

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (СМТ)

А.Л. Зубарев, Г.Т. Кудрявцева, А.А. Курильчик, О.К. Курпешев, А.Л. Стародубцев
Медицинский Радиологический Научный Центр РАМН, г. Обнинск

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, комбинированное лечение, интраоперационная лучевая терапия, локальная термо-химио-лучевая терапия

В МРНЦ РАМН проведено лечение 115 больным местно-распространенными саркомами мягких тканей (СМТ). В 1-ю группу были включены 32 пациента, которые получили предоперационную термо-химио-лучевую терапию (ТХЛТ) и операцию (ОП) с интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ). Во 2-ю группу вошел 31 пациент после предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) и ОП с ИОЛТ. Третью группу составили 22 пациента после ТХЛТ, и в контрольную группу включили 30 больных только после ОП. ИОЛТ не увеличивает частоту послеоперационных гнойно-некротических осложнений. В 1-й группе ни у одного больного в течение 5 лет не обнаружено местного рецидива опухоли. В группах с применением ИОЛТ получены достоверно лучшие результаты пятилетней безрецидивной (БРВ), общей и безметастатической выживаемости (86–100%, 70–49%, 80–64%) по сравнению с хирургическим лечением (32%, 18%, 25,5%). Результаты в 3-й группе (ТХЛТ) сопоставимы с хирургическим лечением (4-я группа) на 1–4 годах наблюдения, а БРВ на 1-м году – достоверно выше ($p=0,05$).

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой группу относительно редких злокачественных новообразований различной локализации и гистологической структуры. Современная клинико-морфологическая классификация ВОЗ (2002 г.) насчитывает более 50 форм злокачественных новообразований мягких тканей [1, 2]. По данным различных авторов, СМТ составляют около 15% всех злокачественных опухолей у детей и лишь 1–2,5% – у взрослых [3, 4]. В настоящее время мнение, что единственным и основным методом лечения СМТ является только операция, значительно изменилось. И в большой степени это связано с достижениями в лучевой, химиотерапии, локальной гипертермии [5] и их сочетаниях [6–8]. Тем не менее остается много не решенных проблем в лечении СМТ. Высока частота локального рецидивирования и отдаленного метастазирования, не определены оптимальные режимы и методики лучевой терапии, дискутируется использование химиотерапии для лечения СМТ у взрослых. Нерешенность этих и многих других проблем обусловила цель нашей работы: улучшение результатов лечения больных СМТ за счет использования сочетанной лучевой терапии (предоперационной ЛТ по методике ускоренного

фракционирования и ИОЛТ) в комплексном лечении этих опухолей.

Материалы и методы. В МРНЦ РАМН было пролечено 115 больных СМТ в возрасте от 12 до 77 лет (медиана 45,7 года). Диагноз установлен на основании клинико-рентгенологических данных, УЗИ, рентгеновской КТ, гистологического и иммуногистохимического исследований. Наиболее часто встречались (рис. 1) синовиальная саркома (31%) и злокачественная фиброзная гистиоцитома (20%).

У 112 (97%) пациентов опухоль была больше 5 см. Более 75% больных имели III или IV стадии заболевания. В большинстве случаев (97%) выявлена высо-

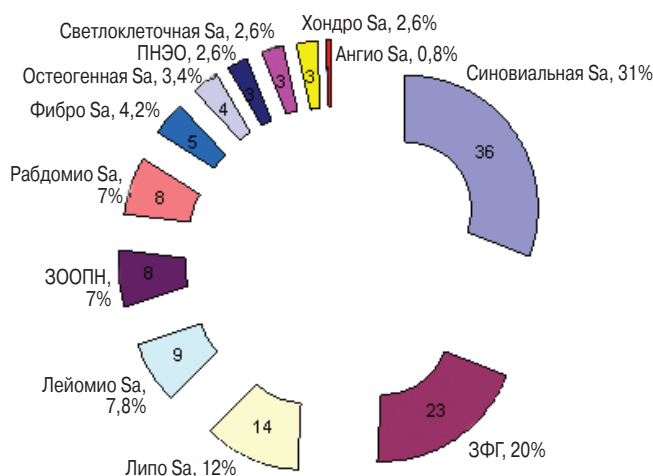


Рис. 1. Морфологические формы СМТ (n=115)

Адрес для корреспонденции

Зубарев А.Л.

