

УДК 616-006.6

# РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

А.И. Коновалов, Ж.А. Старцева, Ю.И. Тюкалов, А.В. Богоутдинова, О.В. Котова, П.К. Ситников

НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

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

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность метода комбинированного лечения местнораспространенных сарком мягких тканей с применением локальной гипертермии в сочетании с предоперационной лучевой терапией, последующим оперативным лечением и интраоперационной лучевой терапией.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения 111 пациентов с местнораспространенными СМТ. В исследуемую группу были включены 56 пациентов, прошедших курс комбинированного лечения на фоне локальной гипертермии. 55 пациентов контрольной группы получили лечение в том же объеме за исключением локальной гипертермии.

**Результаты.** Показатели двухлетней безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости оказались выше в исследуемой группе (87,5; 91,07; 100%) в сравнении с группой контроля (76,2; 81,82; 90,91%). Не было отмечено увеличения частоты послеоперационных осложнений.

**Вывод.** Локальная гипертермия позволяет повысить чувствительность опухоли к воздействию лучевой терапии, хорошо переносится больными, не сопровождается выраженными лучевыми реакциями, позволяет расширить показания к выполнению органосохранных операций и не приводит к росту количества осложнений в раннем послеоперационном периоде.

**Введение.** Саркомы мягких тканей (СМТ) в структуре онкологической заболеваемости составляют 0,5–2,6% от общего числа злокачественных опухолей человека [2, 4, 8, 14]. Общемировой показатель заболеваемости СМТ в 2012 г. составил 1,7 на 100 тыс. человек [14], тогда как в России, по данным за тот же период, заболеваемость первичными злокачественными опухолями мягких тканей составляет 1,8 случая на 100 тыс. населения, что соответствует данным по заболеваемости в других странах [1, 6]. СМТ представляют собой большую гетерогенную группу новообразований, отличающихся склонностью к частому местному рецидивированию, отдаленному гематогенному ме-

тастазирования, обладающих выраженной радио- и химиорезистентностью. В 70–80% случаев метастазирование происходит гематогенным путем [3, 7, 10, 11]. Стандартом хирургического вмешательства является широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей, с учетом принципов футлярности и зональности, однако частота возникновения местных рецидивов при проведении только лишь хирургического компонента лечения остается довольно высокой, достигая 80% [12, 15]. На сегодняшний день не оставляет сомнений эффективность комплексного подхода в лечении больных СМТ, неотъемлемым компонентом которого является лучевая терапия. Оправданно применение лучевой терапии не только в послеоперационном периоде с целью предупреждения развития локальных рецидивов, имплантационных и отдаленных метастазов, но и в предоперационном режиме — с целью снижения биологической активности опухоли, уменьшения

*Адрес для корреспонденции*

Коновалов А.И.

E-mail: oncology-group@yandex.ru

объема опухолевой ткани и повышения абластичности хирургического этапа лечения. Несмотря на эффективность комплексного подхода, частота рецидивов опухолей остается высокой, по данным разных авторов, достигает 10–15%, что, вероятно, связано с биологическими особенностями сарком [13]. В этой связи чрезвычайно актуальной остается проблема поиска методов усиления местного воздействия с учетом современных тенденций развития клинической онкологии, основанных на принципе органосохранения и функционально-щадящего лечения. Увеличение суммарной дозы облучения способствует снижению частоты рецидивов, в свою очередь приводит к росту послеоперационных и лучевых осложнений.

Довольно актуальной проблемой является поиск дополнительных методов воздействия на опухоль, потенцирующих эффекты лучевой терапии, способствующих повышению радиочувствительности клеток, что позволяет достигать значительного терапевтического эффекта без увеличения суммарной очаговой дозы, а значит, и лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани. Локальная гипертермия опухоли является полноценным методом физической радиосенсибилизации, позволяющим достигать обозначенных эффектов при использовании ее в комбинации с лучевой или химиолучевой терапией [9].

