

предполагаемой криодеструкции опухоли еще в предоперационном периоде. Прогноз может быть составлен на основании определения поперечных размеров опухоли (т. е. глубины) по данным компьютерной томографии. В результате экспериментальных исследований было установлено, что контактный прием криовоздействия имеет свои пределы возможностей в отношении параметра глубины зоны замораживания. Для инструмента диаметром 35 мм этот предел при 20-минутной экспозиции составляет 33 мм, а для инструмента диаметром 20 мм при той же экспозиции — 29 мм. Отсюда ясно, что при поперечных размерах опухоли более 30—35 мм криодеструкция опухоли контактным способом становится малоэффективной и нецелесообразной. В таких случаях следует использовать другие способы криовоздействия, например, пенетрационный либо с применением инструментов более сложной конфигурации. Данные подходы, хотя и не подтверждены практикой, являются перспективными и составляют предмет и задачи дальнейших исследований абдоминальной клиники ВОНЦ АМН СССР на пути повышения эффективности криогенного метода лечения рака поджелудочной железы.

С целью облегчения задачи хирурга по планированию криооперации и оптимизации методики криодеструкции сотрудниками клиники ВОНЦ АМН СССР совместно со специалистами ВНИИМТ Минздрава СССР был разработан метод планирования криооперации средствами компьютерной техники. Разработка метода осуществлена на основе синтеза алгоритма выбора лечебного решения и математических моделей процесса криовоздействия, реализованных в рамках метода пошагового регрессивного анализа. Результатом совместного труда явилась программа для персональной ЭВМ на языке «Бейсик» «Выбор оптимальных параметров режима криодеструкции опухолей поджелудочной железы и прогнозирование геометрических параметров некроза». Использование ЭВМ упрощает выбор режима криодеструкции, превращая его в форму диалога с компьютером, а также исключает ошибку в определении режима, что способствует повышению адекватности и безопасности выполняемой криодеструкции опухоли.

Клинические испытания разработанной и научно обоснованной методики криодеструкции были проведены у 13 больных неоперабельным раком поджелудочной железы, у 4 из них криодеструкция опухоли выполнена в сочетании с билиодigestивными операциями. Ни в одном случае осложнений не отмечено, все больные удовлетворительно перенесли операцию и были выписаны на симптоматическое лечение. Непосредственный эффект, оцененный степенью уменьшения болевого синдрома, отмечен у 9 больных, у 3 больных боли исчезли полностью, у 6 значительно уменьшились. Длительность анальгетического действия прослежена до выписки больных из клиники. Отдаленные результаты не изучены ввиду малых сроков наблюдения. Оценивая непосредственный эффект лечения, можно констатировать, что метод безопасен и обладает достаточно выраженным анальгетическим действием, что зависит от адекватности выполненной криодеструкции. С учетом дальнейшего совершенствования криомедицин-

ской техники криохирургический метод лечения неоперабельного рака поджелудочной железы может стать альтернативным паллиативным видом лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альперович Б. И., Парамонова Л. М., Мерзликин Н. В. Криохирurgia печени и поджелудочной железы. — Томск, 1985.
2. Божанков Ю. Г. // Клин. хир. — 1986. — № 5. — С. 32—36.
3. Пачес А. И., Шенталь В. В., Птуха Т. П. и др. Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи. — М., 1978.
4. Трушкевич Л. И., Птуха Т. П., Рикберг А. Б. // Онкология. — 1973. — Вып. 4. — С. 149—151.
5. Шалимов С. А., Муськин Ю. Н., Земсков В. С. и др. // Специальные методы исследования, диагностики и лечения злокачественных опухолей. — Днепропетровск, 1979. — С. 314—315.

Поступила 21.05.90

THE TECHNIQUE OF CRYODESTRUCTION OF PANCREATIC TUMORS

A. B. Itin, I. A. Li, T. P. Ptukha, S. A. Lunyakov, T. Kholikov, A. K. Bachiashvili

Pancreas cryodestruction parameters were worked out in experimental study on 40 dogs. This enabled us to choose cryo-instrument, necessary destruction regimen and to make prognosis of geometric parameters of the frozen zones.

