

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ НА АУТОБИОСРЕДАХ ОРГАНИЗМА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Л.А. Орловская, Л.Э. Емельянова, Н.В. Солдаткина, Е.Ю. Златник, ПИ.
Закора, В.Х. Анапалян, В.А. Донцов, В.Н. Касьяненко

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону

Проанализированы результаты комбинированного и хирургического лечения 111 больных местнораспространенным колоректальным раком. Из них 30 пациентам проведено радикальное хирургическое лечение с интраоперационной внутривенной аутогемохимиотерапией; 24 - сочетание интраоперационной внутривенной аутогемохимиотерапии с регионарной внутриартериальной аутошпихимиотерапией; 30 больным в схему комплексного лечения включена неoadъювантная аутогемохимиотерапия; 30 больных получили только хирургическое лечение. В первых двух группах безрецидивная выживаемость составила 100 %, в третьей группе больных, получавших неoadъювантную аутогемохимиотерапию, - 75,87 %, при хирургическом методе - 53 %. Интраоперационная химиотерапия на аутологических биологических жидкостях приводит к положительным изменениям иммунного статуса больных, не увеличивает частоту послеоперационных осложнений, уменьшает эндогенную интоксикацию в послеоперационном периоде.

INTRAOPERATIVE CHEMOTHERAPY USING AUTOLOGOUS BIOLOGICAL FLUIDS IN THE COMPLEX TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED COLORECTAL CANCER

L.A. Orlovskaya, L.E. Emelyanova, N.V. Soldatkina, E.Yu. Zlatnik,
G.I. Zakora, V.H. Anapalyan, V.A. Dontsov, V.N. Kasyanenko
Rostov Oncology Research Institute, Rostov-na-Donu

The results of combined and surgical treatment of 111 patients with locally advanced colorectal cancer were analyzed. The patients were divided into 4 groups. Group I included 30 patients who underwent radical surgery with intraoperative intravenous autochemotherapy. Group II composed of 24 patients who were treated with combination of intraoperative intravenous autochemotherapy and regional intra-arterial autoplasmochemotherapy. Group III consisted of 30 patients who received the complex treatment including neoadjuvant autochemotherapy. Group IV included 30 patients who underwent only surgery. Recurrence-free survival rates were 100 % for Groups I and II, 75,87 % for Group III and 53 % for Group IV. Intraoperative chemotherapy using autologous biological fluids resulted in positive changes in immune status of patients, increased not the rate of postoperative complications and diminished endogenous intoxication in postoperative period.

Лечение рака колоректальной зоны остается одной из актуальных проблем клинической онкологии в связи со значительным ростом частоты этого заболевания и неблагоприятным прогнозом. В общей структуре заболеваемости колоректальный рак занимает 5-е место, а в структуре смертности от злокачественных новообразований - 3-е место после опухолей легкого и желудка [6,8]. Одной из главных причин смертности от колоректального рака остаются отдаленные метастазы и локальные рецидивы, возникающие в ближайшие 2-3 года после лечения. В связи с этим основной метод лечения

колоректального рака - хирургический - дополняется лучевой или химиотерапией [1, 2, 3, 7, 8]. Однако метод лучевой терапии при раке ободочной кишки не находит широкого применения. Использование системной химиотерапии ограничено высокой токсичностью и невысокой эффективностью [3]. Академиком РАМН Ю.С. Сидоренко предложены и разработаны оригинальные методы введения химиопрепаратов на аутологических средах организма (аутогемохимиотерапия, аутошпихимиотерапия и др.). Данные методы химиотерапии отличаются высокой противоопухолевой эффективностью и

низкая токсичность для организма больных, усиление естественных механизмов иммунной защиты организма [4, 5]. Интраоперационное применение этих методов предполагает снижение гематогенного, лимфогенного и имплантационного рассеивания опухолевых клеток во время операции [4].