Механизм действия данного метода основан на непосредственном термическом повреждении клеток, что способствует усилению повреждающего действия ионизирующего излучения и цитостатического действия химиопрепаратов. Происходит истощение запасов АТФ и энергипотенциала клетки, в результате чего нарушаются процессы восстановления ДНК после воздействия ионизирующего излучения. Кроме того, эффект локальной гипертермии существенно выше в гипоксических тканях, в которых дистанционная лучевая терапия как раз менее эффективна [5]. Стоит отметить, что проблема отбора контингента больных для проведения смешанной лучевой терапии и выбора оптимального объема облучения в сочетании с локальной гипертермией у больных саркомами мягких тканей остается весьма сложной и до конца не решенной. Стремясь к максимальному контролю над опухолью и достижению высоких показателей выживаемости, необходимо наряду с этим учитывать риск возможных осложнений и качество жизни больных после окончания лечения.

## Материалы и методы

В исследование включены 111 пациентов. Больные разделены на 2 группы: группа исследования — 56 больных с первичными и рецидивными метастазировавшими саркомами мягких тканей. Из них 28 женщин и 28 мужчин, возрастная группа

20–82 года. Контрольная группа — 55 больных с первичными и рецидивными СМТ. В группу были включены 25 женщин и 30 мужчин в возрастной группе 18–76 лет. Критерии включения для пациентов обеих групп: первичные локализованные формы сарком мягких тканей ( $G_{2-3}$ ); пациенты с рецидивными локализованными формами сарком мягких тканей ( $G_{2-3}$ ), прошедшие исключительно хирургическое лечение без ДЛТ в анамнезе; оптимальные условия для выполнения органосохраняющей операции с ИОЛТ; отсутствие признаков гематогенной диссеминации опухоли; наибольший диаметр опухоли не более 19 см. Критерии исключения: диссеминированные формы сарком мягких тканей; нерезектабельный процесс, распадающиеся опухоли; опухоли кистозной структуры, а также опухоли с выраженным миксоматозным компонентом; выраженная анемия, лейкопения, тромбоцитопения, сепсис, кахексия, тяжелая сопутствующая патология; отказ от лечения. Для оценки распространенности опухолевого процесса использовались клинические и инструментальные методы: осмотр, клиническая оценка опухоли; УЗИ мягких тканей с возможностью доплеровского сканирования; МРТ мягких тканей с контрастным усилением; СКТ легких; УЗИ паренхиматозных органов. Всем пациентам до начала лечения выполнялась биопсия опухоли с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием для определения гистологической формы, степени злокачественности. В группе исследования на первом этапе проводилась предоперационная лучевая терапия на фоне локальной гипертермии с последующей операцией и ИОЛТ. Предоперационная лучевая терапия проводилась на аппарате Theratron Equinox 1,25 МэВ (Канада) в режиме среднего фракционирования дозы — РОД 3 Гр, 5 фракций в неделю, 10–12 сеансов. Процедура локальной гипертермии опухоли проводилась на аппарате Celsius TCS (Германия) при максимальной температуре  $>43^{\circ}\text{C}$  в течение 60 мин. Площадь нагревания превышала наибольший диаметр опухоли не менее чем на 3 см, сеансы нагревания проводились 3 раза в неделю, суммарно 8–10 сеансов за курс. Облучение опухоли на радиотерапевтической установке осуществлялось после сеанса гипертермии с интервалами между воздействиями 10–15 мин. В последующем, после перерыва на 4–6 нед, всем больным выполнялось органосохраняющее хирургическое лечение в объеме широкого иссечения опухоли с цитологическим контролем краев резекции. При необходимости дефекты мягких тканей укрывались васкуляризованными лоскутами. Обязательным этапом хирургического лечения являлась интраоперационная лучевая терапия ложа удаленной опухоли, которая проводилась на малогабаритном бетатроне МИБ-6Э в дозе 10–15 Гр. Курсовая доза облучения составляла 60–70 изоГр. Пациентам контрольной группы на

первом этапе проводилась предоперационная ДЛТ в дозе 38–44 изоГр, без локальной гипертермии. На втором этапе, после перерыва в 7–24 дня (в среднем через 14 дней), после окончания ДЛТ выполнялось хирургическое лечение с ИОЛТ в однократной дозе 10–15 Гр. Курсовая доза смешанного облучения составила 60–70 Гр.

