

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРМОРАДИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМИ И РЕЦИДИВНЫМИ ЭКСТРААБДОМИНАЛЬНЫМИ ДЕСМОИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

С.И. Ткачев, М.Д. Алиев, В.В. Глебовская, С.П. Ярмоненко, А.А. Вайнсон, С.М. Иванов,
О.П. Трофимова, Р.М. Карапетян, Б.Ю. Бохян, И.П. Яжгунович

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: экстраабдоминальная десмоидная опухоль, лучевая терапия, терморadioтерапия, гипертермия

Представлены результаты лучевого и термолучевого лечения 83 больных экстраабдоминальным десмоидом. Установлено, что среди 57 больных, прослеженных >10 лет после окончания лечения, показатели 10-летнего безрецидивного течения болезни (74,4% и 28,6%) достоверно выше после терморadioтерапии, а признаки продолженного роста и рецидивов заболевания (9,3% и 57,1%) отмечаются достоверно чаще после лучевой терапии. Температура в опухоли при локальной гипертермии — наиболее важный фактор прогноза безрецидивного течения заболевания.

Введение

Десмоид (агрессивный фиброматоз, инвазивные фибромы) — это своеобразная опухоль, обладающая местно-деструктивным ростом и упорным рецидивированием.

Эти образования возникают из глубоких мышечно-апоневротических структур, инфильтрируют окружающие мягкие ткани, но достоверных случаев малигнизации или метастазирования не известно [5].

Несмотря на относительную редкость, эти опухоли заслуживают внимания клиницистов в силу своеобразия их строения, необычности клинического течения, молодого возраста пациентов, а главное — неудовлетворительных результатов лечения.

В литературе десмоидные фибромы причисляют к «промежуточным», а также их именуют «полузлокачественными». В гистологических классификациях опухолей мягких тканей, изданных Специальным комитетом при ВОЗ (1969, 1974 гг.), десмоидные опухоли (ДО) мягких тканей отнесены к фиброматозам, т. е. к большой группе процессов, сопровождающихся пролиферацией фибробластов и образованием коллагеновых волокон, а в классификации ВОЗ 1987 г. — к фибросаркомам высокой

степени дифференцировки. В связи с тем, что ДО никогда не дают метастазов, формально их следовало бы отнести к доброкачественным новообразованиям. Но из-за присущего им агрессивного местного роста и склонности к многократным рецидивам после хирургического лечения они более соответствуют злокачественным опухолям [1, 3, 7]. По последней гистологической классификации опухолей мягких тканей, принятой ВОЗ в 2006 г., десмоидные фибромы относятся к промежуточным опухолям мягких тканей, обладающим местно-деструктивным ростом, но не метастазирующим.

Самой характерной клинической чертой является очень плотная консистенция в сочетании с ограниченной смещаемостью узла.

Рентгенологически десмоиды характеризуются повышенной плотностью, вытянутой веретеновидной формой, инфильтрацией окружающих тканей, включая подкожную клетчатку.

Клинические особенности ДО делают необходимым не только их непосредственное излечение, но, что не менее важно, обеспечение высокого качества жизни пациента и длительной ремиссии даже у не полностью излеченного заболевания [1, 6, 7, 10].

В последние три десятилетия отмечен неуклонный рост заболеваемости ДО мягких тканей, что делает актуальным их изучение и поиски способов улучшения результатов лечения одними из наиболее актуальных в клинической онкологии.

Адрес для корреспонденции

Ткачев С.И.

E-mail: radoncology@mail.ru

Учитывая инфильтративный рост этих новообразований и склонность к частому рецидивированию из-за невозможности полного хирургического удаления, некоторые авторы считают правомерным проведение только лучевого или лучевого и лекарственного методов лечения [2, 8–10].

Многочисленными клиническими исследованиями, вышедшими из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, установлено, что применение лучевого и гипертермического воздействия существенно улучшает результаты лучевого комбинированного и комплексного лечения. Локальное перегревание длительностью 60–90 мин в диапазоне 41–45 °С как непосредственно повреждает опухолевые клетки, так и оказывает радиосенсибилизирующее действие, причем противоопухолевый эффект увеличивается с ростом температуры и продолжительности нагрева [3, 4].

Материалы и методы

Нами проанализированы результаты лечения 83 больных экстраабдоминальными десмоидными опухолями. Во всех 83 наблюдениях диагноз «экстраабдоминальный десмоид» подтвержден данными гистологического исследования. Из общего числа наблюдений 64 (77,1%) получали терморadiотерапию (основная группа), а 19 (22,9%) — только лучевую терапию (контрольная группа).

Методика терморadiотерапии

Дистанционная лучевая терапия, как в основной, так и в контрольной группе пациентов выполнялась на линейных ускорителях «Philips-SL20», «Clinac-2100C», «Primus» с энергией фотонов 6/18 МВ и энергией электронов 4–21 МВ, «Philips-SL75-5» с энергией фотонов 6 МВ.

