

## МЕДИКО–БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

УДК: 616.5–006

### ОСЛОЖНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И АНАЛИЗ ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ

А.В. Привалов

e-mail: alexprivalov@mail.ru

Проблемная научно–исследовательская лаборатория  
«Радиационная онкология и ангиология»  
Южно–Уральского научного центра Российской академии медицинских наук,  
Челябинский областной онкологический диспансер, г. Челябинск, Россия

Статья поступила 21 июня 2003 г.

#### Введение

В настоящее время основным методом лечения местно–распространенных злокачественных опухолей большинства локализаций является комбинированное лечение [2, 4]. В большом числе работ убедительно доказано улучшение отдаленных результатов такого воздействия. Остается сожалеть, что комбинированный метод не стал достоянием всех онкологических клиник. Одним из наиболее распространенных «аргументов» отказа от комбинированного воздействия является возрастание числа осложнений [3, 5, 6, 7]. Это мнение является эмпирическим [1, 8, 10], а научные труды, целиком посвященные анализу осложнений комбинированного лечения, в современной литературе практически отсутствуют. Таким образом, проблема осложнений комбинированного лечения является, с одной стороны, актуальной, с другой— малоизученной [9, 11, 12, 13]. Это побудило нас выполнить данное исследование.

Целью настоящего исследования явилось изучение спектра, частоты, тяжести и взаимосвязи осложнений комбинированного лечения в зависимости от локализации опухоли.

#### 1. Материалы и методы

Анализированы ближайшие результаты комбинированного лечения в Челябинском областном онкологическом диспансере 134 больных раком желудка (РЖ), 174 больных раком прямой кишки (РПК) и 132 пациенток с раком молочной железы (РМЖ). Распределение больных по возрасту, стадии заболевания и сопутствующей патологии приведено в табл. 1.

Таблица 1

Сравнение групп по основным исходным показателям

		Рак желудка (РЖ) <i>n</i> = 134	Рак прямой кишки (РПК) <i>n</i> = 174	Рак молочной железы (РМЖ) <i>n</i> = 132
Средний возраст, лет		58,4	61,3	43,6
Группировка по стадиям	I ст. (T1–2N0M0)	9 (6,7 %)	13 (7,5 %)	9 (6,8 %)
	II ст. (T1–3N0–1M0)	26 (19,4 %)	36 (20,7 %)	24 (18,2 %)
	III ст. (T3–4N0–1M0)	99 (73,9 %)	125 (71,8 %)	99 (75 %)
Статус ECOG (исходное состояние)	ECOG 0	28 (20,9 %)	33 (18,9 %)	28 (21,2 %)
	ECOG 1	57 (42,5 %)	85 (49,9 %)	57 (43,2 %)
	ECOG 2	49 (36,6 %)	56 (31,2 %)	47 (35,6 %)

Распределение по методикам проведения лучевого этапа отражает табл. 2

Таблица 2

**Методики проведения лучевого этапа комбинированного лечения  
в рассматриваемых группах**

	РЖ <i>n</i> = 134	РПК <i>n</i> = 174	РМЖ <i>n</i> = 132
Среднее фракционирование дозы предоперационного облучения (5 Гр ежедневно с 1 по 5 день до суммарной очаговой дозы [СОД] = 25 Гр, межэтапный интервал 48—72 часа)	134	174	83
Динамическое фракционирование дозы предоперационного облучения (3 дня по 4 Гр, далее 13—14 дней по 2 Гр до СОД 38—40 Гр, межэтапный интервал 10—14 дней)	—	—	49

Объемы оперативного вмешательства представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Объемы оперативного этапа комбинированного лечения  
в исследуемых группах**

	РЖ ( <i>n</i> = 134)	РПК ( <i>n</i> = 174)	РМЖ ( <i>n</i> = 132)
Дистальная субтотальная резекция желудка	102	—	—
Гастрэктомия	32	—	—
Брюшно–промежностная экстирпация прямой кишки	—	67	—
Брюшно–анальная резекция прямой кишки	—	33	—
Передняя резекция прямой кишки	—	69	—
Мастэктомия по Холстеду	—	—	34
Мастэктомия по Пейти	—	—	81
Радикальная секторальная резекция молочной железы (квадрантэктомия) с подмышечной лимфаденэктомией	—	—	17
Всего по заболеваниям	134	174	132
Всего	440		

При оценке структуры и характера осложнений мы пользовались принятой в нашей клинике классификацией осложнений комбинированного лечения:

## 2. Осложнения комбинированного лечения [7]

### 1. Ранние

#### 1.1. Связанные с лучевым компонентом

##### 1.1.1. Лучевые реакции

1.1.1.1. Кожные проявления 1 ст. (эритема)

1.1.1.2. Желудочно–кишечные проявления 1 ст. (тошнота, рвота 1 р/сут.)