The technique of pancreas cryodestruction is presented. The parameters of cryotherapy including the applicator diameter, its temperature, effect exposure permit us to perform directed tumor cryodestruction. Safe distance from the edge of the instrument to the nearest point of a hollow organ was found for the first time. The method of cryosurgery planning was worked out employing computer technics.

Clinical trials of this method were conducted in 13 patients with inoperable pancreatic cancer.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.351-006.6-085.849

В. И. Кыш, Г. В. Голдобенко, Ф. П. Ким, А. И. Кожушков, Ю. А. Барсуков, С. И. Ткачев, Е. Л. Ожиганов

ТЕРМОРАДИОТЕРАПИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО И РЕЦИДИВНОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

НИИ клинической онкологии

В последние годы в структуре онкологической заболеваемости отмечается тенденция к увеличению частоты рака прямой кишки, а по запущенности среди всех злокачественных опухолей данная локализация находится на 7-м месте [5, 6].

Среди больных раком прямой кишки, госпитализируемых в профильные онкологические учреждения, в 50—80 % случаев выявляется запущенный опухолевый процесс, поэтому только у половины из них удается выполнить радикальные хирургические вмешательства [1, 3, 7].

В связи с этим, несмотря на достижения в развитии онкологической проктологии, результаты хирургического лечения рака прямой кишки остаются стабильными и показатели 5-летней продолжительности жизни не превышают 46—60 % [3].

Одним из путей улучшения результатов лечения больных раком прямой кишки является усовершенствование методов терапии местнораспространенных и рецидивных раков, которые встречаются у 30 и 70,4 % больных соответственно [2, 4].

Степень регрессии опухоли после окончания первого курса облучения

Вид лечения	Число больных	Эффект лечения			
		полная регрессия опухоли	выраженная регрессия опухоли (более чем на 50 %)	частичная регрессия опухоли (менее чем на 50 %)	без эффекта (стабилизация)
Лучевая терапия	41	—	6 (15±5,6 %)	11 (27 %)	24 (58 %)
Лучевая терапия с гипертермией	40	4 (10±4,7 %)	21 (52±7,8 %)	5 (12 %)	10 (26 %)
Лучевая терапия с гипертермией и метронидазолом	20	—	7 (35±10,6 %)	11 (27 %)	2 (10 %)
Итого	101	4 (3 %)	34 (34 %)	27 (27 %)	36 (36 %)

Хирургический метод лечения, являющийся до сих пор основным, зачастую неприемлем при местнораспространенных и рецидивных формах рака прямой кишки, когда наблюдается врастание опухоли в костные структуры таза. Так, по данным ВОНЦ АМН СССР, радикальные комбинированные операции по поводу местнораспространенного рака прямой кишки были выполнены у 71 % больных, а по поводу рецидивов — только в 11,6 % случаев. Однако и результаты лучевой терапии местнораспространенного и рецидивного рака прямой кишки остаются неудовлетворительными, так как аденогенные опухоли этой локализации являются относительно радиорезистентными.

С целью улучшения результатов лучевого лечения первично неоперабельного и рецидивного рака прямой кишки внимание привлекают различные физические и химические факторы, избирательно повышающие чувствительность опухоли к воздействию ионизирующего излучения. К одним из таких физических факторов относится локальная гипертермия, которая является эффективным, мощным адъювантом лучевой терапии и находится в настоящее время все более широкое применение. В ВОНЦ АМН СССР накоплен собственный опыт использования локальной электромагнитной гипертермии при лечении больных местнораспространенным и рецидивным раком прямой кишки, анализ которого представляет определенный клинический интерес.

Материал и методы. В ВОНЦ АМН СССР наблюдался 101 больной местнораспространенным первичным и рецидивным раком прямой кишки. В зависимости от вида лечения больные были разделены на 3 группы. Больным 1-й группы (41) проведено лучевое лечение, 2-й группы (40) — лучевая терапия с локальной гипертермией, 3-й группы (20) — лучевая терапия с локальной гипертермией на фоне приема метронидазола.