Методика лучевой терапии заключалась в ежедневном мелкофракционном облучении РОД 2 Гр, ритм облучения 5 раз в нед. СОД на I этапе составляла 40 Гр. В объем облучения на I этапе включали всю пораженную мышцу и сухожилие. Перерыв между I и II этапами облучения составлял 4 нед. Во II этапе объем облучения последовательно уменьшали до размера выявленной десмоидной опухоли. Общая доза за оба этапа достигала 60–68 Гр. Длительность всего курса облучения составила 2,5–3 мес с учетом перерыва.

Локальную электромагнитную гипертермию выполняли с минимально возможным промежуток времени перед облучением два раза в неделю (в понедельник и четверг или во вторник и пятницу) с интервалом 72–96 ч. Длительность гипертермии составляла 60–90 мин, температуру в опухоли поддерживали на уровне 41–45 °С.

Контроль за температурой в опухоли и окружающих нормальных тканях осуществляли с помощью игольчатых термодатчиков (длиной 150 мм,

диаметром 1,0–1,2 мм) с микродиодом на конце. Для исключения их перегрева и искажения измеряемой температуры термодатчики вводили строго перпендикулярно вектору электрического поля излучения, активная зона нагрева антенн-излучателей перекрывала на 1–3 см определяемые границы новообразования. Для перегрева опухолей применяли аппараты, использующие принцип электромагнитной гипертермии, работающие в СВЧ («ЯХТА-4») или УВЧ («ЯХТА-5») в режиме радиоволн в зависимости от глубины залегания опухоли и ее размеров.

В основной группе размеры опухоли колебались в пределах от 3,5 до 18,0 см. В контрольной группе минимальный размер опухоли составил 4,5 см и максимальный — 20,5 см. Представленные данные показывают, что размеры новообразований в обеих группах существенно не различались.

Из общего числа — 83 пациента, лишь 43 больных в основной группе и 14 (15,6%) в контрольной проходили регулярное обследование в поликлинике онкологического центра и прослежены после окончания лечения 10 лет и более. Остальные пациенты либо выбыли из-под контроля поликлиники, либо у них 10-летний срок наблюдения после окончания лечения еще не наступил.

Первую оценку эффективности лучевого и термолучевого лечения проводили сразу после окончания лучевого воздействия или сочетанного использования тепла и радиации, а затем 1 раз в течение 6–12 мес.

Результаты

Результаты наблюдения показывали, что ДО регрессируют медленно, в течение многих лет после облучения. Представленные в табл. 1 показатели частоты полной регрессии опухоли через 10 лет после окончания терапии оказались выше у больных, получивших терморadiотерапию, чем у получавших только лучевую терапию (74,4 и 28,6% соответственно). Продолженный рост и рецидивы заболевания, наоборот, чаще встречались среди больных, получивших лучевую терапию, а не терморadiотерапию (57,1 и 9,3% соответственно).

В основной группе показатели полной регрессии опухоли после окончания терморadiотерапии прогрессивно увеличивались, к 10 годам наблюдения установлены у 32 человек (74,4%), а в контрольной группе в период от 1 года до 10 лет после окончания лучевого лечения они практически не изменялись и отмечены через 1, 3, 5 и 10 лет у 4 (22,2%), 6 (33,3%), 5 (27,8%) и 4 (28,6%) пациентов соответственно.

Нами также изучено влияние температуры в ДО во время гипертермии на эффективность терморadiотерапии у 49 больных, прослеженных более 5 лет после лечения. Оказалось, что среди больных, у

Таблица 1. Результаты лучевого и термолучевого лечения через 10 лет после окончания лечения

Эффективность лечения	Терморadiотерапия (основная группа)		Лучевая терапия (контрольная группа)	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Полная регрессия	32	74,4	4	28,6
Частичная регрессия	3	7,0	2	14,3
Стабилизация	4	9,3	—	—
Продолженный рост	4	9,3	6	42,8
Рецидив	—	—	2	14,3
Всего больных	43	100	14	100

которых температуру в опухоли удавалось поддерживать на уровне 42,1÷45 °С, показатели безрецидивного течения болезни к 5 году наблюдения были наиболее высокими, составив 89,2% (табл. 2). Те же показатели у пациентов, температура в опухоли которых достигла только 41÷42 °С, составили 16,7% ($p<0,05$) (табл. 3).

Продолженный рост десмоидной опухоли зафиксирован после окончания терморadiотерапии только у 3 (25,0%) больных с температурой в опухоли при гипертермии 41–42 °С. Таким образом, показатели полной регрессии опухоли через 10 лет после окончания терморadiотерапии увеличивались по мере увеличения температуры в опухоли с 16,7 при 41÷42 °С до 89,2% при 42,1÷45 °С.

