

Интенсивная предоперационная гипоксирадитерапия в комбинированном лечении больных раком ободочной кишки

В.В. ПРОРОКОВ, Н.Ю. ЗАЛИТ, В.И. КНЫШ, А.И. БАРКАНОВ, В.С. АНАНИЕВ

Intensive preoperative hypoxiradiotherapy in combined treatment of colon cancer

V.V. PROROKOV, N.YU. ZALIT, V.I. KNYSH, A.I. BARKANOV, V.S. ANANIEV

Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (генеральный директор — акад. АН России Н.Н. Трапезников) РАМН, Москва

Проведен анализ клинического изучения эффективности комбинированного лечения (203 больных) и "чисто" хирургического лечения (200 больных). При комбинированном лечении в предоперационном периоде использовалась либо лучевая терапия (ЛТ) в СОА 20 Гр за 5 дней (1-я группа), либо гипоксирадитерапия (ГРТ) в тех же дозах, но на фоне гипоксии (10% кислорода и 90% азота — гипоксическая газовая смесь ГГС-10) — 2-я группа. В 3-й группе больных в предоперационном периоде в качестве радиопротектора использовалась ГГС-9, содержащая 9% кислорода и 91% азота, но уже с увеличенными на 25% лучевыми дозами: СОА 25 Гр по РОА 5 Гр в течение 5 дней. В 4-й, контрольной, группе было проведено "чисто" хирургическое радикальное лечение. Используемые методики предоперационного облучения (АТ и ГРТ) не увеличили частоты послеоперационных осложнений. Вместе с тем 5-летняя выживаемость оказалась достоверно выше во всех группах больных, подвергнутых комбинированному лечению, по сравнению с группой больных, перенесших "чисто" хирургическое радикальное лечение. В группе больных, где применялась методика ГРТ с использованием ГГС-9 с увеличенными на 25% лучевыми дозами, достоверно реже встречались послеоперационные осложнения, а также реже возникали рецидивы и отдаленные метастазы, что существенно отразилось и на 5-летней выживаемости в этой группе.

Efficacy of combined treatment (203 patients) and surgical treatment (200 patients) alone was analyzed. In combined treatment either radiation therapy (RT) in the dose 20 Gy over 5 days (group 1) or hypoxiradiotherapy (HRT) in the same doses but in combination with hypoxia (10% oxygen and 90% nitrogen — hypoxic gas mixture HGM-10 — group 2) were used in preoperative period. In group 3 HGM-9 (9% oxygen and 91% nitrogen) was used as radioprotector in preoperative period but in increased by 25% radiation doses: total 25 Gy, 5 Gy for 5 days. In the control group only radical surgical treatment was performed. Preoperative irradiation didn't increase the rate of postoperative complications. At the same time the 5-year survival rate was higher in all the groups of patients on combined treatment than in the group of patients on surgical radical treatment. In the group with HGM-9 and increased by 25% radiation doses postoperative complications rate was lower, recurrences and distant metastases occurred less frequently.

Неуклонный рост в течение последних 2 — 3 десятилетий заболеваемости колоректальным раком обусловил изменения в структуре онкологических заболеваний. Постепенное снижение заболеваемости раком желудка и прогрессирующий рост заболеваемости раком ободочной кишки (РОК) привели к тому, что на 2-е место в статистике онкологических заболеваний во всех экономически развитых странах мира вышел РОК, оттеснивший на 3-е место рак желудка и уступающий только раку легкого [9]. Такой прогрессирующий рост заболеваемости и смертности от РОК делает особо актуальным вопрос о стратегии и тактике в лечении этой обширной категории больных.

Бесспорно ведущим и наиболее эффективным методом лечения больных РОК на современном этапе является хирургический. Несмотря на то что хирургическое лечение больных колоректальным раком в настоящее время достигло совершенства техники

операции и послеоперационного ведения больных, отдаленные результаты остаются на одном уровне в течение уже многих лет [4, 6, 8, 10] и 5-летняя выживаемость составляет в среднем 52% (от 46 до 62%). Основной причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения больных РОК являются рецидивы и метастазы [1, 2, 5, 8], возникающие в различные сроки после операций.