До начала лечения всем больным с целью оценки степени распространенности заболевания, кроме обычного клинического обследования, проводили выделительную урографию, колоно- и ирригоскопию, радиоизотопную ренографию, ультразвуковую и компьютерную томографию печени и малого таза.

В 1-й и 2-й группах больных существенных различий по полу, возрасту и степени распространенности опухоли не было, отмечалось лишь преобладание мужчин старше 49 лет. При гистологическом исследовании у 70,8 % больных были выявлены аденокарциномы различной степени дифференцировки. Диагноз рецидивного рака был морфологически верифицирован у 42 (80,8 %) из 52 больных. У остальных пациентов он был основан на данных клинического комплексного обследования, характерного течения заболевания, а также на данных аутопсии.

Лучевая терапия во всех группах проводилась крупными фракциями по 4—5 Гр 2 раза в неделю до общей суммарной дозы 35—40 Гр, что по изозэффекту соответствовало дозе

48—50 Гр в режиме классического фракционирования. Использовали дистанционное гамма-облучение с 4 полей, из них 2 поля были крестцово-ягодичные и 2 — пахово-подвздошные, размеры полей варьировали от 9×12 до 12×18 см. При отсутствии выраженной регрессии опухоли и невозможности выполнения радикального хирургического вмешательства через 2—3 нед после окончания первого этапа лечения больным продолжалось дистанционное ротационное гамма-облучение с углом качания ±90 или ±120° с разовой очаговой дозой 5 Гр 2 раза в неделю до суммарной очаговой дозы 20—25 Гр. Общая суммарная доза за весь расщепленный курс лечения равнялась 60 Гр, что по биологическому изозэффекту составляло 75 Гр, введенных в режиме по 2 Гр ежедневно в течение 5 дней в неделю.

Локальная гипертермия проводилась с помощью электромагнитного внутриполостного СВЧ-излучателя (аппарат «Яхта-3») с частотой 915 МГц. В случаях невозможности его введения из-за выраженного опухолевого стеноза прямой кишки прибегали к использованию контактного излучателя аппарата «Ягель» с частотой 40 МГц и нагрев проводили через крестцовое поле. Излучатели имели водяное охлаждение для понижения температуры на подлежащей слизистой оболочке или коже. Сеанс гипертермии с помощью внутриполостного излучателя начинали без охлаждения, которое включалось только при достижении температуры в опухоли 42,5—43 °С. Аналогичная температура в опухоли поддерживалась и при нагреве на аппарате «Ягель». Контроль температурного режима осуществлялся гибким контактным или игольчатым датчиком на основе термодиода. Локальная гипертермия проводилась в течение 60 мин. Число сеансов в среднем 6±1.

Во 2-й группе нагревание опухоли осуществлялось через 3—4 ч после облучения, 3-й группе — перед ионизирующим воздействием.

У 20 больных с местнораспространенным раком прямой кишки (3-я группа) с целью «двойной» или «перекрестной» стабилизации опухоли за 3,5—4 ч до сеанса локальной гипертермии назначали метронидазол в дозе 6 г/м² (145—150 мг/кг) с последующим облучением и гипертермией. Больные с рецидивным раком прямой кишки метронидазол не получали.

Результаты и обсуждение. Непосредственную эффективность проводимой терапии оценивали по степени регрессии опухоли, частоте выполненных радикальных оперативных вмешательств и степени выраженности лучевого патоморфоза, который изучался на удаленной во время операции опухоли.

Полученные сведения о степени регрессии опухоли, которая оценивалась через 3±1 нед после окончания первого курса облучения, приведены в табл. 1.

Как видно, у больных рецидивным раком прямой кишки (1-я и 2-я группы) применение локального перегревания опухоли позволило в 25 (62 %) случаях получить полную или выраженную (более 50 %) регрессию опухоли, что было достоверно выше, чем у пациентов, получивших только лучевое лечение (15 %). При этом только у 9 (24 %) больных удалось выполнить радикальное оперативное вмешательство, а у пациентов

1-й группы лечение были вынуждены ограничить только лучевой терапией.