Мы не установили связи величины десмоидной опухоли в основной и контрольной группах с частотой полной регрессии. Через 5 лет после окончания терморadiотерапии показатели полной регрессии десмоидных опухолей размером до 5 см, от 5 до 10 см и более 10 см достоверно не различались и колебались от 68,4 до 75,0%.

Заключение

Сравнительный анализ показателей безрецидивной продолжительности жизни, основанный на 10-летнем опыте наблюдения за пациентами, показал достоверное преимущество терморadiотерапии в лечении больных агрессивным фиброматозом по сравнению с одним лучевым методом —

Таблица 2. Динамика изменения объема опухоли после терморadiотерапии при температуре в опухоли 42,1÷45 °С

Эффективность лечения	1 год		3 года		5 лет	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Полная регрессия	12	32,4	24	64,9	33	89,2
Частичная регрессия	14	37,8	8	21,6	3	8,1
Стабилизация	11	29,8	5	13,5	1	2,7
Продолжение рост	—	—	—	—	—	—
Рецидив	—	—	—	—	—	—
Всего больных	37	100	37	100	37	100

Таблица 3. Динамика изменения объема опухоли после терморadiотерапии при температуре в опухоли 41–42 °С

Эффективность лечения	1 год		3 года		5 лет	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Полная регрессия	2	16,7	2	16,7	2	16,7
Частичная регрессия	4	33,3	6	50,0	3	25,0
Стабилизация	5	41,7	2	16,7	4	33,3
Продолжение рост	1	8,3	2	16,7	3	25,0
Рецидив	—	—	—	—	—	—
Всего больных	12	100	12	100	12	100

частота полной регрессии составила 74,4 и 28,6% соответственно ($p < 0,05$). Отсутствие рецидивов и низкие показатели продолженного роста опухоли — 9,3% после терморадииотерапии по сравнению с лучевым методом лечения (частота рецидивов — 14,3%; продолженный рост — 42,8%) указывает на выраженный радиомодифицирующий эффект локальной гипертермии и на целесообразность совершенствования термолучевого метода лечения больных экстраабдоминальными десмоидными опухолями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дарьялова С.Л., Чиссов В.И. Диагностика и лечение злокачественных опухолей. М., «Медицина», 1993.
2. Морозова С.В. Разработка консервативных методов лечения десмоидных фибром. Диссертация канд. мед. наук. М., 2004.
3. Ткачев С.И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местнораспространенных новообразований. Диссертация д-ра мед. наук. М., 1994.
4. Ярмоненко С.П. Терморадииотерапия рака: состояние, проблемы, перспективы. Мед. Радиология. 1987, с. 10-19.
5. Arket J.C., Bossen E.N., Halperin E.S. The management of desmoid tumors. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993, v. 26, p. 851-858.
6. Ballo M.T., Zagars G.K., Pollack A. et al. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. J. Clin. Oncol. 1999, v. 17, p. 158-167.
7. Bondiau P.Y. et al. Recurrent desmoid tumors on a gortex patch. Radiother. Oncol. 2002, v. 63, p. 355-356.
8. Stockdale A.D., Cassoni A.M., Coe M.E. et al. Radiotherapy and conservative surgery in the management of musculoaponeurotic fibromatosis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1988, v. 15, p. 851-857.
9. Storm F.K., Elashoff R.H., Baker H.W., Scanlon E.F. Thermal dose-response of magnetic-induction thermoradiotherapy. J. Surgical. Oncol. 1988, v. 39, p. 79-83.
10. Thomas E., Merchant D.O. Long-term results with radiation therapy for pediatric desmoid tumors. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2000, v. 47, p. 1267-1271.

Статья поступила 04.08.2009 г., принята к печати 01.09.2009 г.
Рекомендована к публикации Г.Н. Мачаком

THERMORADIOOTHERAPY AS A COMPONENT OF DESMOID TUMOR MANAGEMENT

Tkachev S.I., Aliev M.D., Glebovskaya V.V., Yarmonenko S.P., Wainson A.A., Ivanov S.M., Trofimova O.P., Karapetyan R.M., Bokhyan B.Yu., Yaghunovich I.P.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Key words: aggressive fibromatoses, radiation therapy, thermoradiotherapy, hyperthermia

Data on radio- and thermoradiotherapy of 83 patients with extra-abdominal desmoid tumors are discussed. In a group of 57 patients followed up for 10 years or less, the relapse-free survival rates, in thermoradiotherapy-treated cases, were significantly higher (74,4 and 28,6%) than in those receiving radiotherapy (9,3 and 57,1%). Monitoring tumor temperature during local hyperthermia is a factor of relapse-free survival of vital importance.