в области скуловой кости появился узелок; вскоре на этом месте образовалась язва, распространявшаяся постепенно по всем направлениям. При поступлении в клинику вся левая половина лица представляла собою обширную язвенную бугристую поверхность с обильным выделением гноя. Края язвы плотны и образуют возвышенный валик. Опухоль захватывает также нижнее веко; все глаз время закрыт и также сильно гноится. Клинический диагноз: распространенный *ulcus rodens*, случай неоперабельный.

15/XI приступлено к рентгенотерапии; индуктор длина искры 45 сант., прерыватель ртутно-газовый, трубка Miller'a, расстояние от антикатада 24 сант., фильтр 3 мм. алюминия, доза 2 Н. 25/XI второе освещение при тех же условиях; доза 2 Н. 30/XI инфильтрат ниже глаза рассасывается, язвенная поверхность становится чище и кровоточит. 2/XII инфильтрационный валик несколько уплощен, намечается рубцевание у нижнего края язвы. 4/XII третье освещение, доза 3 Н. 10/XII инфильтрат вокруг язвы значительно рассосался, образование грануляций идет усиленно, язвенная поверхность заметно уменьшилась в своем объеме. 16/XII четвертое освещение области глаза, доза 3 Н. 24/XII глаз полуоткрыт, рана около него совершенно зарубцевалась, инфильтрационный шнур стал совершенно плоский. 2/I вся бывшая обширная язва затянулась нежной рубцовой тканью, и только в центре остались две язвочки, разделенные соединительнотканым мостиком. 3/I пятое освещение, доза 3 Н. 2/II вся язвенная поверхность полностью закрыта

¹⁾ Доложено на I Поволжском Съезде по борьбе с венерическими болезнями в Казани 15/IX 1926 г.

розовой рубцовой тканью, глаз открыт, никакого выделения нет, имеется конъюнктивит и заболевание роговицы. 10/II выписывается клинически-здоровым.

2. Больная А., 45 лет, поступила в ту же клинику 9/II 1926 г. Пять лет тому назад у нее появилась бородавка в области левого крыла носа, быстро изъязвившаяся и постепенно увеличивающаяся в своем объеме. При поступлении А. в клинику в области крыла носа, щеки и верхней половины губы слева у ней найдена язвенная поверхность величиною в 8 сант. Опухоль значительно выдается над уровнем нормальной кожи и своим бугристым видом напоминает цветную капусту. Края язвы довольно плотны, покрыты разрожениями, дно местами покрыто корочками. Отделение слизисто-гнойное. Левое крыло носа совершенно разрушено. Гистологическим исследованием ткани опухоли установлен плоско-эпителиальный рак с ороговением (жемчужный), случай признан неоперабельным.

9/II первое освещение трубкой Метро, расстояние 24 сант., фильтр 3 мм. алюминия, доза 2 Н. 24/II второе освещение, доза 2½ Н. 6/IV поверхность язвы значительно очистилась, намечаются грануляции по краям опухоли. 7/VI третье освещение, доза 3 Н. 28/IV четвертое освещение, доза 3 Н. 10/V замечается значительное улучшение, — опухоль в целом стала значительно плосче, с периферии ее к центру наподобие каналов тянутся соединительнотканые тяжи, разделяющие опухоль на ряд мелких эпителиальных островков. 12/V пятое освещение, доза 3 Н. 25/V повсюду хорошее рубцевание, небольшие язвочки с чистой поверхностью имеются лишь по нижнему краю левой ноздри. 28/V от всей опухоли остался лишь на правой щеке небольшой узелок величиною с горошину. 5/VI больная выписывается в хорошем состоянии, клинически здорова.

3. Больной Б., 52 лет, амбулаторный, болен 9 лет, когда впервые у внутреннего угла правого глаза появился небольшой узелок, вскоре изъязвившийся. При осмотре все нижнее веко представляет собою обширную язвенную поверхность с обильным гнойным выделением. Клинический диагноз — *ulcus rodens* (неоперабельный случай).

