

УДК 616.351—006.6

А. М. ГАЛСТЯН, Г. Т. ГРИГОРЯН, Г. А. ДАНИЕЛЯН, Ш. А. ПАПАЗЯН,
И. А. АСЛАНЯНРЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА
ПРЯМОЙ КИШКИ

При заведомо операбельном раке прямой кишки проведено комбинированное лечение. Проведение в предоперационный период лучевого этапа лечения способствует регрессии опухоли и снижению частоты рецидивов после радикальных операций. Установлено, что облучение малыми фракциями (по 200 рад) приводит к фиброзу околокишечной клетчатки и нагноению раны в послеоперационном периоде. Крупнофракционированное облучение (по 500—600 рад) опухоли не приводит к аналогичным изменениям и переносится больными сравнительно лучше. Биологическая реализация эффекта от интенсивного облучения наступает значительно раньше, чем клинико-морфологическое его проявление.

Основной причиной относительно неблагоприятных отдаленных результатов хирургического лечения рака прямой кишки являются рецидивы опухоли (частота которых достигает 30%) вследствие диссеминации жизнеспособных раковых клеток по операционной ране, кровеносным и лимфатическим сосудам.

Большое число осложнений и высокая послеоперационная смертность долгие годы служили существенным препятствием к развитию комбинированного метода лечения рака прямой кишки.

В последние годы особое внимание клиницистов привлекло использование «концентрированного» (крупнофракционного) предоперационного облучения с целью подавления биологической активности опухолевых клеток [1—9, 11, 13]. Установлено [12], что облучение дозой в 3000 рад пятью ежедневными фракциями по 600 рад по биологической эффективности соответствует 5828 рад, подведенным в течение 6 недель 30 фракциями. При дозе в 500—600 рад наблюдается сравнительно быстрая гибель части опухолевых клеток и увеличивается до нескольких дней продолжительность митотического блока у сублетально поврежденных клеток.

Экспериментально доказано [10, 14], что восстановление пролиферативной способности клеток эпителия кишечника наступает через 2—3 суток при дозе в 500 рад и через 5 суток при дозе в 1000 рад. Эти работы имели большое значение в утверждении принципа комбинированного лечения рака прямой кишки.

Мы исходили из данных литературы о том, что комбинированное лечение при заведомо операбельном раке прямой кишки дает лучшие результаты, чем только хирургическое лечение.

Комбинированное лечение при раковом поражении прямой кишки проведено нами у 136 больных. Предоперационное лучевое лечение у 83 больных проводилось малыми, а у 53—крупными фракциями. Метод крупного фракционирования был использован для усиления биологического эффекта и сокращения времени облучения при условии, что операция выполняется непосредственно после окончания облучения до восстановления митотической активности опухолевых клеток и развития лучевого фиброза нормальных тканей. Применение в предоперационный период методики концентрированного облучения позволяет резко сократить продолжительность лучевого этапа лечения за счет адекватного увеличения разовой очаговой дозы и дает возможность произвести оперативное вмешательство в ближайшие сроки после окончания облучения, когда тканевые изменения еще нерезко выражены. Ожидание может привести к восстановлению жизнеспособности раковых клеток, получивших сублетальные повреждения. При концентрированном методе биологическая реализация эффекта от облучения наступает значительно раньше, чем его клиническое и морфологическое проявление.

Лучевое лечение проводилось на установке «Рокус». По возрасту больные распределялись следующим образом: до 30 лет—5 от 31 до 40 лет—27, от 41 до 50 лет—73, от 51 до 60 лет—31 больной.

У 69 больных был рак ниже- и среднеампулярных отделов прямой кишки, у 38—средне- и верхнеампулярных отделов, у 20—ректосигмоидного отдела, а у 9 больных имелся аноперинеальный рак. Железистый рак имелся у 98 больных, солидный—у 21, слизистый—у 10, плоскоклеточный—у 7 больных. Вторая стадия развития опухолевого процесса установлена у 87 больных, третья стадия—у 49 (табл. 1).

