

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

А.Л. Зубарев, А.А. Курильчик, О.К. Курпешев, А.Л. Стародубцев, В.Е. Иванов
МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Обнинск

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

В МРНЦ были пролечены 117 больных местно-распространенными саркомами мягких тканей. Больные были распределены в группы по виду лечения. В первую были включены 72 пациента, которым провели предоперационную термохимиолучевую терапию (ТХЛТ) и хирургическое вмешательство. Вторую группу составили 45 пациентов, получившие химиолучевую терапию (ХЛТ) с последующей операцией. Показатели пятилетней безрецидивной, без-метастатической и общей выживаемости оказались выше в группе с ТХЛТ (93, 74, 88,5%) в сравнении с группой ХЛТ (72,5, 59, 63%). Применение локальной гипертермии не увеличило количество послеоперационных осложнений.

Одной из самых редких нозологических единиц злокачественных опухолей в настоящее время являются саркомы мягких тканей (СМТ). Эти новообразования развиваются из мезенхимальных клеток и составляют только 1% от всех злокачественных опухолей у взрослых. По статистическим данным, в США регистрируется до 11 000 новых случаев сарком мягких тканей каждый год [14], при этом почти половина всех этих пациентов в конечном итоге умирает. В современной классификации насчитывается порядка 50 морфологических форм сарком мягких [18]. Наиболее часто [1, 10] встречаются недифференцированная/неклассифицируемая саркома (26%), липосаркома (15%), лейомиосаркома (12%), синовиальная саркома (10%) и нейрогенные опухоли (6%). Симптомы СМТ неспецифичны и различаются в зависимости от размера и локализации опухоли. Опухоли чаще всего проявляются в виде безболезненной, постепенно нарастающей массы, а клинические проявления, как правило, возникают вследствие увеличения давления на соседние органы и ткани и зависят от локализации опухоли. Наиболее часто (38%) поражаются мягкие ткани конечностей [1, 4, 10], 26% составляют забрюшинные опухоли, до 8% поражаются мягкие ткани туловища. Морфологическая верификация

заболевания путем выполнения либо трепан-биопсии под ультразвукографическим или рентгенографическим контролем, либо открытой биопсии является обязательной процедурой с установлением гистологического типа, степени злокачественности опухоли, с применением иммуногистохимического исследования, а для некоторых морфологических форм — с проведением молекулярно-генетического исследования. Нерешенность многих проблем в лечении СМТ, таких как высокая частота локальных рецидивов и отдаленного метастазирования, отсутствие четких стандартов лечения этого заболевания, заставляет искать новые подходы и методы терапии этого заболевания [8, 9, 20]. В настоящее время лечение больных СМТ должно быть мультимодальным, с обязательным хирургическим этапом и обсуждаться на консилиуме специалистов, включающем в себя патоморфолога, лучевого терапевта, химиотерапевта и хирурга. Теоретической основой предоперационной термохимиолучевой терапии (ТХЛТ) СМТ является «стерилизация» псевдокапсулы опухоли, девитализация анаплазированных клеток, что позволяет выполнить оперативное вмешательство с высокой степенью абластичности. Локальная гипертермия (ЛГТ) не только усиливает повреждающий эффект лучевой терапии, но и приводит к непосредственному термическому повреждению клеток опухоли. Комбинация противоопухолевых препаратов с ЛГТ (термохимиотерапия (ТХТ)) и/или лучевой терапией (термохимиолучевая терапия) — новая клиническая стратегия в лечении сарком мягких тканей

