

ТЕРМОХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.Л. Зубарев, А.А. Курильчик, Г.Т. Кудрявцева, О.К. Курпешев, А.Л. Стародубцев, В.Е. Иванов
ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, г. Обнинск

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, комбинированное лечение, локальная гипертермия, лучевая терапия, термохимиолучевая терапия

В МРНЦ обследованы и получили лечение 118 больных местнораспространенными саркомами мягких тканей (СМТ). По виду лечения сформировано 4 группы. В 1-ю группу был включен 31 пациент, которым выполнено только оперативное вмешательство (ОП). Во вторую группу вошли 33 пациента после предоперационной химиолучевой терапии и ОП. Третью группу составили 22 пациента после термохимиолучевой терапии (ТХЛТ) и операции. И в 4-ю группу включили 32 больных после ТХЛТ, ОП и интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ). ТХЛТ на предоперационном этапе увеличивает количество больных с III и IV степенью лечебного патоморфоза и, как и ИОЛТ, не увеличивает частоту осложнений и позволяет расширить показания к органосохраняющим операциям. В группах с ТХЛТ ни у одного больного в течение 3 и 5 лет не обнаружено местного рецидива опухоли. В группах комбинированного лечения получены достоверно лучшие результаты пятилетней безрецидивной (БРВ), общей и безметастатической выживаемости (73–100, 56–88, 68–95%) по сравнению с хирургическим лечением (30, 20,5, 29%).

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой группу относительно редких злокачественных новообразований различной локализации и гистологической структуры [1]. Они составляют лишь 1–2,5% от всех злокачественных опухолей у взрослых и до 15% у детей [2, 4, 17]. Длительное время единственным методом лечения СМТ являлось их иссечение. Но одно хирургическое лечение, несмотря на совершенствование техники операций, малоэффективно и не позволяет в настоящее время обеспечить высокие показатели выживаемости, особенно при местнораспространенных опухолях высокой степени злокачественности. Нерешенность многих проблем в лечении СМТ, таких как высокая частота локального рецидивирования (40–60%) и отдаленного метастазирования [20], отсутствие четких стандартов применения лучевой терапии и стратификации по морфологии, определяют актуальность этой тематики и заставляют искать новые методики комбинированной терапии [6, 12, 19]. Применение локальной гипертермии [3] в комбинации с лучевой терапией (термохимиолучевая терапия – ТХЛТ) или [16] с лучевой и химиотерапией

(термохимиолучевая терапия – ТХЛТ) приводит к непосредственному термическому повреждению клеток и способствует повышению повреждающего действия ионизирующего излучения и цитостатиков на злокачественные опухоли [10, 11, 21], в том числе и на саркомы мягких тканей [15]. По данным Иванова С.М., Ткачева С.И., Бохьян Б.Ю. и соавт. (2005) [15], ТХЛТ позволила в 60% случаев выполнить органосохраняющие операции у больных местнораспространенными саркомами мягких тканей (СМТ) и увеличить 5-летнюю выживаемость до 60–70%. Значительная регрессия местнораспространенных опухолей после локальной гипертермии в комбинированном лечении создает реальные предпосылки выполнения радикальных сохраняющих операций, снизив при этом частоту местных рецидивов [8, 14]. Локальная гипертермия приводит к непосредственному термическому повреждению клеток, а также имеет химиосенсибилизирующий эффект, усиливая действие химиопрепаратов

Материалы и методы. В МРНЦ с 1995 по 2010 г. были пролечены 118 пациентов с различными местнораспространенными СМТ, где наиболее часто встречалась синовиальная саркома (25%), злокачественная фиброзная гистиоцитома (25%) и липосаркома (12%). У 95% больных определена высокая степень злокачественности опухоли (G2 – 25% и G3 – 70%). На диагностическом этапе устанавливался диагноз, стадия заболевания с обя-

Адрес для корреспонденции

Зубарев А.Л.