Поиск принципиально новых путей улучшения результатов хирургического лечения больных колоректальным раком весьма актуален, но не определен ни во времени, ни в направлениях [3, 5 — 8]. Поэтому совершенствование уже известных средств и способов комбинированного лечения является более оправданным.

Одно из таких направлений комбинированного лечения больных РОК — приоритетный для нашей страны метод интенсивного предоперационного облучения первичной опухоли и зон возможного регионарного метастазирования в условиях общей газовой гипоксии [3, 5, 7].

Предоперационная интенсивная лучевая терапия в течение 5 дней, применявшаяся в разовых очаговых дозах (РОД) 4 Гр и СОД 20 Гр (28 изоГр), привела к определенному улучшению отдаленных результатов, в частности за счет уменьшения числа рецидивов и метастазов [6 — 8]. Сама идея добиться максимальной девитализации опухолевых клеток до операции представляется весьма перспективной, но желаемого улучшения результатов лечения (общепринятые дозы — РОД 4 Гр, СОД 20 Гр = 28 изоГр) не дала из-за высокой резистентности аденокарциномы как основной гистологической формы РОК. Данную методику предоперационной лучевой терапии РОК нельзя считать оптимальной не только по отдаленным результатам, но и по частоте (9,2% [8]) общей лучевой реакции в виде тошноты, рвоты, общей слабости. Таким образом, доза 28 изоГр недостаточна для аденокарцином ободочной кишки.

Необходимость увеличения лучевых доз при предоперационном облучении РОК, представляющего в большинстве наблюдений аденокарциному, была очевидной. А так как простое увеличение лучевой дозы неизбежно связано с усилением лучевых реакций, очевидной становилась необходимость использования радиопротекторов, позволяющих увеличить лучевую дозу, подводимую к опухоли и зонам ее регионарного метастазирования, и в то же время защищающих здоровые ткани от лучевого воздействия.

В условиях гипоксии, как известно, организм становится более устойчивым к лучевой агрессии, поэтому нами были применены сначала гипоксическая газовая смесь ГГС-10 (содержащая 10% кислорода и 90% азота), а затем ГГС-9 (9% кислорода и 91% азота), обнаружившая лучшие радиозащитные свойства.

Настоящая работа основана на сравнительном анализе результатов лечения 403 больных в возрасте до 65 лет с заболеванием Ша и 1116 стадий (по уточненным морфологическим данным), которым проведено комбинированное (я=203) и "чисто" хирургическое (я=200) лечение. У всех 403 больных оперативное вмешательство отвечало критериям радикализма.

Больные, подвергнутые комбинированному лечению, в зависимости от характера и условий, в которых проводилась предоперационная гамма-терапия, были разделены на 3 группы.

1-я группа — лучевая терапия (ЛТ) — 123 больных, которым в предоперационном периоде проведена интенсивная, в течение 5 дней, предоперационная ЛТ в общепринятых лучевых дозах (РОД 4 Гр, СОД 20 Гр, что соответствует 28 изоГр).

2-я группа — 48 больных, подвергнутых интенсивной предоперационной лучевой терапии (ИПЛТ) в тех же лучевых дозах, что и больные 1-й группы, но с применением в качестве радиопротектора гипоксической газовой смеси, содержащей 10% кислорода и 90% азота (ГГС-10).

3-я группа — 32 больных, которым проведена интенсивная предоперационная гипоксирadiотерапия (ГРТ) с гипоксической газовой смесью, содержащей 9% кислорода и 91% азота (ГГС-9), но уже с увеличенными на 25% лучевыми дозами, т.е. РОД 5 Гр, СОД 25 Гр, что составило 40 изоГр.

4-я, контрольная, группа — 200 больных, которым было выполнено только радикальное хирургическое вмешательство.

По полу и возрасту больных исследуемые группы сопоставимы.

Среди больных было 58,3% мужчин и 41,7% женщин. Возрастной состав больных характеризовался существенным преобладанием лиц старшей возрастной группы: от 31 года до 40 лет — 8,7%, от 41 года до 50 лет — 26,1%, от 51 года до 60 лет — 45,2% и старше 60 лет — 20% больных.

Наиболее часто (49,5%) опухолью поражалась сигмовидная кишка, в 30,5% наблюдений опухоль развивалась в правой половине ободочной кишки.

