

Г.С. Жамгарян, Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин, Ю.И. Тюкалов

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ И ДИСТАНЦИОННОЙ ГАММА-ТЕРАПИИ

G.S. Zhamgaryan, L.I. Musabaeva, V.A. Lisin, Yu.I. Tyukalov

Combined Modality Treatment Including Intraoperative Electron and External Beam Radiation Therapies for Soft Tissue Sarcomas

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить эффективность комбинированного метода лечения у больных саркомами мягких тканей (СМТ) различного генеза и определить в условиях оперативного вмешательства место проведения интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) и дистанционной гамматерапии (ДГТ), как составляющих курса смешанной лучевой терапии.

Материал и методы: Комбинированное лечение с ИОЛТ и ДГТ проведено 115 больным саркомами мягких тканей, с локализацией на конечностях и туловище, в возрасте от 15 до 75 лет (средний возраст — $47,6 \pm 2,5$ года) за период 1991–2011 гг. Количество мужчин — 44 (38 %), женщин — 71 (62 %). Первичные саркомы были у 79 (69 %) больных, рецидивные — у 36 (31 %).

В исследование вошли пациенты с местно распространенными опухолями (II–III стадии), при этом 60 больных (52 %) имели III стадию заболевания. У 29 (25 %) больных диагностирована IIa стадия и у 26 (23 %) больных — IIb стадия. По локализации: саркомы верхних конечностей у 30 пациентов, саркомы нижних конечностей у 68, а в 17 случаях опухоль локализовалась на туловище. Больные распределялись на три группы:

I — группа 55 больных первичными и рецидивными СМТ, которым на первом этапе проводили предоперационную ДГТ в разовой дозе 3 Гр, 5 раз в неделю, суммарной дозой 38–44 Гр, операция с ИОЛТ в дозе 10–15 Гр, курсовая доза 60–65 Гр.

II — группа из 24 больных первичными и рецидивными СМТ: на первом этапе операция с ИОЛТ в дозе 10–15 Гр и курс ДГТ СОД 38–44 Гр, курсовая доза 60–65 Гр.

III — группа сравнения из 36 пациентов с первичными и рецидивными СМТ: операция с ИОЛТ 20 Гр (72 изоГр) и ДГТ 20–25 Гр, СОД (86 ± 2 Гр).

Результаты: Острые и поздние лучевые повреждения наблюдали у больных в группе сравнения после операции и ИОЛТ, как лучевая язва с патологическими переломами кости 8,3 %. В первой и второй группах, где курсовая доза была в пределах толерантности нормальных тканей (60–65 Гр), двухлетняя безрецидивная выживаемость составляла: $76,2 \pm 7,5$ % и $76,0 \pm 11,3$ %, в третьей (группе сравнения) — $88 \pm 5,9$ %. Общая выживаемость: $90,9 \pm 4,3$ %, $88 \pm 7,4$ %, и $86,1 \pm 6,7$ % соответственно по группам.

Выводы: Смешанная лучевая терапия в разработанном режиме с предоперационной ДГТ и ИОЛТ у больных первичными саркомами мягких тканей по характеру терапевтического патоморфоза является эффективным методом комбинированного лечения. При рецидивных саркомах мягких тканей вследствие их радиорезистентности на первом этапе необходимо проводить оперативное вмешательство с ИОЛТ в назначенных дозах 10–15 Гр, а в послеоперационном периоде — ДГТ. Разработанная технология данного метода разрешена к использованию Росздравнадзором (ФС № 2009/274 от 13 августа 2009 г.).

Ключевые слова: комбинированное лечение, саркомы мягких тканей, интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия

ABSTRACT

Purpose: To study the efficiency of the combined modality treatment including intraoperative radiation therapy (IORT) and external radiotherapy for patients with soft tissue sarcomas.

Material and methods: Between 1991 and 2011, a total of 115 patients with soft tissue sarcomas of the trunk and extremities received combined modality IORT and external beam radiation therapy. There were 44 (38 %), male and 71 female (62 %) patients aged from 15 to 75 years (median age 47.6 ± 2.5 years). Primary sarcomas were diagnosed in 79 (69 %) patients and recurrent sarcomas in 36 (31 %). The study included patients with locally advanced stage II–III soft tissue sarcomas and most of them (52 %) had stage III disease.

