

А.І. Дацун
Є.М. Нейко
І.Ю. Костинський
І.В. Гресько
Ю.К. Вівчаренко

Івано-Франківська державна
медична академія,
Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова: рак прямої кишки,
променева терапія,
радіомодифікатори, синглетно-
киснева терапія, ентеросорбенти.

РОЛЬ СИНГЛЕТНО-КИСНЕВОЇ ТЕРАПІЇ В ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОМУ ПРОТИПУХЛИННОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО- ПОШИРЕНИЙ РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

Резюме. Наведені результати клінічної апробації нової методики антибластомної терапії у хворих на місцево-поширений рак прямої кишки. Опромінювання з попереднім проведенням синглетно-кисневої терапії в поєднанні з ентеросорбцією добре переносилося хворими, не зумовлювало збільшення кількості та тяжкості променевих ускладнень; спостерігається тенденція до збільшення числа хворих, у яких досягнуто вираженої регресії новоутворень. Використання розробленої методики не ускладнює технічних умов виконання оперативних втручань і не супроводжується погіршенням перебігу післяопераційного періоду.

ВСТУП

Аналіз даних офіційної статистики свідчить, що на фоні зростання захворюваності на рак прямої кишки (РПК) в Україні підвищуються показники смертності від цієї патології [1]. Особливе занепокоєння викликають високі рівні дорічної летальності, що тісно пов'язане з високою питомаю вагою пацієнтів з пізніми стадіями захворювання, коли можливості радикального хірургічного лікування значно обмежені через поширення процесу на суміжні тканини та органи. Одним із пріоритетних напрямків вирішення цієї проблеми вважають проведення пролонгованих курсів антибластомної терапії (традиційної променевої або із застосуванням радіомодифікаторів), що може викликати регресію новоутворень, створивши таким чином умови для виконання на наступному етапі радикального хірургічного втручання [2]. Протягом останніх десятиліть проводили клінічну апробацію різних методів хімічної та фізичної радіомодифікації (гіпербарична оксигенація, вдихання гіпоксичних сумішей; гіпертермія; застосування електроно-акцепторних сполук; фазово-специфічних цитостатиків), однак недостатня їх ефективність, необхідність використання складного обладнання, підвищення частоти розвитку ускладнень стримували їх широке впровадження [3–5]. Також встановлено, що застосування протипухлинної терапії супроводжується утворенням значної кількості токсичних речовин, що на фоні існуючої недостатності екскреторно-евакуаторної системи у хворих онкологічного профілю ще більше посилює метаболічну інтоксикацію організму [6, 7]. Викладене обґрунтовує необхідність розроблення таких технологій, де лікувальні зусилля одночасно спрямовані як на максимальну девіталізацію злоякісних клітин, так і на ефективну дезінтоксикацію організму.

Нашу увагу привернули повідомлення про початок клінічного застосування синглетно-кисневої терапії (СКТ) та спектр її ефектів [8, 9], а також про розроблення нових форм ентеросорбентів вітчизня-

ного виробництва [10]. Враховуючи невисоку вартість цих засобів, такий напрям видається надзвичайно перспективним. У даному повідомленні ми наводимо перші клінічні результати застосування розробленої нами технології передопераційної антибластомної терапії (ПАТ) у хворих на місцево-поширений (МП) РПК.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В основу дослідження покладені результати клінічного спостереження 83 хворих на МП РПК, у яких за даними клініко-інструментального обстеження виявлені циркулярні нерухомі або обмежено рухомі пухлини протяжністю понад 5 см, що відповідали критеріям IV A1-A2 ст. за класифікацією, запропонованою В.І. Книш [11]. Спеціальне лікування цим хворим було розпочате в Івано-Франківському ООД і тривало з 01.01.1999 до 31.03.2001р. Вік хворих — від 36 до 76 років (в середньому — 56,5 року); чоловіків було 49, жінок — 34. Контрольну групу склали 40 хворих, 11 з них проводили променево-терапію (ПТ) разовою вогнищевою дозою (РВД) 2–3 Гр, сумарною (СВД) — 40–42 Гр, а 29 — передопераційну хіміопроменево-терапію (ХПТ): ендолімфатичне введення флуороурацилу (ФУ) у разовій дозі 0,5–0,75 г, сумарно 4,5–7,5 г; по чергово через день із сеансами γ -опромінення (РВД — 4 Гр, СВД — 36 Гр). Основну групу склали 43 хворих: 11 з них проводили ПТ, 32 — ХПТ у наведених режимах та дозах; цим хворим за 30 хв перед кожним сеансом ПТ проводили сеанси СКТ за допомогою апарата «МІТ-С» («Медінтех», Київ), а також сорбційну дезінтоксикацію організму. Як засоби сорбційної дезінтоксикації використовували ентеросорбенти сілард П (Калуський дослідно-експериментальний завод ІХП НАН України), з жовтня 2000 р. — белосорб П (ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України). Опромінювання проводили на гамма-терапевтичних апаратах «АГАТ-Р1» та «ЛУЧ-1», використовуючи 3–4-польне статичне опромінювання.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

