

УДК 616-006.3.04-085.612.57

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИСSEМИНИРОВАННЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОБЩЕЙ ГИПЕРТЕРМИИ

И.Д. Карев, А.А. Родина, А.И. Карева, М.В. Фролов,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России»

Карева Анна Игоревна – e-mail: k-test@informet.nnov.ru

Приведены непосредственные и отдаленные результаты лечения методом общей электромагнитной высокочастотной гипертермии с химиотерапией 60 больных рецидивными и диссемированными саркомами мягких тканей. Клинический эффект (полная + частичная регрессия опухоли) отмечен у 40% больных, стабилизация – у 47,27%. Стойкий субъективный эффект получен у 83,63% больных. Проведение общей гипертермии сопровождалось развитием тяжелых осложнений в 7,38% наблюдений, что, по нашему мнению, не является ограничением для ее применения, учитывая выраженный клинический эффект у больных диссемированными саркомами мягких тканей. Трехлетняя и пятилетняя выживаемость больных, у которых получен объективный эффект и стабилизация после общей гипертермии, составила $68,2 \pm 8,9\%$ и $49,8 \pm 10,2\%$ соответственно.

Ключевые слова: саркома, опухоли мягких тканей, общая гипертермия.

Immediate and remote results of the treatment by the method of the whole-body electromagnetic hyperthermia with chemotherapy of 60 patients with relapsed and metastatic soft tissue sarcomas are presented in this paper. Clinical response (CR+PR) was received in 40% patients, stabilization – in 47,27%. Long-lasting subject effect was received in 83,63% patients. The whole-body hyperthermia was combined with the development of heavy complications in 7,38% cases. In our opinion, this doesn't ration its application, taking into consideration very good clinical effect in patients with metastatic soft tissues sarcomas. 3- and 5-year survival rate of the patients who gave clinical response and stabilization after the whole-body hyperthermia was $68,2 \pm 8,9\%$ and $49,8 \pm 10,2\%$.

Key words: soft tissues sarcoma, whole-body hyperthermia.

Введение

Саркомы мягких тканей являются относительно редким заболеванием, составляя около 1% всех злокачественных опухолей человека [1, 2]. Относительная резистентность к химиолучевой терапии и неблагоприятный прогноз ставят их в ряд наиболее злокачественных опухолей человека.

Пятилетняя выживаемость достигает 50% при I-II стадиях заболевания и составляет менее 10% при наличии метастазов. Вместе с тем, до 25% пациентов с саркомами мягких тканей к моменту установления диагноза уже имеют отдаленные метастазы. В ближайшие 2–3 года после радикальных операций у 40–60% больных развиваются местные рецидивы [1, 3, 4, 5, 6].

Основным методом лечения больных с диссемированными опухолями является химиотерапия. Наиболее активным при саркомах мягких тканей остается доксорубицин, давая от 15 до 35% (в среднем 25%) регрессии опухоли, и полихимиотерапия основана на использовании комбинации доксорубицина с ифосфамидом и другими цитостатиками [7, 8, 9]. При развитии химиорезистентности и прогрессировании опухоли на фоне химиотерапии возможности специфического противоопухолевого лечения оказываются практически исчерпанными.

Вместе с тем, многочисленные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о имеющейся возможности усилить цитостатический эффект химиопрепаратов при использовании их на фоне гипертермии. Под воздействием перегрева увеличивается накопление меченых

изотопами противоопухолевых препаратов в опухолях и метастазах [10, 11]. Влияние гипертермии на трансмембранный перенос и метаболизм химиопрепаратов приводит во многих случаях к преодолению лекарственной устойчивости [12, 13, 14]. Общая гипертермия не только повышает чувствительность опухолей к химиопрепаратам, но и оказывает на них прямое повреждающее действие. При этом, ведущим фактором, определяющим противоопухолевое действие гипертермии, является величина температурно-экспозиционного режима [15, 16, 17]. Достижение температуры 43°C при общей гипертермии оправдано и вполне реально, хотя и сопряжено с целым рядом трудностей [18, 19]. Перегрев организма является экстремальным воздействием на человека. Развитие осложнений, в том числе тяжелых, при проведении общей гипертермии дает основание некоторым авторам [20] отказаться от высокотемпературных режимов в лечении, что, по нашему мнению, не всегда оправдано.

