

Г. В. Голдобенко, Е. С. Киселева, С. В. Канаев

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ.

1. ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ОБЛУЧЕНИЕ

НИИ клинической онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена, Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова

Современные достижения онкологии заметно расширили возможность излечения больных злокачественными новообразованиями. Однако анализ эффективности хирургического лечения, являющегося ведущим звеном в комплексе мероприятий, направленных против основных форм рака, показывает, что за последние годы достигнуто лишь незначительное улучшение его отдаленных результатов, связанное в основном с более тщательным отбором больных для операций и появлением новой диагностической техники. Изучение отечественной и зарубежной литературы, посвященное клинической онкологии, показывает, что дальнейшее техническое усовершенствование и расширение объема стандартной операции уже не в состоянии вызвать значительного изменения результатов лечения и компенсировать добавочный риск увеличения послеоперационной смертности [1, 18]. В связи с этим большое внимание уделяется разработке комплексных и комбинированных методов терапии онкологических больных с использованием, в частности, в качестве одного из компонентов ионизирующих излучений. К настоящему времени накоплен богатый клинический опыт по комбинации лучевой и хирургического методов лечения значительного числа основных форм злокачественных опухолей (головы и шеи, молочной железы, пищевода, легкого, прямой кишки, почки и др.). Однако наряду со значительным числом положительных публикаций об эффективности комбинированной терапии [5, 9—11] имеются исследования, в которых содержатся серьезные возражения по поводу использования ионизирующих излучений. Последнее связано прежде всего с увеличением числа послеоперационных осложнений, с техническими трудностями выполнения операций после облучения и, главное, с отсутствием увеличения числа излеченных больных по сравнению с одним оперативным лечением [12, 17, 19].

Неоднозначность результатов, получаемых разными авторами, может быть обусловлена неоднородностью анализируемых клинических наблюдений как по основным прогностическим факторам (стадии, степени анаплазии морфологической структуры опухоли, радиочувствительности и т. д.) так и по методическим аспектам выполнения отдельных этапов лечения (целей и методике лучевой терапии, величине разовых и суммарных

доз, интервалом между лучевым и хирургическим вмешательством и др.).

Изложенное делает необходимым, опираясь на собственный опыт, рассмотреть некоторые аспекты комбинированного лечения, оказывающими влияние на его эффективность.

В зависимости от последовательности применения ионизирующих излучений и оперативных вмешательств различают пред-, после- и интраоперационную лучевую терапию (при этом последняя также может быть использована до и/или после удаления основного опухолевого очага). В данном сообщении будут рассмотрены лишь вопросы предоперационной лучевой терапии, которую в зависимости от целей, с которыми она назначается, можно подразделить на три основные формы: облучение операбельных форм злокачественных новообразований, облучение неоперабельных или сомнительно операбельных опухолей, облучение с отсроченным селективным вмешательством.

Анализ результатов хирургического лечения показывает, что неудачи его обусловлены в основном развитием рецидивов и метастазов опухоли в ближайшие 3 года после операции. В основе их развития лежат процессы, во-первых, связанные с биологическими закономерностями развития самой злокачественной опухоли, и, во-вторых, с особенностями выполнения операции. Не касаясь первой проблемы, отметим, что вторая связана со следующими причинами: нерадикальным удалением первичного очага из-за микроинфильтрации злокачественными клетками пограничных тканей, диссеминацией опухолевых клеток по операционной ране, кровеносным и лимфатическим сосудам. Последнее подтверждается хорошо известными исследованиями, в которых было показано, что раковые клетки и их комплексы в операционной ране встречаются в 26—43 % случаев и их число значительно увеличивается в пробах крови, оттекающей из зоны опухоли во время оперативных вмешательств [3]. В связи с этим в онкологии уже давно ведутся исследования, направленные на предупреждение указанных неблагоприятных процессов. Они, в частности, включают вопросы разработки техники оперативных вмешательств, обеспечивающей их абластичность, и проблемы, направленные на изменение биологии злокачественной опухоли до операции путем разрушения ее радиочувствительных клеточных популяций и нарушения способности к репродукции и имплантации, хотя бы и временной, у радиорезистентных клеток. При предоперационном облучении зон клинического и субклинического распространения опухоли в прилежащих нормальных тканях, лимфатических узлах первого, а иногда второго порядка (которые в ряде случаев не представляется возможным удалить без риска серьезных осложнений и/или без значительных функциональных и косметических нарушений) достигается прежде всего летальное повреждение наиболее высокозлокачественных пролиферирующих клеток, большая часть которых расположена в хорошо оксигенированных зонах ее роста как в первич-

ном очаге, так и метастазах. Определенное число летальных и сублетальных повреждений получают и неразмножающиеся комплексы раковых клеток.