Results: Acute and late radiation-induced damages were observed only in patients who underwent surgery with 20 Gy IORT. No radiation-induced complications were found in groups I and II. In these groups of patients who received the total radiation dose of 60–65 Gy, the 2-year disease-free survival rates were 76.2 ± 7.5 % and 76.0 ± 11.3 %, respectively.

Key words: combined modality treatment, soft tissue sarcomas, intraoperative radiation therapy, external beam radiotherapy

Введение

В последние годы за рубежом и в России успешно развивается новый метод лечения онкологических больных — комбинированное лечение с применением интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) и дистанционной гамма-терапии (ДГТ), так называемая смешанная лучевая терапия.

ИОЛТ применяют при различных злокачественных новообразованиях, в том числе у больных саркомами мягких тканей. Саркомы мягких тканей — довольно редкая группа опухолей мезодермального генеза, составляющая 1–2 % всех злокачественных новообразований. Известно более 50 гистотипов СМТ, но всех их объединяют такие общие свойства, как резистентность к стандартной лучевой терапии, мультицентричный характер роста, упорное рецидивирование и гематогенное метастазирование. Основным и распространенным вариантом лечения сарком мягких тканей является хирургический метод.

Однако в последние годы большое внимание в клинической онкологии уделяется сочетанию операции с интраоперационной лучевой терапией в различных дозах, проводимое на ложе удаленной опухоли. Предпосылками применения ИОЛТ при СМТ послужили повышенная частота местных рецидивов при чисто хирургическом вмешательстве и возможность широкого иссечения опухоли благодаря наличию у нее четких границ. Подобный метод при СМТ применен в работах [4, 5], где на первом этапе выполнено хирургическое лечение с ИОЛТ в однократной дозе 20 Гр, а, в среднем, через 28 дней проведена послеоперационная ДГТ в дозе 20–25 Гр. Курсовая доза с учетом ИОЛТ и ДГТ в пересчете на стандартный режим фракционирования составляла около 86 Гр. Были получены обнадеживающие результаты по эффективности воздействия на опухолевый очаг, но режим ИОЛТ + ДГТ был недостаточно обоснован с дозиметрической точки зрения и приводил к существенным лучевым осложнениям, таким как лучевая язва и патологические переломы костей. Поэтому нами разработан метод дозиметрического планирования ИОЛТ при ее сочетании с ДГТ, исключающий существенные лучевые осложнения.

Цель исследования — изучить эффективность комбинированного метода лечения и частоту лучевых реакций у больных саркомами мягких тканей на основе метода дозиметрического планирования, разработанного В.А. Лисиным [1], исключающего существенные лучевые осложнения.

Материал и методы

В исследование включено 115 больных саркомами мягких тканей с локализацией на конечностях и туловище (средний возраст $47,6 \pm 2,5$ года), которым проводилось комбинированное лечение в Томском НИИ онкологии за период 1991–2011 гг. Количество мужчин составляло 44 (38 %) человека, женщин 71 (62 %). Первичные саркомы были у 79 (69 %) больных, рецидивные — у 36 (31 %). В исследование вошли пациенты с местно распространенными опухолями (II–III стадии), при этом 60 больных (52 %) имели III стадию заболевания. У 29 (25 %) больных диагностирована II а стадия и у 26 (23 %) больных — II б стадия. По локализации преобладали саркомы конечностей у 108 больных; саркомы верхних конечностей у 30 пациентов, саркомы нижних конечностей — у 68, а в 17 случаях опухоль локализовалась на туловище. В зависимости от метода лечения больные распределялись на три группы:

I — группа из 55 больных первичными и рецидивными СМТ, которым на первом этапе проводили предоперационную ДГТ в разовой дозе 3 Гр, 5 раз в неделю суммарной дозой 38–44 изоГр. На втором этапе в среднем через 14 дней после окончания ДГТ выполняли хирургическое вмешательство с ИОЛТ в дозе 10–15 Гр. При этом курсовая доза смешанного облучения составляла 60–65 Гр.

II — группа из 24 больных первичными и рецидивными СМТ, которым на первом этапе выполнялось хирургическое лечение с ИОЛТ в дозе 10–15 Гр, а в среднем через 22 дня проводился послеоперационный курс ДГТ, разовой дозой 2,0 Гр, 5 раз в неделю, СОД 38–44 Гр. Курсовая доза всего этапа лучевой терапии для больных второй группы составляла 60–65 Гр по изоэффекту.