В имеющейся литературе встречаются единичные сообщения об использовании общей гипертермии для лечения сарком мягких тканей. Мы ставили задачу оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения сарком мягких тканей методом общей высокочастотной электромагнитной гипертермии.

Цель исследования

Целью работы является оценка результатов лечения диссемированных сарком мягких тканей с использованием общей гипертермии в сочетании с химиотерапией.

Материалы и методы

В нашей работе представлены непосредственные и отдаленные результаты терапии 60 больных различными саркомами мягких тканей, пролеченных в сроки с 1996 по 2007 г. Возраст пациентов – от 15 до 64 лет, мужчин – 31, женщин – 29. Диагноз морфологически подтвержден у всех больных (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.

Морфологические варианты сарком мягких тканей

№ п/п	Морфологические варианты	Абсолютное число больных	%
1	Хондросаркома	13	21,66
2	Ангиолеиомиосаркома	10	16,67
3	Рабдомиосаркома	10	16,67
4	Липосаркома	8	13,33
5	Синовиальная саркома	6	10
6	Фибросаркома	3	5
7	Злокачественная шваннома	2	3,33
8	Злокачественная мезенхимом	1	1,67
9	Мезотелиома	1	1,67
10	Саркома без дополнительной характеристики	6	10
	Итого	60	100

У 26 (43,43%) больных первичная опухоль локализовалась в области конечностей, у 17 (28,33%) – в области туловища, у 5 (8,33%) – в забрюшинном пространстве, у 1 (1,67%) – в брюшной полости, у 1 (1,67%) – в средостении. У 10 больных имелись опухоли висцеральных локализаций: у 6 (10%) – матки, у 1 (1,67%) – желудка, у 1 (1,67%) – плевры, у 1 (1,67%) – печени, у 1 (1,67%) – яичка.

Из 60 больных у 39 (65%) при первичном обращении к онкологу были выявлены локальные формы опухоли. В этой группе рецидивы и метастазы в дальнейшем появились у 34 больных в срок от 3 до 84 месяцев (в среднем через 22,1 месяца). У 21 (35%) пациента уже при первичном обращении к онкологу были выявлены диссеминированные формы болезни. Один пациент с рабдомиосаркомой бедра T4N0M0 ранее лечения не получал (отказался от операции в объеме ампутации конечности). 38 больным ранее было проведено комбинированное лечение первичной опухоли, причем 11 из них проводилась адъювантная химиотерапия. 25 (41,66%) пациентов были оперированы повторно по поводу рецидивов. По поводу диссеминации 21 (35%) больному проводилась химиотерапия с включением антрациклинов. У всех пациентов отмечено прогрессирование на фоне проводимой химиотерапии.

На момент поступления в клинику у 54 из 60 больных имели место диссеминация и рецидивы опухоли, 1 больная поступила в клинику после удаления рецидива синовиальной саркомы бедра без признаков прогрессирования заболевания. 4 пациента поступили после радикальных операций по поводу сарком мягких тканей конечностей без признаков прогрессирования и 1 больной саркомой бедра ранее лечения не получал.

Частота метастатического поражения различных систем и органов у данной группы больных указана в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2.

Локализация метастазов и частота поражения различных систем и органов

Локализация метастатических очагов	Всего		Изолированное поражение	В сочетании с mts других локализаций
	абсолютное число	%		
Легкие	22	36,66	8	14
Кости	10	16,66	5	5
Печень	3	5	2	1
mts поражение 2 и более систем и/или органов	25	41,66	-	25
Брюшная полость, малый таз	12	20,33	4	8
Лимфатические узлы	8	13,33	2	6
Прочие локализации	6	10	1	5
Рецидив	17	28,33	6	11

Следует подчеркнуть, что общая гипертермия применена для лечения тяжелого контингента больных, тяжесть которых обусловлена распространенностью опухолевого процесса, неэффективностью предшествующего лечения, низкими функциональными резервами пациентов. Боли различной интенсивности были у 44 (73,33%) больных. Болевой синдром 1-й степени (легкие боли, не требующие приема анальгетиков) – у 6 (10%) больных, 2-й степени (боли, требующие приема анальгетиков) – у 33 (55%), 3-й степени (тяжелые боли, требующие приема препаратов группы «А») – у 5 (8,33%). Двигательная активность была резко снижена у 11 (18,33%) больных в связи с иммобилизацией пораженной конечности и/или тяжелыми болями. У 3 (5%) пациентов при поступлении в клинику отмечался распад опухоли, у 6 (10%) – дыхательная недостаточность II–III степени, связанная с метастатическим поражением легких. Синдром общей интоксикации (общая слабость, анорексия, прогрессирующее снижение веса, лихорадка) был отмечен у 24 (40%) больных.