Больному было проделано 6 сеансов освещения: 15/II 2 мм. алюминия, доза I Н; 27/II 2 мм. алюминия, доза I Н; 13/III 2 мм. алюминия, доза 2 Н; 27/III фильтр такой же, доза 2 Н; 7/IV фильтр такой же, 3 Н; 3/IV фильтр такой же, доза 3 Н. Уже после первых двух сеансов выделение стало значительно уменьшаться; в дальнейшем, при последующих освещении, дно язвы стало чище, инфильтрационная краевая зона постепенно стала плоской, язвенная поверхность покрылась нежной рубцовой тканью. Больной в состоянии открыть глаза. После 5—6 сеансов — полное зарубцевание и прекращение какого-бы то ни было выделения. Больной после многолетнего перерыва в состоянии приступить к работе и выписывается клинически-здоровым.

Из общего количества наших больных у 8 получилось полное клиническое выздоровление, двое не закончили курса лечения, и у 2 больных с обширными поражениями, при сильном истощении всего организма, мы не добились успеха. Как видно из приведенных историй болезни, наши больные подвергались периодическому облучению приблизительно через 2—3 недели; руководящей нитью для каждого последующего сеанса служило наблюдение за общим состоянием и изменением пораженного участка; количество сеансов колебалось от 4 до 6; применявшаяся при каждом сеансе доза в среднем не превышала 1½ НЕД.

Подобная форма использования рентгеновских лучей в качестве лечебного фактора при злокачественных новообразованиях значительно отличается от предложенного целым рядом исследователей метода единовременного применения большой дозы, как наилучшего способа воздействия лучистой энергии на ткань опухоли. Эти авторы (Seitz и Wintz и др.) все свое внимание при лечении рентгеновскими лучами обращают на их непосредственное, местное, избирательно-разрушающее действие на раковые клетки. По мнению Döderlein'a успех при лечении рака х-лучами достигается лишь тогда, когда, по его словам, удастся выжечь из здоровой ткани карциноматозную опухоль; оставшееся после нее свободное поле силами организма вторично заполняется рубцовой тканью. Те же

авторы полагают, что применение малых доз вызывает ухудшение процесса, так как дозы эти, согласно закону Arndt-Schulz'a, действуют, как раздражитель, способствуя усилению роста опухоли. Кроме того раковые клетки в промежутках между небольшими освещениями восстанавливаются, становясь более стойкими и упорными по отношению к лучистой энергии.

Таким образом немецкая школа, придавая первенствующее значение местному разрушающему действию х-лучей, склонна разрешать рентгенотерапевтическую проблему преимущественно, как физико-техническую; отсюда она приходит к заключению, что положительных результатов можно достигнуть путем применения определенных больших доз, — т. наз. карциноматозных, которые Seitz'ем и Wintz'ем определяются в 130 % НЕД. Всякую неудачу названные авторы приписывают недостатку технических приемов в смысле уменьшения дозы.

Такой подход к решению сложного вопроса действия рентгеновской энергии на живую ткань опухоли является несколько поверхностным, мало обоснованным и встречает целый ряд серьезных возражений. Так, известно много случаев, где после интенсивного облучения вместо ожидаемого улучшения наступало резкое ухудшение, и наоборот, при применении доз, значительно уступающих карциноматозной, наблюдалось полное выздоровление. Далее, нам теперь известно, что клетки одной и той же опухоли в зависимости оттого, находятся-ли они в стадии митотического деления или покоя, далеко неодинаково чувствительны к рентгеновским лучам. Интересны также опыты с зараженными раком мышами, где удавалось достигать обратного развития опухоли, когда само злокачественное новообразование тщательно защищалось свинцом, а облучению подвергались только соседние участки (Kok и Vorlaender). Наконец, при освещении клеток раковой ткани *in vitro* (Opitz) самыми большими дозами ни разу не удавалось уничтожить их, а последующие прививки облученными культурами оказались действительными. Все эти данные говорят за то, что влияние х-лучей далеко не ограничивается одним лишь местным действием.

