

в костях у 2, прогрессирование метастазов в костях и регионарных лимфатических узлах — у 2, прогрессирование рака предстательной железы местно, метастазов в костях, лимфатических узлах и в легких — у 1 больного. Исследование этих больных через 3 мес лечения выявило стабилизацию у 3 больных и частичную регрессию — у 2. У 4 больных выявлено прогрессирование на 10-м месяце лечения декапептил-депо. У 9 больных с прогрессированием заболевания постоянно оставались повышенными показатели кислой простатической и щелочной фосфатаз. У 2 (9,5%) больных в первые 2 нед лечения наступило усиление дизурии вплоть до острой задержки мочи, разрешившейся катетеризацией мочевого пузыря. У 1 больного (4,8%) усилились боли в костях.

Выводы. При нелеченном распространенном раке предстательной железы внутримышечные инъекции декапептил-депо через каждые 28 дней снижают концентрации лютеинизирующего гормона, тестостерона и стойко удерживают их на посткастрационном уровне в течение 10 мес проведенного лечения.

Лечение декапептил-депо в указанном режиме позволило получить частичную регрессию в 9,5%, стабилизацию в 47,6% случаев. Прогрессирование наступило у 42,9% больных. Препараты из группы аналогов LHRH в форме депо должны найти применение для лечения этого крайне тяжелого контингента больных как альтернатива все еще широко используемой орхиэктомии и для определения чувствительности больных к гормональному лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Auclair C. et al. // Biochem., Biophys. Res. Commun. — 1977. — N 76. — P. 855—862.
2. Botto H. et al. // Therapeutique. — 1986. — N 2. — P. 10.
3. Wenderoth U. et al. // Akt. Urol. — 1986. — N 17. — P. 320—323.
4. Labrie F. et al. // Lancet. — 1986. — N 4. — P. 48—49.
5. Mathe O. et al. // Bull. Cancer (Paris). — 1986. — N 73. — P. 31—35.
6. Parmar H. et al. // Lancet. — 1985. — N 30. — P. 1201—1206.
7. Papandopoulos I. et al. // Akt. Urol. — 1986. — N 17. — P. 315—319.

Поступила 16.12.93

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616.352-006.6-08

В. И. Кныш, Г. В. Голдобенко, Ю. М. Тимофеев

ЛЕЧЕНИЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА

НИИ клинической онкологии

Плоскоклеточный рак анального канала — редкая форма аноректальных опухолей [11—13, 15]. По материалам ВОНЦ АМН СССР (1952—1988 г.), плоскоклеточный рак анального канала составляет $4,9 \pm 0,4\%$ от числа всех злокачественных опухолей прямой кишки.

Однако среди злокачественных опухолей анального канала плоскоклеточный рак является самой частой гистологической формой и составляет $47,2 \pm 2,6\%$.

При лечении плоскоклеточного рака анального канала традиционно применяются два метода — хирургический и лучевой. Многие как отечественные, так и зарубежные авторы единственным радикальным методом лечения этого заболевания считают брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки [2, 3, 4, 5, 10], которая позволяет радикально удалять пораженные опухолью ткани и лимфоузлы, что особенно важно при больших местно-распространенных опухолях.

Однако высокая частота рецидивов после чисто хирургического лечения плоскоклеточного рака анального канала, калечащий характер операции заставляют рассматривать альтернативные методы лечения, необходимость применения лучевой и химической терапии. Некоторые авторы считают, что плоскоклеточный рак анального канала по радиочувствительности может быть приравнен к раку кожи, раку шейки матки; методом выбора при его лечении должна быть только лучевая терапия, а чисто хирургический метод лечения необходимо полностью исключить во всех случаях плоскоклеточного рака анального канала [6, 9, 11, 12, 13]. В последние годы меняется стратегия лечения плоскоклеточного рака анального канала. Если раньше единственным радикальным методом лечения большинством авторов считался хирургический — экстирпация прямой кишки, — то сейчас предпочтение отдается менее агрессивным методам: лучевой, химиолучевой терапии и др. [8].