E-mail: zubarev@mrrc.obninsk.ru

кая степень злокачественности опухолей (G_{2-3}). По виду лечения были сформированы четыре группы больных (см. таблицу), которые по возрасту, полу, локализации опухоли были сопоставимы.

Тридцати двум пациентам (группа 1) проведена комплексная терапия (ТХЛТ+ИОЛТ), включающая:

— интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ), которую проводили на ускорителе с энергией пучка электронов $E=8-12$ МэВ в РОД на ложе опухоли 10–15 Гр (ВДФ=41–77). Изоэффективная СОД составила 64–74 Гр (ВДФ=105–120) на ложе опухоли с учетом вклада предоперационной ЛТ и перерыва перед операцией.

Таблица. Распределение больных по группам в зависимости от вида лечения

		1-я группа (n=32) ТХЛТ+ИОЛТ		2-я группа (n=31) ХЛТ+ИОЛТ		3-я группа (n=22) ТХЛТ		4-я группа (n=30) ОП	
		abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Муж/жен		16/16	50/50	15/16	48/52	8/14	36/64	19/11	63/37
Возраст, годы (медиана)		47,7		51,1		42,4		41,6	
Локализация	н/к	19	59	18	58	16	73	23	77
	в/к	4	13	5	16	0	0	1	6
	туловище	9	28	8	26	6	27	5	17

н/к — нижние конечности; в/к — верхние конечности; ТХЛТ — термо-химио-лучевая терапия; ХЛТ — химио-лучевая терапия; ИОЛТ — интраоперационная лучевая терапия; ОП — операция.

— предоперационную дистанционную лучевую терапию, которую проводили на аппаратах «Ускоритель SL-75», «Ускоритель SL-20», «Агат Р» по методике ускоренного фракционирования, разовой очаговой дозой (РОД) по 3 Гр 2 раза в день с интервалом в 4 ч между сеансами, 3 раза в нед до суммарной очаговой дозы (СОД) 30 Гр (изоэффективная СОД=42 Гр (ВДФ=69));

— локальную гипертермию (4 сеанса), проводившуюся между дневными фракциями облучения на установках «Супертерм-ЭП-40» (40,68 МГц), «Яхта-5» (40,68 МГц) и «Яхта-3» (915 МГц) с использованием контактных наружных емкостных или индуктивных аппликаторов; проведением контроля температуры в опухоли оптоволоконными термодатчиками (2–3 штуки); колебанием минимального уровня температуры в пределах 41–41,6 °С, а максимального — 42–43 °С; продолжительностью воздействия от 40 до 80 мин;

— полихимиотерапию (1 неoadьювантный и 3–4 адьювантных цикла) по схемам: 1) доксорубин 50 мг/м² и цисплатин 100 мг/м² в/в в течение 12 ч; 2) холосан 1,5 мг/м², доксорубин 50 мг/м² и винкристин 2 мг в течение 6 дней; 3) гемзар 900 мг/м² в/в 1 и 8 день, таксотер 100 мг/м² в/в в 8 день. Смена схем ПХТ проводилась при прогрессировании или при лечебном патоморфозе опухоли меньше II степени.

— оперативное вмешательство (ОП), проводимое через 2–3 нед после ТХЛТ с исследованием на злокачественные клетки краев иссечения и соблюдением стандартных принципов футлярности и зональности.

Во 2-ю группу (n=31) вошли больные, которым проводилась предоперационная химио-лучевая терапия (ХЛТ) в сочетании с операцией и ИОЛТ ложа опухоли. Методика предоперационной и интраоперационной ЛТ, режим ПХТ и объемы оперативного вмешательства полностью соответствовали плану лечения 1-й группы, различие состояло в проведении локальной гипертермии на предоперационном этапе.

Третью группу составили пациенты (n=22), которым проведена ТХЛТ по идентичной с 1-й группой программе. ЛТ проводилась до изоэффективной СОД=50–60 Гр. Запланированное оперативное вмешательство не было проведено из-за отказа пациентов от операции или сопутствующих заболеваний.

