

А.Ю. Паливец
 Б.А. Толстопятов
 Т.А. Тарасова
 А.Г. Дедков
 С.И. Корвин
 В.В. Проценко
 А.А. Панасюк
 Ю.Р. Мединец
 Е.В. Полищук
 О.Б. Князева

Институт онкологии
 АМН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: саркома мягких тканей, хирургическое лечение, лучевая терапия, внутриартериальная полихимиотерапия, локальная гипертермия (магнитотермия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С САРКОМОЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ И ТУЛОВИЩА

Резюме. Представлены результаты хирургического, комбинированного (лучевая терапия + оперативное вмешательство) и комплексного (внутриартериальная химиотерапия + лучевая терапия + оперативное вмешательство) лечения 250 больных с саркомой мягких тканей конечностей и туловища. Параллельно с химиотерапией 20 больным проводили локальную гипертермию в магнитном поле — магнитотермию. Отдаленные результаты в этих группах (общая 3-летняя выживаемость составила 46,2; 57,9; 66,6 и 77,1% соответственно) свидетельствуют о целесообразности проведения химиотерапии, а также магнитотермии при лечении больных этой категории. При сопоставлении клинических результатов с морфологическими изменениями в опухоли после лечения установлена их взаимозависимость.

ВВЕДЕНИЕ

Саркомы мягких тканей (СМТ) конечностей и туловища составляют около 1% всех злокачественных новообразований у человека и являются производными различных тканей мезенхимальной природы (мышечной, сосудистой, нервной, фиброзной), представляя собой довольно неоднородную группу. Несмотря на существующие различия, общими для данных опухолей являются неблагоприятное клиническое течение и плохой прогноз. Многие вопросы, связанные с лечением больных с СМТ, до сих пор не решены, что объясняет актуальность проблемы. По-прежнему частота локальных рецидивов составляет 70–90%, а метастазов — 50–60%, что обуславливает неудовлетворительные показатели выживаемости больных данной категории.

Общепринятым является комплексный метод лечения — лучевая терапия (ЛТ) + оперативное вмешательство (ОВ), что позволяет улучшить выживаемость и увеличить долю сохраненных оперативных вмешательств с 50 до 93–95% [5–7]. Мнения о роли химиотерапии (ХТ) противоречивы: противники считают назначение ХТ не всегда оправданным, т.к. она существенно не влияет на показатели выживаемости [5]. Нам представляется интересным проанализировать результаты лечения в зависимости от метода терапии, а также оценить роль ХТ в лечении больных этой категории.

Наши методики лечения, кроме ЛТ и ОВ, были дополнены полихимиотерапией, которую проводили внутриартериально (ВАХТ) — регионально или селективно в зависимости от локализации опухоли.

Такой способ введения по сравнению с традиционным внутривенным, на наш взгляд, позволяет добиться более высокой концентрации лекарственных препаратов в опухоли. У части больных ХТ и ЛТ сочетали с модифицирующим воздействием — гипертермией в магнитном поле ультравысокой частоты — магнитотермией (МТ). В литературе имеются данные, свидетельствующие об успешном применении локальной гипертермии в комбинации с ЛТ и ХТ у больных со злокачественными новообразованиями различной локализации [3]. Но сведения об опыте лечения больных с СМТ конечностей и туловища с использованием локальной гипертермии в доступной нам литературе немногочисленны [8].

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщены результаты лечения 250 больных, которые находились в клинике опухолей опорно-двигательного аппарата Института онкологии АМН Украины (руководитель — проф. Б.А. Толстопятов), данные о которых представлены в табл. 1.