E-mail: zubarev@mrrc.obninsk.ru

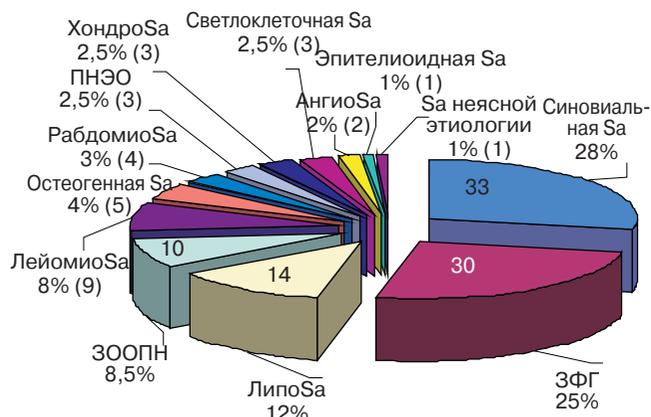


Рис. 1. Морфологические формы сарком мягких тканей (n=18)

зательной гистологической верификацией и иммуногистохимическим исследованием. И здесь очень важна была роль и квалификация врача-патоморфолога. Тактика дальнейшего лечения больного с учетом морфологического типа опухоли определялась на консилиуме, состоящем из хирурга, химиотерапевта, радиолога и специалиста по локальной гипертермии. По виду лечения больные были распределены на 4 группы: 1-я группа – оперативное вмешательство (ОП, n=31); 2-я группа – химиолучевая терапия, операция (ХЛТ+ОП, n=33); 3-я группа – термохимиолучевая терапия, операция (ТХЛТ+ОП, n=22) и 4 группа – термохимиолучевая терапия, операция и интраоперационная лучевая терапия (ТХЛТ+ОП+ИОЛТ, n=32). Группы по распределению пациентов по возрасту, полу, вариантам локализации и стадиям заболевания были сопоставимы.

Предоперационную лучевую терапию проводили по методике ускоренного фракционирования РОД=3 Гр 2 раза в день через 4 ч, 3 раза в неделю до СОД=30 Гр (изоэффективная СОД=42 Гр (ВДФ=69)). Больные получали 2–3 неоадьювантных и 3 адьювантных курса полихимиотерапии

в зависимости от гистологического типа опухоли. В основном это были схемы, содержащие доксорубицин, холоксан, цисплатин или гемзар, таксотер. При определении не менее II степени лечебного патоморфоза опухоли адьювантные циклы ПХТ применяли по тем же схемам.

Больным 3-й группы проводили 6 сеансов локальной гипертермии на опухоль мягких тканей: два сеанса вместе с циклами химиотерапии и 4 сеанса между дневными фракциями облучения на установках «Супертерм-ЭП-40» (40,68 МГц), «Яхта-5» (40,68 МГц) и «Яхта-3» (915 МГц) с контролем температуры (41–43°) в опухоли опико-волоконными термодатчиками и продолжительностью воздействия от 40 до 80 мин. В 4-й группе локальную гипертермию проводили только вместе с лучевой терапией в виде 4 сеансов по тем же условиям.

Оперативное вмешательство в группах комбинированного лечения выполняли через 3–4 нед после предоперационного этапа с соблюдением стан-

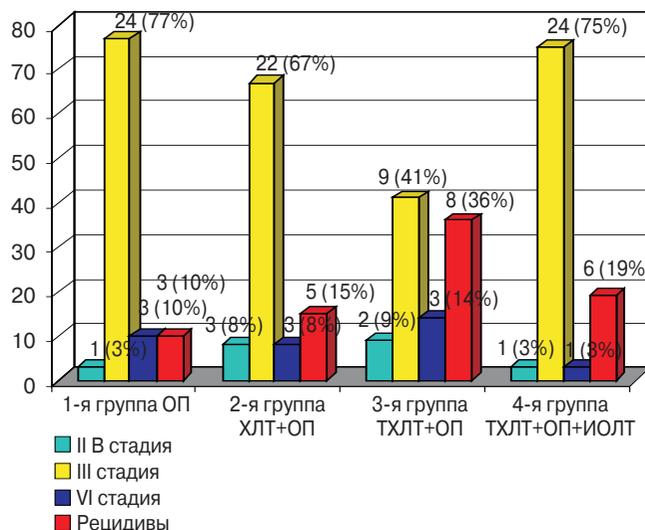


Рис. 2. Распределение больных СМТ в группах по стадиям (n=118)

Таблица. Распределение больных по группам в зависимости от вида лечения

		1-я группа (n=31) ОП		2-я группа (n=33) ХЛТ+ОП		3-я группа (n=22) ТХЛТ+ОП		4-я группа (n=32) ТХЛТ+ОП+ИОЛТ	
		abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
М/Ж		20/11	64/36	15/18	48/54	13/9	59/41	16/16	50/50
Возраст, (годы) медиана		41,6		43,4		49		48,2	
Локализация	н/к	21	68	20	61	12	54	19	59
	в/к	5	16	6	18	7	32	4	13
	туловище	5	16	7	21	3	14	9	28

ТХЛТ – термохимиолучевая терапия; ХЛТ – химиолучевая терапия; ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия; ОП – операция

дартных принципов футлярности и зональности и исследованием краев иссечения на злокачественные клетки. В 1-й группе операция выполнялась сразу после морфологической верификации опухоли.