Из 20 больных 3-й группы с первично неоперабельным местнораспространенным раком прямой кишки объективное уменьшение опухоли было зарегистрировано у 18 (90 %), в том числе в 15 случаях его оказалось достаточным для выполнения радикальной операции.

Следует отметить, что оперативные вмешательства сопровождались определенными техническими трудностями, обусловленными постлучевыми склеротическими изменениями тканей базовой области. Это выражалось прежде всего в повышенной кровоточивости тканей, рубцовом процессе, нарушении нормальных топографо-анатомических взаимоотношений. Однако послеоперационный период протекал у этих больных без существенных особенностей, но в ряде случаев заживление раны промежуточно длилось дольше обычного, составляя в среднем 25—30 дней.

При гистологическом изучении удаленных тканей во всех случаях наблюдали дегенеративные постлучевые изменения опухоли различной степени выраженности; так, из 24 больных у 2 опухолевые клетки вообще не были обнаружены, у 44 было выражено повреждение новообразования (III степень патоморфоза), у остальных зарегистрирована II степень лучевого патоморфоза.

Проведение самостоятельной лучевой терапии или в сочетании ее с радиомодификаторами сопровождалось развитием общих и местных лучевых реакций, частота и вид которых представлены в табл. 2.

Из данных табл. 2 видно, что общие реакции при термолучевой и лучевой терапии встречались одинаково часто и характеризовались в основном ухудшением аппетита, общей слабостью и умеренной лейкопенией (2000—3000 лейкоцитов). Выраженные общие реакции в 3-й группе, по нашему мнению, обусловлены приемом больших доз метронидазола. Несмотря на предпринимавшиеся меры профилактики: противорвотные препараты, антитоксическое лечение и т. д., у большинства больных через 1—7 ч после приема препарата отмечалась рвота, которая требовала назначения специально-

го лечения. Чаше эти явления наблюдались после первых приемов препарата.

Частота местных реакций во всех группах была примерно одинаковой и составляла соответственно 49, 43, 45 %. В основном это были явления ректита и цистита. У 1 больной при терморрадиотерапии, проводившейся по поводу рецидивного рака прямой кишки, вследствие быстрой регрессии новообразования было отмечено изъязвление задней стенки влагалища в зоне опухолевого инфильтрата, что послужило причиной прекращения лечения. У 2 больных с местнораспространенными формами рака прямой кишки после проведения терморрадиотерапии на фоне приема метронидазола явления ректита носили выраженный характер, что в ряде случаев потребовало проведения консервативного лечения. В остальных случаях явления ректита и цистита во всех группах носили умеренный характер и были быстро купированы.

При оценке продолжительности жизни было зарегистрировано, что у больных рецидивным раком прямой кишки, подвергнутых только лучевой терапии, средняя продолжительность жизни составляла 8 мес, при терморрадиотерапии — 15,3 мес и при комбинированном лечении — термолучевом и хирургическом — 32,8 мес.

Из 15 больных с местнораспространенным раком прямой кишки, подвергшихся предоперационному облучению с использованием двух радиомодификаторов и последующему хирургическому лечению, в срок до 1 года умерли 2 пациента от рецидива рака. Из остальных больных, прослеженных более 2 лет, все живы без признаков заболевания. Всего из 20 человек, лечение которых было проведено по схеме полирадиомодификации с последующей операцией или без нее, 2 года и более живы 16 (80 %) пациентов.

Таким образом, полученные предварительные данные позволяют надеяться, что локальная гипертермия или ее сочетание с метронидазолом повысят эффективность лечения больных с местнораспространенным и рецидивным раком прямой кишки.

