
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.74–006.3.04–059: 5.847.849.114

ДИСТАНЦИОННАЯ ГАММА-ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ С ИОЛТ БОЛЬНЫХ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Ю.Н. Струков, Л.И. Мусабаева, А.А. Жеравин, Ю.И. Тюкалов, Г.С. Жамгарян

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Комбинированное лечение с интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ) и дистанционной гамма-терапией (ДГТ) проведено 85 больным саркомами мягких тканей (СМТ). В основную группу вошло 60 больных СМТ, которым проводили комбинированное лечение с ИОЛТ и пред- или послеоперационной ДГТ. Контрольную группу составили 25 больных СМТ, которым была выполнена операция и проведен курс стандартной послеоперационной ДГТ в СОД 40–45 Гр. Площадь ДГТ послеоперационного курса составляла 220 см², предоперационного курса ДГТ – 150 см², ИОЛТ – 77 см². Величина вклада ИОЛТ в курсовую дозу составляет 37 %, предоперационной ДГТ – 63 %, при комбинированном лечении с послеоперационной ДГТ и ИОЛТ – 53 % и 47% соответственно. При комбинированном лечении с ИОЛТ и послеоперационной ДГТ среди больных СМТ наблюдали высокие показатели фактора ВДФ, которые у 12 % достигали 145–150 усл.ед., что значительно превышало уровень толерантности нормальных тканей. Частота возникновения рецидивов за период наблюдения 5 лет при комбинированном лечении СМТ с ИОЛТ и ДГТ составила $34 \pm 4,7\%$. В группе контроля – $68 \pm 7,3\%$. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость в исследуемой группе составила – 65,6 % и 72 %, в контрольной группе – 37,8 % и 34,2 % соответственно.

Ключевые слова: саркома мягких тканей, комбинированное лечение, интраоперационная лучевая терапия.

COMBINED MODALITY TREATMENT WITH DISTANT GAMMA THERAPY AND INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY FOR PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMAS

Yu.N. Strukov, L.I. Musabaeva, A.A. Zheravin, Yu.I. Tyukalov, G.S. Zhamgaryan
Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS, Tomsk

The combined modality treatment including distant gamma therapy (DGT) and intraoperative radiation therapy (IORT) was administered to 85 patients with soft tissue sarcomas. The study group comprised 60 patients with soft tissue sarcomas who underwent surgery with IORT and received either pre-or postoperative DGT. The control group comprised 25 patients with soft tissue sarcomas who underwent surgery followed by standard DGT at a total dose of 40–45 Gy. Squares of postoperative and preoperative DGT were 220 cm² and 150 cm², respectively. The square of IORT was 77 cm². High levels of TDF factor (up to 145–150 conventional units in 12 % of cases) were observed in patients with soft tissue sarcomas treated with IORT and postoperative DGT. The 5-year recurrence rate was $34 \pm 4,7\%$ in soft tissue sarcoma patients who received IORT and DGT. The corresponding value in the control group was $68 \pm 7,3\%$. The 5-year overall and recurrence-free survival rates were 65,6 % and 72 % in the study group and 37,8 % and 34,2 % in the control group respectively.

Key words: soft tissue sarcoma, combined modality treatment, intraoperative radiation therapy.

Саркомы мягких тканей (СМТ) составляют 0,7–1,0 % всех злокачественных опухолей у взрослых. Ежегодно в России СМТ заболевают около 2400 человек. Риск возникновения реци-

дива после самостоятельного хирургического лечения, несмотря на совершенствование хирургической тактики, остается очень высоким, с рецидивами поступают почти 80 % пациентов.

По данным литературы, основной биологической особенностью опухолей мягких тканей является многократное, упорное рецидивирование, что отличает их от других злокачественных новообразований.

В настоящее время лучевая терапия принята стандартом в комбинированном лечении СМТ, однако применение пред- или послеоперационного облучения в лечении различных морфологических форм СМТ остается спорным. За последние годы при саркомах мягких тканей получил распространение новый метод комбинированного лечения – интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ). В США, где ИОЛТ начали проводить с 1976 г., была найдена иная концепция ее применения. Высокая доза однократного излучения рассматривалась в качестве «усиливающей» при сочетании с дистанционной лучевой терапии.

Использование ИОЛТ в дозе 10–20 Гр и дополнительной дистанционной гамма-терапии (ДГТ) в СОД 40–60 Гр позволяет увеличить общую пятилетнюю выживаемость данной категории больных до 54–60 %, ряд авторов применяли сочетанную лучевую терапию в комбинации с неoadъювантной химиотерапии антрациклинами, получены первые обнадеживающие результаты [2, 5–7]. Тем не менее даже при сочетанном применении ИОЛТ в дозе 10–20 Гр и ДГТ в СОД 26–50 Гр с последующей операцией, при дальнейшем динамическом наблюдении описано появление рецидивов по внешнему краю поля ДГТ, вне зоны проведения ИОЛТ [4]. Несмотря на в целом удовлетворительную переносимость ИОЛТ в сочетании с ДГТ лучевые повреждения преимущественно в виде фиброза мягких тканей развиваются у значительного числа больных, достигая 35 %, кроме того, в литературе описаны более тяжелые постлучевые повреждения, такие как остеомиелит и переломы подлежащих костных структур [1, 7].