III — группа сравнения из 36 пациентов с первичными и рецидивными СМТ, которым на первом этапе выполняли хирургическое лечение с ИОЛТ в однократной дозе 20 Гр (~ 70–75 Гр по изоэффекту). В среднем через 28 дней проводился второй этап комбинированного лечения — послеоперационная ДГТ в дозе 20–25 Гр, курсовая доза составляла в среднем 86 ± 2 Гр.

Оперативное лечение всем больным СМТ выполнялось в объеме широкого иссечения опухоли с соблюдением принципов футлярности и зональности, принятых для сарком мягких тканей.

По показаниям — при наличии высокой степени злокачественности (G^3) опухоли больным в адьювантном режиме проводилась полихимиотерапия с адриамицинсодержащими схемами. Всего химиотерапия проводилась 21 больному в первой группе, 6 больным во второй и 8 — в третьей группе. Определяли степень

выраженности кожных лучевых реакций, влияние предоперационной и интраоперационной лучевой терапии на частоту послеоперационных осложнений у пациентов.

ИОЛТ в Томском НИИ онкологии проводят непосредственно в операционном блоке электронным пучком 6 МэВ малогабаритного бетатрона МИБ 6Э, созданного в НИИ интроскопии Томского политехнического университета.

Дозиметрическое планирование ИОЛТ в самостоятельном режиме и при сочетании ее с дистанционной гамма-терапией осуществлялось на основе методов, изложенных в работах [1–3]. Причем ИОЛТ может предшествовать наружному облучению, а может быть проведена и после него. В каждом из этих случаев процедуру облучения необходимо планировать таким образом, чтобы суммарная доза ИОЛТ и ДГТ не приводила к лучевым осложнениям. В случае, если ДГТ проводили после ИОЛТ, число сеансов ДГТ рассчитывали по формуле:

$$N = [0,83 BDF_{np} - D_u^{1,538} (\Delta T)^{-0,169}] d_{\phi}^{-1,538} (\Delta t)_{\phi}^{0,169}, \quad (1)$$

где BDF_{np} – предельно допустимое значение ВДФ при сочетании ИОЛТ и ДЛТ; d_{ϕ} и Δt_{ϕ} – соответственно однократная доза и временной интервал для выбранного фракционированного режима облучения; ΔT – временной интервал между ИОЛТ и ДГТ, сутки.

Если ДГТ проводили перед операцией, то значение однократной дозы ИОЛТ определяли с помощью выражения:

$$D_u = \left\{ 83,3 - \frac{0,83}{N} \left[\left(\frac{\Delta T}{\Delta t_{\phi}} \right)^{-0,169} + N - 1 \right] BDF_{np} \right\}^{0,65}. \quad (2)$$

Качество жизни у больных по шкале Карновского оценивали до начала и после проведенного курса лечения. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

Переносимость и непосредственная эффективность предоперационной ДГТ в режиме среднего фракционирования дозы: РОД 3 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 38–44 изоГр больные первой группы перенесли вполне удовлетворительно. Преимущественно наблюдались явления лучевого эпидермита I–II степени у 50 % больных, у отдельных больных наблюдали эпидермиты кожи II–III степени. Когда хирургическое лечение проводилось в более поздние сроки, после купирования лучевых эпидермитов, было отмечено значимое уменьшение размеров опухоли. Это улучшало условия для выполнения хирургического

вмешательства. В дальнейшем был определен оптимальный интервал между этапами лучевого лечения до операции, который составлял 2,5–3 недели. При сопоставлении эффективности ЛТ с основными клинико-морфологическими параметрами было установлено, что возраст больных, размер, локализация, стадия опухолевого процесса и гистотип опухоли не оказывали влияние на эффективность проводимой лучевой терапии.

В качестве критерия, отражающего эффективность предоперационного курса ДГТ, была проведена оценка терапевтического патоморфоза опухоли. Патоморфологические изменения III степени СМТ наблюдали у 11 больных (20 %), II степени — у 19 (34,5 %) и I степени — в 25 случаях (46,5 %). Указанные данные не полностью коррелируют с клиническим эффектом у больных при уменьшении размеров опухоли. Эффективность предоперационной ДГТ и выраженность терапевтического патоморфоза опухолевой ткани отражены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Патоморфологические изменения опухоли у больных с первичными саркомами мягких тканей после предоперационной ДГТ

Патоморфоз опухоли	Всего больных	Непосредственная эффективность		p
		Стабилизация, n = 36 (90 %)	Частичная регрессия, n = 4 (10 %)	
I степень	19	19 (52,8 %)	0 (0 %)	p = 0,11
II степень	11	11 (30,6 %)	0 (0 %)	p = 0,56
III степень	10	6 (16,7 %)	4 (100 %)	p = 0,002

