

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ (ИОЛТ) В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОСАРКОМЫ

А.А. Курильчик, А.Л. Зубарев, Г.Т. Кудрявцева, А.Л. Стародубцев

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск

Ключевые слова: остеосаркома, интраоперационная лучевая терапия, безрецидивная выживаемость

Проведен анализ отдаленных результатов лечения у 70 больных с локализованными формами остеосаркомы, получивших лечение в МРНЦ РАМН в период с 1990 по 2008 гг. В группе с применением ИОЛТ получены достоверно лучшие результаты пятилетней безрецидивной выживаемости (нет рецидивов) в сравнении с контрольной группой. ИОЛТ не увеличивает частоту осложнений и не препятствует одномоментной реконструкции костно-суставных дефектов.

При выполнении хирургического вмешательства для удаления сарком костей без дополнительного местного и системного воздействия высока вероятность развития рецидива. По данным ряда авторов (Киселёва Е.С., Голдобенко Г.В. и др., 1996; Алиев М.Д. и соавт., 2005, Ramanathan R.C., A'Hern R. et al., 2001; Engellau J., Anderson H. et al., 2004), до 80% рецидивов и метастазов развиваются в течение первых двух лет после лечения. Возможности традиционно применяемой дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) ограничены опасностью увеличения количества и тяжести послеоперационных осложнений. Кроме того, ДЛТ в используемых очаговых дозах не гарантирует полной девитализации опухолевых клеток, обладающих относительной радиорезистентностью, и не может обеспечить эффективный местный контроль.

Одним из направлений повышения эффективности лечения и расширения показаний к органосохранным операциям у больных местно-распространенными опухолями костей является оптимизация лучевого компонента за счет применения ИОЛТ. Интраоперационная лучевая терапия как вариант дистанционной лучевой терапии — специальный, технически сложный метод лечения однократным подведением высокой дозы ионизирующего излучения (Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко Ф.В., 1997; Едемская О.В., Черниченко А.В., Решетов И.В., 2006; Lehnert T., Schwarzbach M., Willeke F. et al., 2000), которая необходима для подавления роста субклинических очагов в случае радикального

вмешательства либо в сочетании с пред- или послеоперационным облучением за счет наращивания дозы без превышения пределов толерантности нормальных тканей. Высокие однократно подведенные дозы, используемые при ИОЛТ, способствуют преодолению относительной радиорезистентности, преобладающей в опухолях, склонных к рецидиву после хирургического лечения (Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., 1997). При этом доступ к опухоли обеспечивается хирургическим путем и облучается либо сама опухоль, либо ложе после ее удаления под визуальным контролем сформированного поля облучения и адекватной защитой нормальных тканей (Christopher G., Willet T., 2000). Такой способ облучения может быть реализован как при условии выполнения радикальной операции, так и в случаях паллиативных вмешательств. ИОЛТ позволяет подвести существенно большую дозу излучения к опухоли и к ее ложу, сократив до минимума облучение прилегающих нормальных тканей (Hoekstra H., 1987, 1985; Takahashi M., 1986). Биологический эффект однократных доз при ИОЛТ в 2,5–3 раза превышает эффект той же дозы при традиционном фракционировании. По данным экспериментальных исследований в университете штата Колорадо, дозы ИОЛТ 10–15 Гр по вызываемым в нормальных тканях повреждениям в 5 и более раз превосходят эффект классической (РОД=1,8–2Гр) фракционированной лучевой терапии (Gillette E., 1988; Powers B., 1989).

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения больных остеосаркомой за счет применения ИОЛТ в комбинированной терапии.

Материалы и методы. В настоящем сообщении представлен анализ результатов комбинированного лечения у 70 больных остеосаркомой костей, получивших лечение с 1998 по 2008 г. Возраст па-

Адрес для корреспонденции

Зубарев А.Л.

E-mail: zubarev@mrrc.obninsk.ru

циентов колебался от 10 до 48 лет (медиана=22,8). Распределение больных в зависимости от возраста, локализации процесса, стадии процесса представлено в таблице. Согласно этим данным, большинство в контрольной (I) и исследуемой (II) группах составили пациенты с II В-стадией — 63,8 и 55,9% соответственно.