Таким образом, смешанная лучевая терапия (ИОЛТ и ДГТ) доказала свою эффективность при комбинированном лечении больных СМТ. Однако остаются неисследованными в комбинированном лечении с ИОЛТ точки приложения ДГТ: на опухоль, на «ложе» опухоли, на зоны лимфооттока. Отмечается значительная

вариабельность суммарных курсовых доз ДГТ, по данным различных авторов, в комбинированном лечении с ИОЛТ у больных СМТ [2, 6]. Не установлена оптимальная величина вклада суммарных доз ИОЛТ и ДГТ в курсовую дозу смешанного облучения, не прослежены отдаленные лучевые повреждения.

Цель исследования – определить оптимальную величину суммарной очаговой дозы дистанционной гамма-терапии и курсовой дозы смешанного облучения, а также изучить пятилетние результаты при комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей

Материал и методы

Комбинированное лечение проведено 85 больным саркомами мягких тканей. Преобладающее большинство больных были женщины – 59 (69,4 %), мужчин было 26 (30,5 %). Средний возраст пациентов – $45 \pm 1,3$ года. В основную группу вошло 60 (70 %) человек, которым проведено комбинированное лечение с интраоперационной лучевой терапией и дистанционной гамма-терапией. Группа контроля состояла из 25 больных (29,4 %), которым выполнена операция и послеоперационная дистанционная гамма-терапия, СОД 40–45 Гр. У преобладающего большинства больных – 25 (29,4 %) были фибросаркомы, остальные гистологические формы представлены в единичных случаях.

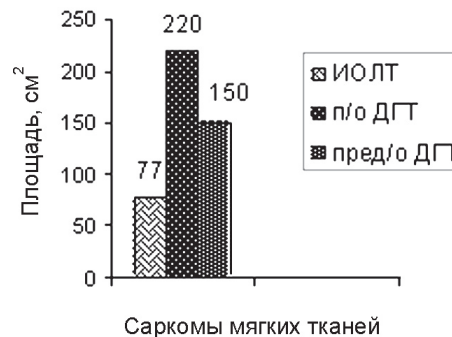


Рис. 1. Величина площади смешанного облучения ИОЛТ и ДГТ при комбинированном лечении сарком мягких тканей

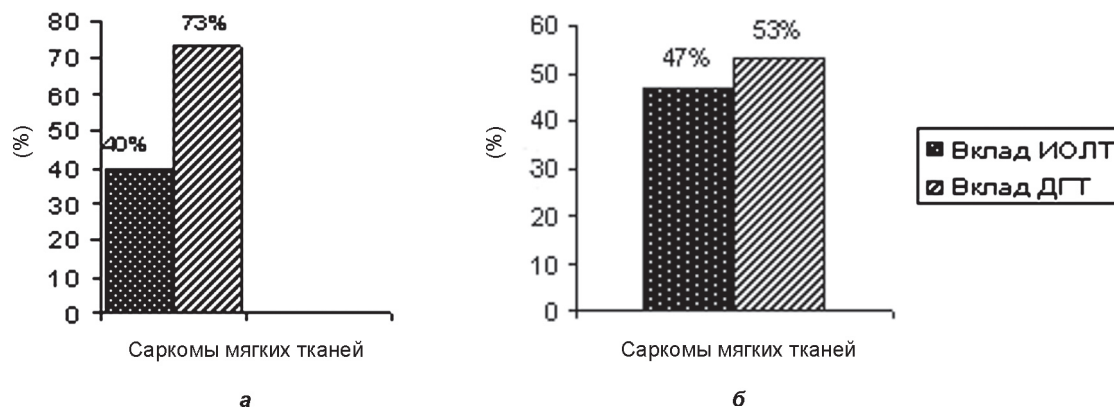


Рис. 2. Величина вклада суммарных очаговых доз ИОЛТ, предоперационной (а) ДГТ и послеоперационной (б) ДГТ