До операции диагноз злокачественной опухоли был гистологически верифицирован у всех больных, но степень дифференцировки опухоли отмечена у незначительного числа из них. Таким образом, в определении радиочувствительности опухоли мы не могли основываться на данных морфологического исследования, так как дифференцировка опухоли не указывалась.

В исследование были включены больные (по уточненным гистологическим данным) РОК, представляющего собой аденокарциному различной степени дифференцировки.

ЛТ заключалась в дистанционной гамма-терапии на аппарате "Рокс" или линейных ускорителях, генерирующих энергию тормозного излучения 15—18 Мэв. Облучение производили двумя встречно-направленными полями, передним и задним, размером 12x14 см. В зону облучения включали первичную опухоль, околокишечную клетчатку, неизмененные участки толстой кишки проксимальнее и дистальнее опухоли на 3 — 5 см, а также мезентериальные и парааортальные лимфоузлы.

Изучение возможностей гипоксирadiотерапии мы начали с использования ГГС-10, при этом на первом этапе исследования перед ГРТ проводили пробу на переносимость данной смеси. Установлено, что ГГС-10 хорошо переносится всеми больными и уже через 7 — 10 мин уровень Ю. , в подкожной клетчатке достигал расчетной величины, а исходные показатели пульса, артериального давления не изменялись.

В ходе дальнейшего изучения возможностей различных ГГС стало ясно, что смесь, содержащая 9% кислорода и 91% азота (ГГС-9), также хорошо переносится больными, как и ГГС-10, но создает лучшую "защиту" здоровых тканей, попадающих в зону облучения.

Лучевые реакции оценивали традиционно: местные лучевые реакции по рекомендациям ВОЗ (эти

реакции отсутствовали) и общие, которые подразделялись на выраженные, умеренные, незначительные и отсутствие реакций.

При анализе общих лучевых реакций были отмечены высокие радиозащитные свойства ГТС-10 и ГТС-9 во время облучения, что наглядно характеризует отсутствие выраженных реакций в 3-й группе больных, получивших большие дозы облучения (табл. 1).

Проведенный анализ лучевых реакций убедительно показал целесообразность предоперационного облучения при РОК с использованием гипоксических газовых смесей и в первую очередь ГТС-9, которая проявила лучшие радиозащитные свойства.

Объем и характер радикальных операций во всех 4 группах, в том числе в группе "чисто" хирургических больных, были примерно одинаковыми, возрастной состав, стадийность опухолевых процессов и их локализация также достоверно сопоставимы.

Структура и характер послеоперационных осложнений у 403 больных РОК представлены в табл. 2. Большинство осложнений было связано с нагноением послеоперационной раны — у 51 (12,7%) больного и несостоятельностью швов межкишечного анастомоза — у 39 (9,7) больных, из них у 17 развился перитонит, потребовавший повторного хирургического вмешательства. В других наблюдениях микронесо-

стоятельность анастомоза удалось ликвидировать консервативно.

Следует особо подчеркнуть, что такой показатель, как несостоятельность швов межкишечных анастомозов, которую могли спровоцировать предоперационная ЛТ и ГРТ, был существенно ниже во всех 3 группах больных, подвергнутых комбинированному лечению, при сравнении с 4-й группой "чисто" хирургического лечения (8,8 и 10,5% соответственно).

Поддиафрагмальные абсцессы (3 наблюдения) возникли после левосторонней гемиколэктомии при локализации опухоли в селезеночном изгибе ободочной кишки. Развитие их, вероятнее всего, обусловлено выраженным перифокальным воспалением, травматичностью операции и исходно тяжелым состоянием больного.

По этим же причинам (токсико-анемический синдром, тяжесть перенесенной операции, осложнения, которые возникли после нее и т.д.) больные надолго остаются прикованными к постели, вследствие чего в послеоперационном периоде развивается пневмония или сердечно-сосудистая недостаточность.