В контрольную группу были включены 34 пациента, которым было проведено комбинированное лечение: предоперационная лучевая терапия по методике ускоренного фракционирования (3 раза в нед, два раза в день с интервалом в 4 ч РОД=3+3 Гр) до суммарной очаговой дозы (СОД) 36Гр (изоэффективная СОД=50 Гр, ВДФ 82) с целью снижения метастатического потенциала опухоли; 4 нео- и 6 адъювантных курсов полихимиотерапии (1-я линия — однодневные курсы цисплатин 120 мг/м² в сочетании с доксорубицином 50 мг/м²; при прогрессировании заболевания или при выявлении 1-й степени лечебного патоморфоза опухоли применяли ПХТ 2-й линии — холоксан 1,5гр/м² в сочетании с этопозидом 100 мг/м² в течение 5 дней), и заключительный, хирургический этап — удаление опухоли с пластической реконструкцией дефекта современными эндопротезами.

Лечение во второй группе (n=36) включало: 4 нео- и 6 адъювантных курсов полихимиотерапии по аналогичным схемам с группой I; хирургический этап — удаление опухоли с одномоментной реконструкцией костно-суставного дефекта; ИОЛТ на ложе опухоли, которую проводили электронным пучком на медицинском ускорителе в процессе операции перед этапом замещения дефекта кости. Перед оперативным вмешательством оценивали объем и возможную глубину облучения по КТ или МРТ для максимального уменьшения повреждающего действия на прилежащие ткани и органы.

Для выбора наиболее адекватных параметров облучения ложа опухоли проводили предварительный расчет дозного поля. Лучевому воздействию подвергали ложе опухоли (мышечные массивы, фасции, опил кости, магистральные сосуды и нервы). В зависимости от конфигурации и рельефа ложа, подлежащих структур и органов, энергия (Е) облучения составляла от 8 до 12 МэВ. Облучение проводили одним или двумя смежными полями по длине при необходимости облучения более 20 см, РОД=10–15Гр (ВДФ=41–77). В поле облучения включались мягкие ткани на 2–3 см больше визуально определяемой опухоли в ране до удаления. Операции у всех больных обеих групп были выполнены с соблюдением принципов абластики, зональности и футлярности.

Клинические примеры: 1. Больная А., 1988 г. р., наблюдается в МРНЦ РАМН с 02.10.06. Считает себя больной с июля 2006 г, когда появились боли и припухлость в ср/3 правого бедра. Образование быстро увеличивалось в размерах, боли усиливались, появились ночные боли. Обратилась к врачу. По рентгенологическому исследованию заподозрена злокачественная опухоль правой бедренной кости, и больная была направлена в МРНЦ РАМН для обследования и лечения. Была выполнена трепан-биопсия опухоли и установлен диагноз: «остеосаркома правой бедренной кости» ($G_{3-4}T_2N_0M_0$ — II В-стадия). Больная была включена во II группу. Ей проведено комбинированное лечение с ИОЛТ ложа опухоли. Опухоль поражала практически всю бедренную кость, поэтому 23.11.06 было выполнено тотальное эндопротезирование правой бедренной кости с замещением тазобедренного и коленного суставов. В дальнейшем больной проводились адъювантные курсы полихимиотерапии. В настоящее время больная продолжает наблюдаться, данных о рецидиве и метастазах нет (рис 1. А–Ж).

Таблица. Характеристика больных остеосаркомой в группах

Группы	Средний возраст (медиана)	Муж Жен	Локализация					Стадии	
			Бедренная	Большая берцовая	Малоберцовая	Плечевая	Локтевая	II В abc (%)	II А abc (%)
I группа (n=34) ПХТ+ЛТ+ОП (контрольная)	24,2	12/22	17	9	4	3	1	19 (55,9)	15 (44,1)
II группа (n=36) ПХТ+ОП+ИОЛТ	21,4	17/19	23	4	1	5	1	23 (63,8)	13 (36,2)

ПХТ — полихимиотерапия, ЛТ — лучевая терапия, ОП — операция, ИОЛТ — интраоперационная лучевая терапия.