Таблица 1

Эффективность предоперационного облучения в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке

Локализация опухоли	Число больных	Стадия		Метод облучения		Регрессия опухоли		
		II	III	малофракционный	крупнофракционный	слабая	умеренная	сильная
Ниже-, среднеампулярный рак	69	50	19	37	32	3	1	7
Средне-, верхнеампулярный рак	38	20	18	28	10	2	3	6
Рак ректосигмоидного отдела	20	12	8	9	11	2	1	1
Аноперинеальный рак	9	5	4	9	—	1	1	1
Всего	136	87	49	83	53	8	6	15

Облучение крупными фракциями проводилось подвижным способом ежедневно по 500 рад в течение 5—6 дней. Суммарная очаговая доза составляла от 2500 до 3000 рад. Амплитуда угла качания со стороны крестца составляла 180° (РНО—75 см, глубина оси качания 5—10 см).

Учитывая то обстоятельство, что использование маятникообразного облучения целесообразно при локализации опухолевого процесса в пределах стенки прямой кишки без выхода его в параректальную клетчатку и без поражения регионарных лимфатических узлов, крупнофракционированный метод облучения применялся только при II стадии развития опухолевого процесса. Поле воздействия формировалось таким образом, что первичная опухоль попадала в область 100% излучения, на зоны субклинического распространения опухоли и регионарные метастазы приходилось 80% изодозы, за пределами которой был резкий спад величины дозы.

Учитывая склонность к распространению опухолевого процесса по слизистой оболочке за пределы клинически определяемых границ опухоли, применяли поля, длина которых, как правило, превышала размеры опухоли по длиннику на 3 см в дистальном и проксимальном направлениях.

Крупнофракционированное облучение у 32 больных проводилось при раке ниже- и среднеампулярных отделов прямой кишки, у 10—при раке средне- и верхнеампулярных отделов, а у 11—при раке ректосигмоидного отдела прямой кишки.

Облучение малыми фракциями проведено у 83 больных, из них у 34 имела II стадия, а у 49—III стадия опухолевого процесса. У 37 больных был рак ниже- и среднеампулярных отделов прямой кишки, у 28—рак средне- и верхнеампулярных отделов, у 9—рак ректосигмоидного отдела, у 9 больных—аноперинеальный рак (табл. 1). Предоперационное облучение малыми фракциями у 52 больных проводилось подвижным способом—ежедневное облучение по 200 рад за 5—6 недель. Суммарная очаговая доза при этом составляла от 6000 до 7000 рад. У 31 больного с III стадией опухолевого процесса предоперационное облучение проводилось статическим способом.

При местном распространении опухолевого процесса за пределы кишки при метастатическом поражении лимфатических узлов наиболее рационально применение 4-польного перекрестного статического облучения. При статическом способе облучения в зависимости от локализации опухоли в прямой кишке применяли 2 или 4 поля облучения, расположенные в крестцово-ягодичных и паховоподвздошных областях и направленные для воздействия на первичную опухоль и параректальную клетчатку (размер полей— 8×12 ; 10×12 ; РНО—75 см). Суммарная доза на каждое поле составляла от 2000 до 2500 рад, а общая очаговая—от 6000 до 7000 рад в течение 5—6 недель.

Наблюдения убедили нас, что эффективность лучевого лечения в значительной степени зависит от стадии заболевания, гистоструктуры и степени радиочувствительности опухоли.

Под воздействием предоперационного облучения малыми фракциями уменьшение опухоли наступило у 29 (35%) из 83 больных. При этом регрессия опухоли в группе больных с III стадией опухолевого процесса отмечена у 11 из 49 больных, что позволило выполнить у них радикальные операции. При II стадии регрессия опухоли констатирована у 18 из 34 больных.

В группе больных, получивших крупнофракционированное облучение, судить о регрессии опухоли не представлялось возможным, так как они подверглись операции через 4—7 дней после окончания курса лучевой терапии, т. е. в сроки, когда не успевает наступить клиническое и морфологическое проявление эффекта от облучения. Субъективное улучшение состояния больных, проявлявшееся в уменьшении болей и патологических выделений, а также в улучшении проходности кишечника после облучения малыми фракциями, отмечено у 48 больных (57,8%).