Адрес для корреспонденции

Зубарев А.Л.
E-mail: dr-alzubarev@yandex.ru

[2, 3, 12, 20]. ЛГТ дает химиосенсибилизирующий эффект, усиливая действие химиопрепаратов [5, 11, 13, 15, 17] на клетки опухоли. Но несмотря на обнадеживающие результаты ТЛТ и ТХЛТ, в настоящее время не решены вопросы оптимального сочетания гипертермии с лучевой и химиотерапией. А успехи в лечении локального опухолевого процесса при саркомах мягких тканей путем внедрения новых способов оперативного вмешательства, лучевой терапии, электромагнитной терапии не отразились на общей и безметастатической пятилетней выживаемости больных (Алиев М.Д., 2005; Turcotte R., 2002). Для улучшения этих показателей у больных первичными высокозлокачественными местно-распространенными и рецидивными саркомами мягких тканей стали активно применять схемы полихимиотерапии (ПХТ), содержащие доксорубин и холоксан (AI), гемзар, таксотер, трабектедин, пазопаниб (Raval R.R., 2014; Verweij J., 2014; Mullen J.T., 2010) в зависимости от гистологического типа опухоли. Анализ работ отечественных и зарубежных авторов показал, что улучшение результатов лечения СМТ удастся получить, используя комбинированный или комплексный методы лечения, включающие различные комбинации лучевого, хирургического лечения, химиотерапии и локальной гипертермии. В начале 2015 г. опубликованы данные исследований, проведенных в США и Европе, посвященных применению лучевой терапии в предоперационном режиме с применением новых технологий и аппаратов для радиотерапии, которые позволяют значительно снизить послеоперационные и послелучевые осложнения, как ранние, так и поздние, в сравнении с историческими литературными данными 1998–2005 гг. [7, 19], при этом показатели безрецидивной, общей и безметастатической выживаемости в ряде исследований выше, чем в ранее опубликованных работах.

Материалы и методы. С 2000 по 2014 г. в Медицинском радиологическом научном центре обследованы и пролечены 117 больных саркомами мягких тканей в возрасте от 19 до 76 лет (медиана 49,5 года). Всем больным диагноз был установлен на основании клинико-рентгенологических данных, УЗИ, рентгеновской КТ, МРТ, данных гистологического

с иммуногистохимическим и молекулярно-генетического исследований. Наиболее часто встречались (см. рисунок) липосаркома (22%), недифференцированная саркома (20%), злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов (17%) и синовиальная саркома (16%).

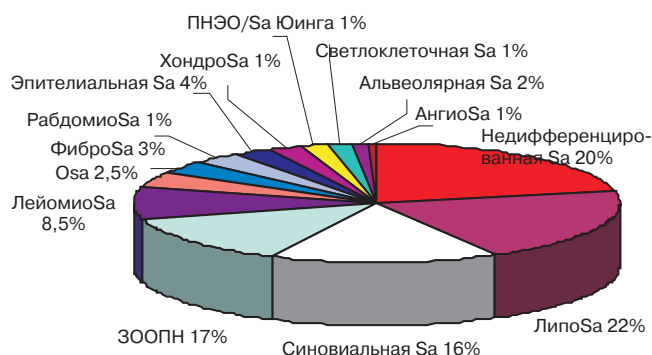


Рисунок. Морфологические формы сарком мягких тканей

У 85 больных (73%) опухоль поражала мягкие ткани конечностей, в 27% — локализовались на туловище. Размеры опухоли у 97% больных были более 5 см, у ряда больных достигали 28–32 см (М=10,2 см). До 73% больных имели III или IV стадии заболевания, у 36% определена стадия IIВ и только у 7% — IIА стадия. Больные со степенью злокачественности G_1 не включались в исследование. У 79 пациентов (68%) установлена степень злокачественности G_3 и у 32% — G_2 . Рецидивные опухоли составили 32% от всех опухолей. По виду предоперационного комбинированного лечения больные были распределены в две группы комплексного лечения (табл. 1), которые по возрасту, полу, локализации опухоли были сопоставимы.

В первую группу были включены 72 больных, которым на предоперационном этапе проводилась термохимиолучевая терапия:

— полихимиотерапия (ПХТ) (3 неоадьювантных и 3 адьювантных курса) в зависимости от морфологической формы опухоли по схемам: HD-AI (холоксан СД=7,5–10 г/м² 1–3-й или 1–4-й дни; доксорубин СД=60–75 мг/м² в течение 72 ч); MAID; монотерапия доксорубин СД=75 мг/м² в

Таблица 1. Распределение больных в группах

Группы	Пол (n/%)		Возраст, годы	Локализация (n/%)		Стадии (n/%)				G (n/%)	
	М	Ж		Ноги и руки	Туловище	IIА	IIВ	III	IV	G2	G3
I группа ТХЛТ+ОП (n=72)	39 54	33 46	M=50,8	60 83	12 17	5 7	24 33	37 51	6 9	26 36	46 64
II группа ХЛТ+ОП (n=45)	19 42	26 58	M=47,3	35 78	10 22	3 6	12 27	25 55	5 12	12 27	33 73