За такими важливими прогностичними ознаками, як локалізація новоутворень (табл. 1) та їх гістологічна структура (табл. 2), суттєвих відмінностей між показниками у контрольній та основній групах не було.

Таблиця 1
Розподіл хворих залежно від локалізації новоутворень

Група хворих	Відділ ПК					
	верхньо-ампулярний		середньо-ампулярний		нижньоампулярний та аноректальний	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Контрольна	16	40,0	12	30,0	12	30,0
Основна	7	16,3	23	53,5	13	30,2

Таблиця 2
Розподіл хворих залежно від гістологічного типу пухлини

Група хворих	Високо- та помірнодиференційована аденокарцинома		Малодиференційована аденокарцинома		Слизистий рак	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
	Контрольна	35	87,5	2	5,0	3
Основна	36	83,7	3	7,0	4	9,3

Курс лікування тривав 21–24 дні, після його завершення робили 3–4 тижневу перерву, що необхідно для реалізації ефекту ПАТ. Оцінювали характер побічної дії компонентів ПАТ, ступінь регресії новоутворення та можливість виконання оперативних втручань; технічні умови їх проведення та перебіг післяопераційного періоду.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Однією з важливих вимог до методів комплексного та комбінованого лікування є їх відносно легка переносимість та відсутність необоротних змін в неуражених пухлиною тканинах та органах. Частота розвитку і характер ускладнень, безпосередньо пов'язаних із застосуванням ПАТ, наведені у табл. 3. Легкі загальні реакції, що проявлялися загальною слабкістю, запамороченням та нудотою, частіше відзначали під час лікування хворих контрольної групи. Такі реакції, як правило, виникали після 2–3 сеансів опромінювання, швидко минали і не вимагали спеціальної корекції. Проте у 2 (5,0%) хворих цієї групи після опромінювання СВД 20–24 Гр виникли тяжкі променеві реакції, які проявлялися різким погіршенням загального стану, блювотою, анемією та лейкопенією і не піддавалися корекції, що стало причиною припинення у цих пацієнтів запланованої ПАТ. Пацієнти основної групи переносили ПАТ значно краще, частота легких променевих реакцій була в 2,2 разу нижчою, тяжкі променеві реакції не виникали. Місцеві променеві реакції, частіше, як правило, рек-

Таблиця 3
Виразеність загальних та місцевих реакцій під час проведення ПАТ

Реакція	Група хворих			
	контрольна		основна	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Загальні легкі тяжкі	10	25,0	4	9,3
	8	20,0	4	9,3
	2	5,0	—	—
Місцеві променеві ректит легкий ректит важкий епідерміт сухий цистит	20	50,0	8	18,6
	10	25,0	5	11,6
	3	7,5	—	—
	2	5,0	1	2,3
Відсутні	5	12,5	2	4,7
Відсутні	10	25,0	31	72,1
Всього	40	100	43	100

тити, теж частіше відзначали у хворих контрольної групи в кінці курсу ПАТ. Після застосування мікроклізмочок з настоями трав, ректальних свічок з анальгетиками ці прояви поступово стихали. Однак у 3 (7,5%) хворих контрольної групи перебіг ректиту був тяжким, через що були застосовані антибіотики широкого спектра дії, сульфаніламідні препарати, інтраректально вводили мазеві тампони. Відносно частими (12,5%) побічними реакціями в контрольній підгрупі були гострі цистити, що, як правило, виникали при СВД 28–32 Гр. Клінічно вони проявлялися підвищенням частоти та болючим сечовипусканням, під час цистоскопії виявляли гіперемію та помірний набряк слизової оболонки сечового міхура. Після застосування препаратів нітрофуранового ряду та сульфаніламідів ці явища зникли, що дозволило завершити курс спеціального лікування. В основній групі загальна частота виникнення місцевих реакцій була в 2,8 разу (18,6 проти 50%), незначно вираженого ректиту — в 2,2 разу, циститів — в 2,7 разу нижчою, ніж у контрольній групі.

