

С.И. Ткачев, А.В. Назаренко, П.А. Синюков,
О.П. Трофимова

ВАРИАНТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САРКОМОЙ ЮИНГА

ГУ РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН

SUMMARY

The paper identifies main prognostic factors of importance for overall and disease-free survivals in local Ewing's sarcoma. An original irradiation regimen developed at the N.N.Blokhin CRC, RAMS, involving gradual reduction in radiation load after a total tumor dose 40 and 50 Gy with dose splitting into two equal fraction of 1.1-1.25 Gy at a 4-6 h interval increased significantly disease-free course and decreased significantly frequency and severity of postradiation morbidity as compared with conventional irradiation.

Key words: *ewing's sarcoma, radiation load, postradiation complications.*

В работе выявлены основные факторы прогноза, влияющие на общую, безрецидивную и безметастатическую выживаемость у больных локальной формой саркомы Юинга.

В результате применения разработанной в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН оригинальной методики облучения, заключающейся в поэтапном уменьшении объема лучевого воздействия после СОД 40 и 50 Гр с одновременным увеличением суточной дозы радиации с 2,2 Гр до 2,5 Гр и дроблением ее на 2 равные фракции по 1,1-1,25 Гр с интервалом 4-6 часов, получено достоверное увеличение показателей безрецидивного течения заболевания и достоверное уменьшение частоты и выраженности постлучевых повреждений по сравнению с конвенциональной лучевой терапией.

Ключевые слова: *саркома Юинга, объем лучевого воздействия, постлучевые повреждения.*

Среди злокачественных опухолей костей саркома Юинга встречается в 10-25% случаев [Cutler J., Young J.F., 1975]. Излюбленная локализация опухоли — метафизы и диафизы длинных трубчатых костей, кости таза, ребра, позвонки.

Прогноз при саркоме Юинга в дохимиотерапевтическую эру был крайне неблагоприятным. Более 5 лет жили только 5-28% пациентов [Еремина Л.А., 1979; Vacci G., Picci P., Gitelis S. et al., 1982].

Высокая чувствительность саркомы Юинга к лучевому воздействию сделала обоснованными два основных подхода к местному лечению локальных форм заболевания — хирургическому и лучевому. Ряд исследователей рекомендуют исключительно консервативное лечение —

длительные курсы химиотерапии в сочетании с лучевой терапией, а оперативное лечение — только в некоторых случаях — на костях, не несущих значительную функциональную нагрузку. Имеются работы, посвященные использованию в качестве локального метода оперативного лечения или использованию его в комплексе с химиотерапевтическим и лучевым воздействием. После применения локальных методов вновь следует длительная адъювантная химиотерапия.

Известно, что до настоящего времени частота локальных рецидивов достигает 40-50% при пятилетнем сроке наблюдения. Локальные рецидивы несомненно ухудшают как прогноз течения самого заболевания, так и качество жизни пациентов.

Методики проведения лучевого воздействия до последнего времени оставались неизменными. Практически с того периода, когда лучевая терапия стала применяться самостоятельно или как компонент комплексного лечения, не пересматривались вопросы выбора объемов, подвергаемых облучению. Традиционным у большинства исследователей, особенно в России, остается включение в объем облучения всей пораженной кости на всем протяжении курса лучевой терапии. Это, несомненно, сказывается на увеличении частоты лучевых повреждений. По данным ряда авторов, они составляют до 79% [Darmon T.A. et al., 1996]. Наиболее часто встречаются фиброзно-индуративные изменения кожи и подкожной клетчатки, патологические переломы костей.

Сегодня, в связи с изменившимися вариантами химиотерапии, которые стали более эффективными и агрессивными, так и способами введения химиопрепаратов, сокращение объемов, подвергаемых лучевому воздействию, представляется нам актуальной задачей.

С другой стороны, отдельные зарубежные работы, посвященные попыткам снижения СОД до 30-40 Гр, привели к увеличению частоты рецидивов, а использование крупных фракций (5 Гр) — к более высокой частоте постлучевых повреждений и патологических переломов [Philips, Sheline, 1969; Marcus R.B., 1996].