И 4-я группа (ОП) представлена больными, получившими оперативное вмешательство, 27% которых составили калечащие операции (ампутации).

Результаты. Оценку результатов в ближайшем (через 6 мес) периоде после лечения проводили (рис. 2) по критериям оценки ответа (Therasse P. et al., 2000) на лечение солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)). В группах с применением ИОЛТ отмечены высокие результаты: полный и частичный ответ (ПО+ЧО) достигнут у всех больных 1-й группы и у 96% — во второй. В 3-й группе — ЧО и стабилизация (Ст) определены у 86% больных и прогрессирование у 14%. После хирургического лечения ПО+ЧО у 67% и у 33% больных — рецидив заболевания.

Анализ осложнений. Ранние лучевые реакции после лечения в 1-й группе отмечались в виде эритемы с явлениями влажного или сухого эпидермита у

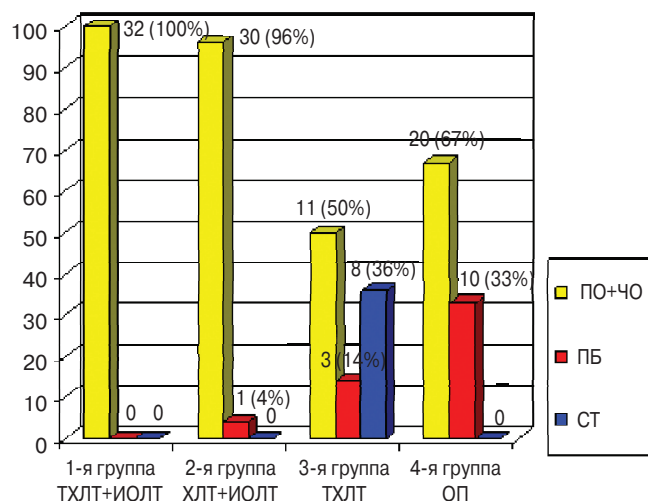


Рис. 2. Локальный ответ опухоли через 6 мес

1 (3%) больного и по 3 чел во второй (10%) и третьей (14%) группах. Расхождение краев послеоперационной раны с нагноением в 4-й группе развилось у 5 (17%) больных, а в 1- и 2-й группах — расхождение краев раны отмечено у 5 (16%) и 7 (22%) пациентов, но гнойный процесс имели только по 3 чел в этих группах (9% и 10% соответственно). Достоверных различий в частоте гнойных осложнений у больных в различных группах мы не отметили (9–17%). Поздние осложнения в группах с лучевой терапией представлены послелучевым фиброзом I–II степени (наибольший показатель 54% в 3-й группе), развившимся в течение первого-второго года (M=15 мес) наблюдения; формированием язвенных дефектов кожи и мягких тканей (6, 10, 14 и 3,3% соответственно по группам) и нейропатией (3–7% в 1-, 2- и 4-й группах), формирование последней в большей степени связано с вынужденной резекцией нерва во время оперативного вмешательства.

Погодовая выживаемость рассчитывалась по таблицам дожития Каплана-Мейера. При анализе безметастатической выживаемости (рис. 3) в сравнении с 4-й группой (хирургическое лечение) в 1- и 2-й группах мы получили достоверно лучшие показатели: $p < 0,01$. Это, несомненно, связано как с использованием полихимиотерапии, так и с более агрессивным локальным воздействием на опухолевый процесс. Результаты безметастатической выживаемости в 3-й группе (ТХЛТ) сопоставимы с результатами в 4-й группе (хирургическое лечение) на первом и втором годах наблюдения.

При анализе безрецидивной выживаемости (рис. 4) во все годы наблюдения достоверно лучшие результаты зарегистрированы в 1- и 2-й группах ($p < 0,01$). Ни у одного больного в 1-й группе не было зарегистрировано местного рецидива. Результаты в 3-й группе (ТХЛТ) сопоставимы с хирургическим лечением