ИОЛТ на ложе опухоли проводили на аппарате «Микротрон-М» с энергией пучка электронов $E=8-12$ МэВ, РОД=10–15 Гр (ВДФ=41–77) до СОД=64–70 Гр (ВДФ=105–120).

Анализ осложнений. Ранние лучевые реакции после лечения во 2- и 4-й группах отмечались в виде эритемы с явлениями влажного или сухого эпидермита у 4 (12%) и 1 (3%) человека. Вторичное заживление послеоперационной раны с инфицированием в 1-й группе развилось у 5 (16%) больных, а во 2–4-й группах – у 7(21%), 4 (18%) и 5 (16%). Причем инфекционные осложнения были отмечены только у 4 (12%), 3 (14%) и 3 (9%) человек соответственно. Достоверных различий по развитию инфекционных осложнений у больных в группах мы не отметили. Поздние осложнения во 2–4-й группах представлены послелучевым фиброзом I–II степени (30, 18, 37%), развившимся в течение первого-второго года (M=15, 17, 14 месяцев) наблюдения; формированием язвенных дефектов кожи и мягких тканей (3, 9, 14 и 16% соответственно по группам) и нейропатией (7–9%), формирование которой в большей степени связано с вынужденной резекцией нерва во время оперативного вмешательства. При анализе ранних и поздних осложнений достоверных различий по группам не получено. Отмечена тенденция ($p=0,078$) к уменьшению частоты развития послелучевого фиброза кожи и мягких тканей в группе с термохимиолучевой терапией и операцией (3-я группа)

Результаты. Исследование патологических процессов (лечебный патоморфоз опухоли), развивающихся в опухоли под влиянием лучевой терапии или комбинированного воздействия (ЛТ, ПХТ, локальная гипертермия), позволяет провести клиническую оценку радиочувствительности и

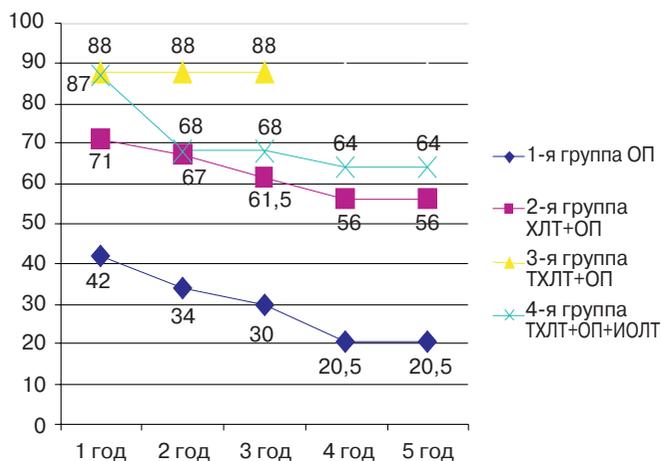


Рис. 3. Безметастатическая выживаемость больных местнораспространенными СМТ

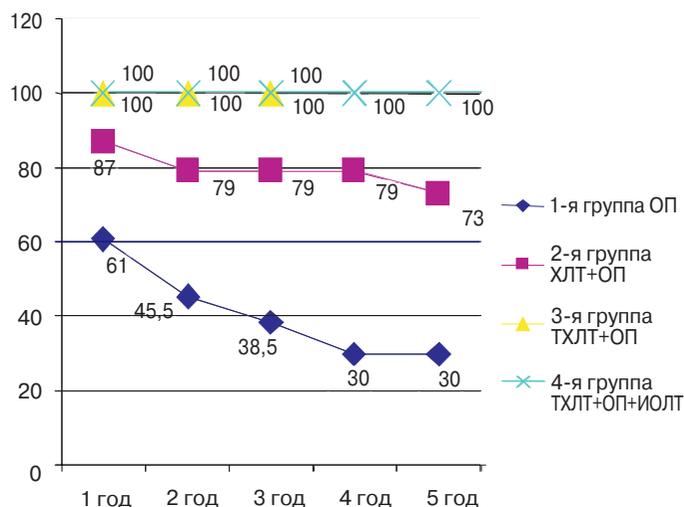


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных местнораспространенными СМТ