В последнее время, когда много внимания уделяется вопросам органосохранного лечения, сохранению функциональных возможностей пораженной конечности, важным становится уменьшение негативных последствий проведенного лечения и улучшение качества последующей жизни пациентов без ухудшения непосредственных, ближайших и отдаленных результатов комплексного лечения.

В связи с этим основной целью нашего исследования была попытка улучшения результатов лечения и уменьшение негативных побочных эффектов лучевой терапии у больных локальной формой саркомы Юинга за счет разработки рациональных методик лучевого и комплексного лечения, учитывающих основные прогностические факторы и биологические особенности опухоли.

Материалы и методы исследования

Согласно цели и задачам нашего исследования, были проанализированы результаты химиолучевого лечения 84 паци-

ентов саркомой Юинга, не имевших до начала лечения отдаленных метастазов. Лучевую терапию они получали в радиологическом отделении ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1986 по 2001 г.

Основную группу составили 27 пациентов, у которых с 1997 по 2001 г. использовали разработанную нами методику облучения, заключающуюся в поэтапном уменьшении объема лучевого воздействия после СОД 40 и 50 Гр с одновременным увеличением суточной дозы радиации с 2,2 Гр до 2,5 Гр и дроблением ее на две равные фракции по 1,1–1,25 Гр с интервалом 4–6 ч.

Сравнительную оценку эффективности разработанной нами методики мультифракционирования дозы радиации проводили с группой больных, получавших ранее конвенциональную лучевую терапию (РОД 2 Гр, ритм 5 раз в неделю, СОД 60 Гр) в сочетании с аналогичными вариантами ПХТ с 1986 по 1997 г. — 57 пациентов. Эти больные с локальной формой саркомы Юинга составили группу исторического контроля (см. табл. 1).

Таблица 1

Режимы фракционирования дозы лучевой терапии у больных саркомой Юинга основной и контрольной групп

СОД Гр	Всего 84 пациента	
	Основная группа (n=27)	Контрольная группа (n=57)
0–40	РОД – 1,1 Гр 2 фракции в день с интервалом 4–6 ч 5 дней в нед.	РОД – 2 Гр 1 фракция в день 5 дней в нед.
40–50	РОД – 1,2 Гр 2 фракции в день с интервалом 4–6 ч 5 дней в нед.	РОД – 2 Гр 1 фракция в день 5 дней в нед.
50–60	РОД – 1,25 Гр 2 фракции в день с интервалом 4–6 ч 5 дней в нед.	РОД – 2 Гр 1 фракция в день 5 дней в нед.

Проводя сравнительную характеристику пациентов в основной и контрольной группе, мы не увидели различий в них по основным и второстепенным прогностическим признакам: полу, возрасту, длительности анамнеза заболевания. Не различались также размер опухоли и частота различных локализаций опухоли. Наиболее часто, как в контрольной, так и в основной группе опухоль локализовалась в костях нижних конечностей и таза.

Пациентам обеих групп перед началом лучевой терапии проведено от одного до трех курсов индукционной химиотерапии по схеме CAP (Adr — 50 мг/м² в/в, 1 день; CDDP — 40 мг/м² в/в, 3 дня; Ctx — 600 мг/м² в/в, 2 дня) или VACM (Adr — 20 мг/м² в/в, 3 дня; Ctx — 500 мг/м² в/в, 1 день; Mtx — 12 мг/м² в/в и Vcr — 1,5 мг/м² в/в, 1, 8 дни) или внутриартериальной регионарной инфузии Adr по 30 мг/м² 1, 2 и 3 сут. или внутриартериальной регионарной инфузии CDDP по 100 мг/м² в виде трехчасовой инфузии на фоне гипергидратации.

Поддерживающая химиотерапия продолжалась на фоне проведения радиотерапии у 67% пациентов основной группы и только у 11% пациентов контрольной группы. После окончания лучевой терапии больным основной и контрольной групп химиотерапия продолжалась в аналогичных режимах — от 6 до 8 курсов.

При расчете продолжительности жизни больных саркомой Юинга нами использована методика Kaplan–Meier (возможно применение при малом числе наблюдений).

Результаты проведенных исследований

Мы изучили непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты химиолучевого лечения в основной и контрольной группах больных саркомой Юинга.

