

А.А. Захарченко, А.Э. Штоппель, Е.В. Галкин

**ОДНОКРАТНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ  
РЕКТАЛЬНОГО РАКА: ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УСИЛЕНИЯ  
ТУМОРИЦИДНОГО ЭФФЕКТА***НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск ОАО «РЖД»» (Красноярск)*

Анализ результатов хирургического лечения рака прямой кишки показывает, что неудачи его обусловлены, в основном, развитием рецидивов и метастазов опухоли в ближайшие три года после радикальной операции. В основе их развития лежат процессы, во-первых, связанные с биологическими закономерностями эволюции самой злокачественной опухоли и, во-вторых, с особенностями хирургического вмешательства. Не касаясь первой проблемы, отметим, что вторая преимущественно обусловлена: микроинfiltrацией злокачественными клетками пограничных тканей, диссеминацией опухолевых комплексов по операционной ране, кровеносным и лимфотическим сосудам.

На современном этапе уже не вызывает сомнения, что дальнейшее техническое усовершенствование и расширение объема радикальной операции не в состоянии вызвать значительного улучшения результатов лечения и компенсировать добавочный риск увеличения послеоперационных осложнений и летальности. В связи с этим, в онкологии до сих пор проводятся исследования с направленностью на предупреждение указанных неблагоприятных процессов. Большое внимание уделяется разработке комплексных и комбинированных методов лечения больных ректальным раком с использованием ионизирующих излучений и радиомодификаторов.

Проблемы увеличения эффективности лучевого воздействия на опухоль в предоперационном периоде, прежде всего, связаны с вопросами использования радиомодификаторов. Именно они способны изменять радиочувствительность опухолевых и нормальных тканей — повышать радиотерапевтический интервал. Повышение эффекта ионизирующих излучений даже без увеличения дозы можно получить, применяя радиосенсибилизаторы (локальную гипертермию, гипергликемию, электронно-акцепторные соединения). Вместе с тем, увеличение разовой очаговой дозы во время предоперационного облучения предполагает использование радиопротекторов, защищающих нормальные ткани и органы (кратковременная гипоксия, создаваемая вдыханием газовой смеси, содержащей 8–10 % кислорода).

В связи с этим нами был разработан и внедрен (2002 г.) в клиническую практику комплексный метод воздействия на аденокарциномы прямой кишки. Патент № 2269341 RU (10.02.2006 г.).

В качестве радиосенсибилизатора использован метрогил (производное нитроимидазола — электронно-акцепторное соединение — ЭАС), который ведет себя подобно кислороду и сенсибилизирует гипоксические клетки к действию ионизирующего излучения (Jahdle E., Rajewsky M.R., 1982). Метрогил, в отличие от кислорода, проникает в более глубокие аноксичные зоны опухоли, особенно при селективной его перфузии (непосредственно в ткань опухоли) эндовазкулярным путем (через верхнюю ректальную и внутренние подвздошные артерии). Кроме того, обладает избирательной токсичностью по отношению к гипоксическим клеткам даже при отсутствии излучения (Urano M. et al., 1983). Оба эти эффекта наиболее выражены в условиях жесткой кислородной недостаточности, а последний, при длительном контакте препарата с гипоксическими клетками (Ярмоненко С.П. и др., 1980, 1981, 1982). Увеличить время контакта метрогила с тканями опухоли (создать его «депо») и вызвать в них жесткую кислородную недостаточность позволяет локальная редуция кровотока (эндовазкулярный блок артериального притока). Уменьшение локального кровотока, гипоксия, увеличение концентрации лактата в тканях опухоли и в итоге их закисление (снижение pH) способствуют повышению эффективности ЭАС при облучении. При этом параллельно возникающая гипоксия в окружающих нормальных тканях прямой кишки является одновременно элементом радиопротекции для них при интенсивном лучевом воздействии. Вместе с тем, селективное введение метрогила в опухоль и окружающие ее ткани до операции предполагает и его профилактический эффект в плане снижения риска развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при применении высоких разовых доз облучения.

Реализация положительного эффекта предоперационной лучевой терапии определяется прежде всего величиной дозы облучения. Рядом радиобиологических исследований было показано, что однократное облучение первичной опухоли в дозе 5–10 Гр вызывает гибель большей части ее клеток, прежде всего тех, которые обладают наибольшим потенциалом образования рецидивов и метастазов (Паньшин Г.А., Редди Т.Г., Харченко В.П. и соавт., 1991; 1994; 2002). Используя экспериментальные данные о зависимости реакции опухоли на облучение от величины дозы и ее распределения во вре-

мени (Холин В.В., 1979; Кныш В.И., 1997), мы установили, что по биологическому эффекту однократное предоперационное облучение в дозах 10 и 13 Гр (на фоне эндovasкулярной селективной радиосенсибилизации опухоли метрогилом и редукции ее локального кровотока) эквивалентно 25 и 30 Гр подведенным за 5 фракций, 40 и 45 Гр — за 22 фракции. А именно очаговая доза 40–45 Гр приводит к гибели 90–95 % субклинических очагов роста (Fletcher G.H., 1970).

Таким образом, разработанный метод комбинированного лечения ректального рака с сочетанным использованием эндovasкулярной селективной радиомодификации и интенсивной однократ-

ной предоперационной лучевой терапии в дозах 10 и 13 Гр обладает достаточно выраженным туморицидным эффектом (III ст. — 76,2 %), не несет опасности увеличения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, перспективен в плане дальнейшего изучения непосредственных и отдаленных результатов. К настоящему времени пролечено 63 больных. Сроки наблюдения составляют от 3 до 36 месяцев. Общие лучевые реакции (гипертермия, тошнота, рвота) отмечены в 12,8 % случаев. Осложнений лучевой терапии не было. Послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения зарегистрированы у 5 (7,9 %) больных. Исследование продолжается.