1.1.1.3. Гематологические проявления 0—1 ст. (лейкопения не ниже  $3,0 \times 10^9$ /л, купирующаяся самостоятельно)

##### 1.1.2. Лучевые повреждения

1.1.2.1. Кожные проявления 2 ст. (лучевые ожоги)

1.1.2.2. Желудочно–кишечные проявления 2—3 ст. (рвота свыше 5—6 р/сут., с электролитными и волемическими нарушениями)

1.1.2.3. Гематологические проявления 2—3 ст. (лейкопения ниже  $3,0 \times 10^9$ /л, купирующаяся медикаментозно)

#### 1.2. Связанные с хирургическим компонентом

##### 1.2.1. Кровотечения

##### 1.2.2. Гнойно–септические осложнения

1.2.2.1. Нагноение послеоперационной раны

1.2.2.2. Послеоперационный перитонит, эмпиема плевры, флегмоны параректальной клетчатки (диффузные или ограниченные в виде абсцессов)

- 1.2.2.3. Несостоятельность швов анастомозов (с перитонитом или без него, со свищами или без них)
- 1.2.3. Нарушения трофики тканей
  - 1.2.3.1. Анастомозит
  - 1.2.3.2. Ранняя спаечная непроходимость кишечника
2. Поздние осложнения
  - 2.1. Лучевые язвы, фиброзы
  - 2.2. Стенозы анастомозов
  - 2.3. Первично-множественные метакронные опухоли

### 3. Результаты исследования и их обсуждение

Структура и частота осложнений комбинированного лечения в рассматриваемых группах представлены в табл. 4:

Таблица 4

**Структура и частота осложнений комбинированного лечения  
в рассматриваемых группах**

Ранние			РЖ (n = 134)	РПК (n = 174)	РМЖ (n = 132)
Связанные с лучевым компонен- том	Лучевые реакции	Кожные проявления 1 ст.	13 (9,7 %)	18 (10,3 %)	15 (11,4 %)
		Желудочно–кишечные проявления 1 ст.	23 (17,2 %)	30 (17,2 %)	14 (10,6 %)
		Гематологические проявления 0—1 ст.	12 (8,9 %)	19 (10,9 %)	9 (6,8 %)
		Кардиологические реакции	—	—	11 (8,4 %)
		Бронхо–легочные реакции	—	—	9 (6,8 %)
		Ректит поверхностный	—	15 (8,6 %)	—
		Цистит поверхностный (клинико–лабораторно)	—	21 (12,0 %)	—
	Лучевые осложне- ния	Гипертермия	—	13 (7,5 %)	11 (8,4 %)
		Кожные проявления 2 ст.	1 (0,7 %)	1 (0,6 %)	3 (2,3 %)
		Желудочно–кишечные проявления 2—3 ст.	4 (3,0 %)	3 (1,7 %)	3 (2,3 %)
		Гематологические проявления 2—3 ст.	—	—	6 (4,5 %)
		Кардиальные осложнения	—	—	1 (0,7 %)
		Бронхо–легочные осложнения	—	—	3 (2,3 %)
Связанные с хирургиче- ским компонен- том	Септиче- ские ос- ложнения	Нагноение операционной раны	5 (3,7 %)	19 (10,9 %)	3 (2,3 %)
		Послеоперационный перитонит	3 (2,2 %)	3 (1,7 %)	—
	Наруше- ния репа- ративных процессов	Несостоятельность швов анастомозов	—	1 (1,4%) n = 69	—
		Некрозы краев кожной раны после мастэктомии	—	—	7 (5,3 %)
		Анастомозит	6 (4,5 %)	—	—
		Ранняя спаечная непроходимость кишечника	1 (0,7 %)	3(1,7 %)	—
Поздние	Лучевые язвы, фиброзы		—	—	1 (0,7 %)
	Стенозы анастомозов		1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	—
	Первично–множественные метакронные раки		—	1 (1,1 %)	—
	Пневмофиброз, пневмосклероз		—	—	1 (0,7 %)
	Иммуобилизирующие рубцы		—	—	5 (3,8 %)
	Лимфостаз верхней конечности		—	—	9 (6,8 %)
Всего			81 (60,4 %)	147 (84,5 %)	111 (84,1 %)

Существенный интерес представляет изучение взаимосвязи между осложнениями, обусловленными различными (лучевыми и нелучевыми) компонентами комбинированного лечения для всех изучаемых групп. Результаты анализа представлены в табл. 5.