Основными показателями эффективности применения лучевого воздействия были частота и сроки возникновения локальных рецидивов опухолей, а также частота и степень лучевых повреждений здоровых органов и тканей, попадавших в зону облучения.

В результате исследования установлено, что в контрольной группе локальные рецидивы после лечения выявлены у 18 (32%) больных. В основной группе рецидивы отмечены только у двух (7%) пациентов в длинных трубчатых костях (см. рис. 1).

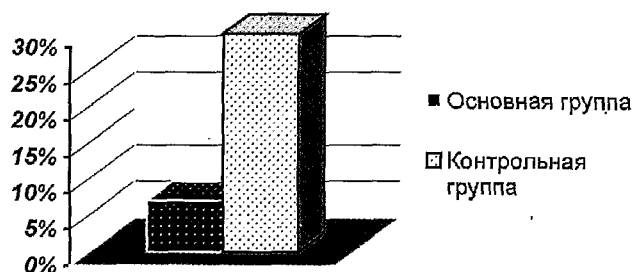


Рис. 1. Частота локальных рецидивов у больных саркомой Юинга, %

Исследование показало, что 95% рецидивов выявлены в период до 60 мес. Среднее время возникновения локальных рецидивов составило 12 мес. Пятилетняя выживаемость без признаков местного рецидива у пациентов основной группы составила 90% и 58% — у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$).

Таким образом, отмечено значительное уменьшение частоты местных рецидивов у больных саркомой Юинга при применении разработанной методики мультифракционирования по сравнению с конвенциональной лучевой терапией.

Изучение результатов химиолучевого лечения больных локальной формой саркомы Юинга показало, что применение разработанной нами методики лечения не ухудшило показателей продолжительности жизни больных. В контрольной группе более 5 лет живут 41% больных. В основной группе этот показатель составил 52% ($p > 0,05$).

Отдаленные метастазы выявлены у 14 (52%) пациентов основной группы и у 32 (56%) пациентов контрольной группы.

Чаще всего саркома Юинга метастазировала в легкие — 26 (56%) наблюдений и в кости — 25 (29%) больных. В 13 (15%) случаях отмечена диссеминация опухоли (см. рис. 2). Средние сроки появления метастазов оказались идентичными и составили 21 мес. в основной и контрольной группах. Анализ сроков метастазирования показал, что 95% метастазов возникают в сроки до 45 мес. наблюдения.

Нами изучено влияние различных прогностических факторов на эффективность лечения пациентов в основной и контрольной группах.

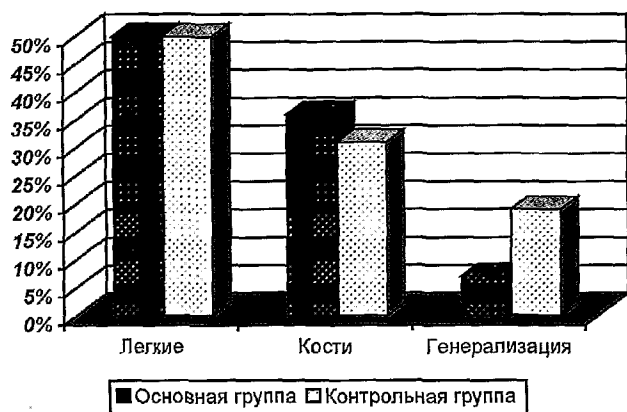


Рис. 2. Локализация отдаленных метастазов у больных саркомой Юинга, %

Выявлено, что при размере первичной опухоли меньше 12 см пятилетняя выживаемость без признаков местного рецидива у больных контрольной группы составила 70%, тогда как при опухолях большего размера — только 47% ($p > 0,05$). В основной группе рецидивы возникли только у двух пациентов. При этом у одного из них максимальный размер опухоли составлял 6 см, а у второго — 15 см. Таким образом, не выявлено различий частоты возникновения рецидивов в зависимости от максимального диаметра опухоли у больных основной группы.

Мы также оценили зависимость регрессии саркомы Юинга от эффективности неоадьювантной химиотерапии и ее влияние на частоту локального контроля.

