

УДК 616-006.6

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНОГО ИФОСФАМИДА В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (ПЕРВЫЙ ОПЫТ В НАЦИОНАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ г. БИШКЕК)

А.А. Бабалаев, А.Т. Алымкулов, Т.А. Абдылдаев, Р.В. Решетин, У.А. Тургунбаев, Д.К. Айдаралиева

Национальный центр онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Киргизской Республики

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, комбинированное лечение, полихимиотерапия

В статье приведен опыт лечения больных с саркомами мягких тканей в Национальном центре онкологии и гематологии. Целью исследования явилось применение современных методов диагностики и лечения сарком мягких тканей. Впервые в Киргизской Республике были применены современные схемы лекарственной терапии на этапе комбинированного лечения с применением режимов высокодозной полихимиотерапии в виде непрерывной 24-часовой инфузии. В результате нашего исследования больных с саркомами мягких тканей смертность в срок наблюдения от 8 до 35 мес составила 46,2%, что соответствует среднестатистическим данным.

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) это редкие по частоте выявления злокачественные новообразования. В среднем в Российской Федерации заболеваемость СМТ составляет 0,7–1,81 случая на 100 тыс. населения [1, 2]. При этом 1/3 пациентов с СМТ это лица моложе 30 лет [3]. Опухоли данной группы характеризуются агрессивным течением и плохим прогнозом выживаемости [4, 5]. При этом в первый год от момента выявления опухоли погибают 32–34,5% больных. По данным ESMO – Европейского научного общества медицинской онкологии, факторами плохого прогноза выживаемости являются опухоли размером более 5 см и 3-я степень злокачественности гистологического субстрата опухоли. По данным American Joint Committee on Cancer и International Union Against Cancer, 5-летняя выживаемость при I стадии СМТ может достигать 99%. При II стадии заболевания этот же показатель достигает уровня 82%. При IV стадии болезни, когда имеются отдаленные метастазы, 5-летняя выживаемость составляет менее 10%, при этом при отсутствии

лечения большинство больных погибают в течение 6–12 мес [6, 7]. Разработанные и внедренные интенсивные высокодозные режимы индукционной химиотерапии при местнораспространенных и рецидивных саркомах позволяют увеличить количество выраженных локальных ответов [8]. Применение современных методов визуализации на основании КТ, МРТ, компьютерного моделирования и навигации позволяют выполнить правильное предоперационное планирование хирургического вмешательства. Данный подход повышает процент выполняемых сохраняющих операций при СМТ до 80%, при этом рецидивы встречаются в 15% наблюдений [1].

Материалы и методы

Нами проведен анализ 13 больных с СМТ, получивших комбинированное лечение в Национальном центре онкологии и гематологии с 2014 по 2017 г. В 6 случаях это были пациенты с синовиальной саркомой, 4 пациентов представлены фибросаркомой мягких тканей. Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) мягких тканей выявлена у 3 пациентов. По локализации в 1 случае это была опухоль мягких тканей шеи и в 12 случаях это были опухоли мягких тканей нижней конечности. Критерием отбора в исследование было наличие впервые выявленной опухоли размером ≥ 5 см,

Адрес для корреспонденции

Бабалаев Алмазбек Алтынбаевич
E-mail: Babalaev@mail.ru

отсутствие отдаленных метастазов, отсутствие предшествующего лечения. Мужчин было 7 пациентов, женщин – 6 человек. Все 13 больных были подвергнуты комбинированному лечению в виде 4 курсов неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) по схеме: доксорубицин 60 мг/м² в 1-й день, ифосфамид 2 г/м² в 1–5-й дни непрерывно в виде 120-часовой инфузии. В последующем все пациенты были подвергнуты радикальному хирургическому вмешательству: удалению опухоли. В последующем все пациенты получили 4 курса адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) в режиме: ифосфамид 2,5 г/м² в 1–3-й дни, доксорубицин 20 мг/м² в 1–3-й дни. Оценку эффекта проводили с помощью МРТ и КТ-исследования области первичного очага и органов грудной клетки, при этом исследование проводилось непосредственно перед 1-, 3-м курсами неoadъювантной полихимиотерапии и непосредственно перед хирургическим этапом. После

хирургического лечения каждые 3 мес локальный контроль ложа удаленной опухоли проводился с помощью ультразвукового исследования, а контроль легких проводился с помощью КТ-исследования органов грудной клетки.

Результаты

В результате проведенного комбинированного лечения у 6 (46,2%) больных отмечается стабилизация опухолевого процесса (рис. 1).

У 7 (53,8%) пациентов в нашем исследовании отмечается регрессия опухоли (рис. 2).

При морфологическом исследовании опухоли после операции у 2 (15,4%) пациентов лечебный патоморфоз не выявлен или не оценен. Вторая степень лечебного патоморфоза выявлена у 3 (23,1%) пациентов. У 7 (53,8%) больных лечебный патоморфоз выявлен 3-й степени. У 1 (7,7%) пациента выявлен лечебный патоморфоз 4-й степени.

