

## МЕТОД КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

*Александр Александрович Захарченко, Людмила Викторовна Кочетова*

*Кафедра общей хирургии (зав. — проф. Ю.С. Винник) Красноярского государственного медицинского университета*

### Реферат

Предлагаемый метод комбинированного лечения рака прямой кишки с использованием интенсивной предоперационной лучевой терапии “пороговыми” дозами в сочетании с эндovasкулярной локальной радиомодификацией позволяет выполнить операцию в ранние сроки, увеличивает эффективность лучевого воздействия, снижает риск имплантационного метастазирования, не увеличивает частоту развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, повышает безрецидивную пятилетнюю выживаемость на 15,8%.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение.

До сих пор основным методом лечения рака прямой кишки (РПК) остается хирургический, однако с точки зрения онкологического радикализма его возможности использованы практически полностью [6, 8]. Повышение эффективности лечения возможно только при комбинированном подходе. Дальнейший прогресс в этом направлении следует связывать с мерами, обеспечивающими максимальное подавление агрессии опухоли до начала оперативного лечения, что должно предотвратить диссеминацию и местное рецидивирование [1, 2, 6].

Эффективность предоперационного облучения возрастает с увеличением разовых доз и уменьшением количества фракций [5]. Таким требованиям соответствует однократное интенсивное лучевое воздействие на ткань опухоли разовыми дозами от 5 до 10 Гй, при которых наблюдаются наиболее выраженная депопуляция (90–99,5%) и последующая элиминация опухолевых клеток, а 50% здоровых тканей сохраняют свою репаративную способность [4, 6, 7, 9, 10].

Усиление эффекта ионизирующих излучений даже без увеличения дозы можно получить применяя радиосенсибилизаторы — локальную гипертермию, гипергликемию, электронно-акцепторные соединения (ЭАС) — метронидазол [6, 12, 13].

В литературе мы не встретили сообщений о сочетанном применении локальной эндovasкулярной радиомодификации с однократным интенсивным предоперационным облучением при лечении РПК. Между тем рентгеноэндovasкулярное вмешательство позволяет селективно подвести к тканям опухоли радиосенсибилизатор, создать депо, повысить лучевую абластику, усилить лучевые биологические реакции в опухоли, снизить риск диссеминации раковых клеток. Благодаря локальной окклюзии кровотока (гипоксии в момент интенсивного облучения) снижается риск развития реакций в ответ на облучение и осложнений со стороны здоровых окружающих тканей.

Цель исследования: определить эффективность предоперационного однократного интенсивного облучения очаговыми дозами 10 и 13 Гй на фоне локальной эндovasкулярной радиомодификации при комбинированном лечении больных раком прямой кишки.

В центре колопроктологии Дорожной клинической больницы на ст. Красноярск РЖД с мая 2002 по декабрь 2006 г. на лечении находились 135 человек в возрасте от 40 до 72 лет с РПК II (Т3-4N0M0) и III (Т3-4N1-3M0) стадий (UICC, 2002). Контрольную группу (1) составили 72 пациента (хирургическое лечение). В основную группу (2) вошли 33 пациента, которым на предоперационном этапе проводилась локальная эндovasкулярная радиомодификация (ЛЭР) в сочетании с интенсивной предоперационной лучевой терапией (ИПЛТ) в РОД 10 Гй, 3-ю группу составили 30 больных, которым осуществлялись ЛЭР и ИПЛТ в РОД 13 Гй.

Диагноз рака был подтвержден клинико-инструментальными методами обследования и верифицирован морфологичес-

ки. Все опухоли были аденокарциномами различной степени дифференцировки. В группах комбинированного лечения в верхнеампулярном отделе опухоль локализовалась у 10 пациентов, в среднеампулярном — у 31, в нижнеампулярном — у 22, в группе хирургического лечения — соответственно у 13, 35 и 24.

