

---

# ОБЗОРЫ

---

## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.В. Привалов<sup>2,4</sup>, А.В. Важенин<sup>1,2,3</sup>

*ПНИЛ «Радиационная онкология» ЮУНЦ РАМН<sup>1</sup>*

*Челябинский областной онкологический центр<sup>2</sup>*

*Кафедра онкологии и радиологии Уральской государственной медицинской академии  
дополнительного образования<sup>3</sup>, г. Челябинск*

*Кафедра онкологии Челябинской государственной медицинской академии<sup>4</sup>*

История хирургического лечения рака прямой кишки (РПК) насчитывает уже без малого столетие. Основные типы хирургических вмешательств, разработанные в начале века, не претерпели значительных изменений до настоящего времени [4]. Прогресс в хирургии РПК традиционно связывается со сфинктеросохраняющими и сфинктерозамещающими операциями [19], что не дает улучшения отдаленных результатов. В последнее время следует отметить практически единственную новую хирургическую методику, повышающую радикальность вмешательства. Речь идет о тотальном удалении mesorectum при операциях по поводу РПК [24, 54]. Однако сами авторы и приверженцы этого расширенного вмешательства не отмечают значительного улучшения онкологических результатов [40].

Основными причинами неудач хирургического лечения РПК большинство авторов считают локорегионарные рецидивы [5, 10, 11, 21, 26, 29, 30, 36, 37, 39, 40]. Общеизвестным и не вызывающим сомнений у большинства онкологов является применение дополнительного локорегионарного воздействия. В качестве последнего чаще всего выступает гамма-терапия, в этом случае лечение считается комбинированным [18, 20, 22, 25, 28, 31, 35, 38, 49, 50, 53]. Наряду с положительной оценкой комбинированного лечения существуют и мнения о ее низкой эффективности [15, 36]. Нужно отметить, что подобные сообщения немногочисленны и, как правило, служат поводом для дискуссий на страницах медицинской периодики [11, 17, 25, 32, 34, 48].

Одним из важнейших методологических аспектов комбинированного лечения РПК является очередность проведения его этапов [22]. Большинство авторов являются сторонниками предоперационного облучения [21, 27, 43, 45, 46]. Отмечается высокая эффективность такого сочетания [1, 30, 41, 50], в том числе и в ведущих мировых центрах, в частности в клинике Mayo [13]. Подчеркивается и экономическая целесообразность предоперационной лучевой терапии [2, 53]. Сообщения о послеоперационной гамма-терапии при РПК немногочисленны и критичны [22, 44]. Чаще всего в подобные исследования включаются случаи условно-радикального лечения рака прямой кишки в связи с распространенностью опухолевого процесса [46]. При этом обычно используется послеоперационная химиолучевая терапия, то есть комплексное лечение [26, 29, 52].

Предоперационное облучение при комбинированном лечении рака прямой кишки является на сегодня стандартным в Швеции [54], Швейцарии [6], Великобритании [30], Германии [39], США [13], Индии [25], Австралии [8] и других странах.

Методики проведения предоперационного лучевого компонента комбинированного лечения РПК многообразны. В начале 90-х годов XX в. основной была методика классического фракционирования дозы в 45–60 Гр [10, 21, 26, 43]. Наряду с достоинствами в мировой литературе обсуждались и существенные недостатки представленной схемы лечения: большая продолжительность облучения, невозможность выполнения операции сразу после окончания лучевой те-

рапии, высокая дозовая нагрузка и стоимость лечения [20, 23]. В работах 1996–2001 гг. виден явный приоритет сжатых, преимущество 4–5-дневных курсов предоперационной гамма-терапии, методика получили название “short-term radiotherapy” [7, 12, 33, 38, 39, 53]. Представляет интерес сравнительное изучение отдаленных результатов short-term и классических методик дооперационного облучения [9, 16, 33]. Несмотря на меньшую СОД, по отдаленному эффекту все же предпочтительнее short-term методики предоперационной лучевой терапии [10, 38, 42]. По мнению большинства авторов, оптимальным является 5-дневный курс с суточной дозой 5 Гр, СОД – 25 Гр [9, 33, 38, 53, 54].

Перспективны работы из Австралии по использованию радиомодификаторов для потенцирования эффекта неoadьювантного облучения при РПК [8]. Наиболее изучен в этом отношении эффект малых доз 5-фторурацила [32]. Такой метод лечения, хотя и с применением цитостатиков, нельзя относить к комплексному, так как реализуется только радиопотенцирующее, а не цитостатическое действие препарата [8, 32].