Таблица 2

Патоморфологические изменения опухоли у больных рецидивными формами сарком мягких тканей после предоперационной ДГТ

Патоморфоз опухоли	Всего больных	Непосредственная эффективность		P
		Стабилизация, n = 14 (93,3 %)	Частичная регрессия, n = 1 (6,1 %)	
I степень	6	6 (42,8 %)	0 (0 %)	P = 1
II степень	8	7 (50 %)	1 (100 %)	P = 1
III степень	1	1 (7,1 %)	0 (0 %)	P = 1

Было установлено, что динамика размеров опухолевого образования СМТ после проведения предоперационной лучевой терапии не всегда совпадала с показателями патоморфоза в опухоли. Как следует из показателей первой и второй таблицы, после проведения предоперационной лучевой терапии в дозе 38–44 изоГр наблюдали значительные отличия в гистологической картине ткани опухолей у больных

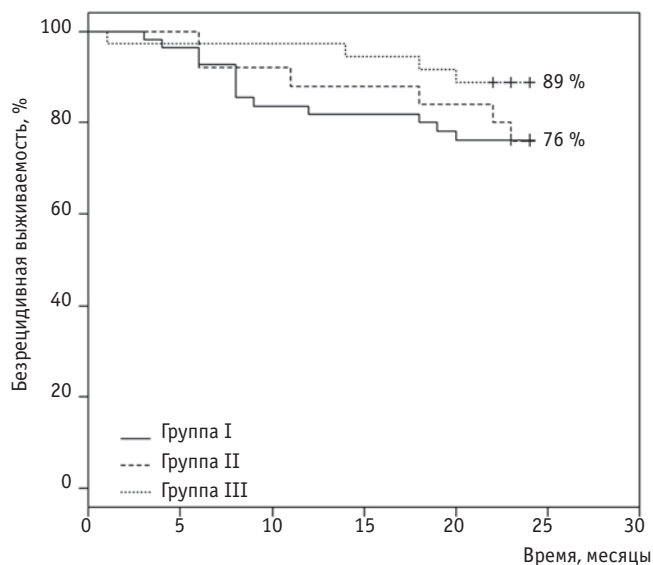


Рис. 1. Двухлетняя безрецидивная выживаемость больных СМТ в группах

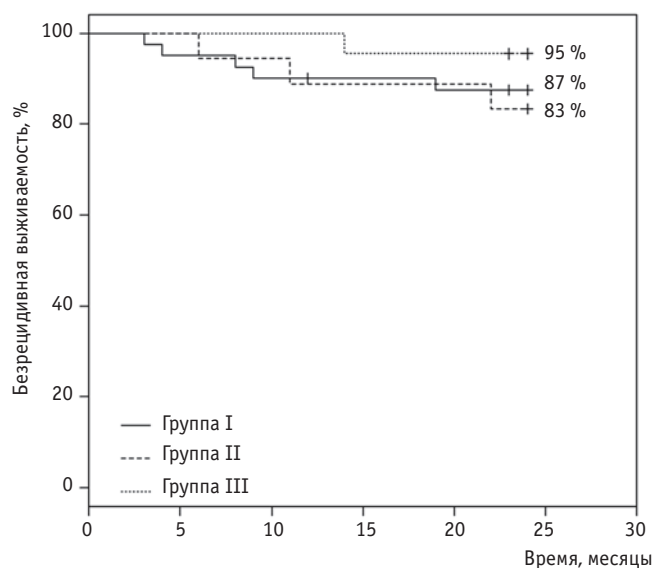


Рис. 2. Двухлетняя безрецидивная выживаемость у больных первичными СМТ в исследуемых группах