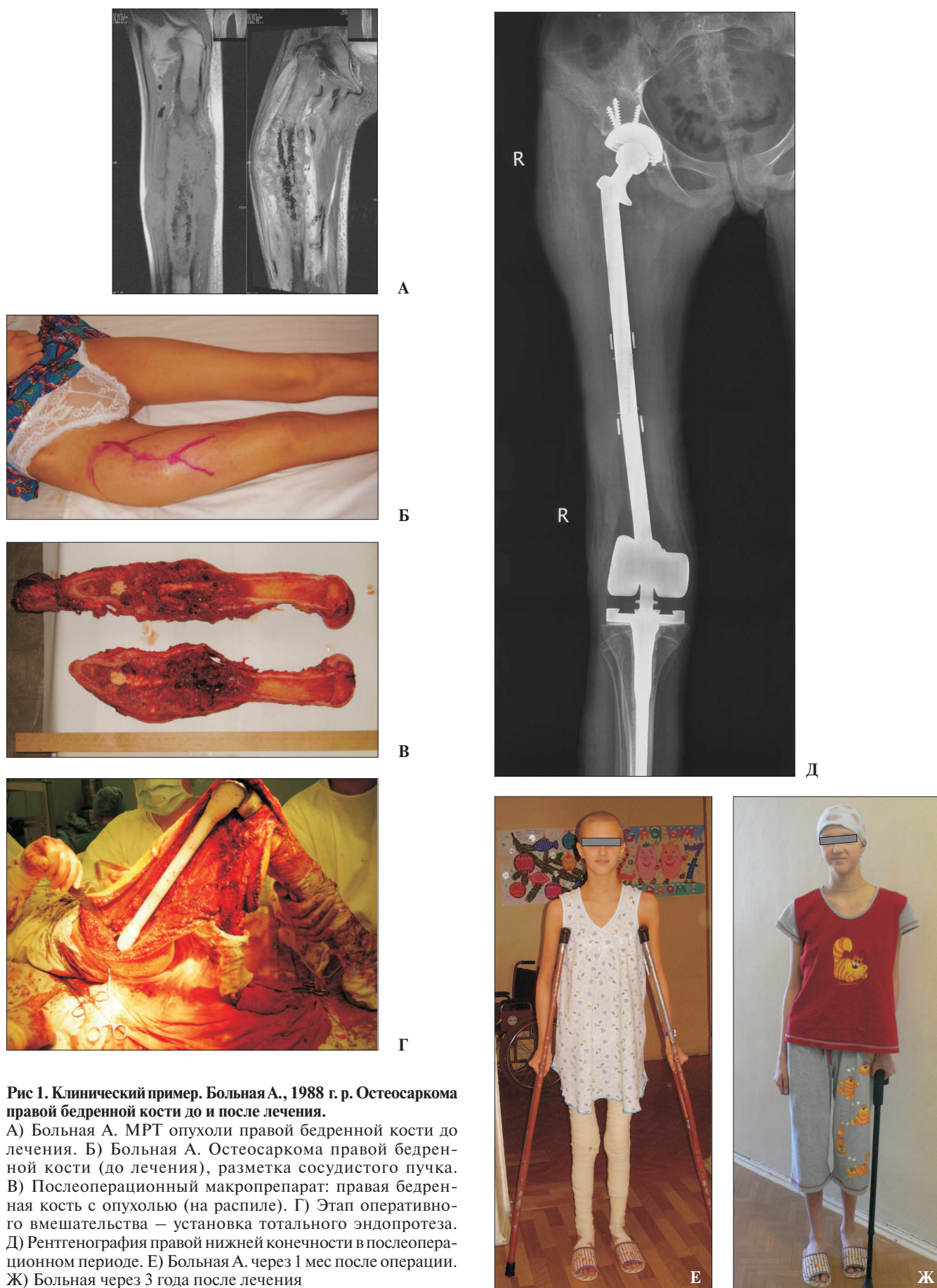


Рис 1. Клинический пример. Больная А., 1988 г. р. Остеосаркома правой бедренной кости до и после лечения.

А) Больная А. МРТ опухоли правой бедренной кости до лечения. Б) Больная А. Остеосаркома правой бедренной кости (до лечения), разметка сосудистого пучка. В) Послеоперационный макропрепарат: правая бедренная кость с опухолью (на распиле). Г) Этап оперативного вмешательства — установка тотального эндопротеза. Д) Рентгенография правой нижней конечности в послеоперационном периоде. Е) Больная А. через 1 мес после операции. Ж) Больная через 3 года после лечения

Результаты. Проведенное комбинированное лечение с ИОЛТ у больных II группы показало, что однократная доза 10–15 Гр быстрыми электронами $E=10-12$ Мэв удовлетворительно переносится пациентами. Осложнения наблюдали лишь у 3 больных (8,3%) в виде невропатий ветвей седалищного нерва, которые были связаны с техническими трудностями выделения опухоли во время оперативного вмешательства, и были купированы консервативными мероприятиями. У всех больных I и II групп был изучен лечебный патоморфоз опухолей для оценки эффекта предоперационного комбинированного лечения по принятой в настоящее время градации лечебного патоморфоза опухолей на четыре степени (Лавникова Г.А. 1976; Краевский Н.А., Соловьёв Ю.Н. и соавт., 1987; Fletcher Ch.D.M. et al., 2002). В контрольной группе ($n=34$) у 11 (32,3%) пациентов отмечалась 1–2-я степень лечебного патоморфоза опухоли, у 23 (67,7%) пациентов 3–4-я степень лечебного патоморфоза опухоли, а во второй группе ($n=36$) у 14 (38,9%) больных отмечалась 1–2-я степень лечебного патоморфоза опухоли, у 20 (61,1%) больных — 3–4-я степень.