При морфологическом и автордиографическом исследовании удаленных опухолевых тканей отмечается повышение степени дифференцировки в результате гибели наиболее анаплазированных клеток. Признаки лучевого поражения опухолей обычно выражаются в усилении дистрофических и некробиотических процессов: исчезновении митозов, дискомплектации раковых клеток, усилении плазмочитарной и гистиоцитарной инфильтрации стромы, пролиферации фибробластов, нарастании склероза и др.

Кроме того, гибель опухолевых клеток в результате лучевого воздействия приводит к уменьшению размеров опухоли, ограничению от окружающих нормальных тканей за счет разрастания соединительнотканых элементов (в случаях длительного предоперационного облучения и отсроченных операций).

Все эти факторы создают условия для увеличения резектабельности, повышают возможность абластичного выполнения оперативных вмешательств, снижая угрозу развития рецидивов и метастазов (см. таблицу).

Повышение радикальности местного излечения опухоли и регионарных метастазов привело к улучшению результатов лечения. 5 лет без признаков заболевания прожили после оперативного лечения рака прямой кишки $39 \pm 5,9\%$ больных, а после комбинированного — $72,7 \pm 6,9\%$ ($p < 0,001$), при раке ободочной кишки III стадии $53,1 \pm 6,3$ и $72,7 \pm 5,1\%$ соответственно ($p < 0,01$). Аналогичные данные были получены и другими авторами [8], которые также показали уменьшение числа отдаленных метастазов после предоперационного облучения (при раке прямой кишки с 56 % после одной операции до 12 % после комбинированного лечения, молочной железы — с 11,4 до 5,9 % соответственно).

Положительный эффект комбинированного лечения в большой степени зависит от величины рациональной дозы, подведенной к опухоли в предоперационный период. Хотя ряд вопросов относительно величины дозы и временного ее распределения все еще находится в стадии изучения, накопленный клинический опыт позволяет установить факторы, которыми можно руководствоваться при выборе дозы.

Частота развития местных рецидивов и отдаленных метастазов у больных раком прямой и ободочной кишок после хирургического и комбинированного лечения

Локализация	Вид лечения	Число больных	Частота развития, %	
			рецидивов	метастазов
Рак прямой кишки	Хирургический	149	26 ± 4	—
	Комбинированный	102	$6,9 \pm 25$ $p < 0,001$	—
Рак ободочной кишки III стадии	Хирургический	83	$7,9 \pm 3$	$22,2 \pm 5$
	Комбинированный	71	$1,4 \pm 3$ $p < 0,01$	$5,6 \pm 3$
Рак молочной железы	Хирургический	95	$26,9 \pm 4,6$	—
	Комбинированный	131	$4,6 \pm 1,8$ $p < 0,001$	—

Во-первых, доза должна быть достаточной, чтобы вызвать гибель большей части клеток опухоли, несущих опасность диссеминации во время операции (лучше полную резорбцию опухолевых тканей). Во-вторых, она не должна вызывать заметных изменений в нормальных тканях, приводящих к нарушению процессов заживления послеоперационных ран и увеличению послеоперационной смертности. Исходя из первого положения, можно сделать вывод о том, что лучевое лечение может быть реально эффективным только при подведении к опухоли достаточно высокой дозы излучения. Однако это требование лимитируется необходимостью сохранения репаративных способностей нормальных тканей.

Многолетний опыт использования комбинированного лечения показывает, что очаговая доза не более 40 Гр, подведенная по 2 Гр 5 раз в неделю, не вызывает сложностей в выполнении последующей операции и не оказывает заметного влияния на заживление послеоперационной раны. Рядом радиобиологических исследований было показано, что однократное облучение первичной опухоли в дозе 13 ± 1 Гр вызывает гибель большей части ее клеток, прежде всего тех, которые обладают наибольшими потенциальными возможностями образования рецидивов и метастазов. Используя экспериментальные данные о зависимости реакции опухоли на облучение от величины дозы и ее распределения во времени [13], установили, что биологическому эффекту однократного облучения в указанной дозе эквивалентно 20 Гр, подведенным за 3 ежедневные фракции, 22 Гр — за 4 фракции, 24 Гр — за 5 фракций, 40 Гр — за 22 фракции.