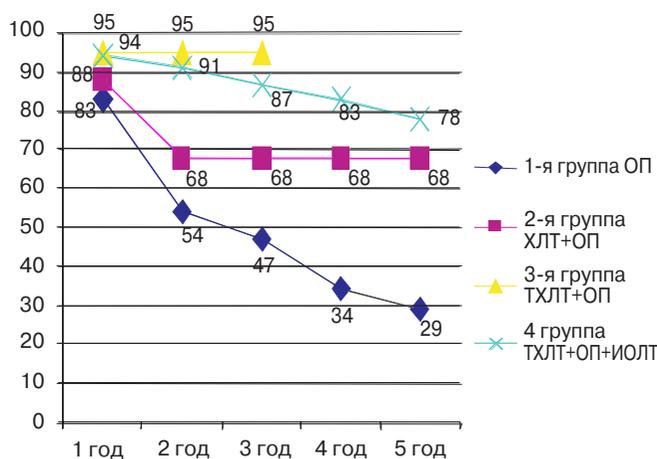


Рис. 5. Общая выживаемость больных местнораспространенными СМТ

непосредственных результатов лечения СМТ. Мы использовали принятую в настоящее время градацию лечебного патоморфоза опухолей на четыре степени [7, 9, 13]:

- I степень – определяется некроз менее чем 10% клеток опухоли, общая структура опухоли сохранена;
- II степень – 10–50% клеток опухоли некротизированы, отмечаются очаговые изменения паренхимы;
- III степень – определяется менее чем 10% живых опухолевых клеток, структура опухоли резко нарушена;
- IV степень – живые клетки опухоли не определяются, полное исчезновение паренхиматозных элементов опухоли.

Определение лечебного патоморфоза опухоли позволяет планировать дальнейшую тактику ле-

чения больного, в частности при выборе схемы полихимиотерапии. У всех больных, получивших комбинированное лечение, был изучен лечебный патоморфоз опухолей для оценки эффекта предоперационного комбинированного лечения местнораспространенных СМТ. В группе после химиолучевого лечения (2-я группа) III–IV степень лечебного патоморфоза отмечена у 24% (n=8) больных, тогда как 0–II степень – у 76%. В значительной степени от этой группы отличаются результаты исследования патоморфоза у пациентов в 3- и 4-й группах, в которых III–IV степень определена у 50% (n=11) и 72% (n=23) больных. Это указывает на роль локальной гипертермии как модификатора в реализации эффекта лучевой терапии. Различия между 2- и 3-, 4-й группами достоверны (p<0,001).

Показатели безрецидивной (БРВ), безметастатической (БМВ) и общей выживаемости (ОВ) рассчитывались по методу Каплана – Мейера [18]. Результаты лечения больных 3-й группы получены за период 3-летнего наблюдения. Ни у одного больного в 3- и 4-й группах не было местного рецидива. При сравнении с группой хирургического лечения (30, 20,5, 29%) после комбинированного лечения (2-, 3- и 4-й группы) получены достоверно лучшие показатели 3- и 5-летней БРВ (73, 100, 100%), БМВ (56, 88, 64%) и ОВ (68, 95, 78%). По сравнению со 2-й группой только после ТХЛТ и ОП (3-я группа) показатели БМВ и ОВ достоверно (p=0,05) выше.

Выводы. Результаты общей безрецидивной и безметастатической выживаемости больных распространенными СМТ в группах после комбинированного лечения достоверно выше одного хирургического лечения. В группах с применением локальной гипертермии ни у одного больного нет локального рецидива опухоли.

Применение локальной гипертермии в комбинированном лечении, в том числе и с интраоперационной лучевой терапией, не увеличивает количество послеоперационных осложнений, что позволяет расширить показания к органосохраняющим операциям у больных местнораспространенными саркомами мягких тканей. Кроме того, в 3-й группе отмечена тенденция к уменьшению поздних лучевых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2004, т. 5, № 4, с. 250-255.

2. Алиев М.Д., Мехтиева Н.И., Бохан Б.Ю. Факторы прогноза сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005, т. 51, № 3, с. 288-299.