Послеоперационная летальность в 4-й группе больных составила 3,5%, а при комбинированном лечении она оказалась в 2 раза меньшей — 1,7%. Все умершие больные были исходно в тяжелом состоянии с явлениями частичной кишечной непроходи-

Таблица 1. Лучевые реакции после предоперационной ЛТ и ГРТ при РОК

Характер лучевой реакции	ЛТ 20 Гр		ГРТ 20 Гр		ГРТ 25 Гр		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Выраженная	11	8,9	1	2,1	—	—	12	5,9
Умеренная	15	12,2	5	10,4	1	3,1	21	10,3
Незначительная	27	22,0	5	10,4	6	18,8	38	18,7
Без реакции	70	56,9	37	77,1	25	78,1	132	65,1
Итого	123	100	48	100	32	100	203	100

Таблица 2. Структура послеоперационных осложнений у больных РОК

Характер послеоперационных осложнений	Группа больных							
	1-я		2-я		3-я		4-я	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нагноение послеоперационной раны	15	12,2	5	10,4	3	9,6	28	14
Эвентрация	3	2,4	1	2,1	1	3,1	8	4
Спаечная непроходимость	3	2,4	2	4,2	—	—	4	2
Недостаточность швов анастомоза:								
с перитонитом	4	3,3	2	4,2	1	3,1	10	5
без перитонита	6	4,9	3	6,3	2	6,3	11	5,5
Поддиафрагмальный абсцесс	2	1,6	—	—	—	—	1	0,5
Сердечно-сосудистая и легочная недостаточность	6	4,9	2	4,2	1	3,1	5	2,5
Итого	40	32,4	15	31,1	8	25	59	29,5

мости, выраженным токсико-анемическим синдромом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями и присоединившимися еще до оперативного лечения гнойно-септическими осложнениями, усугубившимися в послеоперационном периоде.

Приведенные данные убедительно свидетельствуют о преимуществах ГРТ в комбинированном лечении больных РОК и доказывают, что гипоксические газовые смеси, особенно ГГС-9, надежно защищают здоровые ткани стенки кишки от повреждающего воздействия у-лучей (табл. 3).

При изучении ближайших и отдаленных результатов комбинированного лечения больных РОК обращали внимание на качество их жизни после выписки из стационара. Как показали наши наблюдения, увеличение лучевых доз не отразилось на самочувствии больных во все сроки динамического наблюдения.

Анализируя продолжительность жизни больных и сроки возникновения рецидивов и метастазов после операции и сравнивая эти показатели с показателями при "чисто" хирургическом лечении, мы отметили существенную разницу в количестве больных с выявленными отдаленными метастазами: $5,4 \pm 3,9\%$ при комбинированном лечении и $24,5 \pm 5,2\%$ при хирургическом. Достоверной представляется и разница в числе рецидивов рака — $3(1,8 \pm 2,8\%)$ на 203 больных при комбинированном лечении и 15 ($7,5 \pm 3,4\%$) на 200 больных при хирургическом.

Особенно ярко проявился показатель продолжительности жизни больных при комбинированных методах лечения и при хирургическом начиная с 3-лет-

него срока наблюдения. Если после радикальных операций 3 года прожили $84,4 \pm 4,6\%$ больных, то после комбинированного лечения — на 4% больше ($88,3 \pm 5,9\%$) - ГРТ с ГГС-9. В 3-й группе больных 4 года прожили на 12,4% больных больше, чем в группе больных, подвергнутых только оперативному лечению, 5 лет пережили $61,8 \pm 10,1\%$, в лечении которых использовался хирургический метод, и $78,2 \pm 8,3\%$ больных, которым проводилась ГРТ, что на 16,4% лучше этого же показателя при "чисто" хирургическом лечении (все приведенные нами данные статистически достоверны) (табл. 4).

При анализе таблиц очевидными становятся преимущества комбинированных методов лечения перед хирургическим. Правда, это более наглядно прослеживается у больных с запущенными стадиями заболевания, чем у больных с I и II стадиями, у которых "чисто" оперативное лечение практически не уступает по отдаленным результатам комбинированному и (что особенно важно) увеличение лучевых доз на фоне использования радиозащитного действия ГГС-9 позволяет продлить жизнь более 16% больных, а без предоперационной интенсивной ГРТ это не представилось бы возможным.

Таким образом, предоперационная лучевая терапия больных РОК с использованием гипоксической газовой смеси дает возможность увеличить СОД на 25% при одновременном уменьшении числа и интенсивности лучевых реакций.