Установлено, что у больных контрольной группы с невыраженной регрессией опухоли перед началом лучевого лечения локальные рецидивы после окончания химиолучевого лечения возникали в более ранние сроки и чаще. Так, при невыраженной регрессии у 95% пациентов с выявленными местными рецидивами они возникли в течение первых 51 мес. по сравнению с 87 мес. у больных с выраженной регрессией ($p < 0,05$). Частота пятилетнего локального контроля при невыраженной регрессии опухоли после неоадьювантной химиотерапии составила

только 47%, тогда как при выраженной регрессии этот показатель увеличился до 70% ($p < 0,05$).

Аналогичная зависимость прослеживается и в основной группе пациентов. Однако у больных основной группы с выраженной регрессией опухоли после проведения индукционной химиотерапии применение разработанной нами методики мультифракционирования позволило достичь 100% пятилетнего безрецидивного течения болезни. При невыраженной регрессии опухоли этот показатель составил 75% ($p < 0,05$).

Изучены последовательная регрессия опухоли в процессе проведения химиолучевого лечения (табл. 2). В контрольной группе выраженная регрессия опухоли после неоадьювантной полихимиотерапии составила 53%, а после окончания лучевого лечения — 59%, т.е. этот показатель увеличился только на 5%. В основной группе пациентов этот показатель увеличился по сравнению с результатами неоадьювантной полихимиотерапии на 29%, и следовательно, выраженная регрессия наблюдалась уже у 85% больных через 1 мес. после окончания лучевого лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Частота выраженной регрессии опухоли у больных саркомой Юинга основной и контрольной групп

Группы пациентов	Выраженная регрессия	
	После индукционной ХТ ¹ перед ЛТ ² абс.(%)	Через 1 мес. после окончания ЛТ ² абс.(%)
Основная	15(56)	23(85) $p < 0,05$
Контрольная	30(53)	34(59) $p > 0,05$

¹ — химиотерапия; ² — лучевая терапия.

Установлена также тенденция к ухудшению локального противоопухолевого эффекта при перерывах в лучевом лечении на период более 3 дней. При этом пятилетняя вероятность безрецидивного течения снижается с 66% до 36% ($p > 0,05$).

Мы определили также влияние последовательного и одновременного проведения лучевого лечения и химиотерапии на эффективность комплексного лечения. Одновременное проведение химиотерапии и облучения достоверно улучшило показатели безрецидивной выживаемости больных в обеих группах. Вероятность пятилетнего безрецидивного течения заболевания составила 85% для пациентов, которым химиотерапия проводилась во время лучевого лечения, и она снижалась до 52% ($p < 0,05$), если химиотерапия проводилась только до или после лучевой терапии.

Выявлены основные факторы, влияющие на общую продолжительность жизни во всей группе из 84 пациентов. Значимыми из них оказались локализация первичной опухоли и ее размер.

Так при опухолях с наибольшим диаметром ≥ 12 см только 31% больных прожили более 5 лет, а при меньшей протяженности опухоли — 52% больных ($p < 0,05$).

Локализация опухоли в длинных трубчатых костях свидетельствовала о более благоприятном прогнозе. Установлено, что более 5 лет прожили 54% таких пациентов, а у пациентов с расположением первичной опухоли в костях осевого скелета (ребра, лопатки, позвоночник, кости таза) этот показатель снижался до 33% ($p = 0,1$, различия статистически достоверны после 34 мес. от начала специфического лечения).

Основными параметрами, повлиявшими на безметастатическую выживаемость больных, были: размер опухоли, степень регрессии опухоли в ранние сроки после окончания лучевого лечения и излеченность первичного очага.

Безметастатическая пятилетняя выживаемость больных с размерами опухоли более 12 см составила 18%, а у пациентов с меньшей величиной опухоли — 35% ($p > 0,05$).

У пациентов с выраженной регрессией опухоли через 1 мес. после окончания лучевой терапии вероятность безметастатического течения болезни значительно выше. Она составляет при пятилетнем сроке наблюдения 43%, тогда как для пациентов с невыраженным ответом на химиолучевое воздействие этот показатель снижается до 23% ($p = 0,01$).