Общая гипертермия применена нами в качестве неoadъювантного лечения у 1 больного, как адъювант – у 5 больных. У 54 больных общая гипертермия проводилась в качестве паллиативного противоопухолевого лечения.

В работе использована установка для общей управляемой электромагнитной гипертермии «ЮГ-ВЧГ», в которой индуцируется электромагнитное излучение с частотой 13,56 МГц. Температура тела контролировалась системой датчиков, установленных в прямой кишке, на коже, в наружном слуховом проходе. Температурный интервал 42,0–43,0°C в течение 80 минут (по данным ректального датчика) являлся базовым лечебным режимом. Во время процедуры проводилась защитная гипотермия головного мозга. Гипертермия проводилась по методике И.Д. Карева [21] в условиях

анестезиологической защиты под наркозом с ИВЛ, с коррекцией водного и электролитного балансов. Во время гипертермии всем больным вводились доксорубин, а также винкристин, циклофосфан, дакарбазин, цисплатин, метотрексат, этопозид в различных комбинациях в дозе 50% от максимальной курсовой дозы. В постгипертермическом периоде проводилась дезинтоксикационная терапия.

Всего было проведено 149 сеансов общей гипертермии с интервалом в 4 недели. Пациентам выполнено от 1 до 14 сеансов. Непосредственные результаты оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Подсчет показателей выживаемости проводился динамическим методом в соответствии с рекомендациями Д.П. Березкина [22].

Результаты и их обсуждение

Непосредственные результаты общей гипертермии с химиотерапией оценены у 55 больных: 49 – больные с диссеминированными саркомами мягких тканей, 5 – больные с неоперабельными рецидивами сарком мягких тканей, 1 – больной с рабдомиосаркомой бедра T₄N₀M₀ (ранее лечения не получал). Результаты лечения представлены в таблице 3.

ТАБЛИЦА 3.

Непосредственные результаты общей гипертермии с химиотерапией у 55 больных с диссеминированными и местнораспространенными саркомами мягких тканей

Число больных	Объективный эффект				Стабилизация		Прогресс	
	Полный		Частичный		абс. число		абс. число	
	абс. число	%	абс. число	%				
55	2	3,64	20	36,36	26	47,27	7	12,73

Полная регрессия опухоли и/или метастазов зарегистрирована у 2 (3,64%) больных, частичная – у 20 (36,36%). Объективный эффект был достигнут у 22 (40%) пациентов. У 26 (47,27%) больных отмечена стабилизация, при этом у 17 из них уменьшение опухоли и/или метастазов было выраженным, однако не превышало 50%. Таким образом, количество эффективно пролеченных пациентов составило 48 (87,27%). Прогрессирование зарегистрировано у 7 (12,73%) больных. Следует подчеркнуть, что выраженный субъективный эффект развивался у подавляющего большинства больных уже после первого сеанса общей гипертермии даже в тех случаях, когда объективный эффект не был получен. Быстрое (в течение 3-5 дней) уменьшение или ликвидация мучительных болей, снижение проявлений опухолевой интоксикации значительно улучшило качество жизни 46 (83,63%) пациентов.

Тяжелые осложнения, такие как инсульт спинного мозга и паралич нижних конечностей, инфильтраты подкожной клетчатки поясничной области тяжелой степени, нарушение функции почек III–IV степени, распад опухоли с кровотечением, мы наблюдали после проведения 11 из 149 сеансов общей гипертермии. Число тяжелых осложнений составило 7,38%, из которых термические повреждения отмечались у

2 больных (1,34%) и потребовали длительного восстановительного лечения.

6 пациентов после проведения общей гипертермии на фоне полученного объективного эффекта были прооперированы. У 2 больных (шваннома бедра, липосаркома бедра) удалены солитарные метастазы в легких, у 2 больных (рабдомиосаркома предплечья, липосаркома забрюшинного пространства) удалены ранее неоперабельные рецидивы опухолей, у 2 больных (рабдомиосаркома бедра, ангиолейомиосаркома матки) удалены первичные опухоли.