Таблица 2

Частота общих и местных реакций при лучевой терапии больных рецидивным и местнораспространенным раком прямой кишки

Вид реакции	Группа больных		
	1-я (n=41)	2-я (n=40)	3-я (n=20)
<i>Местные лучевые реакции</i>			
Эпидермит	6	3	1
Эпителиит	—	4	—
Цистит	4	3	3
Ректит	10	11	5
Итого.	20 (49 %)	21 (53 %)	9 (45 %)
<i>Общие лучевые реакции</i>			
Общая слабость	1	1	8
Потеря аппетита	—	—	13
Тошнота, рвота	—	1	14
Лейкопения	1	5	6
Итого.	2 (5 %)	7 (18 %)	20 (100 %)

ЛИТЕРАТУРА

- Дедков И. П., Присяжнюк А. Е., Зыбина М. А. // *Вопр. онкол.* — 1973. — № 12. — С. 66—71.
- Иванов В. М. Рецидивы после хирургического лечения рака прямой кишки и возможности повторных операций при них: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1977.
- Кныш В. И. Клиническое течение, диагностика и современное состояние лечения рака прямой кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1979.
- Кныш В. И., Иванов В. М. // *Вестн. АМН СССР*. — 1974. — № 7. — С. 35—37.
- Мерабишвили В. М. // *Сов. здравоохран.* — 1979. — № 7. — С. 30—33.
- Напалков Н. П., Церковный Г. Ф., Мерабишвили В. М., Преображенская М. Н. // *Вопр. онкол.* — 1980. — № 4. — С. 10—16.
- Рак прямой кишки / Под ред. В. Д. Федорова. — М., 1987.

Поступила, 24.04.90

THERMORADIOTHERAPY OF LOCAL SPREAD AND RELAPSE OF RECTUM CANCER

V. I. Knysh, G. V. Goldobenko, F. P. Kim, A. I. Kozhushkov, Yu. A. Barsukov, S. I. Tkachev, E. L. Ozhiganov

Analysis of radiation treatment results after local hyperthermia and metronidasole in 101 patients with local spread primary non-operable and relapse rectum cancer is presented in this paper. A considerable intensification of antitumor action after radiation in combination with radiomodifiers is detected. Radiation therapy with the local hyperthermia was performed in 40 patients. It gave the opportunity to reach a complete or expressed tumor, regression (more than 50 %) in 25 (62 %) cases, and among them in 9 (24 %) patients radical operations were performed. After radiation therapy with hyperthermia and metronidasole administrated perorally in 20 primary non-operable patients in 18 (90 %) patients we have got tumor regression and this allowed to perform radical surgery. After radiation treatment in 41 patients only 6 (15 %) patients had tumor regression. The rate of general and local reactions in all groups was nearly the same: 49 %, 43 % and 45 %. Patients with relapse rectum cancer after radiation treatment had been alive only for 8 months, after thermoradiotherapy — 15,3 months, after combined treatment (thermoradiotherapy and surgery) — 32,8 months. In 20 patients treated by polyradiomodified radiotherapy 16 patients (80 %) had been alive for more than 2 years. Thus, we can state that the radiomodifiers improve the results of treatment in patients with local spread primary and relapse rectum cancer.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.33-006+616.345/351-006:612.015.348

Г. Н. Зубрихина, О. В. Чистякова, В. И. Роттенберг, А. М. Нечипай

ПРОТОЧНАЯ ЦИТОМЕТРИЯ В ПРОГНОЗЕ РАКА ЖЕЛУДКА, ТОЛСТОЙ И ПРЯМОЙ КИШОК

НИИ клинической онкологии

Метод проточной цитометрии позволяет получить при исследовании одного образца опухоли два важных параметра — показатели пloidности и пролиферативной активности клеток, характеризующих поведение опухоли и скорость ее роста. Ряд авторов отмечают прямую корреляцию этих показателей с выживаемостью больных, выделяя высокую пролиферативную активность клеток опухоли и анеуплоидный характер распределения ДНК как менее благоприятные факторы прогноза и, наоборот, диплоидное распределение ДНК как благоприятный прогностический критерий [2, 3, 5—7, 9, 11].

Задача настоящего исследования — оценить клиническое значение этих показателей при раке желудка (РЖ), толстой и прямой кишок (РТПК).