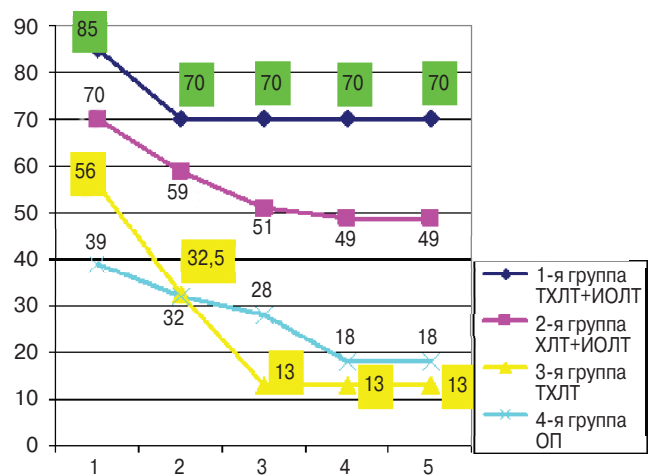


Рис. 3. Безметастатическая выживаемость больных СМТ в группах

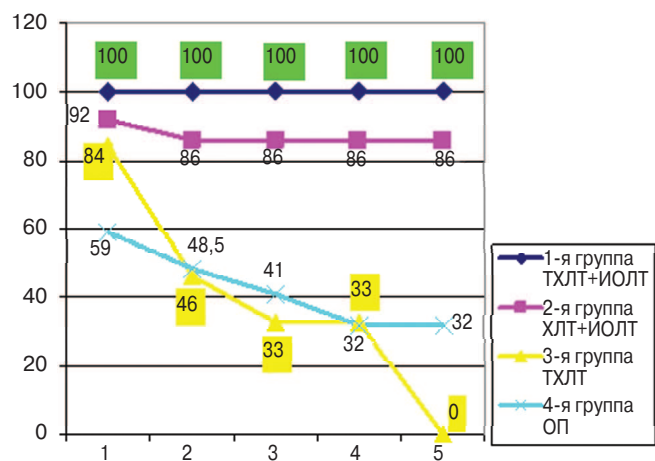


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных СМТ в группах

(4-я группа) на 2–4 годах наблюдения, а на 1-м году — достоверно выше ($p = 0,05$). Местные рецидивы у большинства больных возникали в течение первого (60%) и второго (36%) года наблюдения после проведенного лечения, что соответствует данным литературы. Возврат болезни в виде местного рецидива и/или отдаленных метастазов чаще всего развиваются в течение первых 2 лет. По данным различных авторов [11–14] прогрессирование болезни в 80% случаев возникло в течение 24 мес после лечения первичной опухоли.

На рис. 5 представлены показатели пятилетней общей выживаемости больных местно-распространенными СМТ в группах. Результаты в 1- и 2-й группах также лучше ($p < 0,01$), чем в других группах. Результаты после ТХЛТ сопоставимы с хирургическим лечением только в течение первых 3 лет наблюдения. Пятилетние результаты в группе ТХЛТ неудовлетворительные.

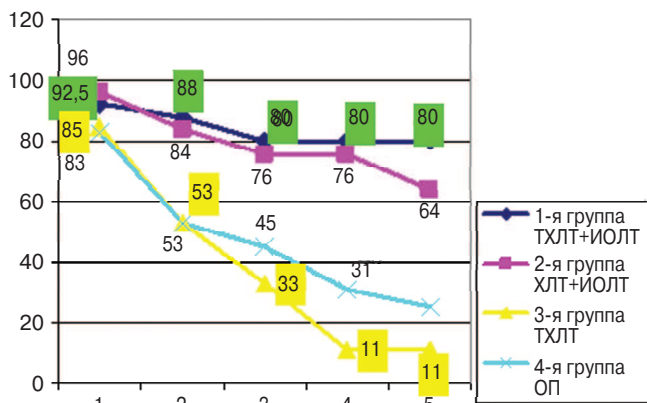


Рис. 5. Общая выживаемость больных СМТ в группах

Выводы:

- В группе ТХЛТ+ИОЛТ ни у одного больного не выявлено локального рецидива опухоли (локальный контроль 100%).
- Результаты пятилетней ОВ, БРВ и БМВ после комплексного лечения больных распространенными СМТ с ИОЛТ лока опухоли достоверно лучше хирургического лечения и ТХЛТ без операции.
- Показатели ОВ, БРВ и БМВ в 3- (ТХЛТ) и 4-й группах (ОП) сопоставимы в течение первых 3 лет. Оперативное вмешательство является обязательным этапом комбинированного лечения, что подтверждается неудовлетворительными пятилетними результатами в 3-й группе (ТХЛТ).
- Применение вместе с операцией химио-лучевого или термо-химио-лучевого лечения и ИОЛТ не увеличивает частоту послеоперационных гнойно-некротических осложнений по сравнению с хирургическим лечением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atlas of tumor pathology. 3 Series. Fascicle 30. Tumors of the soft tissues. Bethesda, Maryland, 2001, p. 1-420.
2. Fletcher Ch.D.M., Unni K.K., Mertens F. (eds.) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARS press, 2002, p. 264-270.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006, т. 17, № 3 (приложение 1), с. 45-66.
4. Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. et al. Cancer statistics, 2004, CA Cancer J. Clin. 2004, v. 54, p. 8.
5. Курпешев О.К., Бердов Б.А. Результаты локальной гипертермии в онкологии. Рос. онкологич. журн. 1999, No. 2, с. 48-52.
6. Calvo F.A., Santos M., Azinovic I. Intraoperative radiotherapy: Literature Updating with overview of result presented at the 6-International Symposium of Intraoperative radiation therapy. Rays. 1998, v. 23, No. 3, p. 439-461.
7. Azinovic I., Monge R.M., Aristu J.J. et al. Intraoperative radiotherapy electron boost followed by moderate doses of external beam radiotherapy in resected soft-tissue sarcoma of the extremities. Radiother Oncol. 2003, v. 67 (3), p. 331-337.
8. Иванов С.М., Ткачев С.И., Бохан Б.Ю. и соавт. Терморадиохимиотерапия неоперабельных сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005, т. 51, № 3, с. 350-354.
9. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. Journal of the National Cancer Institute. 2000, v. 92, No. 3, p. 205-216.
10. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Amer. Stat. Ass. 1958, v. 53, p. 457-481.
11. Киселёва Е.С., Голдобенко Г.В., Канаев Е.В. и соавт. Лучевая терапия злокачественных опухолей. М., «Медицина». 1996, 464 с.
12. Алиев М.Д., Мехтиева Н.И., Бохан Б.Ю. Факторы прогноза сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005, т. 51, № 3, с. 288-299.
13. Ramanathan R.C., A'Hern R., Fisher C., Thomas J.M. Prognostic index for extremity soft tissue sarcomas with isolated local recurrence. Ann. Surg. Oncol. 2001, v. 8, p. 278-289.
14. Engellau J., Anderson H., Ridholm A. et al. Time dependence of prognostic factors for patients with soft tissue sarcoma: a Scandinavian Sarcoma Group Study of 338 malignant fibrous histiocytomas. Cancer (Philad.). 2004, v. 100, p. 2233-2239.

Статья поступила 09.04.2010 г., принята к печати 15.06.2010 г.
Рекомендована к публикации Г.Н. Мачаком

COMBINED TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED SOFT TISSUE SARCOMAS (STS)

Zubarev A.L., Kudryavtseva G.T., Kurilchik A.A., Kurpeshev O.K., Starodubtsev A.L.

Medical Radiological Research Centre of the Russian Academy of Medical Science, Obninsk

Key words: sarcomas of the soft tissues, combined treatment, intraoperative radiation therapy, thermo-chemo-radiotherapy

115 patients with locally advanced STS treated in MRRC RAMS were analyzed. In group 1 were included 32 patients who received preoperative thermo-chemo-radiotherapy (TCRT) and surgery with intraoperative radiation therapy (IORT). The group 2 consisted of 31 patients treated with preoperative chemo-radiotherapy (CRT) followed by surgery with IORT. The group 3 included 22 patients received TCRT, without surgery. The control group consisted of 30 patients treated with surgery only. IORT didn't increase an incidence of postoperative complications. None of the patients in group 1 had local recurrence during 5 years. The locoregional-recurrence-free-survival (LRFS), metastasis-free survival and overall survival rates (86–100%, 70–49%, 80–64%) at 5 years were higher in groups with IORT compared to the control (32, 18, 25,5%). Rates of recurrence in group 3 (TCRT) didn't differ significantly from the control during the first 4 years, moreover, the first year LRFS was even higher ($p=0,05$).