Однако чисто лучевая терапия не всегда дает хорошие отдаленные результаты, особенно при локализации опухоли в зоне зубчатой линии и выше. Возможности лучевой терапии ограничены толерантностью тканей анальной зоны. Так, по данным различных авторов, 5-летняя выживаемость у больных плоскоклеточным раком анального канала, получивших только лучевую терапию, составила 28,5—33% [7, 14].

В Онкологическом центре отдали дань и чисто хирургическому, и чисто лучевому методу лечения плоскоклеточного рака анального канала. К сожалению, больше рандомизированные исследования для сопоставления различных методов лечения плоскоклеточного рака анального канала невозможны из-за редкости этого заболевания. Однако нами были сопоставлены три практически одинаковые группы: а) 42 больных, которым проведено самостоятельное лучевое лечение в СОД от 55 до 100 Гр, разброс лучевых доз объяснялся не только различными методиками лучевого лечения, но и неодинаковой толерантностью здоровых тканей к лучевому воздействию; б) 45 больных, которым произведена только брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки без комбинации с лучевым лечением; в) 45 больных, получивших терморрадиотерапию. Сопоставление указанных трех групп по стадиям заболевания показало, что эти группы были практически идентичны по степени распространенности опухолевого процесса.

Пятилетняя выживаемость после экстирпации прямой кишки была значительно лучше, чем после лучевого лечения ($39,4 \pm 7,7\%$ и $6,9 \pm 4,0\%$ соответственно, $p < 0,01$, разница статистически достоверна), несмотря на то, что хирургическая группа имела худший прогноз. Рецидивы после лучевого лечения наступили у $85,7 \pm 5,4\%$ больных, после экстирпации прямой кишки — у $62,2 \pm 7,2\%$ больных, $X^2 = 6,16$, $p < 0,05$, разница статистически достоверна.

Конечно, за многие годы применялись разные методики лучевой терапии, не все являются приемлемыми в настоящее время, не всем больным удалось подвести к опухоли «радикальные» лучевые дозы до полной резорбции опухоли. Лишь у 14 больных отмечена полная резорбция опухоли, однако из этих больных только двое прожили более пяти лет ($24,2 \pm 12,0\%$ по таблицам дожития).

Таким образом, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки является более радикальным методом лечения плоскоклеточного рака анального канала и дает большие шансы на излечение, чем лучевой метод. Тем не менее, следует указать на недостатки хирургического метода: это калечащий характер лечения (формирование колостомы) и высокая частота местных рецидивов. Очевидно, улучшение результатов лечения плоскоклеточного рака анального канала следует искать на путях комбинации лучевого и хирургического методов, а также применения модификаторов ионизирующего воздействия.

В качестве радиосенсибилизатора опухолевых клеток использовалась локальная СВЧ-гипертермия с достижением температуры в опухоли $42-43^\circ \text{C}$. С 1983 г. в отделении проктологии ВОНЦ АМН СССР используется следующий протокол комбинированного лечения плоскоклеточного рака анального канала.

Методика облучения. Облучение проводилось на дистанционном гамма-аппарате типа «Рокус» с 2 или 4 статистических полей (при локализации опухоли в анальной переходной зоне) и со стороны заднего прохода и промежности (при локализации опухоли в области анального кольца). У части больных использовалась ротационная гамма-терапия при угле вращения 240° в положении больного лежа на животе, с парафиновым болюсом, выравнивающим дозу в области межягодичной складки. Паховые лимфоузлы облучались по стандартной методике.

Внутриполосную СВЧ-гипертермию проводили через 3 ч после облучения. Применяли аппараты «Плот», «Ялик», «Яхта-3». Длительность сеансов гипертермии — 60 мин.

В зависимости от стадии процесса были сформированы 3 клинические группы с различной тактикой лечения больных, различными задачами и вкладом лучевого и хирургического лечения.

Группа № 1. Стадии T1—2N0M0, I—IIa стадии, начальный или малый рак. Больным проводилось лучевое лечение по расщепленному курсу с использованием радиомодификаторов на первом этапе лечения. РОД — 4 Гр, СОД — 32 Гр, ритм облучения — 2 раза в неделю. Через 3 ч после облучения в течение 60 мин проводился сеанс внутриполостной СВЧ-гипертермии.