3. Голдобенко Г.В., Иванов С.М., Ткачев С.И., Карапетян Р.М. Лучевое лечение больных с неоперабельными сарко-

мами мягких тканей с применением электромагнитной гипертермии. Вестник онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. 1998, № 1, с. 60-64.

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. Иванов С.М., Ткачев С.И., Бохан Б.Ю. и соавт. Термохимиотерапия неоперабельных сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005, т. 51, № 3, с. 350-354.

6. Киселёва Е.С., Голдобенко Г.В., Канаев Е.В. и соавт. Лучевая терапия злокачественных опухолей. М.: Медицина. 1996, 464 с.

7. Краевский Н.А., Соловьёв Ю.Н., Ольховская И.Г., Покровская Н.Н. Патоморфоз опухолей. Архив патологии. 1980, т. XLII, вып. 8, с. 3-8.

8. Курпешев О.К., Бердов Б.А. Результаты локальной гипертермии в онкологии //Российский онкологический журнал. 1999, № 2, с. 48-52.

9. Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование. Вестник Академии медицинских наук. 1976, № 6, с. 13-19.

10. Фрадкин С.З. Современные аспекты клинической термоонкологии и тенденции её развития. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, 25–28 мая 2004 г. Минск: Тонпик. 2004, часть 1, с. 143-146.

11. Dewhirst M.W., Poulson J.M., Yu D. et al. Relation between pO₂, ³¹P magnetic resonance spectroscopy parameters and treatment outcome in patients with high-grade soft tissue sarcomas treated with thermoradiotherapy. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 2005, v. 61 (2), p. 480-491.

12. 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.

13. 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.

14. Hiraoka M., Nishimura Y., Nagata Y. et al. Clinical results of thermoradiotherapy for soft tissue tumours. Int. J. Hyperthermia. 1995, v. 11, № 3, p. 365-377.

15. Issels R.D. Present status of regional Hyperthermia combined chemotherapy in Soft Tissue Sarcomas. New trends in Hyperthermia: from the bench to the bedside. Abstract book of XXVII ICHS Annual Meeting. Florence. 2005, p. 74-75.

16. Issels R.D., Abdel-Rahman S., Wendtner C.M. et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study. Eur. J. Cancer. 2001, v. 37, p. 1599-1608.

17. Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J. Clin. 2004, v. 54, p. 8.

18. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Am. Stat. Ass. 1958, v. 53, p. 457-481.

19. Mullen J.T., Kobayashi W., Harmon D.C. et al. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and

- radiotherapy for large extremity soft tissue sarcomas. Abstract book of 46th ASCO Annual Meeting. Chicago, 2010.
20. 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.
21. Schlemmer M., Wendtner C. M., Issels R. D. Ifosfamide with regional hyperthermia in soft-tissue sarcomas. *Oncology*. 2003. v. 65 (Suppl 2), p. 76-79.

Статья поступила 25.02.2011 г., принята к печати 13.04.2011 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

THERMO-CHEMO-RADIO-THERAPY IN THE COMBINED TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED SOFT TISSUE SARCOMAS (STS)

Zubarev A.L., Kurilchik A.A., Kudryavtseva G.T., Kurpeshev O.K., Starodubtsev A.L., Ivanov V.E.
FMMS Medical Radiological Research Centre MH & PD RF, Obninsk

Key words: soft tissues sarcomas, combined treatment, local hyperthermia, radiation therapy, thermo-chemo-radiotherapy

118 patients with locally advanced STS examined and treated in MRRC were analyzed. In group 1 were included 31 patients treated by only surgery (S). The group 2 consisted of 33 patients treated with preoperative chemo-radiotherapy (CRT) followed by S. The group 3 included 22 patients received preoperative thermo-chemo-radiotherapy (TCRT) and S. The group 4 consisted of 32 patients, who received preoperative TCRT and S with intraoperative radiation therapy (IORT). Preoperative TCRT increased number of patients with stage III & IV of tumor therapeutic pathomorphism. TCRT and IORT didn't increase an incidence of complications and allowed to perform an increase organ-saving operations. None of the patients in group with TCRT had local recurrence during 3–5 years. The locoregional-recurrence-free-survival (LRFS), metastasis-free survival and overall survival rates (73–100, 56–88, 68–95%) were higher in group with combined treatment compared to first group (30, 20,5, 29%) respectively.