Показатели общей 5-летней выживаемости в группах были сопоставимы и составили 65,5 и 70,9% в первой и второй соответственно (различия статистически недостоверны, $p>0,05$). За время наблюдения в контрольной группе умерли 11 (36,1%) пациентов, в исследуемой группе — 10 пациентов (27,7%) от прогрессирования заболевания. В течение пятилетнего срока наблюдения частота локальных рецидивов в контрольной группе составила 11,8% (у 3 пациентов локальные рецидивы развились через 2 года от начала лечения и у 1 пациента через 3 года), в группе больных с применением ИОЛТ локальных рецидивов не отмечалось.

Таким образом:

- Комбинированное лечение остеосаркомы костей с применением ИОЛТ достоверно улучшает результаты безрецидивной выживаемости и позволяет расширить показания к радикальным органосохранным операциям.

- Применение ИОЛТ не увеличивает частоту осложнений и не препятствует одномоментной реконструкции костно-суставных дефектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д. Становление и современное состояние отечественной онкологической ортопедии. Вопросы онкологии. 2005, т. 51, № 3, с. 283–287.
2. Алиев М.Д., Соколовский В.А., Нисиченко Д. В., Орехов М.Н. Эндопротезирование — метод выбора хирургического лечения больных опухолями костей. Тезисы в материалах международного конгресса по онкохирургии. Онкохирургия. 2008, № 1, с. 95.
3. Бойко А.В., Чиссов В. И., Черниченко А.В. и соавт. Интраоперационная лучевая терапия: реальность и перспективы. Российский онкологический журнал. 1996, № 3, с. 15–19.
4. 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.
5. Киселёва Е.С., Голдобенко Г. В., Канаев Е.В. и соавт. Лучевая терапия злокачественных опухолей. М., «Медицина». 1996, 464 с.
6. Ковалев Д. В., Ковалев В. И., Стрыков В. А. и др. Костная аутопластика и эндопротезирование в комбинированном лечении остеогенной саркомы у детей. Российский онкологический журнал. 2004, № 3, с. 4–12.
7. Митин В.Н., Саутин Ю.Н., Соловьёв Ю.Н., Ягников С.А. Попытка сохранения конечности при лечении опухолей костей у собак с использованием облученных костных реплантатов. Ветеринарный журнал. 1995, № 2.
8. Пунанов Ю.А., Малинин А.П., Сафонова С.А. и соавт. Результаты лечения остеогенной саркомы у детей перспективы улучшения. Вопросы онкологии. 1997, т. 43, № 4, с. 420–422.
9. Шугайбейкер П.Х., Малауэр М.М. Хирургия сарком мягких тканей и костей. М., «Медицина». 1996, 440 с.
10. Чойнозов Е.Л., Мусабаева Л.И. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований. Томск. 2006, с. 109–132.
11. Abe M., Takahasni M. Intraoperative radiotherapy the Japanese experience. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 1981, v. 15, p. 863–868.
12. Atlas of tumor pathology. 3 Series. Fascicle 30. Tumors of the soft tissues. Bethesda, Maryland. 2001, p. 1–420.
13. 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.
14. 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.
15. Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. et al. Cancer statistics. 2004. CA Cancer J. Clin. 2004, v. 54, p. 8.
16. Powers B.E., Gillette E.L., McChesney S.L. et al. Bone necrosis and tumor induction following experimental intraoperative irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989, v. 17, p. 559–567.

Статья поступила 02.09.2010 г., принята к печати 28.09.2010 г.

Рекомендована к публикации Г.И. Мачаком

THE INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY (IORT) IN COMBINED TREATMENT OF OSTEOSARCOMA

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

Keywords: osteosarcoma, intraoperative radiation therapy, metastasis-free survival

We have analyzed the long-term results of treatment in 70 patients with localized forms of osteosarcoma who received therapy at MRRC RAMS in the years 1990–2008. In IORT groups, the five-year recurrence-free survival rates for osteosarcoma (no recurrence) were significantly higher than those in control groups. IORT did not appear to increase the complication rate and hamper the single-stage reconstruction of osteoarticular defects.