Изучение эффективности лучевой терапии малыми фракциями убедило нас в том, что наиболее устойчивым к излучению оказался слизистый рак. Уменьшение опухоли при этой гистоструктуре опухоли отмечено лишь у одного больного, а субъективное улучшение состояния—у 2 из 7 больных. При солидном раке уменьшение опухоли было констатировано у 4 больных, а субъективное улучшение состояния—у 8 из 16 больных. При плоскоклеточном раке регрессия опухоли отмечена у 3, а субъективное улучшение состояния—у 4 из 7 больных. Наиболее радиочувствительным оказался железистый рак: уменьшение опухоли было отмечено у 21 больного, а субъективное улучшение состояния—у 34 из 53 больных.

После облучения малыми фракциями у 65 больных хирургическое вмешательство выполнено через 2—3 недели после окончания курса лучевой терапии, а у 18 больных—через один месяц. После облучения крупными фракциями хирургическое вмешательство выполнено через 4—7 дней после окончания курса лучевой терапии, т. е. в сроки, когда осуществляется реализация эффекта от облучения и не успевает развиваться фиброз параректальной клетчатки.

Радикальные операции после проведения курса лучевой терапии выполнены у 87 (64%) из 136 больных. При этом у 43 больных радикальные операции выполнены после крупнофракционированного облучения, а у 44—после облучения малыми фракциями.

Экстирпации прямой кишки выполнены у 59 больных, причем у 32—после облучения крупными фракциями, а у 27 больных—после проведения лучевого лечения малыми фракциями. Внутривентральная или передняя резекция прямой кишки выполнена у 13 больных (у 11 больных—после облучения крупными, у 2—малыми фракциями). После предоперационного облучения малыми фракция-

ми у 7 больных выполнена брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением сигмовидной, у 5 больных—операция Гартмана, а у 3 больных—промежностная ампутация прямой кишки.

Паллиативные операции выполнены у 49 больных, из них у 39—после предоперационного облучения малыми фракциями, у 10—крупными фракциями. В этой группе у 45 больных имелись местнораспространенные опухоли, а у 4 больных были выявлены метастазы в печени.

Согласно нашим данным, предоперационное облучение малыми фракциями приводит к фиброзу параректальной клетчатки и повышенной капиллярной кровоточивости. Предоперационное облучение малыми фракциями отрицательно сказывалось также и на послеоперационном течении: заживление промежностной раны происходит более медленно, в стенках раневого канала наблюдается некроз, вялые и поздние грануляции раны; удлиняется период лихорадочного состояния, пребывание больного в стационаре в среднем увеличивается на 26—27 дней. Учитывая указанные недостатки предоперационного облучения малыми фракциями при заведомо операбельном раке прямой кишки, мы более рациональным считаем использование укрупненных фракций облучения с сокращением времени перед операцией до 7 дней. Предоперационное облучение крупными фракциями не ведет к развитию побочных осложнений.

Облучение, как правило, сказывается на общем состоянии больных. У 106 больных после 2—3 сеансов ухудшился аппетит, появились тошнота, рвота, головокружение, общая слабость. У 94 больных к концу курса или после окончания облучения наблюдалось угнетение лейко- и эритропоэза, из них у 82 возникла необходимость в стимуляции гемопоэза. Однако нарастания лейкопении или тромбоцитопении мы не наблюдали. Применение гемостимуляторов (лейкоген, лейкоцитарная или тромбоцитарная взвесь, переливание крови) оказалось вполне достаточным для устранения угнетения гемопоэза.

Морфологическое исследование удаленных препаратов и сравнение их с результатами биопсии, произведенной до лучевого лечения, выполнено у 87 радикально оперированных больных (при плоскоклеточном раке—у 3, слизистом—у 4, солидном—у 14, железистом раке—у 66 больных).