В 1 випадку в основній та в 2 — у контрольній групах відзначали наростання вираженості симптомів кишкової непрохідності, що потребувало невідкладного накладання трансверзостоми. Слід зазначити, що під час застосування ентеросорбенту белосорб П, на відміну від сілларду П, ми в жодному випадку не відзначали погіршення пасажу калових мас по кишечнику, а навпаки, спостерігали досить виражений проносний ефект.

Враховуючи той факт, що для максимальної реалізації ефекту ПАТ та зменшення вираженості місцевих реакцій необхідний певний проміжок часу, остаточну оцінку проводили після 3–4-тижневої перерви. Позитивного терапевтичного ефекту, який полягав у зменшенні протяжності ураження та покращанні рухомості новоутворень і дозволяв планувати проведення хірургічного лікування, досягнуто у 36 (83,7%) хворих основної і 27 (67,5%) контрольної групи.

Головним і найбільш відповідальним етапом у комплексному та комбінованому лікуванні хворих на МП РПК є виконання оперативних втручань і ведення післяопераційного періоду. З 36 хворих основної та 27 — контрольної груп з позитивним ефектом ПАТ згоду на операцію дали 34 та 26 пацієнтів відповідно. Обсяг операції остаточно визначали після ретельної інтраопераційної ревізії за такими критеріями, як ступінь поширення пухлини в стінці кишки, її рухомість, зв'язок із суміжними органами, ураження регіонарних лімфатичних вузлів та віддалених органів, топографоанатомічні особливості в зоні оперативного втручання та вище розташованих частин товстої кишки.

Радикальні хірургічні втручання виконані у 28 (65,1%) хворих основної та у 18 (45,0%) контрольної групи. За тривалістю їх виконання, тяжкістю крововтрати та іншими технічними умовами суттєвих відмінностей не виявлено.

Остаточно нерезектабельними визнано 3 (6,9%) хворих основної та 6 (15,0%) контрольної групи з поширеним вrostанням пухлини у кістки таза та магістральні судини, яким накладено дводульний протиприродний

відхідник. У 2 хворих контрольної і у 3 основної групи під час операції виявлені метастази у печінці, які не були діагностовані до початку лікування. Відзначено виражену регресію первинного пухлинного вогнища, що дозволило виконати паліативні резекції ПК.

У хворих основної та контрольної груп питома вага операцій без виведення колостоми черевно-анальних та передніх резекцій прямої кишки (ЧАРПК і ПРПК) перевищувала 60% (табл. 4). Черевно-промежинні екстирпації прямої кишки (ЧПЕПК) ми проводили при розташуванні новоутворення нижче 3 см від сфінктера, або при недостатньому кровопостачанні трансплантата.

Таблиця 4
Тип радикальних хірургічних втручань

Втручання	Група хворих			
	контрольна		основна	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Всього оперовано	18	100	28	100
ЧАРПК	8	44,6	15	53,6
ПРПК	5	27,6	3	10,7
ЧПЕПК	4	22,3	9	32,1
Обструктивні резекції	1	5,5	1	3,6

Для оцінки особливостей впливу ПАТ на перебіг післяопераційного періоду нами проаналізовано характер ускладнень (табл. 5). Нагнійні ускладнення, які можна було б пов'язати з використанням опромінювання, виникли у 2 хворих контрольної та у 2 — основної групи, некроз низведеної сигмоподібної ободової кишки, спричинені недостатнім кровопостачанням трансплантата, — у 2 та 1 відповідно. Післяопераційна летальність складала в контрольній групі 3,8%, а в основній — 2,9%; причиною смерті хворих був перитоніт, зумовлений некрозом низведеної сигмоподібної ободової кишки.