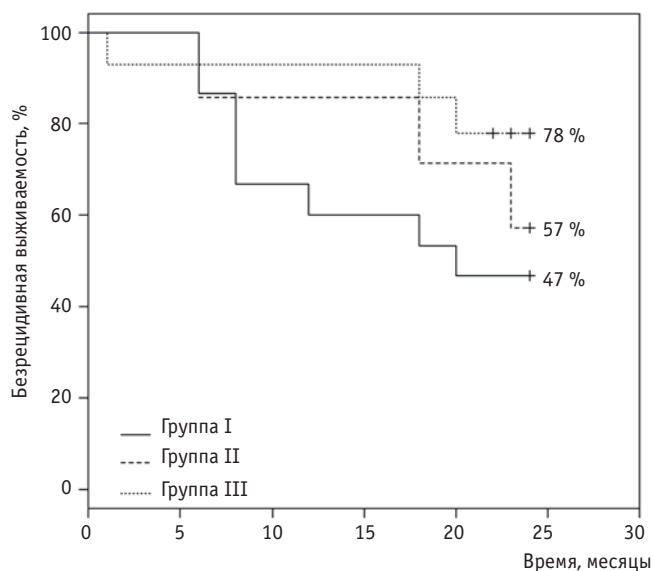


Рис. 3. Двухлетняя безрецидивная выживаемость у больных с рецидивными СМТ в исследуемых группах

Таблица 3

Поздние лучевые повреждения у больных в исследуемых группах

Показатель	Всего	I группа <i>n</i> = 55	II группа <i>n</i> = 25	III группа <i>n</i> = 36	<i>p</i>
Атрофия кожи	80	39 (70,9 %)	16 (64 %)	25 (69,4 %)	$p_{12} = 0,72$ $p_{13} = 1$ $p_{23} = 0,87$
Пигментация кожи	65	24 (43,6 %)	16 (64 %)	25 (69,4 %)	$p_{12} = 0,15$ $p_{13} = 0,028$ $p_{23} = 0,87$
Нейропатия	6	2 (3,6 %)	1 (4 %)	3 (8,3 %)	$p_{12} = 1$ $p_{13} = 0,38$ $p_{23} = 0,64$
Фиброз	52	23 (41,8 %)	10 (40 %)	19 (52,8 %)	$p_{12} = 1$ $p_{13} = 0,42$ $p_{23} = 0,47$

первичными и рецидивными СМТ. При первичных СМТ терапевтический патоморфоз опухоли III степени достоверно чаще наблюдали у больных с частичной регрессией опухоли, а при рецидивных саркомах такой закономерности не было отмечено. Это свидетельствовало о большей резистентности рецидивных сарком мягких тканей к проводимой лучевой терапии. Выраженность терапевтического патоморфоза опухоли, наряду с оценочной шкалой RECIST, применяли в качестве дополнительных критериев для оценки режима фракционирования дозы предоперационной ЛТ.

У большинства больных первой группы особенностью течения послеоперационного периода являлась длительная экссудация раневого отделяемого из мягких тканей. В 3 случаях (5,5 %) экссудация осложнилась нагноением, в 12 случаях (21,8 %) отмечали некроз кожных краев раны, и заживление проходило вторичным натяжением. Во второй группе частота послеоперационных осложнений достоверно не отличалась от показателей первой группы. В третьей, группе сравнения, где однократная доза составляла 20 Гр, из 36 пациентов наблюдали нагноение раны у 2 больных и некроз кожных краев раны в 6 случа-

ях (16,7 %). Эти осложнения протекали в течение длительного перерыва (28 сут) между этапами комбинированного лечения. Сроки начала послеоперационной гамма-терапии сдвигались до уменьшения экссудации и полного заживления раны.

Поздние лучевые повреждения в целом по группам были представлены выраженной атрофией и пигментацией кожи на полях облучения, постлучевым фиброзом, в единичных случаях постлучевой нейропатией (табл. 3).

Полученные данные показывают, что частота и тяжесть лучевых повреждений в различной степени зависят от величины суммарной курсовой дозы смешанной лучевой терапии, а также от площади облучения при ИОЛТ и ДГТ. При использовании курсовых доз в пределах толерантности нормальных тканей (60–65 изоГр) частота таких осложнений, как постлучевая нейропатия, встречалась в пределах 3,6–4 %. При этом в группе сравнения при использовании большой однократной дозы ИОЛТ 20 Гр и суммарной курсовой дозы, величина которой в среднем составляла 86 ± 2 изоГр, привели к развитию повреждений в виде лучевой язвы в 8,3 % случаев и сопровождались патологическими переломами костей, что являлось причиной длительной стойкой утраты трудоспособности больных и значительно ухудшало качество жизни.

Кумулятивный показатель двухлетней безрецидивной выживаемости для всех больных, включенных в исследование, составляет $80,8 \pm 6,0$ %. Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости по группам составили: первая группа — $76,2 \pm 7,5$ %, вторая группа — $76,0 \pm 11,3$ %, третья группа — $88,8 \pm 5,9$ %. Достоверных различий между показателями групп не выявлено. Кривые выживаемости представлены на рис. 1–3.