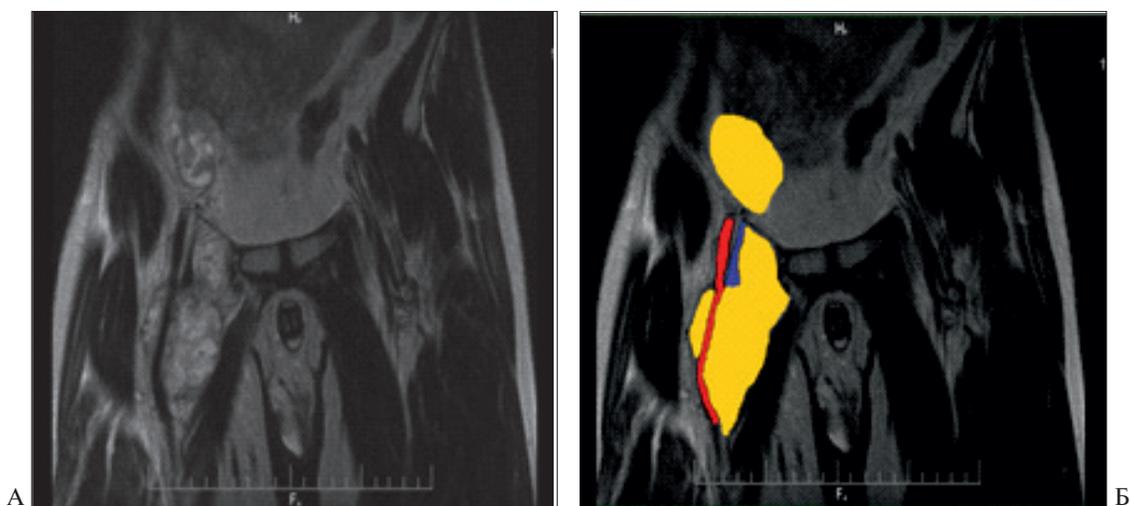


Рис. 1. ЗФГ мягких тканей правого бедра и подвздошной области: А) до лечения; Б) после НАПХТ

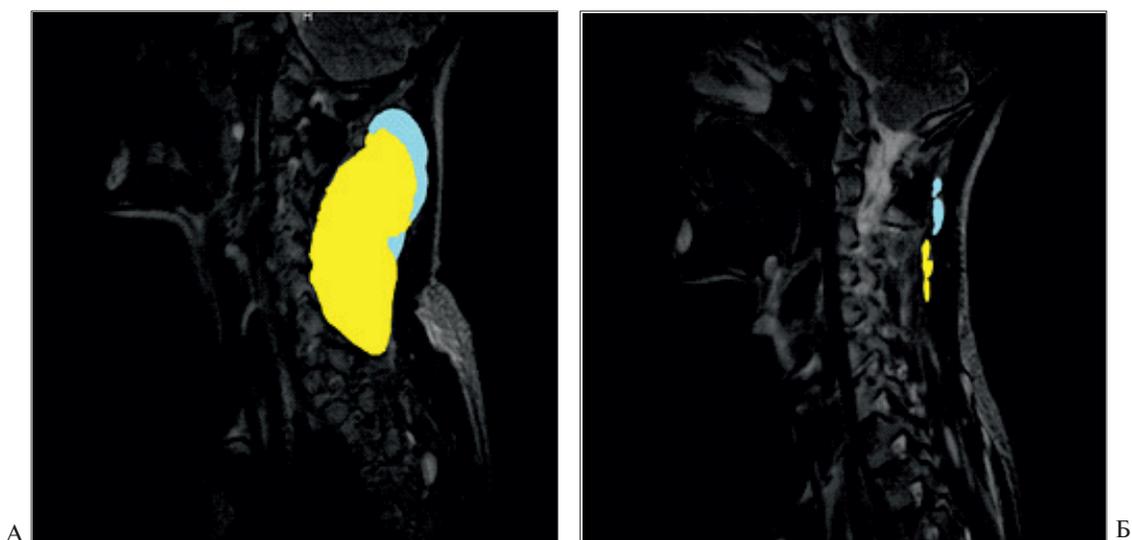


Рис. 2. Фибросаркома мягких тканей шеи: А) до лечения; Б) после 4 курсов НАПХТ

Для выявления статистически значимой связи между двумя переменными (лечебного патоморфоза и регрессии опухоли) был применен статистический тест *Phi* и *Cramer's V*. Однако тест показал приближительную значимость больше показателя $\text{const}-0,05$ на уровне 0,334, что в итоге свидетельствует об отсутствии статистической связи между этими двумя переменными (табл. 1).

Таблица 1. Симметрические меры теста *Phi* и *Cramer's V*

	Значение	Приблизительная значимость
Тест <i>Phi</i>	0,593	0,334
Тест <i>Cramer's V</i>	0,593	0,334
Количество наблюдений	13	

Таким образом, дальнейшее выявление статистической связи между этими категориями статистически недостоверно. Однако результаты теста *Phi* и *Cramer's V* необходимо интерпретировать не как отсутствие связи между этими переменными, а как погрешность в силу малого количества наблюдений в нашем исследовании.