После завершения первого этапа делали 2-недельный перерыв с последующей клинико-морфологической оценкой эффективности лучевого воздействия, т. е. больному производилась биопсия резидуальной опухоли. В случае обнаружения жизнеспособных клеток в биоптате больному производилась экстирпация прямой кишки, в случае их отсутствия — продолжалась лучевая терапия: РОД 2 Гр, до СОД 60 Гр, ритм облучения — ежедневный (14 фракций) без использования радиомодификаторов. На втором этапе проводится облучение паховых лимфоузлов с профилактической целью, РОД 2 Гр, ритм облучения — ежедневный, СОД 40 Гр.

Группа № 2. Стадии T3N0M0, T1—3N1—2M0, IIb, IIIa, IIIb стадии, первично операбельный рак анального канала.

Оптимальным методом является интенсивно-концентрированное предоперационное облучение, РОД 5 Гр, ритм облучения ежедневный, СОД 25 Гр, облучение сочетается с локальной СВЧ-гипертермией. Операция производится через сутки после окончания облучения. При наличии метастазов в паховых лимфоузлах экстирпация прямой кишки дополняется паховой лимфаденэктомией. Облучение паховых зон производится после заживления послеоперационных ран (РОД 2 Гр до СОД 30 Гр).

Группа № 3. Стадии T4N0M0, T1—4N3M0, IVa стадия, ппервично неоперабельный, местно-распространенный рак.

На первом этапе проводится крупнофракционное облучение с использованием локальной СВЧ-гипертермии. РОД 4 Гр, ритм облучения — 2 раза в неделю, СОД 32 Гр. Облучение обеих паховых зон проводится независимо от наличия или отсутствия метастазов, РОД 2 Гр, СОД — 40 Гр, ритм облучения — ежедневный.

После 2—3-недельного перерыва производится оценка эффективности лучевого воздействия. В случае регрессии опухоли до операбельных размеров делают экстирпацию прямой кишки, паховая лимфаденэктомия производится только при наличии метастатического поражения паховых лимфоузлов. При сохраняющейся неоперабельности опухоли лучевое лечение продолжается по радикальной программе, мелкими фракциями, РОД 2 Гр, СОД — 70 Гр за два этапа.

Терморadiотерапия применена у 45 больных плоскоклеточным раком анального канала. Распределение больных, согласно протоколу, было следующим: первая группа — 19 ($42,2 \pm 7,4\%$), вторая группа — 8 ($17,8 \pm 5,7\%$), третья группа — 18 ($40,0 \pm 7,3\%$). Причем в первую группу были включены больные не только с IIa стадией (2), но и с IIIa стадий (13), IIIb стадией (2) и с рецидивами опухолей (2). Таким образом, у некоторых больных были завышены показания к лучевому методу из-за сблзна сфинктерсохраняющего лечения.

Непосредственный эффект от проведенной терморadiотерапии был следующим: полная резорбция опухоли (100%) — 17 ($37,8 \pm 7,2\%$), частичный эффект (более 50%) — 19 ($42,2 \pm 7,4\%$), без эффекта — 1 ($2,2 \pm 2,2\%$), эффект не оценен (вторая группа) — 8 больных ($17,8 \pm 5,7\%$). После проведенного курса терморadiотерапии во время операции не отмечалось каких-либо технических сложнос-

тей, связанных с проведенным облучением (постлучевой фиброз, повышенная кровоточивость).

У 7 больных с локализацией опухоли в перианальной области наступила полная резорбция опухоли, рецидивов и метастазов не выявлено на момент последнего осмотра.