У 34 больных, которые не получали химиотерапию по поводу диссеминации опухолей, эффективность лечения составила 47,06% (полный регресс – 1 (2,94%) пациент, частичный регресс – 15 (44,12%) пациентов). У 21 больного, которым ранее без эффекта проводилась химиотерапия по поводу диссеминации заболевания, эффективность лечения составила 28,57% (полный регресс – 1 (4,76%) пациент, частичный регресс – 5 (23,81%) пациентов). Таким образом, общая гипертермия оказалась более эффективной у больных, не получавших ранее паллиативную полихимиотерапию. Однако, полученный объективный эффект у 28,57% пациентов, ранее без эффекта пролеченных при применении стандартных режимов химиотерапии, мы рассматриваем как яркий пример возможности преодоления вторичной химиорезистентности путем проведения общей гипертермии.

Отдельно мы проанализировали безрецидивную выживаемость у 6 больных, которым общая гипертермия проведена как адъювант оперативного лечения.

У 1 больного (рабдомиосаркома бедра T₄N₀M₀) после проведения 1 сеанса общей гипертермии был достигнут частичный регресс опухоли. Больному выполнено удаление опухоли бедра (до применения общей гипертермии больному была предложена ампутация как единственно возможная радикальная операция) и еще 3 сеанса гипертермии с интервалом в 1 месяц. Больной жив без признаков прогрессирования до настоящего времени, период наблюдения составил 5 лет 10 месяцев. В лечении использован температурный режим 42,8–42,9°C.

4 больным общая гипертермия (1 сеанс) проведена после радикальных операций, 1 больной – после удаления рецидивной синовиальной саркомы бедра. Обоснованием общей гипертермии в данном случае явилось наличие у больных сарком высокой степени риска. У всех 5 больных использован субмаксимальный температурный режим (42,5–42,8°C). Все 5 пациентов живы до настоящего времени без признаков прогрессирования заболевания. Период наблюдения составил: 1 пациент – 1,5 года, 1 – 4 года, 1 – 5 лет, 1 – 6 лет, 1 – 7,5 лет.

Данные примеры иллюстрируют возможность применения гипертермии как эффективного неадъювантного и адъювантного пособия оперативного лечения сарком мягких тканей.

Нами проведена оценка отдаленных результатов лечения у больных диссеминированными саркомами мягких тканей. Срок наблюдения от даты проведения первого сеанса общей гипертермии составил от 1 до 9 лет. Показатель выживаемости рассчитывался динамическим методом, за точку отсчета была принята дата проведения первого сеанса гипертермии. Показатель выживаемости рассчитан у 39 больных, из которых у 19 пациентов был достигнут объективный эффект и у 20 пациентов была отмечена стабилизация. Мы не учитывали пациентов с прогрессированием болезни после проведения общей гипертермии, а также больных, у которых с даты первого сеанса гипертермии прошло менее 1 года. Отдаленные результаты лечения представлены в таблице 4.

ТАБЛИЦА 4.

Показатель кумулятивной выживаемости у больных диссеминированными саркомами мягких тканей в зависимости от непосредственного результата

Число больных	Непосредственный результат	Показатель выживаемости, %				
		1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
19	Полная и частичная регрессия	100	94,1±5,7	87,8±8,1	67,6±12,0	60,5±12,7
20	Стабилизация	87,9±8,0	50,9±14,8	36,3±16,2	36,3±16,2	36,3±16,2
39	Полная и частичная регрессия + стабилизация	94,2±4,0	76,4±7,9	68,2±8,9	54,5±10,0	49,8±10,2

Показатель 3- и 5-летней выживаемости после проведения общей гипертермии у эффективно пролеченных больных (у которых достигнут объективный эффект и стабилизация заболевания) составил 68,2±8,9% и 49,8±10,2% соответственно. Показатель кумулятивной выживаемости выше в группе пациентов, у которых получен объективный эффект (полная или частичная регрессия) по сравнению с группой больных, у которых наблюдалась стабилизация. Из 39 пациентов свыше 5 лет (от 6 до 9 лет) на сегодня живы 9 больных диссеминированными саркомами мягких тканей без признаков прогрессирования заболевания. Таким образом, общая гипертермия с химиотерапией у больных диссеминированными саркомами мягких тканей позволяет значительно увеличить продолжительность жизни этой тяжелой категории больных.