У 50 (66,7 %) больных применялось комбинированное лечение с ИОЛТ и адъювантной ДГТ. На первом этапе выполнялась операция: широкое иссечение опухоли. На «ложе» удаленной опухоли проводилась интраоперационная лучевая терапия с одного, двух, реже с трех полей. Однократная доза ИОЛТ составляла 20 Гр (72 Гр по изоэффекту), ВДФ 120 усл. ед. Через 12–70 дней (медиана 40 дней) после операции, на область удаленной опухоли и окружающих нормальных тканей назначалась дистанционная гамма-терапия. Режим фракционирования дозы ДГТ: разовая очаговая доза 2,0 Гр, облучение преимущественно с двух полей размерами 6–8 см x 16–20 см, СОД 20–60 Гр (медиана 40 Гр). Курсовая доза в мишени составляла 60–90 изоГр (медиана 75 изоГр), показатели фактора

ВДФ варьировали от 100 до 150 усл. ед. В 10 случаях (16,6 %) 60 больным основной группы проводилась предоперационная ДГТ в режиме среднего фракционирования дозы: РОД 3,0 Гр, 5 фракций в нед, СОД 38–42 изоГр. Курсовая доза в зоне мишени составляла 60–70 изоГр (медиана 65 изоГр), показатели ВДФ 100–127 усл. ед. На рис. 1 представлены значения величины площади полей облучения при смешанной лучевой терапии с ДГТ в пред- или послеоперационный период.

У 25 больных контрольной группы послеоперационную дистанционную гамма-терапию проводили через 14–30 сут после операции до СОД 40–45 Гр (показатели ВДФ – 66,7–75 усл. ед.). Методика облучения была идентична больным основной группы.

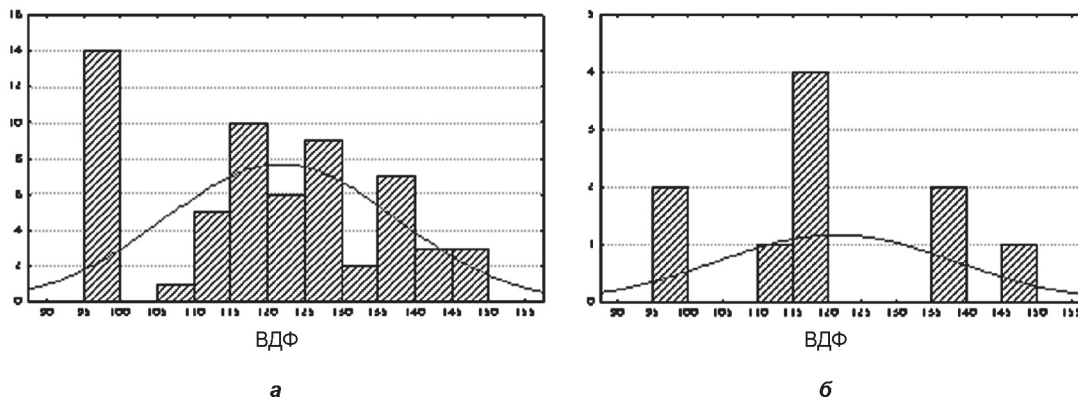


Рис. 3. Значения фактора ВДФ при смешанном облучении у больных СМТ: с предоперационной ДГТ (а) и послеоперационной ДГТ (б)

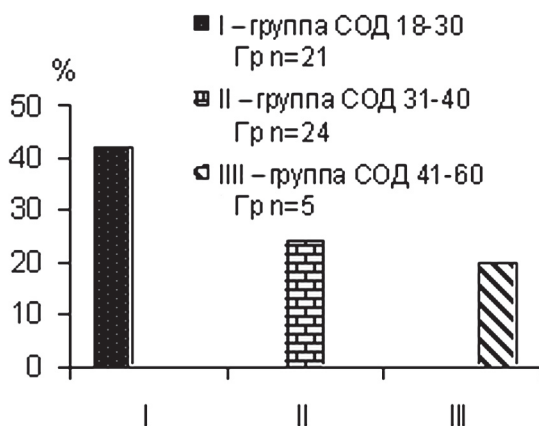


Рис. 4. Частота возникновения рецидивов в зависимости от суммарной очаговой дозы ДГТ

Величина площади облучения послеоперационной ДГТ курса составляла в среднем 220 см² и значительно превышала площадь полей облучения ИОЛТ, что позволяло воздействовать на зоны предполагаемой опухолевой инвазии с целью профилактики возникновения рецидива (рис. 1). В условиях проведения ДГТ в предоперационном периоде величина площади полей облучения в среднем составила 150 см², что было меньше по сравнению с площадью облучения послеоперационной ДГТ.

При комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей с ИОЛТ и предоперационной ДГТ (рис. 2а) величина вклада ИОЛТ составляет – 37 % (РОД 10–15 Гр), а ДГТ – 63 % (СОД 38–44 Гр). Величина вклада ДГТ при использовании в послеоперационном периоде (рис. 2б) несколько меньше и составляет 53 % (СОД 18–60 Гр), ИОЛТ – 47 % (РОД 20 Гр).