Нами также установлено, что у пациентов с локальными рецидивами имеется тенденция к уменьшению вероятности пятилетнего безметастатического течения болезни до 27%, по сравнению с больными, не имеющими местных рецидивов, — 41% ($p > 0,05$). Различия становятся достоверными при сроках наблюдения более 45 мес. от начала специфического лечения.

Таким образом, изучив влияние различных факторов прогноза на эффективность химиолучевого лечения, мы установили, что достоверное влияние на безрецидивное, безметастатическое течение саркомы Юинга и общую выживаемость оказывают: методика лучевого лечения, размер и локализация опухоли, чувствительность опухоли к химиотерапии и лучевому лечению, последовательность проведения химиолучевого лечения (см. табл. 3).

В заключение следует отметить, что в результате проведенного химиолучевого лечения в основной группе, благодаря разработанной методике лучевого воздействия, получены высокие результаты локального контроля — полная стойкая регрессия у 92% больных локальной формой саркомы Юинга, а пятилетний срок пережили 52% пациентов. В результате применения разработанной методики облучения, заключающейся в поэтапном уменьшении объема лучевого воздействия после СОД 40 и 50 Гр с одновременным увеличением суточной дозы радиации с 2,2 Гр до 2,5 Гр и дроблением ее на две равные фракции по 1,1–1,25 Гр с интервалом 4–6 ч, получено достоверное увеличение показателей безрецидивного течения заболевания и достоверное уменьшение частоты и выраженности постлучевых повреждений по сравнению с конвенциональной лучевой терапией.

Таблица 3

Влияние различных прогностических факторов на результаты химиолучевого лечения больных саркомой Юинга

Прогностический признак	Течение саркомы Юинга (выживаемость)		
	общая	безрецидивная	безметастатическая
Методика лучевого воздействия (основная и контрольная группы пациентов)	++	+++	—
Размер опухоли ≥ 12 см	+++	++	++
Локализация опухоли (длинные трубчатые кости или центральное расположение)	+++	++	—
Выраженность регрессии опухоли до начала ЛТ	++	+++	+++
Выраженность регрессии опухоли через 1 мес. после окончания ЛТ	++	+++	+++
Наличие перерывов в лучевом лечении более трех дней	—	++	—
Проведение химиотерапии во время лучевого лечения	—	+++	—
Наличие локальных рецидивов	0	0	+++
«+++» — фактор достоверно влияет на результаты химиолучевого лечения больных саркомой Юинга;			
«++» — имеется тенденция влияния данного фактора на результаты химиолучевого лечения больных саркомой Юинга;			
«—» — отсутствует влияние фактора на результаты химиолучевого лечения больных саркомой Юинга;			
«0» — проверка фактора не проводилась			

Выявлены основные факторы прогноза, влияющие на общую (размер опухоли ≥ 12 см, локализация опухоли), безрецидивную (методика фракционирования дозы облучения, выраженность регрессии опухоли от лекарственной и химиолучевой терапии, одновременное проведение химиолучевого лечения после неоадьювантной химиотерапии) и безметастатическую выживаемость (выраженность регрессии опухоли от лекарственной и химиолучевой терапии, наличие местных рецидивов) у больных локальной формой саркомы Юинга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еремина Л.А. Разработка методов лечения первичных злокачественных опухолей костей: Дисс. докт. — М., 1979.
2. Bacci G., Picci P., Gittelis S. et al. The treatment of localized Ewing's sarcoma: the experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli in 163 cases treated with and without adjuvant chemotherapy. 1982. Cancer; 49: 1561–1570.
3. Cutler J., Young J.F. Third National Cancer Survey: Incidence data. 1975. J. Natl. Cancer Inst. Monogr.; 41: 412.
4. Darmon T.A., Sim F.H., O'Connor M.I., Pritchard D.J., Smithson W.A. Ewing's sarcoma of the proximal femur. Clin. Orthop.; (322): 232–44 1996.
5. Marcus R.B. Jr. Current controversies in pediatric radiation oncology. Orthop. Clin. North. Am.; 27(3): 551–7 1996.
6. Philips T.L., Shelton G.E. Radiation therapy of malignant bone tumors. Radiology; 92: 1537–1545. 1969.