Исследования показали, что после лучевой терапии малыми фракциями отмечается уменьшение элементов паренхимы с преобладанием элементов стромы опухоли. Признаки повреждения клеток проявляются в увеличении ядер, в которых хроматин распределяется неравномерно. В опухоли встречаются комплексы резко деформированных опухолевых клеток с ядерным полиморфизмом и мелкими вакуолями в цитоплазме. Отмечается угнетение митозов, гомогенизация, гиперхроматоз и пикноз ядер с последующим карioreксисом. Иногда наблюдается лизис ядер, а нередко—некробиоз и гибель опухолевых клеток. В строме облученных опухолей имела место также резко

выраженная инфильтрация лимфоидными, плазматическими клетками и лейкоцитами, преимущественно эозинофилами. Параллелизма между степенью повреждения опухолевых клеток и реакцией стромы не замечено.

Вместе с тем установлена зависимость между степенью повреждения опухолевых клеток и подведенной дозой облучения. Слабая степень повреждения опухолевых клеток характеризуется обратимостью изменений с легким снижением митотической активности опухолевых клеток; умеренная—отсутствием митозов, дистрофическими и деструктивными изменениями части клеток, а сильная степень отличается некробиозом и некрозом опухолевых клеток. Умеренная и сильная степень повреждения опухолевых клеток наступает при дозе в 4500 рад и больше.

Степень выраженности морфологических изменений зависит не только от дозы облучения, но и от гистоструктуры опухоли. При слизистом раке только у одного больного в слабой степени отмечено повреждение опухолевых клеток. При солидном раке у 2 больных отмечена слабая степень повреждения опухолевых клеток, у одного—умеренная, у одного—сильная. При плоскоклеточном раке слабая степень повреждения опухолевых клеток отмечена у одной, а сильная—у двух больных. При железистом раке слабая степень повреждения опухолевых клеток зарегистрирована у 4, умеренная—у 5, а сильная—у 12 больных.

Изучение отдаленных результатов комбинированного лечения рака прямой кишки показало, что у больных, получивших предоперационное облучение, рецидивы опухоли в сроки наблюдения до 3 лет обнаружены у 17 (19,5%) из 87 радикально оперированных больных (табл. 2).

Таблица 2
Сравнительный анализ результатов радикального лечения рака прямой кишки

Метод лечения	Число больных	Число больных с продолжительностью жизни 3 года	Число больных с продолжительностью жизни 5 лет и больше
Хирургический	82	24 (29,2%)	39 (47,5%)
Комбинированный	87	17 (19,5%)	64 (73,5%)

Установлено также, что после предоперационной лучевой терапии малыми фракциями с последующей радикальной операцией рецидивы опухоли в сроки наблюдения до 3 лет возникли у 11 из 44 больных, а после облучения крупными фракциями с последующей ра-

дикальной операцией—у 6 из 43 больных. Среди необлученных больных рецидивы опухоли в сроки наблюдения до 3 лет после радикальных операций возникли у 24 из прослеженных в отдаленные сроки 82 больных (29,2%). В наших наблюдениях 5-летнее выживание после комбинированного лечения рака прямой кишки отмечено у 64 из 87 больных, а в группе больных без предоперационного облучения—у 39 из прослеженных в отдаленные сроки 82 больных.

Таким образом, под влиянием лучевого воздействия у 35% больных наступила регрессия опухоли прямой кишки. При этом установлена прямая взаимосвязь, с одной стороны, между степенью морфологических изменений в опухолевой ткани и гистоструктурой, с другой стороны, между гистоструктурой и радиочувствительностью опухолевой ткани. Немаловажное значение имеет также тот факт, что благодаря предоперационному облучению процент рецидива опухоли в сроки наблюдения до 3 лет (по сравнению с необлученными больными) снизился с 29,2 до 19,5. Более благоприятные отдаленные результаты комбинированного лечения получены при проведении предоперационной лучевой терапии крупными фракциями.

В ы в о д ы

1. При заведомо операбельном раке прямой кишки предоперационное облучение целесообразно проводить крупными фракциями с сокращением времени перед операцией до 7 дней.

2. Применение в предоперационный период концентрированного облучения позволяет резко сократить продолжительность лучевого этапа лечения за счет адекватного увеличения разовой очаговой дозы.

При концентрированном методе биологическая реализация эффекта от облучения наступает раньше, чем его клиническое и морфологическое проявление.