Выбор дозы облучения зависел от степени дифференцировки опухоли прямой кишки (при умеренной дифференцировке — 13 Гй, при низкой дифференцировке — 10 Гй). Из протокола комбинированного лечения исключались больные с выраженной сердечно-сосудистой патологией, обострением язвенной болезни желудка и ДПК, тяжелой анемией смешанного генеза, а также при отказе пациента от лучевой терапии. Они составили группу хирургического лечения.

До проведения ИПЛТ в РОД 10 или 13 Гй всем больным (63) в группе комбинированного лечения выполняли эндоваскулярную радиосенсибилизацию опухоли прямой кишки метронидазолом. При раке верхне- или среднеампулярного отдела в 41 (65,1%) случае радиосенсибилизатор (100 мл 5%-го раствора метронидазола) вводили в верхнюю ректальную артерию струйно медленно (в течение 10 мин) при помощи инфузомата (В. Braun). При раке нижнеампулярного отдела у 22 (34,9%) пациентов процедуру дополняли введением 50 мл 5%-го раствора метронидазола в одну из внутренних подвздошных артерий в зависимости от превалирования онкопроцесса по той или иной полуокружности ПК. На заключительном этапе перфузии метронидазола производили окклюзию локального кровотока металлическими спиралями Гиантурко. Во всех случаях использовали доступ по Сельдингеру. Контроль за эндоваскулярной манипуляцией осуществляли при помощи ангиографического комплекса "PHILIPS BV-212".

Через 1-1,5 часа проводили однократную ИПЛТ в РОД 10 Гй или 13 Гй на линейном ускорителе СЛ-75 в Красноярском краевом онкологическом центре (патент № 2269341 RU). Оперировали больных на следующий день не позднее 24 часов после облучения. Объемы оперативных вмешательств в сравниваемых группах были одинаковыми:

- внутрибрюшная резекция прямой кишки, колоректальный анастомоз (13 в группе хирургического лечения и 10 в группе комбинированного лечения);
- брюшно-анальная резекция прямой кишки, низведение левых отделов ободочной кишки, колоанальный анастомоз (соответственно 32 и 31);
- интерсфинктерная брюшно-анальная резекция прямой кишки, низведение левых отделов ободочной кишки, колопластический резервуар, колоанальный анастомоз (4 и 3);
- брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, низведение левых отделов ободочной кишки, колопластический резервуар, гладкомышечный жом, промежностная колостома (20 и 19);
- брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, абдоминальная колостома (3 и 0).

Обязательным условием оперативного вмешательства в сравниваемых группах как при хирургическом, так и при комбинированном лечении было выполнение расширенной лимфодиссекции (мезоректумэктомия, удаление тазово-подвздошных и парааортальных лимфоузлов).

В качестве радиосенсибилизатора использован метронидазол — производное нитроимидазола — ЭАС, который ведет себя подобно кислороду и сенсибилизирует гипоксические клетки опухоли к действию ионизирующего излучения [12]. В отличие от кислорода, метронидазол проникает в более глубокие аноксичные зоны опухоли, особенно при эндоваскулярной перфузии непосредственно в ткань опухоли через верхнюю ректальную и внутренние подвздошные артерии. Кроме того, он обладает избирательной токсичностью по отношению к гипоксическим клеткам даже при отсутствии излучения [13]. Оба эффекта наиболее выражены в условиях жесткой кислородной недостаточности, а последний — при длительном контакте препарата с гипоксическими клетками [10]. Увеличить время контакта метронидазола с тканями опухоли и вызвать жесткую кислородную недостаточность позволяет локальная окклюзия кровотока. Уменьшение кровотока, гипоксия и увеличение концентрации лактата в тканях опухоли приводят к их закислению (снижение рН), что способствуют