Методика интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма заключается в следующем. У больного перед операцией забирали 200 мл крови. Методом центрифугирования из крови выделяли плазму, 40 - 60 мл ее помещали в отдельный флакон и добавляли химиопрепараты (250 мг 5-фторурацила и 20 мг метотрексата). Во флакон с форменными элементами и оставшейся плазмой добавляли 750 - 1000 мг 5-фторурацила. Оба флакона инкубировали в термостате в течение 40 мин при 37°C. Во время операции вводили аутокровь, инкубированную с 5-фторурацилом (750 - 1000 мг), внутривенно капельно. Предварительно производили внутривенное введение 50 мг лейковорина. При сочетании аутогемохимиотерапии (АГХТ) с аутоплазмохимиотерапией (АПХТ) во время операции, до начала мобилизации опухоли толстой кишки регионарно, в зону кровоснабжения опухоли вводили 40 - 60 мл аутоплазмы, инкубированной с 250 мг 5-фторурацила и 20 мг метотрексата. Затем внутривенно капельно (в систему большого круга кровообращения) вводили аутокровь, инкубированную с 750 мг 5-фторурацила. До начала химиотерапии внутривенно вводили 50 мг лейковорина. При сочетании операции с неoadъювантной АГХТ проводили предоперационное введение метотрексата и 5-фторурацила. Введение химиопрепаратов осуществлялось 2 раза в неделю с интервалами в 2 - 3 дня в течение двух недель (на курс лечения метотрексата - 40 - 80 мг; 5 фторурацила - 1500-4000 мг).

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния интраоперационной химиотерапии на аутосредах на течение послеоперационного периода, иммунный статус больных, а также частоту локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов в ближайшие 2 года после операции.

В исследование включены 114 больных местнораспространенным колоректальным раком ГО стадии ($T_3 N_0 M_0$), в возрасте от 30 до

70 лет, получавших лечение в отделении общей онкологии Ростовского НИИ онкологии в 2001 - 2003 гг. У всех больных диагноз был морфологически подтвержден - аденокарцинома различной степени дифференцировки.

I группу составили 30 больных, которым во время выполнения радикальной операции проводилась внутривенная аутогемохимиотерапия.

II группу составили 24 больных, которым во время выполнения радикальной операции проводилась внутривенная аутогемохимиотерапия в сочетании с регионарной внутриартериальной аутоплазмохимиотерапией.

III группу (контрольную) составили 30 больных, получивших курс неoadъювантной аутогемохимиотерапии.

IV группу (контрольную) составили 30 больных, подвергнутых только хирургическому лечению.

Нами проведен анализ непосредственных результатов комплексного лечения рака колоректальной зоны III стадии с применением интраоперационной химиотерапии на аутобиосредах. Интраоперационная химиотерапия не оказала отрицательного влияния на течение наркоза и ближайшего послеоперационного периода. В ближайшем послеоперационном периоде от тромбоемболических осложнений умерло 2 больных (6,7 %) в группе хирургического лечения и 1 больной (4,2 %) во II исследуемой группе.

При сравнительном исследовании послеоперационных осложнений не выявлено увеличения их частоты при применении интраоперационной химиотерапии на аутологичных средах организма. Так, частота послеоперационных осложнений в основной группе составила 5,6 %, а в IV (контрольной) группе больных, получавших хирургическое лечение, - 30,8 %. В исследуемой группе не наблюдались такие осложнения, как перитонит, несостоятельность швов анастомоза, тогда как в контроле частота этих осложнений составила 7,7 %. Уровень эндогенной интоксикации в послеоперационном периоде определяли на основании оценки биохимических показателей, развернутого анализа крови, с расчетом лейкоцитарного и ядерного индексов интоксикации. Нарастание эндогенной интоксикации, наступающее на 2 - 5 сут после операции, было менее выражено при применении интраопера-

ционной аутогемохимиотерапии по сравнению с хирургическим лечением. Лейкоцитарный индекс интоксикации при хирургическом лечении составил 4,25; а при комплексном методе лечения с использованием интраоперационной АГХТ и ее сочетания с АПХТ - 2,15. Показатель ядерного индекса интоксикации 0,27 и 0,16, соответственно. Гематологических осложнений у больных при проведении интраоперационной химиотерапии мы не отмечаем.