По показателям двухлетней безметастатической и общей выживаемости в исследуемых группах также не выявлено достоверных различий. Общая выживаемость была соответственно по группам: I группа — $90,9 \pm 4,3$ %, II группа — $88,0 \pm 7,4$ % и III — группа — $86,1 \pm 6,7$ %.

По показателям двухлетней безметастатической и общей выживаемости в исследуемых группах также не выявлено достоверных различий. Общая выживаемость была соответственно по группам: I группа — $90,9 \pm 4,3$ %, II группа — $88,0 \pm 7,4$ % и III группа — $86,1 \pm 6,7$ %.

Средний срок появления рецидивов в первой группе составил: $8 \pm 1,5$ мес, во второй группе $11 \pm 3,7$ мес, в третьей (группе сравнения) — $17 \pm 4,7$ мес. Во всех группах больных рецидивы опухоли чаще наблюдались при повторных процессах.

Выводы

1. У 55 больных саркомами мягких тканей, которым на первом этапе проводили предоперационную ДГТ в разовой дозе 3 Гр, 5 раз в неделю, суммарной дозой 38–44 изоГр, частичная регрессия была выявлена в 9,1 % случаев, стабилизация опухолевого роста в 90,9 % случаев, а терапевтический патоморфоз опухоли III степени — в $20 \pm 2,2$ %, II степени — в $34,5 \pm 3,4$ % и I степени — $46,5 \pm 4,5$ % случаях. На втором этапе в среднем через 14 дней после окончания ДГТ выполняли хирургическое вмешательство с ИОЛТ в дозе 10–15 Гр. Курсовая доза смешанного облучения составляла 60–65 Гр.
2. У большинства больных первой группы особенностью течения послеоперационного периода являлась длительная экссудация раневого отделяемого из мягких тканей. В 3 случаях (5,5 %) экссудация осложнилась нагноением, в 12 случаях (21,8 %) был отмечен некроз кожных краев раны и заживление проходило вторичным натяжением.
3. Поздние лучевые повреждения у больных в группе сравнения достоверно чаще встречались через 3–4 года после окончания комбинированного лечения. Лучевая язва появилась у 8,3 % пациентов с последующим развитием в отдельных случаях патологического перелома. У больных саркомами мягких тканей в 1–2 группах подобных лучевых повреждений в отдаленный период не отмечалось.
4. Разработанные методики смешанной лучевой терапии для первой и второй группы больных в суммарной курсовой дозе 60–65 Гр являются эффективным методом комбинированного лечения больных саркомами мягких тканей. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила $76,2 \pm 7,5$ % при проведении предоперационной ДГТ в первой группе больных и в условиях применения ДГТ в послеоперационном периоде у больных второй группы — $76,0 \pm 11,3$ %.
5. При смешанной лучевой терапии с предоперационной ДГТ и последующей операции с ИОЛТ у больных выявлено достоверное преобладание выраженного терапевтического патоморфоза опухоли, что может явиться основанием при выборе метода лечения больных с первичными СМТ. При рецидивных СМТ, обладающих большей радиорезистентностью, необходимо выполнение на первом этапе оперативного вмешательства с ИОЛТ 10–15 Гр и послеоперационной ДГТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лисин В.А. Оценка предельно допустимой однократной дозы при интраоперационной лучевой терапии. // Мед. физика, 2006, № 4, С. 18–23.
2. Лисин В.А., Кондратьева А.Г. Особенности дозиметрического планирования интраоперационной лучевой терапии при её сочетании с дистанционной лучевой терапией. // Мед. физика, 2013, № 1, С. 9–14.
3. Лисин В.А. Расчет и анализ суммарного распределения дозы электронов и гамма-излучения при сочетании интраоперационной лучевой терапии с дистанционной гамма-терапией. // Мед. физика, 2012, № 4, С. 36–42.
4. Тюкалов Ю.И. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении сарком мягких тканей: Автореферат дисс. канд. мед. наук. —Томск, 1998, 22 с.
5. Мусабеева Л.И., Нечитайло М.Н., Лисин В.А. Результаты комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией и дистанционной гамма-терапией злокачественных новообразований различных локализаций. // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2005, **50**, № 2, С. 46–55.
6. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований. Под ред. Е.Л. Чойнзонова и Л.И. Мусабеевой. — Томск: Изд-во НТЛ, 2006, 216 с.

Поступила: 03.06.2014

Принята к публикации: 19.12.2014