## Результаты и обсуждение

Оценку непосредственной эффективности предоперационной лучевой терапии проводили на основании измерения размеров опухолевых узлов до лечения и по окончании курса ДЛТ. Измерения проводили клинически (визуальный осмотр), а также методами инструментальной диагностики (УЗИ, СКТ, МРТ). Критерием оценки являлась оценочная шкала RECIST. В основной группе пациентов полная регрессия была отмечена лишь у одного (1,8%) пациента, частичная регрессия определялась у 18 (32,1%) больных, у 30 (53,6%) пациентов диагностирована стабилизация процесса. За двухлетний период наблюдения у 7 (12,5%) пациентов был выявлен местный рецидив опухоли. Данные показатели значительно превосходят результаты лечения пациентов в группе сравнения (табл. 1). Морфологическим

**Таблица 1. Результаты лечения сарком мягких тканей**

| Непосредственная эффективность | Группа исследования, n=56 | Группа контроля, n=55 | p     |
|--------------------------------|---------------------------|-----------------------|-------|
| Полная регрессия               | 1 (1,8%)                  | 0 (0%)                | >0,05 |
| Частичная регрессия            | 18 (32,1%)                | 5 (9,1%)              | <0,01 |
| Стабилизация                   | 30 (53,6%)                | 37 (67,3%)            | 0,05  |
| Прогрессирование               | 7 (12,5%)                 | 13 (23,6%)            | <0,05 |

критерием оценки непосредственной эффективности предоперационной ДЛТ было определение терапевтического патоморфоза опухоли. Патоморфоз IV степени был отмечен у 1 (1,8%) пациента, патоморфоз III степени – у 16 (28,5%) больных, II степени – у 21 (37,5%) больного, у 18 (32,2%) больных был отмечен терапевтический патоморфоз I степени (табл. 2). В качестве отдаленных результатов изучались двухлетние безрецидивная, безметастатическая и общая выживаемость, рассчитанные

**Таблица 2. Результаты морфологического исследования терапевтического патоморфоза**

| Патоморфоз | Исследуемая группа, n=56 | Группа контроля, n=55 |
|------------|--------------------------|-----------------------|
| I          | 18 (32,2%)               | 25 (45,5%)            |
| II         | 21 (37,5%)               | 19 (34,5%)            |
| III        | 16 (28,5%)               | 11 (20%)              |
| IV         | 1 (1,8%)                 | 0 (0%)                |

по методу Каплана–Майера. Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости по группам составили: группа исследования – 87,5%; группа контроля – 76,2% ( $p=0,05$ ). Показатели безметастатической выживаемости: группа исследования – 91,07%; группа контроля – 81,82% ( $p=0,05$ ). Показатели общей выживаемости соответственно по группам: 100% группа исследования против 90,91% ( $p<0,05$ ) в контрольной группе. Ранние лучевые реакции представлены лучевым эпидермитом I, II и III степени. По частоте наблюдений лучевого эпидермита достоверных различий в исследуемой и контрольной группах не выявлено. Поздние лучевые реакции в целом по группам были представлены атрофией и пигментацией кожи, постлучевым фиброзом. По частоте встречаемости наблюдаемых осложнений достоверных различий в группах не было отмечено. Несмотря на многокомпонентное лечение, все пациенты удовлетворительно перенесли лечение в полном объеме. Метод комбинированного лечения СМТ с использованием локальной гипертермии и предоперационной лучевой терапии позволяет повысить чувствительность злокачественных новообразований к лучевой терапии, хорошо переносится больными, не сопровождается выраженными лучевыми реакциями, позволяет расширить показания к выполнению органосохранных операций и не приводит к росту количества осложнений в раннем послеоперационном периоде.