Таблица 1

Частота и характер гнойно-воспалительных осложнений

Операционная зона	Вид осложнения	Группа хирургического лечения (n = 72)			Группы комбинированного лечения (n = 63)					
					ЛРМ + ИПЛТ в РОД 10 Гй			ЛРМ + ИПЛТ в РОД 13 Гй		
		кол-во операц.	кол-во осложн.	%	кол-во операц.	кол-во осложн.	%	кол-во операц.	кол-во осложн.	%
Срединная лапаротомная рана	Нагноение	72	2	2,7	33	1	3	30	—	0
	Эвентерация	72	1	1,4	33	—	0	30	—	0
Параколомост. клетчатка	Нагноение	7	—	0	3	—	0	2	—	0
Рана промежности	Нагноение	24	1	4,2	12	1	8,3	10	1	10
Полость таза	Нагноение	72	1	1,4	33	1	3	30	1	3,3
Брюшная полость	Послеоперац. неперфоратив. перитонит	72	—	0	33	—	0	30	—	0
Анастомоз	Несостоятельн. + перитонит	65	2	3,1	30	—	0	28	—	0
Итого		72	7	9,7	33	3	9,1	30	2	6,7

повышению эффективности ЭАС при облучении. Возникающая при этом гипоксия окружающих прямую кишку нормальных тканей является одновременно элементом радиопротекции. Селективное введение метронидазола в опухоль и окружающие ткани до операции обеспечивает профилактический эффект, способствует снижению риска послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при использовании “пороговых” разовых доз облучения.

Мы исходили из установленного факта, что реакция опухоли на облучение зависит от величины дозы и ее распределения во времени [6, 9], а по биологическому эффекту однократное предоперационное облучение в дозе 10 Гй эквивалентно 25 Гй, подведенным за 5 фракций, 40–45 Гй — за 22 фракции. Известно, что очаговая доза 40–45 Гй приводит к гибели 90–95% субклинических очагов роста [11]. Использование “пороговых” разовых доз 10 или 13 Гй с локальной эндovasкулярной радиосенсибилизацией опухоли и локальной радиопротекцией прилегающих тканей позволило увеличить туморицидный эффект интенсивной предоперационной лучевой терапии не в ущерб РТИ.

В процессе и после проведения предоперационного комплекса лечения (радиомодификации и лучевой терапии) общие лучевые реакции I ст. (гипертермия, тошнота, рвота) отмечались в 12,8% случаев. Лучевых осложнений не было.

Интраоперационно явлений ише-

мии дистальных отделов сигмы, ректосигмоидного отдела, прямой кишки не возникло ни в одном случае. Кровоточивость тканей в области зоны облучения была обычной. Каких-либо трудностей и осложнений, связанных с предшествующим облучением, во время операции не наблюдалось. Более того, имело место снижение объема кровопотери по ходу операции на 200±50 мл. Туморицидные изменения в ткани опухоли зависели от степени ее дифференцировки и дозы облучения, они были более выражены при низкодифференцированных аденокарциномах и соответствовали III степени лучевого лечебного патоморфоза (в 76,2% случаев). Тазовая и внутрибрюшная микроскопическая диссеминация свободных раковых комплексов уменьшилась почти в 3 раза, большинство клеток было с явлениями некробиоза.

Для профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в до- и интраоперационном периодах использовали разработанный в клинике комплекс мероприятий, направленных на уменьшение эндогенного инфицирования всех операционных зон микрофлорой толстой кишки.

Послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения в обследованных группах развились у 5 (7,9 %) больных: после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки — у 2, брюшно-анальной резекции — у 2, внутрибрюшной резекции — у 1 и не превысили аналогичных

Безрецидивная 5-летняя выживаемость при хирургическом и сочетанном с РЭВ комбинированном лечении II-III стадий РПК

Группы (II - III стадии)	n	1 год		2 года		3 года		5 лет	
		n	% (M ± m)	n	% (M ± m)	n	% (M ± m)	n	% (M ± m)
Хирургическое лечение	72	64	88,9 ± 0,9	60	83,3 ± 2,3	52	72,2 ± 4,9	48	66,7 ± 3,7
Комбинированное лечение: ЛРМ + ИПЛТ в РОД 10 и 13 Гй	63	62	98,4 ± 0,6	59	93,7 ± 1,8	56	88,9 ± 3,5	52	82,5 ± 1,8*

\* Log-Rank Test  $p=0,004$  ( $p<0,05$ ).