Из 38 больных с локализацией опухоли в хирургическом анальном канале рецидивы после терморадии наступили у 6 больных ($15,8 \pm 5,8\%$), т. е. в 5,4 раза меньше чем после чисто лучевого лечения ($X^2 = 131,8$, $p < 0,01$, разница статистически достоверна), и в 3,9 раза меньше чем после экстирпации прямой кишки ($X^2 = 18,37$, $p < 0,01$, разница статистически достоверна). Отделенные метастазы после терморадии выявлены у $15,8 \pm 5,9\%$, после чисто лучевого лечения — у $9,5 \pm 4,5\%$ больных ($X^2 = 0,5$, $p > 0,05$, разница статистически недостоверна), после экстирпации прямой кишки — у $4,4 \pm 3,1\%$ ($X^2 = 2,4$; $p > 0,05$, разница статистически недостоверна). Таким образом, применение терморадии не увеличивает количество отдаленных метастазов.

Пятилетняя выживаемость при применении терморадии как компонента самостоятельного или предоперационного облучения значительно выше чем при чисто лучевом лечении и при экстирпации прямой кишки (разница статистически достоверна). Кроме того, применение терморадии позволило у 11 из 45 больных ($24,4 \pm 6,4\%$) использовать сфинктерсохраняющее лечение без экстирпации прямой кишки и наложения колостомы.

Таким образом, применение терморадии при плоскоклеточном раке анального канала позволяет значительно уменьшить частоту рецидивов по сравнению с чисто лучевым методом и экстирпацией прямой кишки, улучшить отдаленные результаты лечения, а у части больных провести сфинктерсохраняющее лечение.

Выводы. 1. Наиболее эффективным и перспективным методом лечения плоскоклеточного рака анального канала в настоящее время является терморадитерапия.

2. Применение терморадитерапии при лечении плоскоклеточного рака анального канала позволяет значительно уменьшить количество рецидивов по сравнению с чисто лучевым методом и экстирпацией прямой кишки, существенно улучшить отдаленные результаты лечения.

3. Применение терморадитерапии позволяет у части больных использовать сфинктерсохраняющее лечение без формирования колостомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Двойрин В. В., Клименков А. А. Методика контролируемых клинических испытаний. — М.: Медицина, 1985. — 143 с.
2. Мельников Р. А., Голяцкий Л. Г., Ковалев В. К. // *Вопр. онкол.* — 1984. — Т. 30, № 8. — С. 76—83.
3. Стирнс М. В. Колоректальные новообразования / Пер. с англ. — М.: Медицина, 1983. — 256 с.
4. Федоров В. Д. Рак прямой кишки. — М.: Медицина, 1987. — 320 с.
5. Холдин С. А. Новообразования прямой и сигмовидной кишки. — М.: Медицина, 1977. — 504 с.
6. Хрущев М. М., Суманская Е. П., Райфель Б. А. // *Мед. радиол.* — 1977. — № 8. С. 19—25.
7. Martin R. G., Miller L. S., Thorpe R. G. // *Cancer of the gastrointestinal tract.* — Chicago, 1967. — 300 p.
8. Northover J. M. A. // *Brit. J. Radiol.* — 1988. — Vol. 61, N 728. — P. 755.
9. Papillon J., Mayer M., Montbarbon J. et al. // *Cancer.* — 1983. — Vol. 51, N 5. — P. 1830—1837.
10. Quan S. H. Q. // *N. Y. State J. Med.* — 1977. — Vol. 77, N 13. — P. 2056—2057.
11. Salmon R. G., Fenton J., Asselain B. et al. // *Amer. J. Surg.* — 1984. — Vol. 147, N 1. — P. 43—48.
12. Salmon R. G., Zafrani B., Labib A. et al. // *Bull. Cancer.* — 1985. — Vol. 75, N 4. — P. 306.
13. Salmon R. G., Zafrani B., Labib A. et al. // *Gastroenterol clin. et biol.* — 1985. — Vol. 9, N 12. — P. 911—917.
14. Sanyal B., Paunt G. C., Sahni K. et al. // *Ind. J. Cancer.* — 1980. — Vol. 1, N 17. — P. 55—58.
15. Wanebo H. J., Futrell W., Constable W. // *Cancer.* — 1981. — Vol. 47. — P. 2817—2826.

Поступила 21.04.92



Нефтяной концерн
ЛУКОЙЛ