Обследован 161 больной: 94 больных РЖ, 67 — РТПК. Материалом для исследования служили биоптаты, полученные при гастро- и колоноскопии опухолей. Все больные были оперированы в ВОНЦ АМН СССР. 4 больным РЖ IV стадии произведена пробная лапаротомия и 4 больных умерли в послеоперационном периоде от осложнений, эти больные исключены из анализа выживаемости.

Гистологический вариант РТПК устанавливали в соответствии с классификацией ВОЗ № 15 (1975 г.), а РЖ — гистологической классификацией Японского общества по изучению рака желудка в модификации Н. А. Краевского и В. И. Роттенберг (1979 г.) и классификацией ВОЗ № 18 (1977 г.). Во всех случаях в качестве контроля изучались мазки-отпечатки с опухоли.

Определение содержания ДНК выполняли на проточном цитометре ICP 11 ("Phywe", ФРГ). Исследовали фиксированную этанолом суспензию

клеток с окраской их специфичными для ДНК флюорохромами: Ethidium bromide ("Sigma") и Mithramycin ("Serva") в равных объемах [1].

В качестве контроля положения диплоидного пика на ДНК-гистограмме (2с значение ДНК) использовали лимфоциты здоровых лиц, а также клетки неизменной слизистой оболочки желудка (86 исследований) и кишок (55 исследований), взятые у тех же больных на некотором расстоянии от опухоли. Результат получали в виде ДНК-гистограмм распределения клеток по интенсивности флюоресценции, выраженной в условных единицах. При наличии 1 пика на ДНК-гистограмме в области 2с значения ДНК опухоль расценивали как диплоидную, при наличии 2 или нескольких пиков — как анеуплоидную. Для характеристики положения на ДНК-гистограмме пика анеуплоидных клеток использовали индекс ДНК (ИДНК) — отношение положения (номер канала) анеуплоидного пика к диплоидному, принятому за 1 [4]. Для уточнения пloidности клеток опухоли клеточную суспензию дополнительно обрабатывали гепарином (10 МЕ на 1 мл суспензии клеток) фирм «Weddel, Pharmaceutical Ltd.» (Англия) и «Спофа» (Чехословакия). Расчет доли клеток, находящихся в различных фазах митотического цикла, осуществляли по принципиальной схеме обсчета кривых, предложенной Т. Lindmo [8], заключающейся в определении площади, занимаемой на ДНК-гистограмме этими клетками. Область между положением клеток в $G_{0/1}$ и G_2+M фазе относили к S-фазе клеточного цикла; граничные зоны между долей клеток в $G_{0/1}$ и S, а также между S и G_2+M фазой цикла (заштрихованные участки, рис. 1, 2) делили поровну между этими долями.

Были выделены три наиболее характерных типа ДНК-гистограмм (рис. 1, а—г): к I типу отнесены ДНК-гистограммы диплоидных опухолей с низкими показателями пролиферативной активности клеток (число клеток в S-фазе клеточного цикла не более 7 %, индекс пролиферативности (ИП) не более 15 %); II тип был представлен диплоидными опухолями с умеренными показателями пролиферации (число клеток в S-фазе 7—11 %, ИП менее 25 %) и анеуплоидными опухолями с умеренными и низкими показателями пролиферации или неопределяемыми из-за небольшого числа (менее 40 %) анеуплоидных клеток; III тип составили ДНК-гистограммы анеуплоидных опухолей с высокими показателями пролиферативной активности клеток (число клеток в S-фазе клеточного цикла более 11 % и ИП более 25 %). В соответствии с установленным типом ДНК-гистограмм проведен сравнительный анализ показателей с морфологическими характеристиками и клиническим течением болезни.

Выживаемость определяли по методу, основанному на составлении таблиц дожития («Life Table») в соответствии с рекомендациями ВОЗ (Женева, 1979 г.). Статистическую обработку проводили по методу Вилкоксона в модификации к методу «Life Table».

При РЖ в 44 наблюдениях выявлено диплоидное распределение ДНК и в 50 (53,2 %) — анеуплоидное; при РТПК в 24 и 43 (64,2 %) соответственно. Различие в распределении больных по