В клинических исследованиях было показано, что доза 40—45 Гр приводит к гибели 90—95 % субклинических очагов опухолевого роста [14, 15]. М. А. Волкова и соавт. [4] установили, что подавление митотической способности клеток плоскоклеточного рака наблюдается при дозах 8—12 Гр (подводимых по 2 Гр ежедневно), после подведения дозы 16—20 Гр незначительные дегенеративные изменения обнаруживаются в большей части опухолевых клеток и только при дозе 35—40 Гр почти во всех клетках наблюдаются выраженные лучевые повреждения.

Таким образом, можно отметить совпадение экспериментальных и клинических данных. По-видимому, можно считать, что, моделируя различные варианты временного распределения очаговой дозы, необходимо учитывать следующее: превышение дозы 40—45 Гр (13 ± 1 Гр однократно), хотя оно и желательно для усиления повреждения опухолевых тканей (особенно при облучении сомнительно операбельных или неоперабельных опухолей), несет опасность увеличения послеоперационных осложнений.

Эффективность лучевого воздействия на опухоль в дооперационный период прежде всего связана с использованием радиомодификаторов селективно изменяющих радиочувствительность опухолевых и нормальных тканей, т. е. повышающих радиотерапевтический интервал. Например, увеличение очаговой дозы во время предоперационного облучения должно сопровождаться использованием радиопротекторов, защищающих нормальные ткани и органы (например, кратко-

временной гипоксии, создаваемой вдыханием газовой смеси, содержащей 8—10 % кислорода), нетрадиционных схем временного распределения дозы, при которых возможно большое сохранение нормальных тканей, чем при традиционной схеме облучения (мультифракционированное, динамическое облучение), или повышение эффекта ионизирующих излучений без увеличения дозы можно получить, применяя радиосенсибилизаторы (электронакцепторные соединения, локальную гипертермию). Так, при предоперационном облучении с использованием локальной гипертермии больных раком пищевода было получено (при одной и той же дозе 30 Гр) достоверное усиление лучевого повреждения опухоли по сравнению с одной радиотерапией. Так, лучевой патоморфоз III—IV степени наблюдался у 71 и 28 % больных соответственно ($p < 0,001$) [7].

Особенно важно повышение повреждающего действия ионизирующих излучений у больных местнораспространенными неоперабельными новообразованиями (прямой кишки, мягких тканей и др.). Естественно, что при этих формах опухолей доза даже в 60 Гр в ряде случаев недостаточна для достижения операбельности опухоли. Выход из положения в этих случаях также связан с использованием радиомодификаторов.

Наши исследования показали, что у больных местнораспространенным раком прямой кишки после облучения в дозе 50 Гр у 15 % пациентов отмечалось значительное уменьшение объема опухоли (более чем на 50 %), в то время как при сочетании его с локальной гипертермией аналогичный эффект зарегистрирован у 62 % больных, что позволило у 60 % из них выполнить радикальную операцию [6].

В настоящее время наиболее часто используются две методики предоперационного дистанционного облучения: 1) ежедневное облучение первичной опухоли и регионарных зон дозой 2 Гр до суммарной очаговой дозы 40—50 Гр за 4—5 нед лечения; 2) облучение аналогичных объемов дозой 4—5 Гр в течение 4—5 дней до суммарной очаговой дозы 20—25 Гр.

После первой методики предоперационного лучевого воздействия операция должна выполняться через 2—3 нед после окончания облучения, а после второй — через 1—3 дня. При этом хотелось бы подчеркнуть, что вторая методика предоперационной лучевой терапии может быть рекомендована только для больных операбельными формами злокачественных опухолей, и указать на необходимость строгого выполнения оперативных вмешательств в указанные сроки. В качестве одного из примеров, иллюстрирующих последнее положение, можно привести наши данные о влиянии срока между окончанием интенсивного предоперационного облучения и операцией на развитие послеоперационных осложнений. Было отмечено, что вторичное заживление послеоперационной раны при раке молочной железы встречается чаще при операциях, выполненных через 4 нед после облучения по сравнению с оперативным вмешательством, выполненным в первые 3 дня (16,8 и 37 % соответственно, $p < 0,05$), вторичное заживление промежностной раны при раке прямой кишки при тех же сроках

оперативных вмешательств встречается в 46 и 78 % случаев соответственно.