В 1-ю группу вошли 87 больных (43 мужчины и 44 женщины) в возрасте от 17 до 77 лет, которым проводили только хирургическое лечение. Пациентов с впервые выявленными опухолями было 48 (55,2% от всей группы), из них у 52,1% установлена IIIБ–IVА стадия заболевания. У 81,6% больных выявлены низкокодифференцированные формы опухоли. Среди морфологических форм отмечены следующие: ангио-, рабдомио- и липосаркома — по 18; фибросаркома — у 17; синовиальная саркома — у 16 пациентов. От сопутствующих заболеваний в течение 3 лет после начала лечения умерли 3 больных.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Локальные рецидивы обнаружены у 64 пациентов, отдаленные метастазы (в легких) — у 59.

Во 2-ю группу включены 63 пациента (35 мужчин и 28 женщин), которым проводили комбинированное лечение — ЛТ + ОВ. Методика лечения заключалась в предоперационном облучении новообразования с использованием гамма-терапевтической установки «Рокус» ежедневно в дозе 5 Гр (до суммарной очаговой дозы (СОД) 20–25 Гр) в статическом режиме с проведением радикальной операции через 24–48 ч после заключительного сеанса облучения. Возраст больных — от 15 лет до 81 года. С впервые выявленными новообразованиями было 46 (73%) человек. У 60,9% пациентов диагностировано заболевание ПБ–IVА стадии. У 79,4% больных выявлена низкодифференцированная саркома. По морфологическим формам новообразования были распределены следующим образом: синовиальная саркома — у 14; фибросаркома — у 13; ангио-, рабдомио- и липосаркома — по 12. От сопутствующих заболеваний в течение первых 3 лет от начала лечения умерли 2 больных, локальные рецидивы были выявлены у 39 пациентов, отдаленные метастазы — у 38.

В 3-ю группу вошли 80 больных в возрасте от 19 до 68 лет, которым была проведена неoadъювантная региональная или селективная ВАХТ с ЛТ и ОВ в дальнейшем. Мужчин было 45, женщин — 35. Внутриартериальный катетер устанавливали трансфеморальным или трансаксиллярным доступом.

Для ВАХТ использовали: доксорубин в дозе 75 мг/м² на курс, цисплатин — 70 мг/м² на курс, всего 1–3 курса с интервалом 2–3 нед. После ВАХТ проводили курс ЛТ (СОД — 30 Гр) и ОВ. С впервые выявленными заболеваниями было 49 (61,3%) пациентов. У 39 (79,6%) пациентов диагностирована III–IVА стадия заболевания. По морфологическим формам новообразования были распределены следующим образом: ангиосаркома — у 24, рабдомиосаркома — у 14, синовиальная саркома — у 11, липосаркома — у 9, фибро- и недифференцированная саркома — по 7, нейро- и лейомиосаркома — по 4. Вследствие сопутствующих заболеваний в течение первых 3 лет после лечения умерли 2 пациента, локальные рецидивы обнаружены у 16 пациентов, отдаленные метастазы — у 29.

В 4-ю группу были включены 20 больных в возрасте от 17 до 56 лет, которым параллельно с неoadъювантной ВАХТ и ЛТ проводили сеансы локальной МТ, а затем — ОВ. Мужчин и женщин было по 10. Методики ВАХТ и ЛТ были аналогичны таковым в 3-й группе больных. Локальную МТ выполняли на оригинальной отечественной установке «Магнитерм», которая представляет собой двухтактный генератор мощностью 200 Вт и частотой 40 МГц, что позволяло создавать магнитное поле напряженностью 50 А/м, соответствующей удельной поглощенной мощности 100 мВт/м. Рамку конструкции размещали над новообразованием на 45–50 мин (длительность одного сеанса) с интервалом