показателей (9,7%) в контрольной группе (табл. 1). Осложнения были купированы консервативными мероприятиями. В послеоперационном периоде летальный исход в группе хирургического лечения — 1/72 (1,4%). При комбинированном лечении летальных исходов не было.

Частота рецидивов рака прямой кишки в группе комбинированного лечения была в 3,3 раза меньше, чем в группе хирургического лечения: 6,2% и 20,3% соответственно ( $p<0,05$ ). При этом пик частоты (15,2%) развития рецидивов после хирургического лечения пришелся на первые 2 года послеоперационного периода. В группе комбинированного лечения пик частоты (5,0%) рецидивирования процесса зарегистрирован также во 2-й год наблюдения, но показатель его был в 3 раза ниже. Статистически значимое уменьшение частоты рецидивов рака у больных, получивших комбинированный метод лечения, отмечалось при всех оцениваемых стадиях процесса.

Сравнительный анализ отдаленных результатов показал, что 5-летняя безрецидивная выживаемость после хирургического лечения составила 66,7%, после комбинированного лечения — 82,5% (Log-Rank Test  $p=0,004$ ;  $p<0,05$ ). Сроки безрецидивной выживаемости при комбинированном лечении увеличились на 15,8% (табл. 2).

Таким образом, разработанный метод комбинированного лечения больных раком прямой кишки с использованием однократной неoadъювантной интенсивной лучевой терапии в РОД 10 или 13 Гй в сочетании с локальной эндоваскулярной радиомодификацией значительно увеличивает эффективность лучевого лечебного воздействия, снижает риск лимфогенного и имплантационного метастазирования, существенно повышая

радикализм оперативных вмешательств, позволяет расширить показания к выполнению сфинктеросохраняющих операций и проводить первичную хирургическую реабилитацию пациентов, особенно при локализации опухоли в нижне- и среднеампулярном отделах прямой кишки. Метод перспективен в плане дальнейшего широкого его использования в онкопроктологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г., Симакина Е.П., Райнова Л. В. и др. О количественных критериях оценки радиочувствительности аденогенного рака прямой кишки / Тез. докл. Всесоюзного съезда рентгенологов и радиологов. — Обнинск, 1984. — С. 522-523.
2. Барсуков Ю.А., Кныш В.И., Ткачев С.И. и др. Идеология и результаты неoadъювантной лучевой и термолучевой терапии при комбинированном лечении рака прямой кишки/Материалы 7-й Российской онколог. конф. — М., 2003. — Российский онколог. WWW-сервер. — 9 с.
3. Жолкивер К.И. Радиобиологическая оценка эффективности лучевой терапии опухолей // Мед. радиол. — 1983. — Т.28, № 7. — С. 33-35.
4. Загребин В.М. Количественная морфология рака прямой кишки при лучевом и комбинированном лечении: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Обнинск, 1974. — 148 с.
5. Зыбина М.А. Комбинированное лечение с интенсивным предоперационным облучением и расширенные оперативные вмешательства при раке прямой кишки // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1976. — 38 с.
6. Кныш В.И. Рак ободочной и прямой кишки. — М.: Медицина, 1997. — 304 с.
7. Тюбиана М., Дютрекс Ж. и др. Физические основы лучевой терапии и радиобиологии. — М.: Медицина, 1969. — 615 с.
8. Харченко В.П., Паньшин Г.А., Изваева О.В. и др. Результаты комбинированного лечения больных раком прямой кишки с однократным предоперационным облучением дозой 7,5 Гр // Вопр. онкол. 1999. — Т.45. — № 1 — С. 35-37.
9. Холин В.В. Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей. — Л.: Медицина, 1979. — С. 224.

10. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г. и др. Клиническая радиобиология. — М.: Медицина, 1992. — 318 с.

11. Fletcher G.H. Text book of radiotherapy. — 3-rd. Ed. Philadelphia. — 1980. — 276 p.

12. Jahdle E., Rajewsky M.F. Tumor-selective modification of cellular microenvironment in vivo: effect of glucose infusion on the pH in normal and malignant rat tissues //Cancer res. — 1982. — Vol. 42. — P. 1505–1512.

13. Urano M., Montoya V., Booth A. Effect of hyperglycemia on the thermal response of murine normal and tumor tissues// Cancer res. — 1983. — Vol. 43. — P. 453–455.

Поступила 14.01.09.

METHOD OF COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH RECTAL CANCER

A.A. Zakharchenko, L.V. Kochetova

Summary

The proposed method of combined treatment of rectal cancer by using intensive preoperative radiotherapy in threshold doses in combination with endovascular local radiomodification makes it possible to perform the operation in the early period, increases the effectiveness of radiation exposure, reduces the risk of implantation metastasis, does not increase the incidence of postoperative pyo-inflammatory complications, and increases recurrence-free five-year survival rate by 15.8%.

Keywords: cancer of the rectum; combined treatment.

УДК 616.345+616.351]-006.6-033.2\*616.36-089.8-059:615.28+615.849

**ВАРИАНТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ**

*Александр Александрович Захарченко, Людмила Викторовна Кочетова*

*Кафедра общей хирургии (зав. — проф. Ю.С. Винник) Красноярского государственного медицинского университета*

Реферат

Предварительная оценка отделенных результатов свидетельствует о тенденции к улучшению показателей выживаемости после различных вариантов комбинированного лечения больных с метастазами колоректального рака в печень, особенно с сочетанным использованием рентгеноэндоваскулярных и радиочастотных вмешательств.

Ключевые слова: метастазы колоректального рака в печень, комбинированное лечение.

Известно, что продолжительность жизни пациентов с колоректальным раком (КРР) и метастазами в печень при отсутствии лечения не превышает 6–12 месяцев. Лишь небольшая группа больных (до 20% от общего числа заболевших) может рассчитывать на потенциально радикальное лечение, включающее как удаление первичной опухоли толстой кишки, так и резекцию тканей печени [4, 6]. Резекция печени у операбельных больных позволяет добиться 5-летней выживаемости, равной 21–37%, но при этом частота осложнений составляет 19–43%, а послеоперационная летальность — 4–7%. Радиочастотная (РЧ) абляция метастазов в печень позволяет добиться в 40% случаев пятилетней выживаемости [7, 9, 10]. При этом больные, перенесшие РЧ абляцию, имеют гораздо меньше хирургических осложнений и лучшее ка-

чество жизни в этот период. Внедрение в хирургическую практику до- или послеоперационной эндоваскулярной химиотерапии позволяет повысить резектабельность и предупредить рецидивирование метастазов как в самой печени, так и в других органах. Трехлетняя выживаемость при эндоваскулярной химиоэмболизации (ХЭМ) метастазов через печеночные артерии достигает 37,7%. В последнее десятилетие ведутся активные разработки локальной деструкции метастазов: склеротерапия (СкТ) этанолом, крио-, микроволновая и лазерная деструкция, фокусированный ультразвук и радиочастотные вмешательства — РЧ абляция и РЧ резекция [3, 5, 7, 8, 11, 21]. Однако, по нашему мнению, наиболее перспективным направлением в лечении больных с метастазами КРР в печень является комплексный подход, включающий сочетанное последовательное применение неoadъювантной эндоваскулярной локальной химиоэмболизации метастазов через печеночные артерии, РЧ абляций и РЧ резекций печени, современной системной адъювантной химиотерапии.

Целью исследования было определение эффективности различных способов лечения больных с метастазами КРР в печень.