ТХЛТ — термохимиолучевая терапия; ОП — операция; ХЛТ — химиолучевая терапия

течение 72 ч или холоксан СД=7,5г/м² в течение 72 ч и т. д. Смена схем ПХТ проводилась при прогрессировании или при лечебном патоморфозе опухоли меньше II степени;

— предоперационная дистанционная лучевая терапия проводилась на аппаратах «Ускоритель SL-75», «Ускоритель SL-20», «Терабалт», «Electa» по методике ускоренного фракционирования, разовой очаговой дозой (РОД) по 3 Гр 2 раза в день с интервалом 4 ч между сеансами, 3 раза в нед до суммарной очаговой дозы (СОД) 30 Гр (изоэффективная СОД=42 Гр (ВДФ=69));

— локальная электромагнитная (СВЧ, УВЧ) гипертермия (ЛГТ) проводилась в следующем режиме: 6 сеансов ЛГТ — по одному с курсом ПХТ до ЛТ и курсом ПХТ после ЛТ; 4 сеанса ЛГТ с курсом ЛТ, начиная со 2-го дня облучения перед 2-й дневной фракцией облучения (табл. 2).

— оперативное вмешательство (ОП) проводилось через 3–4 нед после 3-го курса ПХТ с соблюдением стандартных онкологических принципов футлярности и зональности, исследованием на злокачественные клетки краев иссечения и определением лечебного патоморфоза опухоли.

Вторую группу составили больные, которым на предоперационном этапе проводили химиолучевое лечение по аналогичным методикам ЛТ и схемам ПХТ, как и в первой группе. Хирургическое лечение выполняли также через 3–4 нед после 3-го курса ПХТ с соблюдением стандартных принципов футлярности и зональности, исследованием на злокачественные клетки краев иссечения и определением лечебного патоморфоза опухоли.

Результаты. Статистическая обработка результатов исследования проводилась методом компьютерного анализа при помощи статистической

Таблица 2. Применение локальной гипертермии в предоперационном комбинированном лечении с химиотерапией и лучевой терапией

	Лечение	1-я нед					2-я нед			3-я нед			4-я нед				7-я нед	10–12-я нед
		1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	1-й день	3-й день	5-й день	1-й день	3-й день	5-й день	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день		
ТХЛТ+ОП 6 сеансов ЛГТ	ПХТ	+	+	+	+								+	+	+	+	+	
	ЛГТ		+				+	+	+	+	+			+				
	ЛТ					+	+	+	+	+								
	ОП																	+

ТХЛТ — термехимиолучевая терапия; ПХТ — полихимиотерапия; ЛГТ — локальная гипертермия; ЛТ — лучевая терапия; ОП — операция

УВЧ-гипертермию проводили с помощью емкостных или индуктивных аппликаторов от установок «Супертерм-ЭП-40» (40, 68 МГц, мощность 350±100 Вт) или «Яхта-5» (40, 68 МГц). СВЧ-гипертермию осуществляли на установке «Яхта-3» (915 МГц) с помощью контактных наружных аппликаторов. Во время сеансов гипертермии температуру в опухоли контролировали одним или двумя 2–3-элементными оптико-волоконными термодатчиками в различных точках опухоли, с тем чтобы выбрать наиболее оптимальные параметры нагревания. Минимальный уровень температуры в опухоли колебался в пределах 41–41,6 °С, максимальный — 43–44,7 °С с продолжительностью воздействия от 40 до 80 мин. Постоянно во время сеанса осуществлялся мониторинг состояния больного. При резком усилении ощущения жжения проводилась коррекция параметров. При уменьшении температуры нагревания увеличивалось время сеанса ЛГТ. Ниже 41 °С температуру не снижали. Если это происходило, больной снимался с курса лечения ЛГТ.

программы GraphPad InStart. Достоверными считались различия с вероятностью ошибки не более 5% (p<0,05). Перед оперативным вмешательством в группах проводился анализ результатов ответа опухоли на предоперационное комбинированное лечение (табл. 3) по критериям оценки ответа [16] на лечение солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — RECIST).