Надо полагать, что при освещении этими лучами живой ткани мы встречаемся с крайне сложной, далеко еще неизученной биологической проблемой, причем ключ к пониманию действия лучей надо искать не в одних только местных изменениях, но и в реакции всего организма. Что в сферу влияния рентгеновских лучей вовлекается не только одна облученная карциноматозная ткань, видно из работ Exner'a (из клиники Opitz'a), который на обширном экспериментальном материале доказал, что уже через 2—3 дня после освещения опытных животных, когда микроскопически еще нельзя определить никаких изменений со стороны эпителиальной раковой ткани, намечается уже реакция со стороны соединительно-тканых клеток, расположенных на границе между новообразованием и здоровой тканью; эта реакция, по наблюдениям автора, выражается в постепенном разрастании элементов соединительной ткани и внедрении их в ткань опухоли. Раковые же клетки продолжают еще жить и размножаться, и дегенерация их наступает лишь на 12-й—14-й день.

Не разделяя полностью выводов Exner'a и Opitz'a о первичном раздражающем действии рентгеновских лучей на соединительную ткань, мы все же должны подчеркнуть роль, значение ее в деле борьбы с зло-

качественным новообразованием. Ряд авторов (Drew, Rhoda Erdmann) полагают, что соединительная ткань является антагонистом эпителиальной, она призвана регулировать рост последней и вводить его в определенное русло. Без направляющего влияния со стороны соединительной ткани рост эпителия становится беспорядочным, безудержным и безграничным. Во всех случаях злокачественных новообразований, как у человека, так и у животных, между здоровой тканью и опухолью имеется реактивная зона, состоящая из соединительной ткани, гистиоцитов и др. мезодермальных клеток, производных ретикуло-эндотелиального аппарата. Оказывается, что, чем богаче эта реактивная зона, тем менее злокачественно протекает новообразование, так как она служит надежным барьером, препятствующим дальнейшему распространению опухоли (Opitz, Theilhaber). Надо полагать, что этот барьер не является простой механической защитой, а тесно связан с местным активным клеточным иммунитетом. Недаром Krehl и Abderhalden, признавая за мезодермальной тканью исключительную роль в жизни нашего организма, сравнивают ее с железой внутренней секреции. Отсюда ясно, какое большое значение должно быть признано за соединительной тканью в процессе развития злокачественных новообразований, и этого не следует забывать при объяснении воздействия на последние рентгеновских лучей.

Если мы станем применять одновременно большие, т. наз. кардиноматозные дозы, как то до самого последнего времени рекомендуют Wintz и др. авторы, то мы всегда станем перед опасностью наряду с раковыми клетками повредить и защитную ткань, так как максимальные дозы находятся на границе биологической выносливости для окружающей здоровой ткани. Нередки также случаи, где после интенсивного облучения, рядом с некротизирующейся соединительной тканью, встречаются гнезда раковых клеток, способных к размножению. Отсюда становится понятным, что от однократного облучения большими дозами не только нельзя ожидать особых преимуществ, а наоборот—можно думать, что оно способствует ухудшению процесса. Вот почему наши симпатии на стороне тех авторов,—еще немногочисленных,—которые рекомендуют повторное освещение с промежутками. В пользу фракционного метода облучения говорят также прекрасные исследования последнего времени Alberti и Pollitzer'a, которые, освещая рентгеновскими лучами сходную с раковыми клетками эмбриональную ткань (двухслойный эпителий роговицы) зародышей саламандры, показали, что эффект действия дробных доз при правильном выборе промежутков значительно превосходит результаты однократного интенсивного освещения.

Фракционная доза не должна быть, однако, и слишком малой; необходимо, чтобы она в состоянии была воздействовать на наиболее чувствительные к лучам клетки опухоли. Такой дозой мы склонны считать $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ НЕД. Применяя дробные дозы такой величины, обычно уже после первых сеансов освещения мы могли констатировать значительное уменьшение гнойного выделения, постепенное замещение эпителиальных клеток рубцовой тканью, а также улучшение общего состояния. Общая суммарная доза в среднем не превышала у нас НЕД, после чего обычно наступало полное клиническое выздоровление.

Вопрос о применении дробных доз, как мы уже раньше упоминали, тесно связан с вопросом о раздражающем действии х-лучей, которое по

Seitz'y и Wintz'y имеет место при дозах менее 30—40% НЕД. Однако мы не наблюдали заметного ухудшения даже и после $\frac{1}{4}$ НЕД и в этом отношении полностью разделяем взгляды Holzknechta, Pogges'a и др., которые полагают, что применение жестких отфильтрованных лучей в любой малой дозе абсолютно исключает какое-бы то ни было раздражение опухоли в смысле усиления ее роста.