3. Под воздействием предоперационного облучения малыми фракциями регрессия опухоли наступила у 35% больных. Наиболее устойчивым к излучению оказался слизистый рак, а наиболее радиочувствительным—железистый рак (40%). Умеренная и сильная степень повреждения опухолевых клеток наступает при дозе в 4500 рад и больше.

4. При операбельном раке прямой кишки наиболее благоприятные отдаленные результаты получены при комбинированном методе лечения. Среди необлученных больных рецидивы опухоли после радикальных операций отмечены у 29,2%, а 5-летнее выживание—у 47,5% больных. В группе больных, получивших облучение с последующей радикальной операцией, рецидивы опухоли выявлены у 19,5% больных, а 5-летнее выживание констатировано у 73,5%.

Հ. Մ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ, Հ. Գ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Գ. Ա. ԴԱՆԻԵԼՅԱՆ, Գ. Զ. ՓԱՓԱՋՅԱՆ,
Ի. Ա. ԱՍԼԱՆՅԱՆ

ՎԵՐՋՆԱՂՈՒ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԲՈՒԺՄԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հեղինակները վերջնադու քաղցկեղով տառապող 136 հիվանդների մոտ անց են կացրել համակցված բուժում: Նախափորահատային ճառագայթաբուժումը 83 հիվանդների մոտ անց է կացված փոքր ֆրակցիաներով, իսկ 53-ի մոտ՝ մեծ ֆրակցիաներով: Մեծ ֆրակցիաներով ճառագայթաբուժումն անց է կացվել քաղցկեղի 2-րդ ստադիայի դեպքում նպատակ ունենալով ուժեղացնել ճառագայթների կենսաբանական ազդեցությունը և կրճատել ճառագայթաբուժման տևողությունը:

Փոքր ֆրակցիաներով ճառագայթաբուժումից հետո ուռուցքի մասնակի հետաճ նկատվել է 35% հիվանդների մոտ: Ճառագայթաբուժման նկատմամբ առավել զգայուն է եղել քաղցկեղի գեղձային ձևը (40%), իսկ առավել կայուն-լորձային ձևը:

Գոյություն ունի որոշակի կապ ճառագայթաբուժման դոզայի և ուռուցքային բջիջների վնասվածքների միջև: Քաղցկեղային բջիջների չափավոր և մեծ վնասվածքները վրա են հասնում 4500 ռադ և ավելի ճառագայթավորման դեպքում:

Հիվանդների այն խմբի մոտ, որոնք մինչ արմատական վիրահատությունը ստացել են նախաօպերացիոն ճառագայթաբուժում, ուռուցքի ռեցիդիվ նկատվել է 19,5%-ի մոտ, իսկ 5 և ավելի տարիներ ապրել են 73,5%: Այն դեպքերում, երբ արմատական վիրահատությունը չի զուգակցվել նախաօպերացիոն ճառագայթաբուժմամբ, ուռուցքի ռեցիդիվ նկատվել է հիվանդների 29,2%-ի մոտ, իսկ 5 և ավելի տարիներ ապրել են 47,5%:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Дедков И. П. Клин. хирург., 1972, 9, стр. 31.
2. Козлова А. В. Лучевая терапия злокачественных опухолей. М., 1971.
3. Козлова А. В. Мед. радиол., 1974, 4, стр. 12.
4. Павлов А. С. Хирургия, 1970, 5, стр. 67.
5. Переслегин И. А., Саркисян Ю. Х. Клиническая радиология. М., 1973.
6. Переслегин И. А., Саркисян Ю. Х. Мед. радиол., 1974, 4, стр. 7.
7. Сидорченков В. О. Мед. радиол., 1974, 7, стр. 39.
8. Снешко Л. И. Дисс. докт. Л., 1972.
9. Fletcher W. Amer. Journ. Surgery, 1965, 1, 76.
10. Hageman R., Leshner S. Brit. Journ. Radiol., 1971, 44, 524, 599.
11. Higgins G. a. oth, Amer. Journ. Surgery, 1968, 115, 2, 241.
12. Scanlon P. Amer. Journ. Rentgenol., 1959, 81, 3, 433.
13. Stearns M. a. oth. Surg. Gunec. Obstetr., 1959, 109, 225.
14. Withers H. Cancer, 1971, 28, 1, 75.