Резюмируя вышеизложенное следует заключить, что общая гипертермия позволяет получить выраженный клинический эффект и должна служить методом выбора при лечении диссеминированных и рецидивных сарком мягких тканей.

Выводы

1. Общая гипертермия с химиотерапией является эффективным методом лечения сарком мягких тканей, позволяет получить объективный эффект у 40%, стабилизацию у 47,27% пациентов с диссеминированными саркомами, преодолеть вторичную химиорезистентность, улучшить качество жизни 83,63% больных.
2. Использование общей гипертермии с ПХТ в комбинации с оперативным лечением в качестве неоадьювантной и адьювантной терапии позволяет увеличить операбельность и безрецидивную выживаемость больных саркомами мягких тканей.
3. Общая гипертермия позволяет улучшить отдаленные результаты лечения больных диссеминированными саркомами мягких тканей, 3- и 5-летняя выживаемость после первого сеанса гипертермии составили 68,2±8,9% и 49,8±10,2% соответственно.



ЛИТЕРАТУРА

1. Трапезников Н.Н., Алиев Б.М., Юрьева Т.В. Вопросы онкологии. 1982. № 11. С. 20–24.
2. Keohan M.L. ASCO, Thirty-Eighth Annual Meeting. May 18–21. 2002. Orlando F.L. P. 599–602.
3. Геворкян А.А., Бохан Б.Ю. Вестник Онкологического научного центра РАМН. 1994. Приложение. С. 99–102.
4. Тришкин В.А. Пути улучшения результатов лечения больных саркомами мягких тканей. Диссертация докторская. СПб. 1993.
5. Bell R.S., O'Sullivan B., Langer F. et al. Can. J.Surg. 1989. V. 32. № 11. P. 69–73.
6. Spiro I.J., Rosenberg A.K., Springfield D. et al. Cancer-Invest. 1995. № 13 (1). P. 186–195.
7. Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. М.: Медицина. 1984. С. 223–226.
8. Elias A.D. Clin. Orthopedics and Related Res. 1993. № 289. P. 94–105.
9. Koestler W.J., Brodowicz T., Attems Y. et al. ECCO11. The European Cancer Conference. Oct. 21–25. 2001. Lisbon. V. 37. Supplement. № 6. 85 p.
10. Яворский В.В. Противоопухолевые препараты в клинике и эксперименте: Тез.докл.конф. М. 1964. С. 81–82.
11. Kasuo S. Experimental Studies. Nagoya J. Med. Sci. 1967. V. 30. № 1. P. 1–21.
12. Жаврид Э.А., Осинский С.П., Фрадкин С.З. Гипертермия и гипергликемия в онкологии. Киев: Наукова Думка. 1987. С. 57–67.
13. Карев И.Д., Родина А.А., Клишковская А.Ф. и др. Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы: Материалы Международного научного форума. М. 1999. С. 157–158.
14. Карев И.Д., Соколова Т.В., Клишковская А.Ф. и др. Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы: Материалы Международного научного форума. М. 1999. С. 158–159.
15. Монахов А.С., Карев И.Д., Глухов Н.И. и др. Российский онкологический журнал. 1998. № 4. С. 23–27.
16. Торгушина Н.С., Монахов А.С., Карев И.Д. и др. Нижегородский медицинский журнал. 1995. №№ 2–3. С. 42–46.
17. Storm F.K., Elliot R.S., Harrison W.H. et al. J.Surg. Oncol. 1981. V. 17. № 2. 91 p.
18. Гут Н.В. Непосредственные результаты общей электромагнитной гипертермии в лечении диссеминированного рака молочной железы. Автореф. дисс. канд. Н.Новгород. 2001. С. 16–26.
19. Карев И.Д., Клишковская А.Ф., Королева И.А. и др. Нижегородский медицинский журнал. 2000. № 1. С. 123–125.
20. Мардынский Ю.С., Курпешев О.К., Павлов В.В. и др. Российский онкологический журнал. 2001. № 6. С. 4–8.
21. Карев И.Д.. Способ лечения распространенных форм злокачественных опухолей. Патент РФ № 2077348 от 20 апреля 1997 года.
22. Березкин Д.П. Вопросы онкологии. 1982. № 11. С. 12–19.