Среди больных СМТ при комбинированном лечении с ИОЛТ и послеоперационной ДГТ отмечено увеличение значений показателей фактора ВДФ (рис. 3а). Так, у 6 (12 %) из 50 больных показатели фактора ВДФ достигали 145–150 усл.ед., что значительно превышало уровень толерантности нормальных тканей. В группе больных комбинированного лечения и предоперационной ДГТ (рис. 3б) увеличение показателя фактора ВДФ до 150 усл.ед. отмечено лишь у 1 (10 %) из 10 пациенток.

Результаты и обсуждение

В зависимости от суммарной дозы ДГТ все больные СМТ основной группы были разделены на подгруппы (рис. 4). Частота местных рецидивов у больных СМТ в трех подгруппах составила: в первой – у 9 больных из 21 (42 ± 1,1 %), во второй – у 7 больных из 24 (29 ± 9,4 %), и в третьей – в одном случае из 5 (20 ± 2,0 %).

Рецидивы СМТ после комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ возникали у больных чаще в I подгруппе в зоне воздействия ДГТ при СОД от 18 до 30 Гр по сравнению со II группой, когда величина суммарной очаговой дозы ДГТ достигала 40 Гр ($p < 0,05$). Среди различных гистотипов сарком мягких тканей наиболее часто рецидивировали фибросаркомы – в 11 случаях из 17 (64 %). Частота возникновения рецидивов за период наблюдения в течение 5 лет при комбинированном лечении с ИОЛТ и ДГТ у 50 больных СМТ составила 34 ± 4,7 %, в группе контроля частота рецидивов за 5 лет наблюдения отмечена в 68 ± 7,3 %. Различие статистически значимо ($p < 0,05$).

В основной группе больных СМТ пятилетняя общая выживаемость составила 65,6 % в контрольной группе – 37,8 % ($p = 0,05$). Безрецидивная выживаемость больных в основной группе за пять лет составила 72 %, в контрольной группе – 34,2 % ($p = 0,02$). У 10 больных с курсом предоперационной ДГТ ввиду небольшого срока наблюдения оценка результатов выживаемости не проводилась.

Таким образом, результаты комбинированного лечения с ИОЛТ и послеоперационной ДГТ у больных саркомами мягких тканей за пятилетний срок наблюдения по критерию общей и безрецидивной выживаемости были достоверно выше в основной группе, чем в контрольной.

Выводы

1. Величина вклада суммарной очаговой дозы послеоперационного курса ДГТ в стандартном режиме фракционирования дозы (РОД 2,0 Гр, 5 фр/нед) при комбинированном лечении с ИОЛТ у больных СМТ составляет 53 % от общей курсовой дозы смешанного облучения и не должна быть менее 40 Гр при облучении ложа удаленной опухоли и окружающих тканей.

2. Величина суммарной очаговой дозы предоперационного курса дистанционной гамма-терапии (РОД 3,0 Гр, 5 фр/нед) составляет 38–44 Гр при комбинированном лечении с ИОЛТ 10–15 Гр, что позволяет подвести курсовую дозу смешанного облучения в рамках соблюдения толерантности нормальных тканей.

3. Результаты пятилетней общей выживаемости больных СМТ при комбинированном лечении с ИОЛТ и ДГТ в послеоперационном периоде составляют в основной и контрольной группе 65,6 % и 37,8 %, безрецидивной выживаемости 72 % и 34 % соответственно ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубарев А.А., Бизер В.А., Кудрявцева Г.Т. Применение интраоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении сарком мягких тканей // Материалы VI съезда онкологов. М., 2005. С. 46–47.

2. Тюкалов Ю.И. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении сарком мягких тканей: Автореф. дис. канд. мед. наук. Томск, 1998. 21 с.

3. Bobin J.Y., Al-Lawti T., Gramero L.E. et al. Surgical management of retroperitoneal sarcomas associated external and intraoperative electron beam radiotherapy // Eur. J. Surg. Oncol. 2003. Vol. 29. P. 676–681.

4. Eble M.J., Quentmeier A., Ewerbeck V. et al. Methodology, technical prerequisites and postoperative morbidity of intraoperative radiotherapy (IORT) of soft tissue sarcomas // Radiologe. 1993. Vol. 33. P. 513–519.

5. Gilbeau L., Kantor G., Stoeckle E. et al. Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma // Radiother. Oncol. 2002. Vol. 65. P. 137–143.

6. Kretzler A., Molls M., Grading R. et al. Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcoma of the extremity // Strahlenther. Oncol. 2004. Vol. 180. P. 365–370.

7. Pisters P.W., Ballo M.T., Fenstermacher M.J. et al. Phase I trial preoperative concurrent doxorubicin and radiotherapy, surgical resection, and intraoperative electron-beam therapy for patients with localized soft tissue sarcomas // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. P. 3092–3097.

Поступила 15.12.06