Таблиця 5
Післяопераційні ускладнення

Ускладнення	Група хворих			
	контрольна		основна	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Всього оперовано	26	100	34	100
Без ускладнень	14	53,8	26	76,4
Всього ускладнень	12	46,2	8	23,6
Пневмонія	1	3,8	—	—
Атонія сечового міхура	4	15,4	3	8,8
Часткова неспроможність міжкишкового анастомозу	1	3,8	1	2,9
Некроз низведеної кишки	2	7,6	1	2,9
Перитоніт	1	3,8	1	2,9
Нагноєння лапаротомної рани	1	3,8	1	2,9
Нагноєння промежинної рани	1	3,8	1	2,9
Післяопераційна летальність	1	3,8	1	2,9

Отже, безпосередні результати лікування свідчать про перспективність застосування СКТ в поєднанні з ентеросорбцією як засобу зниження токсичності ПАТ з одночасним підвищенням її ефективності та дають підстави сподіватись на подовження тривалості і покращання якості життя хворих з МП РПК.

ВИСНОВКИ

1. Проведення опромінювання після попереднього застосування сеансів СКТ на фоні ентеросорбції добре переноситься хворими, не призводить до збільшення кількості та тяжкості променеви́х ускладнень.

2. Застосування запропонованої методики сприяє збільшенню частоти досягнення вираженої регресії новоутворень, що дозволяє провести хірургічне лікування.

3. Використання розробленої методики ПАТ не ускладнює технічних умов виконання оперативних втручань, а також перебіг післяопераційного періоду.

ЛІТЕРАТУРА

- Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Горох ЄЛ. Рак в Україні. Бюлетень національного канцер-реєстру. Київ 2000. 105 с.
- Бердов БА, Цыб АФ, Юрченко НИ. Диагностика и лечение рака прямой кишки. Москва: Медицина, 1985. 272 с.
- Александрян А, Галстян А. Рецидивы и метастазы после комплексного лечения рака прямой кишки с использованием радиомодификаторов. Эксперим онкол 2000; 22 (Suppl): 740.
- Сорокин Б, Кикоть В, Юринов О и др. Результаты лечения больных с местно-распространенным нерезектабельным раком прямой кишки. Эксперим онкол 2000; 22 (Suppl): 768.
- Голдобенко ГВ, Канаев СВ, Кныш ВИ и др. Рак желудочно-кишечного тракта — проблемы лучевой терапии. Вopr онкол 1999; 45: 198–201.
- Кавецкий РЕ. Взаимодействие опухоли и организма. Киев: Наук думка, 1977. 234 с.
- Ярмоненко СП, Конопляников АГ, Вайнсон АА. Клиническая радиобиология. Москва: Медицина, 1992. 320 с.
- Орел ВЕ. Синглетно-кислородная терапия. Клин хирургия 1997; (1): 47–8.
- Чоп'як ВВ, Гаврилюк АМ, Ванівська ОВ. Вплив синглетно-кисневої терапії на фагоцитарні показники крові хворих з вторинним імунodefіцитним синдромом. В: Дослідження ефективності синглетно-кисневих факторів на енергетичний метаболізм та утворення вільних радикалів кисню. Київ: Polyvalk АВ, 1999: 6–9.
- Сахно ЛА, Николаев ВГ. Сорбционные методы в онкологии. Онкология 1999; 3: 165–76.
- Рак ободочной и прямой кишки. Под. ред. В. И. Кныш, Москва: Медицина, 1997. 304 с.

ROLE OF SINGLET OXYGEN THERAPY IN PREOPERATIONAL ANTITUMOR THERAPY OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER

A.I. Datsun, E.M. Nejko, I.Yu. Kostinskiy,
I.V. Gresko, Yu.K. Vivcharenko

Summary. The paper presents findings of clinical testing of a new method for anti-tumor therapy of patients with locally advanced rectal cancer. It was shown that irradiation accompanied by sessions of singlet oxygen therapy and enterosorbents is well tolerated by patients; it does not increase the frequency and aggravate the severity of radiation-induced complications. The number of patients with an expressed regress of neoplasms increases. The use of this new method neither complicates the surgery technique nor increases the amount of postoperative complications.

Key Words: rectal cancer, radiotherapy, radiomodifiers, singlet oxygen therapy, enterosorbents.

Адреса для листування:

Дацун А.І.
76006, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2,
Державна медична академія, кафедра онкології