Нами проведен анализ ряда показателей иммунного статуса больных раком прямой и ободочной кишки. Оценку иммунного статуса у больных колоректальным раком, пролеченных предлагаемыми нами методами, проводили до начала лечения и через 10-14 дней после операции. Изучали относительное и абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов и состав основных субпопуляций лимфоцитов с помощью реакции спонтанного розеткообразования и непрямого иммунофлюоресцентного теста: общее количество Т-клеток с маркером CD2+, содержание CD4+ клеток (хелперы-индукторы), CD8+ (супрессоры-цитотоксические), CD 16+ клеток и больших гранулярных лимфоцитов - БГЛ (натуральные киллеры - НК-клетки), В-лимфоцитов; исследовали также функциональную активность Т- и В-клеток в реакции бласттрансформации (РБТЛ) с Т- и В-митогенами (ФГА, КонА, ЛПС). Результаты представлены в таблице.

Данные иммунологических исследований демонстрируют сходные изменения у больных раком прямой и ободочной кишки, а также при применении обоих методов лечения. Так, у больных раком прямой кишки проведение регионарной АПХТ в комплексе с системной АГХТ вызвало статистически достоверное повышение по сравнению с исходными показателями процентного уровня Т-лимфоцитов, формирующих много рецепторные розетки с эритроцитами барана, а также рост функциональной активности В-клеток в РБТЛ с ЛПС. При применении этого же метода в комплексном лечении рака ободочной кишки у больных определяется повышение процентного содержания Т-лимфоцитов, в том числе и «активных», натуральных киллеров, функциональной активности Т- и В-клеток, а также абсолютного уровня лейкоцитов.

Использование метода интраоперационной АГХТ у больных раком прямой кишки вызвало

повышение содержания Т-лимфоцитов и их функциональной активности в РБТЛ с ФГА, а у больных раком ободочной кишки, кроме того, повышение процентного уровня натуральных киллеров, оцениваемых по наличию маркера CD 16+, а также содержания В-лимфоцитов и их митогенного ответа на ЛПС. Сопоставление иммунологической динамики у больных с обеими локализациями опухоли не обнаружило статистически значимых различий. При этом в обеих группах отмечены отличия от показателей, определяемых у больных соответствующих контрольных групп, получавших только хирургическое лечение, которое является традиционным для таких больных. Так, при раке прямой кишки после интраоперационной АГХТ отмечено более высокое процентное содержание цитотоксических лимфоцитов с маркером CD8+, по сравнению с группой контроля - $33,3 \pm 1,63$ и $20,7 \pm 1,69$ % соответственно ($p < 0,05$), кроме того, отмечалась более высокая функциональная активность Т-лимфоцитов в РБТЛ с ФГА - $35,0 \pm 0,91$ и $31,1 \pm 1,32$ % соответственно ($p < 0,05$); последний параметр был статистически значимо выше также у больных, получавших регионарную АПХТ с системной АГХТ, - $35,2 \pm 1,42$ и $31,1 \pm 1,32$ % соответственно ($p < 0,05$). При раке ободочной кишки после интраоперационной АГХТ были выявлены более высокие процентные уровни Т-лимфоцитов и НК-клеток, оцениваемых как по содержанию CD16+ клеток, так и БГЛ, по сравнению с хирургическим методом без химиотерапии. Использование регионарной АПХТ с системной АГХТ вызывает у больных статистически значимо более высокое содержание Т-лимфоцитов - $54,9 \pm 1,65$ и $50,1 \pm 1,39$ % соответственно ($p < 0,05$), их функциональной активности в РБТЛ с ФГА - $36,7 \pm 1,28$ и $31,2 \pm 2,2$ % соответственно ($p < 0,05$), а также БГЛ - $2,83 \pm 0,15$ и $2,0 \pm 0,1$ % соответственно ($p < 0,05$).

Нами проведена предварительная оценка ближайших результатов лечения больных в исследуемых группах. За время наблюдения в сроки от 6 мес до 2 лет у больных I (интраоперационная АГХТ) и II (интраоперационная АГХТ+АПХТ) исследуемых групп рецидивов и метастазов не выявлено. При хирургическом методе лечения рецидивы и метастазы обнаружены в 34,6 % случаев, при неoadьювантной АГХТ - в 14,8 %.

Выводы

1. Интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма хорошо переносится больными и не увеличивает частоту послеоперационных осложнений, снижает уровень эндотоксикации.

2. Интраоперационная химиотерапия на аутологических жидких биологических средах

приводит к положительным изменениям иммунного статуса больных колоректальным раком в послеоперационном периоде.