В период накопления опыта комбинированного лечения отдельные авторы прогнозировали неконтролируемое повышение количества осложнений и летальности [14, 16, 18, 24, 36]. При анализе результатов лечения осложнения упоминаются в большом количестве публикаций [14, 24]. Австралийские авторы выделяют острые переходящие осложнения (сонливость, рвота, диарея, кожная эритема или десквамация), имеющиеся у большинства больных и купирующиеся самостоятельно. Количество гнойно-септических осложнений со стороны промежностной раны при предоперационном облучении возрастает с 10 до 20% [34, 36]. Лучевые энтериты и стенозы прямой кишки наблюдались в 5%. Авторы обращают внимание на роль тщательного планирования и проведения лучевой терапии для профилактики указанных осложнений. При планировании следует отдавать предпочтение облучению с 3–4 полей перед двупольными методиками.

Анемия является тяжелым, хотя и нечастым осложнением комбинированного лечения РПК, очевидно, это связано с облучением костного мозга в губчатом веществе тазовых костей. Сообщается [14], что до начала лечения анемия выявлялась у 44% больных, после комбинированного

лечения – у 63%. Исходная анемия, даже при условии ее коррекции, повышает риск развития анемии после комбинированного лечения. Обнадеживает, что сокращение времени предоперационного облучения и интервала до операции достоверно снижает риск данного осложнения у больных РПК. Голландской группой изучения колоректального рака (Dutch ColoRectal Group) отмечается повышение кровоточивости на хирургическом этапе комбинированного лечения, но различия не являются достоверными по сравнению с группой больных, получавших только оперативное лечение, также не повышаются уровень послеоперационной летальности и длительность стационарного лечения [24].

В шведском исследовании [16, 42] изучалось влияние комбинированного лечения на послеоперационную летальность. При сравнении сопоставимых групп больных, отличавшихся методикой предоперационного облучения, наименьшая смертность зафиксирована для 5-дневного курса с СОД 25 Гр (short-term radiotherapy). Потенциально летальными авторы считают послеоперационные сердечно-сосудистые и инфекционные осложнения.

При использовании СОД 20 Гр по 5 Гр ежедневно осложнения комбинированного лечения отмечены не более чем в 10% случаев. Отдаленные результаты были аналогичными полученным при традиционном облучении в дозе 40 Гр [33]. В качестве отдаленных осложнений традиционного режима лучевой терапии отмечены рубцовые стриктуры анастомозов и циститы. Редким осложнением являются поздние стенозы мочеточников [18]. Их причиной называется использование внутриполостной, а не дистанционной гамма-терапии.

Осложнения комбинированного лечения подразделяют на хирургические (несостоятельность анастомозов – 10%, раневая инфекция – 6%, кровотечения – 3%) и нехирургические (лейкопения и диарея по 6%, соответственно) [45]. Приведенные показатели рассматриваются как вполне приемлемые, так как послеоперационной летальности не было. Аналогичную классификацию приводят P.R. Thomas et al., 1986 [51]. Авторы описывают лучевые энтериты и стенозы через 600 и 1000 дней после комбинированного лечения, рассматривая последние как поздние осложнения. При классическом фрак-

ционировании дозы предоперационного облучения отмечается значительно большее количество поздних стриктур [9].

Влияние комбинированного лечения коло ректального рака на заживление толстокишечных анастомозов продемонстрировано в экспериментальном исследовании на крысах. При облучении только одного из анастомозируемых сегментов толстой кишки доза от 0 до 80 Гр не оказывала влияния на частоту хирургических осложнений [3].

Интересно сравнение различных вариантов операций при комбинированном лечении РПК. Выявлено, что вид вмешательства (брюшно-промежностная экстирпация или сфинктеросохраняющая операция) при комбинированном лечении не сказывался на частоте и структуре осложнений в раннем и позднем послеоперационном периодах [15, 16].

Отмечено, что учет осложнений при комбинированном лечении проводится отдельно радиологами и хирургами-онкологами. Естественно, каждый специалист, участвующий в оказании комбинированной помощи, обращает внимание на осложнения своего профиля, игнорируя или, наоборот, завышая роль других осложнений. Необходим междисциплинарный подход к данной проблеме. Введено понятие острых (до 90 дней после лечения) и хронических осложнений (91 день и более). Для учета оценки острых осложнений предложена система СТС (Common Toxicity Criteria – совокупные критерии токсичности), для хронических – система LENT (Late Effect Normal Tissue – поздние эффекты в нормальных тканях) [47].