Таблица 5

### Корреляция «лучевые/нелучевые» осложнения» в исследуемых группах

Группа	Корреляция «лучевые/нелучевые осложнения», $r$	Достоверность корреляции, $t$	Критическое значение $t$ при соотв. $n$	Заключение
комбинированное лечение РЖ	-0,004521838	$t = -0,0519$	$t = 1,978$ при $n = 134$	Связи нет
комбинированное лечение РПК	0,133471312	$t = 1,7562$	$t = 1,975$ при $n = 174$	Связи нет
комбинированное лечение РМЖ	0,307051284	$t = 0,0834$	$t = 1,977$ при $n = 132$	Связи нет

## 4. Обсуждение

При рассмотрении полученных результатов обращает на себя внимание высокий и достаточно стабильный общий уровень осложнений (60—70 %). Анализ структуры осложнений во всех группах показывает, что 55—65 % из них — это проходящие и не требующие коррекции лучевые реакции. Выявленное благоприятное соотношение лучевых реакций и лучевых осложнений во время комбинированного лечения во всех группах (табл. 4), мы склонны объяснять преимущественным использованием на этапе предоперационного облучения методики среднего фракционирования дозы. При сопоставлении спектра и частоты осложнений комбинированного лечения рака желудка, прямой кишки и молочной железы выявлен практически идентичный характер распределения этих патологических состояний.

Анализ коррелятивных зависимостей между лучевыми и нелучевыми осложнениями комбинированного лечения в рассматриваемых группах не выявил достоверной связи между исследуемыми массивами данных.

## Заключение

1. Таким образом, комбинированное лечение опухолей различных локализаций характеризуется сопоставимыми по частоте и структуре осложнениями. Большая часть последних представлена проходящими и не требующими медикаментозного лечения лучевыми реакциями.
2. Полученные данные позволяют сделать вывод, что спектр и частота осложнений комбинированного лечения практически не зависят от локализации опухоли, объема и тяжести оперативного этапа. Эти показатели можно считать константой, связанной с комбинированным лечением вообще.
3. Практически исключается синдром взаимного отягощения осложнений, обусловленных лучевыми и нелучевыми компонентами комбинированного лечения.

## Список литературы

1. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения М.: Медицина, 1985. 239 с.
2. Бойко А.В., Голдобенко Г.Г., Канаев С.В. и др. Современная лучевая терапия: достижения и перспективы // Вопр. онкол. 1995, Т. 41. № 2. С. 83—90.
3. Воробьев Ю.И. Местные реакции и осложнения (повреждения) при лучевой терапии злокачественных опухолей головы и шеи. Профилактика и лечение // Мед. радиол., 1991. № 3. С. 50.
4. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. Современные проблемы радиационной онкологии // Вопр. онкол., 1997. Т. 43. № 5. С. 481—487.
5. Збицкая И. В. Лучевые повреждения легочной ткани при комбинированном лечении рака молочной железы: Дисс. ... канд. мед. наук. Российский научный Центр рентгенологии и радиологии. М., 2000.

6. Нестеренко В.С., Крикунова В.И., Будагов Р.С. и др. Лечение лучевых эндотоксикозов у онкогинекологических больных // Паллиатив. мед. и реабил., 2000. № 1—2. С. 71.
7. Привалов А.В., Важенин А.В. Осложнения комбинированного лечения с предоперационным облучением. 99 вопросов и ответов. Челябинск: Иероглиф, 2002. 136 с.
8. Соколов А.С., Канаев С.В. Сравнительная характеристика послеоперационных осложнений при хирургическом и комбинированном лечении рака молочной железы // Актуал. пробл. профилактики и лечения рака молочной железы: Тез. докл. Всерос. науч. конф. Орел, 1993. С. 108—109.
9. Harrison L., Shasha D., Shiao L. et al. Prevalence of Anemia in Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy // Semin. Oncol., 2001. Vol. 28. № 2. P. 54—59.
10. Holm T., Rutqvist L.E., Johansson H., Cedermark B. Postoperative Mortality in Rectal Cancer Treated with or Without Preoperative Radiotherapy: Causes and Risk Factors // Br. J. Surg., 1996. Vol. 83. № 7. P. 964—968.
11. Janjan N.A., Khoo V.S., Rich T.A. et al. Locally Advanced Rectal Cancer: Surgical Complications After Infusional Chemotherapy and Radiation Therapy // Radiology, 1998. Vol. 206. № 1. P. 131—136.
12. Marti J.L., Tres A., Velilla C. et al. Radiation Pneumonitis After Local—Regional Radiotherapy Following Autologous Stem—Cell Transplant for High—Risk Breast Cancer // Ann. Oncol., 1999. Vol. 10. № 12. P. 1529.
13. Myerson R.J., Genovesi D., Lockett M.A. et al. Five Fractions of Preoperative Radiotherapy for Selected Cases of Rectal Carcinoma: Long—Term Tumor Control and Tolerance to Treatment // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1999. Vol. 43. № 3. P. 537—543.