При этом выяснилось, что во второй группе с ХЛТ на предоперационном этапе у подавляющего числа пациентов удалось добиться только стабилизации процесса (90%). Тогда как в первой группе с применением локальной гипертермии у более половины больных (51%) был отмечен частичный ответ опухоли, т. е. уменьшение опухоли на 30 и более процентов, а у 2 больных получен полный ответ, который был подтвержден морфологически после последующего оперативного вмешательства.

У всех больных в группах и подгруппах был определен лечебный патоморфоз [6] опухоли (табл. 4).

В I группе с ТХЛТ выраженный лечебный патоморфоз (III–IV степень) был более чем в 2 раза

Таблица 3. Анализ ответа опухоли на предоперационное комбинированное лечение по критериям RECIST

	ЧО (abs/%)	ПО (abs/%)	Стабилизация (abs/%)	Прогрессирование (abs/%)
I группа ТХЛТ, n=72	35/49	2/2	35/49	—
	37/51			
II группа ХЛТ, n=45	2/4	1/3	41/90	1/3
	3/7			

ЧО — частичный ответ; ПО — полный ответ

Таблица 4. Лечебный патоморфоз опухолей после предоперационного комбинированного лечения

n=117; М 58 (49,5%); Ж 59 (50,5%). Возраст 19–76 лет (М=49,5)	0—I степень, abs/%	II степень, abs/%		III степень, abs/%	IV степень, abs/%
		<50%	<50%		
I группа ТХЛТ, n=72	8/11	2/3	12/17	36/50	14/19
			62/86%		
II группа ХЛТ, n=45	23/51	4/9	3/7	9/20	6/13
			18/40%		

ТХЛТ — термохимиолучевая терапия; ХЛТ — химиолучевая терапия

выше (86%), чем во II группе (40%), что четко подтверждает важную роль ЛГТ в реализации лечебных эффектов и повреждении опухоли на предоперационном этапе.

По таблицам дожития Каплана — Мейера были рассчитаны и проанализированы показатели пятилетней безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости. 5-летняя безметастатическая выживаемость в I группе составила 74%, в сравнении со II группой — 59%. Достоверными оказались различия только в 1-й год наблюдения (93,5 и 79%; $p=0,05$). При анализе безрецидивной выживаемости в группе с ТХЛТ (I) были зарегистрированы достоверно лучшие ($p<0,01$) как 5-летние показатели (93 и 72,5% соответственно), так и во все предыдущие годы наблюдения. Местные рецидивы у большинства наших больных возникали в течение первого (55–67%) и второго (33–45%) года наблюдения после проведенного лечения, что соответствует данным литературы (Алиев М.Д. и соавт., 2005; Ramanathan R.C., A'Hern R. et al., 2001; Engellau J., Anderson H. et al., 2004), по которым большинство рецидивов заболевания (до 80%), как местных, так и в виде отдаленного метастазирования, развиваются в течение первых 2 лет после лечения. Результаты 5-летней общей выживаемости в I группе оказались также выше (88,5%), чем во второй группе (63%), $p=0,05$.

Анализ осложнений. Ранние и поздние лучевые реакции, как и ранние и поздние послеоперационные осложнения, достоверно в группах не отличались. Мы не наблюдали в отдаленном периоде по-

случевого фиброза выше 2-й степени и переломов костей. Развитие нейропатии в послеоперационном периоде в большей степени было связано с вынужденной резекцией нерва во время оперативного вмешательства.

Заключение. Таким образом, применение ЛГТ при сочетании с ПХТ и ЛТ (6 сеансов) позволяет добиваться выраженного лечебного патоморфоза опухоли и получить частичный ответ опухоли перед операцией у более половины пациентов (51%). Эти результаты обусловили достоверно лучшие показатели безрецидивной (96%) и общей (88,5%) выживаемости в группе с ТХЛТ по сравнению с ХЛТ (72,5 и 63%). Применение ЛГТ в комбинированном предоперационном лечении не увеличивает частоту послеоперационных осложнений по сравнению с неoadъювантной химиолучевой терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Мехтиева Н.И., Бохан Б.Ю. Факторы прогноза сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005, т. 51, № 3, с. 288–299.
2. Иванов С.М., Ткачев С.И. и соавт. Терморadioхимиотерапия неоперабельных сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005, т. 51, № 3, с. 350–354.
3. Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Курпешев О.К. и соавт. Комбинированное лечение местно-распространенных сарком мягких тканей. Материалы V съезда онкологов и радиологов Республики Казахстан с международным участием. Алматы. 29–30.04.2014. С. 131.
4. Christopher D.M., Fletcher J.B. et al. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group Ann. Oncol. 2014, v. 25 (Suppl. 3), p. 113–123.
5. Fiegl M., Schlemmer M., Wendtner C.M. et al. Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) as second-line regimen alone