Таким образом, проблема комбинированного лечения РПК широко обсуждается в мировой литературе. Отдаленные результаты комбинированного лечения РПК достоверно лучше, чем при хирургическом лечении. Методикой выбора является предоперационное облучение до СОД 25 Гр в течение 5 сут. Стандартный объем оперативного этапа по возможности должен дополняться удалением «брыжейки» прямой кишки (total mesorectal excision).

Единая концепция, включая классификацию, методики профилактики и лечения осложнений комбинированного лечения, отсутствует. Фрагментарно представленные в разных работах данные позволяют предположить, что осложнения

комбинированного лечения во многом зависят от тщательности планирования и проведения лучевого компонента. Большая часть осложнений являются обратимыми, не требующими медикаментозной коррекции лучевыми реакциями. По мнению большинства авторов, такие состояния не являются причинами отказа от дальнейшего лечения.

Применение в комбинированном лечении рака прямой кишки предоперационного облучения со средним фракционированием дозы, по данным литературы, не увеличивает риск потенциально летальных осложнений, как хирургических, так и нехирургических.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmad N.R., Nagle D. // Br. J. Surg. 1997. Vol. 84, № 10. P. 1445–1448.
2. Bone M., Cedemark B., Damber L. et al. // Lakartidningen. 2000. Vol. 97, № 34. P. 3587–3591.
3. Ceelen W., El Malt M., Cardon A. et al. // Dis. Colon. Rectum. 2001. Vol. 44, № 5. P. 717–721.
4. Colorectal surgery – problems and perspectives // Krankenpfl. J. 2001. Vol. 39, № 1–2. P. 8–10.
5. Conzo G., Caraco C., Vacca R. et al. // G. Chir. 2000. Vol. 21, № 8–9. P. 319–322.
6. Curshmann J., Greiner R.H. // Ther. Umsch. 1998. Vol. 55, № 7. P. 439–441.
7. Dahlberg M., Glimelius B., Pahlman L. // Ann. Surg. 1999. Vol. 229, № 4. P. 493–497.
8. Elsaleh H., Joseph D., Levitt M. et al. // Australas. Radiol. 1999. Vol. 43, № 2. P. 215–219.
9. Frykholm G.J., Glimelius B., Pahlman L. // Dis. Colon. Rectum. 1993. Vol. 36, № 6. P. 564–572.
10. Gerard A., Buyse M., Nordlinger B. et al. // Ann. Surg. 1988. Vol. 208, № 5. P. 606–614.
11. Gerard J.P., Reibel S., Francois Y. et al. // Rev. Rrat. 1999. Vol. 49, № 1. P. 237–239.
12. Glimelius B., Pahlman L. // Acta Oncol. 1999. Vol. 38, № 1. P. 23–32.
13. Gunderson L.L., Martenson J.A., Haddock M.G. // Ann. Acad. Med. Singapore. 1996. Vol. 25, № 3. P. 448–459.
14. Harrison L., Shasha D., Shiaova L. et al. // Semin. Oncol. 2001. Vol. 28, № 2. P. 54–59.
15. Holm T., Rutqvist L.E., Johansson H., Cedemark B. // Br. J. Surg. 1995. Vol. 82, № 9. P. 1213–1216.
16. Holm T., Rutqvist L.E., Johansson H., Cedemark B. // Br. J. Surg. 1995. Vol. 83, № 7. P. 964–968.
17. Horiot J.C., Bosset J.F. // Eur. J. Cancer. 1994. Vol. 30, № 11. P. 1597–1599.
18. Huber F.T., Stepan R., Zimmermann F. et al. // Dis. Colon. Rectum. 1996. Vol. 39, № 7. P. 774–779.
19. Hulter L. // Ann. Gasstroent. Hepat. 1993. Vol. 19, № 6. P. 427–430.
20. Hyams D.M., Mamounas E.P., Petrelli N. et al. // Dis. Colon. Rectum. 1997. Vol. 40, № 2. P. 131–139.
21. Illenyi L., Grexa E., Gerser G. // Acta Chir. Hung. 1994. Vol. 34, № 3–4. P. 333–347.