При операциях на облученном бронхиальном дереве число бронхиальных свищей заметно увеличивается даже при незначительном промедлении с операцией (2 % при оперативных вмешательствах, выполненных через 24—72 ч, и 23 % — через 5—7 дней; $p < 0,05$).

Последнее, как мы полагаем, связано с тем, что операции проводились, по-видимому, в период повторной волны сосудистой дистонии и гемодинамических расстройств в легочной ткани [2, 16].

Хотелось бы также отметить, что при оценке эффективности комбинированного лечения необходимо учитывать весь комплекс прогностических факторов. Это положение можно проиллюстрировать на примере оценки эффективности хирургического и комбинированного лечения больных раком прямой кишки. При анализе отдаленных результатов в целом каких-либо преимуществ дополнения радикальной операции интенсивной предоперационной лучевой терапией не было выявлено. И только при многофакторном анализе было показано, что «концентрированное» облучение оказывает положительное влияние на больных, у которых отсутствовали регионарные метастазы. Более 5 лет пережили 76,5 % больных, оперированных после радиационного воздействия, что на 10 % больше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе.

Далее было установлено, что лучевая терапия способствует увеличению 5-летней выживаемости при ограниченно местнораспространенных злокачественных опухолях, поражающих более полукружности кишечной стенки и выходящих в околокишечную клетчатку, как в случаях вовлечения регионарных лимфатических узлов, так и тогда, когда регионарные метастазы отсутствуют (с 20 до 30 и с 40 до 50 %; $p < 0,05$). В случаях, когда опухоль поражает менее полукружности органа и не распространяется далее мышечного слоя стенки, при отсутствии метастазов в лимфатических узлах более 80 % больных переживают 5-летний срок наблюдения после радикальных операций, а лучевая терапия не играет значимой роли в изменении показателей продолжительности жизни больных.

В заключение необходимо особо подчеркнуть, что использование рациональной методики предоперационного облучения, соблюдение всех принципов хирургической абластики и сроков между окончанием облучения и операцией позволяет надеяться на улучшение результатов комбинированного лечения больных злокачественными опухолями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В. Б. Рак прямой кишки. — М., 1977.
2. Амосов И. С. Кровеносные сосуды легких при лучевой болезни: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1967.
3. Былинский Б. Г., Витвицкий К. Ф. // Онкология. — 1979. — № 14. — С. 79—81.
4. Волкова М. А., Фалилеева Е. П. // Мед. радиол. — 1976. — № 90. — С. 24—32.
5. Голдобенко Г. В. Предоперационная лучевая терапия операбельных форм злокачественных новообразований. Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1981.

6. Голдобенко Г. В., Кныш В. П., Ожиганов Е. Л. и др. // Сов. мед.— 1986.— № 1.— С. 19—26.
7. Голдобенко Г. В., Исаев И. Г., Давыдов М. И. и др. // Мед. радиол.— 1989.— № 6.— С. 65—67.
8. Жовмир В. К., Новикова Н. В., Шеремет И. В. // Клинические и экспериментальные вопросы термолучевой терапии: Сборник научных трудов.— Обнинск, 1989.— С. 30—34.
9. Канаев С. В., Столярова В. И., Артушвили Н. Г. и др. // Результаты и перспективы предоперационного облучения опухолей: Сборник научных трудов.— Обнинск, 1986.— С. 114—117.
10. Киселева Е. С., Дарьялова С. Л. // Мед. радиол.— 1988.— № 2.— С. 10—14.
11. Павлов А. С., Даценко В. С. // Там же.— 1983.— № 8.— С. 27—31.
12. Сергеев С. И. // Меланома кожи.— М., 1972.— С. 3—9.
13. Холли В. В. Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей.— Л., 1979.
14. Fletcher G. // Postgrad. Med.— 1970.— Vol. 48.— P. 138—145.
15. Fletcher G. // Cancer (Philad.).— 1972.— Vol. 29.— P. 1450—1454.
16. Freedman D., Lofgren S., Kligerman M. // Radiology.— 1974.— Vol. 112.— P. 435—437.
17. Houtte Von F., Rocmans P., Swets P. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.— 1980.— Vol. 6.— P. 983—986.
18. Nakayama K. // Clin. Radiol.— 1964.— Vol. 15.— P. 232—241.
19. Widow W. // Cancer (Philad.).— 1971.— Vol. 28.— P. 798—801.