При анализе выживаемости диапазон времени наблюдения больных с СМТ, получивших комбинированное лечение, составил от 8 до 35 мес. При этом умерли за указанный период 6 пациентов от прогрессирования основного заболевания вследствие метастатического поражения легких. Смертность за указанное время составила 46,2% (табл. 2).

Средний срок наблюдения составил 25,2 мес (ДИ 19,2–31,1), медиана наблюдения составила 26 мес (ДИ 18,9–33) (табл. 3).

Функция выживаемости больных с СМТ, получивших комбинированное лечение, указана на рис. 3.

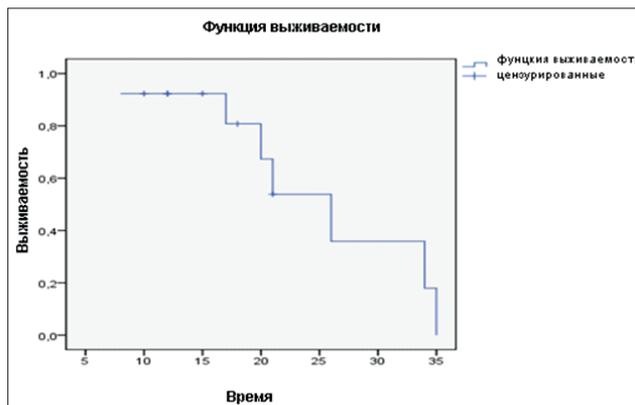


Рис. 3. Функция выживаемости СМТ при комбинированном лечении

Заключение

Таким образом, несмотря на относительно низкую заболеваемость в структуре онкопатологии, проблемы лечения больных с саркомы мягких тканей носят социально значимый характер, поскольку поражают молодой, наиболее трудоспособный возраст, при этом зачастую приводя к инвалидизации данной категории больных. И в нашем исследовании выявлено, что саркомы мягких тканей являются высокоагрессивными заболеваниями, характеризующимися плохим прогнозом, где смертность в срок от 8 до 35 мес составила 46,2%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 4, с. 3-10.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и СНГ за 2012 год. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2013, т. 22, № 3 (85) прил. 1., с. 54-92.
3. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. ГЭОТАР-Медиа. 2006, с. 627-653.

Таблица 2. Анализ смертности больных, подвергнутых комбинированному лечению

Общее количество	Количество выживших	Цензурированный показатель	
		Число летальных случаев	%
13	7	6	46,2 %

Таблица 3. Средний срок и медиана наблюдения больных при комбинированном лечении

Среднее значение				Медиана			
Оценка	Стандартная ошибка	95% ДИ		Оценка	Стандартная ошибка	95% ДИ	
		Нижний показатель	Верхний показатель			Нижний показатель	Верхний показатель
25,147	3,030	19,208	31,086	26,000	3,591	18,961	33,039

4. Мерабишвили В.М., Щербук Ю.А. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2009 году. Ежегодник популяционного ракового регистра. СПб., 2010, № 16.
5. Alvegard T.A., Berg N.O. Histopathology peer review of high grade soft tissue sarcoma: The Scandinavian Sarcoma Group. J. Clin. Oncol. 1989, v. 7, p. 1845.
6. Greene F.L., Page D.L., Fleming I.D. et al. For the American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual 6th ed. New York: Springer-Verlag. 2002.
7. Patel S.R., Benjamin R.S. Sarcomas: part I and II. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 1995, v. 9, p. 513-942.
8. Горбунова В.А., Феденко А.А., Бохан Б.Ю., Истомин И.А., Губина Г.И. Высокодозный ифосфамид в комбинации с доксорубицином в лечении сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010, № 1, с. 26-31.

Статья поступила 20.12.2017 г., принята к печати 25.12.2017 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

THE USE OF HIGH-DOSE IFOSFAMIDE IN THE COMBINED TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS (FIRST EXPERIENCE IN THE NATIONAL CENTER OF ONCOLOGY AND HEMATOLOGY IN BISHKEK)

Babalaev A.A., Alymkulov A.T., Abdyldaev T.A., Reshetin R.V., Turgunbaev U.A., Aydaralyeva D.K.

National Center of Oncology and Hematology, Bishkek, Kyrgyz Republic

Key words: soft tissue sarcomas, combined treatment, polychemotherapy

In our article the experience of treating patients with soft tissue sarcomas in the National Center of Oncology and Hematology is given. The purpose of the study was the use of modern methods of diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas. For the first time in the Kyrgyz Republic, modern schemes of drug therapy were applied at the stage of combined treatment with the use of high-dose polychemotherapy regimens in the form of continuous 24-hour infusion. As a result of our study of patients with soft tissue sarcomas, mortality at the follow-up period from 8 to 35 months. was 46,2%, which corresponds to the average statistical data.