Частота послеоперационных осложнений была практически одинаковой как в контрольной, так и в

Таблица 3. Частота рецидивов и метастазов и срок их возникновения у больных РОК в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Число больных	Число больных		Год возникновения <i>Rec/Mts</i>				
		с рецидивами (<i>Rec</i>)	с метастазами (<i>Mts</i>)	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Комбинированный	203	3 ($1,8 \pm 2,8\%$)	11 ($5,4 \pm 3,9\%$)	2-й	4-й	4-й	3-й	1-й
			$p > 0,05$					
Хирургический	200	15 ($7,5 \pm 3,4\%$)	49 ($24,5 \pm 5,2\%$)	9-й	17-й	11-й	7-й	5-й
			$p = 0,05$					

Таблица 4. Пятилетняя выживаемость больных РОК в зависимости от метода лечения в III стадии заболевания (показатели в процентах)

Год наблюдения	Метод лечения			
	хирургический	комбинированный		
		лучевая терапия (СОД 20 Гр)	ГРТ с ГГС-10 (СОД 20 Гр)	ГРТ с ГГС-9 (СОД 25 Гр)
1-й	$96,5 \pm 1,9$	$94,3 \pm 2,3$	$96,5 \pm 3,3$	$96,7 \pm 2,3$
2-й	$88,8 \pm 3,6$	$88,1 \pm 4,1$	$89,3 \pm 4,5$	$90,0 \pm 5,5$
3-й	$84,4 \pm 4,6$	$84,9 \pm 4,4$	$86,7 \pm 5,4$	$88,3 \pm 5,9$
4-й	$71,0 \pm 6,8$	$78,3 \pm 5,9$	$80,2 \pm 4,2$	$83,4 \pm 6,8$
5-й	$61,8 \pm 10,1$	$71,2 \pm 7,6$	$72,9 \pm 5,7$	$78,2 \pm 8,3$

исследуемых группах больных. Следовательно, предоперационная лучевая и гипоксирadiотерапия, даже увеличенными лучевыми дозами, не оказывает отрицательного воздействия на репаративные процессы в здоровых тканях.

Отдаленные результаты радикального "чисто" хирургического и комбинированных методов лечения больных РОК достоверно показали преимущество последних.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ананьев В.С.* Гнойно-воспалительные осложнения после радикального лечения рака прямой и ободочной кишок: Авторсф. дис. ... канд. мед. наук. М 1980.
2. *Ананьев В.С., Царюк В.Ф., Кныш В.И. и др.* Хирургическое и комбинированное лечение рака ободочной кишки в свете непосредственных и отдаленных результатов. Актуальные проблемы колопроктологии: Материалы конференции. Нижний Новгород 1995; 72 - 77.
3. *Барканов А. И., Голдобенко Г.В., Кныш В.И., Пророков ВВ.* Способ предоперационного лечения рака ободочной кишки. А. с. N 1392701 от 03.01.88. Разрешено к опубликованию Минздравом СССР, N 05-9/58 от 08.09.88.
4. *Двойрин В.В., Аксель Е.М., Бармина Н.М.* Состояние онкологической помощи населению России и некоторых стран СНГ в 1992 году. Под ред. Н.Н. Трапезникова. М: ОНЦ РАМН 1993.
5. *Залит Н.Ю.* Интенсивная предоперационная гипоксирadiотерапия в комбинированном лечении больных раком ободочной кишки: Дис. ... канд. мед. наук. М 1977.
6. *Кныш В.И., Голдобенко Г.В., Пророков В.В. и др.* Комбинированное лечение рака ободочной кишки с использованием интенсивного предоперационного облучения. Мед радиол 1985; 7: 36 - 39.
7. *Кныш В.П., Пророков В.В., Голдобенко Г.В. и др.* Использование предоперационного интенсивного облучения в комбинированном лечении больных раком ободочной кишки. Вopr онкол 1989; 1:25 - 29.
8. *Пророков В.В.* Рак ободочной кишки: Авторсф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1988.
9. The World Health Rep. 1998.
10. *Wigle Donald T., Mao Jang, Semencew Robert et al.* Cancer patterns in Canada. Can Med Assoc J 1986; 134:3:231-235.

Поступила 07.09.2000