Поступила 13.12.90.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Экспериментальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 618.14-006.6:615.357

В. С. Турусов, Л. Томатис, Л. С. Труханова, Ю. Д. Парфенов

ТРАНСГЕНЕРАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ ДИЭТИЛСТИЛЬБЕСТРОЛА

НИИ канцерогенеза, Международное агентство по изучению рака, Лион, Франция

В литературе имеются сообщения [1, 4, 8—11] о возможности передачи канцерогенного эффекта химических соединений через половую клетку. Явление это, получившее название мульти- или трансгенерационного канцерогенеза, наблюдается при действии генотоксических канцерогенов, т. е. тех, которые способны через свои метаболиты взаимодействовать с геномом клетки. Среди этих работ большой интерес вызвало сообщение В. Walker [13] о мультигенерационном эффекте диэтилстильбестрола (ДЭС). Этот препарат, начиная с 40-х годов, широко применялся в США для сохранения беременности. В 1971 г. появились данные о развитии светлоклеточного рака влагалища у девочек и молодых женщин, подвергшихся действию ДЭС внутриутробно. Опубликовано более 500 таких случаев. В настоящее время в США живет более 2 млн женщин, получавших ДЭС во время беременности, и неизвестное число их внуков.

В опыте В. Walker [13] мыши линии CD-1 получили ДЭС в конце беременности. Родившиеся от них самки первого поколения (F_1) были скрещены с контрольными самцами для получения второго поколения (F_2), которое никаким воздействиям не подвергалось. Высокая частота аденокарцином матки была отмечена у мышей F_1 , подвергшихся прямому действию ДЭС в утробе матери; у самок F_2 , не подвергавшихся действию ДЭС, возник рак матки и яичников, отсутствовавший в контроле.

В связи с большим практическим и теорети-

ческим интересом данных В. Walker его опыты были повторены в рамках научного сотрудничества между Международным агентством по изучению рака и ВОНЦ АМН СССР. Эксперименты, результаты которых приводятся ниже, поставлены на другой линии мышей.

Материалы и методы. Мышам-самкам линии СВА, полученным из питомника «Столбовая», на 17-й день беременности внутрибрюшинно был введен ДЭС («Sigma Chemical Co») однократно в дозе 1 мкг на 1 г массы тела (5 мг ДЭС были растворены в 0,1 мл абсолютного этанола и этот раствор был смешан с 5 мл оливкового масла). Потомки беременных мышей, получивших ДЭС, были обозначены как F_1 ДЭС. Самки F_1 ДЭС были на 4 мес ссажены с самцами F_1 ДЭС или с контрольными самцами для получения поколения F_2 ДЭС или F_2 к. Однако получить эти поколения не удалось из-за персистирующего эструса у самок F_1 ДЭС, подвергшихся действию ДЭС внутриутробно. Самцы F_1 ДЭС были ссажены с контрольными самками, в результате чего было получено поколение F_2 к, частота опухолей в котором и является предметом изучения. У мышей-самок F_1 ДЭС, F_2 к и контрольных регулярно брались влагалищные мазки для определения стадий эстрального цикла.

Мышей наблюдали до их естественной смерти или умерщвляли эфиром, вскрывали, а их органы (матки, яичники, семенные пузырьки, печень, почки, селезенка с поджелудочной железой, легкое, сердце, головной мозг) фиксировали в 10 % формалине и подвергали гистологической обработке с окраской гематоксилином и эозином и при необходимости другими методами.

Частоту опухолей анализировали методом life-table с учетом интеркуррентной смертности, для фатальных и случайных опухолей, с тестом на гетерогенность [3].

Результаты. Среднее количество новорожденных мышей на одну самку у контрольных мышей и в поколении F_2 к было одинаковым, колеблясь в разных пометах от 4 до 5, т. е. пренатальное воздействие ДЭС на самцов не повлияло на их плодовитость. Среди самок самая короткая продолжительность жизни была в поколении F_1 ДЭС (50 % мышей умерли в течение 450 дней), что было связано главным образом с гнойным нефритом, циститом и вагинальными конкрементами (именно у этих мышей был отмечен персистирующий эструс). Продолжительность жизни и эстральный цикл у самок поколения F_2 к не отличались от таковых в контроле.

Частота опухолей основных локализаций представлена в табл. 1. Видно, что у самок поколения F_2 к оказалась повышенной частота сарком