## ЛИТЕРАТУРА

- Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 4, с. 3–10.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2014, № 10, с. 51–77.
- Замогильная Я.А., Алиев М.Д. Оценка эффективности предоперационной терапии с помощью лучевой диагностики у больных саркомами мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013, № 2, с. 3–10.
- Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями соединительной и мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2015, № 3, с. 5–12.
- Старцева Ж.А., Слонимская Е.М., Тюкалов Ю.И. Роль локальной гипертермии в комбинированном лечении сарком мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2015, № 3, с. 76–81.
- Тепляков В.В., Бухаров А.В., Урлова А.Н. и соавт. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 1, с. 29–35.
- Фролова И.Г., Котова О.В., Тюкалов Ю.И. Возможности ультразвукового метода в диагностике сарком мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2015, № 3, с. 82–89.
- Gatta G., van der Zwan J.M., Casali P.G. et al. RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. Eur. J. Cancer. 2011, v. 47 (17), p. 2493–2511.

9. Georg Seifert, Volker Budach, Ulrich Keilholz et al. Regional hyperthermia combined with chemotherapy in pediatric, adolescent and young adult patients: current and future perspectives. Seifert et al. Radiation Oncology. 2016.
10. Grimer R., Judson I., Peake D., Seddon B. Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas. Hindawi Publishing Corporation Sarcoma. 2010, Article ID 506182, 15 p.
11. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2007. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2007, v. 57, No. 1, p. 43–66.
12. Mjsguera G.M. Expanding the spectrum of malignant progression in solitary fibrous. Am. J. Surg. Pathol. 2009, v. 33, p. 1314–1321.
13. O'Sullivan B. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. Lancet. 2002, v. 359, No. 9325, p. 2235–2241.
14. Stiller C.A., Trama A., Serraino D. et al. RARECARE Working Group. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. Eur. J. Cancer. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.011>. Cancer in Australia: an overview, 2012. <http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=60129542353>.
15. Stoeckle E., Coindre J.M., Rind M. et al. Evaluating surgery quality in soft tissue sarcoma. Recent Results Cancer Res. 2009, v. 179, p. 229–242.

Статья поступила 22.05.2017 г., принята к печати 10.06.2017 г.  
Рекомендована к публикации Г.И. Гафтоном

## RESULTS OF COMBINED TREATMENT OF PRIMARY AND RECURRENT LOCALLY ADVANCED SOFT TISSUE SARCOMA WITH THE USE OF LOCAL HYPERTHERMIA

Konovalov A.I., Startseva Zh.A., Tyukalov Yu.I., Bogoutdinova A.V., Kotova O.V., Sitnikov P.K.

Federal State Budgetary Cancer Research Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences», Tomsk

**Key words:** soft tissue sarcoma, combined modality treatment, intraoperative radiotherapy, local hyperthermia

**Background.** To estimate the effectiveness of locally advanced soft tissue sarcomas in patients treated with local hyperthermia in combination with preoperative radiation therapy and intraoperative radiotherapy.

**Methods.** 111 patients with locally advanced STS were analyzed. In the study group 56 patients were included, they received radiation therapy, local hyperthermia and intraoperative radiotherapy. In the control group 55 patients the treatment was carried out according the same scheme but without local hyperthermia.

**Results.** The locoregional recurrence free survival (LRFS), metastasis free survival and overall survival rates (87,5; 91,07; 100%) at 2 years were higher in a study group, comparing to control group (76,2; 81,82; 90,91%) respectively. Local hyperthermia didn't increase incidence of postoperative complications.

**Conclusion.** Local hyperthermia was shown to be a promising treatment method that enhances tumor sensitivity to radiation therapy, reducing recurrence incidence and improving oncology and social results.