22. James R.D. // *Dis. Colon. Rectum*. 1979. Vol. 22, № 7. P. 455–458.
23. Janjan N.A., Khoo V.S., Rich T.A. et al. // *Radiology*. 1998. Vol. 206, № 1. P. 131–136.
24. Kapiteijin E., Kranenbarg E.K., Steup W.H. et al. // *Eur. J. Surg.* 1999. Vol. 165, № 5. P. 410–420.
25. Kishore J., Goel A.K. // *Trop. Gastroenterol.* 1998. Vol. 19 № 1. P. 29–31.
26. Knol H.P., Hanssens P.E., Rutten H.J., Wiggers T. // *Strahlenther. Onkol.* 1997. Vol. 173, № 1. P. 43–49.
27. Kuchenmeister U., Kirchner R., Mellert J. et al. // *Strahlenther. Onkol.* 2000. Vol. 176, № 12. P. 560–566.
28. Lasser P. // *Ann. Chir.* 1998. Vol. 52, № 10. P. 989–992.
29. Manenti A., Gavoli M., Santantonio M. et al. // *Minerva Chir.* 1997. Vol. 52, № 9. P. 1029–1034.
30. Marsh P.J., James R.D., Schofield P.F. // *Dis. Colon. Rectum*. 1994. Vol. 37, № 12. P. 1205–1214.
31. Minsky B.D. // *Crit. Rev. Oncol. Hemat.* 1999. Vol. 32, № 1. P. 19–30.
32. Molls M. // *Chirurg.* 1994. Vol. 65, № 7. P. 569–575.
33. Myerson R.L., Genovesi D., Lockett M.A. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. Vol. 43, № 3. P. 537–543.
34. Ngan S.Y. // *Australas. Radiol.* 1999. Vol. 43(2). P. 131–133.
35. Nigro M. // *Dis. Colon. Rectum*. 1981. Vol. 24, № 2. P. 64–67.
36. Ooi B.S., Tjandra J.J., Green M.D. // *Dis. Colon. Rectum*. 1999. Vol. 42, № 3. P. 403–418.
37. Pahlman L., Dahlberg M., Glimelius B. // *World J. Surg.* 1997. Vol. 21, № 7. P. 733–740.
38. Pahlman L. // *Int. J. Colorectal. Dis.* 2000. Vol. 15, № 1. P. 1–8.
39. Petersen S., Hellmich G., Baumann M. et al. // *Chirurg.* 1998. Vol. 69, № 7. P. 759–765.
40. Pichl E., Hughes E., McDermott F. // *Colo-Proctology*. 1981. Vol. 3, № 6. P. 368–371.
41. Raklinic J., Fly R. // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2000. Vol. 9(4). P. 810–811.
42. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. Stockholm Colorectal Cancer Study Group // *Ann. Surg. Oncol.* 1996. Vol. 3, № 5. P. 423–430.
43. Reed W.P., Gard J.L., Stark A.J. et al. // *Chirurg.* 1996. Vol. 67, № 6. P. 621–624.
44. Rich T.A. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. Vol. 32, № 2. P. 547–548.
45. Rodel C., Grabenbauer G.G., Schick C. et al. // *Strahlenther. Onkol.* 2000. Vol. 176, № 4. P. 161–167.
46. Sauer R., Fietkau R., Wittekind C. et al. // *Strahlenther. Onkol.* 2001. Vol. 177, № 4. P. 173–181.
47. Seegenschmiedt M.N. // *Strahlenther. Onkol.* 1998. Vol. 174, Suppl. 3. P. 25–29.
48. Steele R.J., Sebag-Montefiore D. // *Br. J. Surg.* 1999. Vol. 86, № 10. P. 1233–1234.
49. Tsviet K.M. // *Acta Oncol.* 1999. Vol. 38, № 1. P. 5–6.
50. Thirbly R.C. // *Gastroenterology*. 1990. Vol. 99, № 3. P. 895–897.
51. Thomas P.R., Lindblad A.S., Stablein D.M. // *Cancer*. 1986. Vol. 15, № 6. P. 1130–1134.
52. Valentini V., Mantello G., Luzi S. et al. // *N. Radiol. Med. (Torino)*. 1997. Vol. 93, № 4. P. 451–456.
53. Valentini V. // *Tumori*. 1997. Vol. 93, № 4. P. 238–246.
54. Wulf J., Flentje M. // *Zentralbl. Chir.* 2000. Vol. 125, № 1. P. 28–32.

Поступила 7.06.02