- and in combination with regional hyperthermia is active in chemo-pre-treated advanced soft tissue sarcoma of adults. *Int. J. Hyperthermia*. 2004, v. 20, p. 661-670.
6. 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.
 7. Green C.M., Nguyen N. et al. The treatment of periarticular soft tissue sarcoma following neo-adjuvant radiotherapy: a cohort study. *Manchester Royal Infirmary, UK. World J. Surg. Oncol.* 2015, v. 13 (1), p. 108.
 8. Griffin A., Yami A.A., O'Sullivan B., Ferguson P. et al. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: Is a postoperative boost necessary? *14th International Symposium on Limb Salvage, Proceedings. Hamburg, 2007*, p. 63-64.
 9. Hall K.S., Eriksson M. SSG XX – A Scandinavian Sarcoma Group (SSG) treatment protocol for adult patients with non-metastatic high-risk soft tissue sarcoma (STS) of the extremities and trunk wall. *14th International Symposium on Limb Salvage, Proceedings. Hamburg, 2007*, p. 33.
 10. Holland J.F., Frei E. *Cancer Medicine* 6. BC Decker Inc. London, 2003, p. 2699.
 11. Issels R.D., Lindner L.H., Verweij J. et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localized high-risk soft-tissue sarcoma: a randomized phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol.* 2010, v. 11, p. 561-670.
 12. Kurpeshev O.K., Zubarev A.L. Thermoradiation therapy for soft tissues sarcoma» *22nd Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology. Graser Congress, Gras, Austria. 2005*, p. 74-75.
 13. Lindner L.H., Issels R.D., *Hyperthermia in soft tissue Sarcoma Current Treatment Options in Oncology*. 2011, v. 12, p. 12-20 DOI 10.1007/s11864-011-0144.
 14. Pisters P.W.T., Weiss M., Maki R. *Cancer management, 14th edn. Soft-Tissue Sarcomas*. 2011.
 15. Romanowski R., Schött C., Issels R. et al. Regional hyperthermia with systemic chemotherapy in children and adolescents: feasibility and clinical follow up of 34 intensively pretreated patients with prognostically unfavorable tumor diseases. *Klin. Padiatr.* 1993, v. 205, p. 249-256.
 16. 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.
 17. Wessalowski R., Schneider D.T., Mils O. et al. An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors. *Klin. Padiatr.* 2003, v. 215, p. 303-309.
 18. *WHO Classification of Tumors. of Soft Tissue and Bone*. Eds. C.D.M. Fletcher et al. Lyon: IARC Press, 2013.
 19. Wang D., Zhang Q., Eisenberg B.L. et al. Significant Reduction of Late Toxicities in Patients With Extremity Sarcoma Treated With Image Guided Radiation Therapy to a Reduced Target Volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. February 9, 2015 as 10.1200/JCO.2014.58.5828.
 20. Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. et al. *Int. J. Hyperthermia*. 2008, v. 24 (2), p. 111-122.

Статья поступила 12.05.2015 г., принята к печати 18.08.2015 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Бояном

THE COMBINED TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED SOFT TISSUE SARCOMAS WITH THE USE OF LOCAL HYPERTHERMIA

Zubarev A.L., Kurilchik A.A., Kurpeshev O.K., Starodubtcev A.L., Ivanov V.E.

Medical Radiological Research Center, Obninsk

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

117 patients with locally advanced STS treated in MRRC were analyzed. In group 1 were included 72 patients who received preoperative thermo-chemo-radiotherapy (TCRT) and surgery (S). The group 2 consisted of 45 patients treated with preoperative chemo-radiotherapy (CRT) followed by S too. The locoregional-recurrence-free-survival (LRFS), metastasis-free survival and overall survival rates (93, 74, 88,5%) at 5 years were higher in groups with TCRT compared to the CRT (72,5, 59, 63%). Local hyperthermia didn't increase an incidence of postoperative complications.