Применение интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма в схеме комплексной терапии рака колоректальной зоны позволяет уменьшить частоту рецидивов и метастазов в ближайшие 2 года после лечения.

Динамика иммунологических показателей у больных раком толстой кишки в зависимости от метода комбинированного лечения

Таблица

Показатели	Рак прямой кишки			Рак ободочной кишки		
	Фон	После АГХТ + АПХТ	После АГХТ	Фон	После АГХТ + АПХТ	После АГХТ
Т-лимф. общ.	47,5±1,76	52,8±2,79	53,0±1,24*	45,9±1,37	54,9±1,65*	54,0±1,16*
Т-лимф. акт.	22,5±1,06	26,8±1,66*	27,2±0,54*	22,0±0,81	27,6±1,0*	26,7±0,93*
CD4+	29,9±1,81	30,8±1,45	31,4±2,31	31,1±1,40	32,2±2,88	30,2±2,31
CD 8+	29,5±1,59	24,4±4,25	33,3±1,63	28,0±1,30	31,5±4,0	29,5±2,13
CD4+/CD8+	1,15±0,10	1,26±0,15	0,96±0,11	1,11±0,06	1,02±0,06	1,03±0,08
CD16+	19,0 ±2,51	18,0±3,0	19,5±1,88	17,0±0,92	16,7±2,0	19,7±1,16
В-лимф.	17,3±0,61	17,8±0,64	17,8±0,46	16,3±0,48	18,4±0,48*	17,9±0,59
СП	16,5±0,55	18,2±3,0	18,1±0,39*	16,5±0,43	18,1±0,40*	16,9±0,71
ФГА	31,9±0,93	35,2±1,92	35,0±0,91*	31,3±1,0	36,7±1,28*	35,7±2,5
Кона	21,6±0,49	22,4±1,25	22,1±0,73	21,8±0,73	24,4±1,36	21,8±0,65
ЛПС	31,2±1,06	35,4±1,0*	31,7±1,1,65	29,1±0,96	37,7±1,69*	32,9±1,16+
НК (БГЛ)	1,91±0,25	2,25±0,41	2,17±0,15	2,18±0,17	2,83±0,15*	2,4±0,16
ПМТМ	41,1±4,94	47,2±2,9	49,3±4,2+	35,3±2,0	43,3±4,0	38,6±2,5+
Лейкоциты	4,32±0,32	6,08±1,0	5,11±0,55	4,18±0,33	6,82±1,18*	5,16±0,4
Лимфоциты	30,6±1,68	20,2±2,5*+	30,2±3,0	27,3±2,05	30,2±2,91+	30,2±3,0
Моноциты	5,45±0,71	5,8±0,57	7,85±0,85*	5,72±0,83	6,0±0,51	5,76±0,7

Примечание: * - статистически достоверные отличия от исходного уровня ($p < 0,05$),
+ - статистически достоверные отличия между группами после лечения ($p < 0,05$).

Литература

1. А. Де Грамот. Системная терапия колоректального рака // Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М., 2004. С. 116 - 117.
2. Кикоть В.А. Современные аспекты хирургии, комбинированного и комплексного лечения начального, операбельного и местнораспространенного рака прямой кишки // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Т. 2. С. 146.
3. Переодчикова Н.И. Новое в терапии колоректального рака. М., 2001.
4. Сидоренко Ю.С., Зинькович С.А., Сергостьянц Г.З. К вопросу о профилактике интраоперационного гематогенного метастазирования при хирургическом лечении рака легкого // Лечение рецидивов и метастазов злокачественных опухолей и др. вопросы онкологии. М., 2003. С. 291 - 293.
5. Солдаткина П.В. Возможности аутогеомохиотерапии в экспериментальной онкологии и изучение некоторых механизмов ее действия: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2000. 22 с.
6. Старинский В.В., Петрова Г.В., Грецова О.П., Харченко Н.В. Злокачественные новообразования в России в 1993 - 2002 гг. // Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М., 2004. С. 105.
7. Тимофеев Ю.М. Колоректальный рак: современные аспекты диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. 2004. № И. С. 653 - 656.
8. Фролов А.С., Шайдоров М.С. Оптимизация методов лечения колоректального рака // Российский онкологический журнал. 2004. № 2. С. 45 - 46.

Поступила 12.01.05