Признавая за пограничными с опухолью мезодермальными клетками особое значение в деле борьбы с новообразованием, мы должны помнить, что они в свою очередь тесно связаны с общим состоянием организма. Наряду с клеточными реакциями при облучении наблюдаются обычно и значительные изменения со стороны крови, вегетативной нервной системы, инкреторных органов, а также ретикуло-эндотелиального аппарата. Вероятнее всего изменения эти зависят от всасывания продуктов распада наиболее чувствительных к лучам тканевых элементов, каковые продукты, поступая в кровь, повидимому, действуют в качестве неспецифической „аутопротейнотерапии“. Чем интенсивнее освещение и чем шире облученный участок, тем, очевидно, больше таких белковых тел поступает в кровь, и тем сильнее должна быть выражена общая реакция. Действительно, после применения больших доз, как правило, наблюдается ранняя реакция, т. наз. рентгеновский катарр, сопровождающийся повышением температуры, головными болями, рвотой, припухлостью облученного участка и т. д. Рентгеновский катарр есть явление нежелательное при терапии, и предостеречь его мы можем лишь путем применения меньших, но оптимальных доз.

Итак, рентгеновская энергия, попадая в ткань опухоли, производит перестройку всего организма, выражающуюся в местных, общих и очаговых изменениях. Можно-ли после этого говорить о какой-нибудь определенной для данного заболевания биологической дозе, в частности карциноматозной? Разумеется, нет. В каждом отдельном случае приходится учитывать характер опухоли, ее чувствительность к лучам, степень распространения, общее состояние организма и характер т. наз. краевой зоны. Очевидно, для каждого отдельного случая требуется своя индивидуальная доза, и при небольших опухолях, как в том мы могли убедиться на некоторых из наших случаев, — можно безусловно достигнуть успеха и при дозах значительно меньших НЕД.

Наши наблюдения немногочисленны, гистологически полностью не обработаны, но они все же позволяют нам сделать следующие выводы:

1) Рентгенотерапия является могущественным лечебным фактором при злокачественных новообразованиях кожи, в особенности в неоперабельных случаях.

2) Успех лечения злокачественных новообразований кожи обуславливается непосредственным местным влиянием рентгеновских лучей, очаговой реакцией окружающей опухоли, а также общей реакцией всего организма в смысле усиления его защитных сил.

Излечение опухоли сопровождается гибелью эпителиальных клеток с постепенным замещением их нежно-рубцовой соединительной тканью.

4) Наиболее рациональным методом лечения рентгеновскими лучами злокачественных новообразований кожи следует считать применение дробных оптимальных доз отфильтрованных лучей, так как они наилучшим образом способствуют клиническому выздоровлению; такими дозами мы приблизительно считаем $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ НЕД.

5) Дробные дозы отфильтрованных лучей никогда не вызывают раздражения опухоли в смысле усиления ее роста.

6) Примененная суммарная доза должна быть индивидуализирована в каждом отдельном случае, в среднем же она должна равняться НЕД.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- 1) Seitz u. Wintz. Unsere Methode d. Röntgentiefentherapie u. ihre Erfolge. Berlin. 1920.—2) Opitz. Die biologischen Grundlagen der Strahlentherapie d. Carcinoms. Lehrbuch d. Strahlentherapie von H. Meyer, B. I.—3) Holthusen. Theoretische Grundlagen der Strahlentherapie mit besondere Berücksichtigung d. Allgemeinwirkung. Ibid.—4) Kok u. Vorlaender. Strahlentherapie, Bd. XV, XVI.—5) Rhoda Erdmann. Zeit. f. Krebsf., 20,6.—6) Holzknecht. Röntgenologie, eine Revision ihrer technischen Einrichtungen u. s. w., Berlin, 1922; Fort. a. d. G. d. Röntgenstrahlen, Kongressheft, B. XXXIII, 1925.—7) Alberti u. Pollitzer. Ibid., Bd. XXXII, H. 1/2, 1924.—8) Theilhaber. Münch. m. Woch., 1913, № 48.—9) Н е м е н о в. Рентгенотерапия. 1920.
-