Таблица 1

Характеристика групп больных с СМТ

Показатель	Количество больных в группах							
	1-я		2-я		3-я		4-я	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Всего больных,	87	100	63	100	80	100	20	100
из них:								
мужчин	43	49,4	35	55,6	45	56,25	10	50,0
женщин	44	50,6	28	44,4	35	43,75	10	50,0
Гистологическая характеристика								
Ангиосаркома	18	20,7	12	19,1	24	30,0	6	30,0
Рабдомиосаркома	18	20,7	12	19,1	14	17,5	—	—
Липосаркома	18	20,7	12	19,1	9	11,25	4	20,0
Фибросаркома	17	19,6	13	20,5	7	8,75	2	10,0
Синовиальная саркома	16	18,4	14	22,2	11	13,75	2	10,0
Неклассифицируемая саркома	—	—	—	—	7	8,75	—	—
Нейросаркома	—	—	—	—	4	5,0	—	—
Лейомиосаркома	—	—	—	—	4	5,0	4	20,0
Злокачественная гистиоцитома	—	—	—	—	—	—	2	10,0
Впервые выявленные опухоли	48	55,2	46	73	49	61,3	11	55,0
Стадия заболевания								
IIА	1	2,1	1	2,2	2	4,1	1	9,1
IIВ	16	33,3	15	32,6	8	16,35	2	18,2
IIIА	6	12,5	2	4,35	3	6,1	1	9,1
IIIВ	22	45,8	26	56,5	33	67,35	6	54,5
IVА	3	6,3	2	4,35	3	6,1	1	9,1

Таблица 2

Результаты лечения больных с СМТ в зависимости от метода лечения (M ± m)

Метод лечения (группа больных)	3-летняя выживаемость, %	Рецидивирование		Метастазирование	
		Абс. число	Частота (%)	Абс. число	Частота (%)
ОВ (1-я)	46,2 ± 5,3	64	73,6 ± 5,2	59	68,3 ± 5,2
ЛТ + ОВ (2-я)	57,9 ± 6,2	39	62,1 ± 5,6	38	60,9 ± 5,9
ВАХТ + ЛТ + ОВ (3-я)	66,6 ± 5,3	16	20,5 ± 4,6	29	36,3 ± 5,4
ВАХТ + ЛТ + МТ + ОВ (4-я)	77,1 ± 8,1	3	18,7 ± 7,5	4	25,0 ± 10,2

1 день. Сеанс локальной МТ начинали за 10–15 мин до начала ВАХТ и за 1 ч до сеанса ЛТ. Контроль температуры осуществляли с помощью термодары, которую вводили в ткань опухоли при выключенном генераторе. Регистрировали температуру 40,5–41 °С через 15–20 мин после начала сеанса, которая удерживалась на протяжении 30–35 мин. Контрольные измерения выполняли у каждого пятого больного, т.к. методика и режимы МТ были разработаны ранее. С впервые выявленными новообразованиями было 11 (55%) пациентов, заболевание III–IVa стадии диагностировано у 72,7%. Чаще всего выявляли ангиосаркому — у 6, лейомио- и липосаркому — по 4, злокачественную гистиоцитому, синовиальную и фибросаркому — по 2. В течение 3 лет после начала лечения вследствие сопутствующих заболеваний умер 1 пациент, локальный рецидив выявлен у 3, отдаленные метастазы — у 4. В срок от 2,5 года до 3 лет под наблюдением находятся 3 больных без рецидива и метастазов.

У больных всех групп был изучен лечебный патоморфоз в удаленных опухолях. Терапевтический патоморфоз оценивали с помощью метода гистостереометрии с использованием окулярной тест-сетки Автандилова и вычисляли объемную долю жизнеспособной опухолевой ткани (ОДЖОТ) [1, 2, 4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки результатов лечения изучали показатели общей 3-летней выживаемости (путем построения таблиц дожития), частоту рецидивирования и метастазирования опухолей в течение 3 лет после лечения, а также лечебный патоморфоз. Для этого проводили контрольные осмотры всех больных 1 раз в 3–4 мес в течение первых 2 лет после начала лечения и 1 раз в полгода в дальнейшем. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Согласно данным табл. 2, после хирургического лечения больных с СМТ (1-я группа) получены самые низкие результаты по всем показателям. Комбинация ЛТ с хирургическим лечением (2-я группа) способствовала улучшению исходов лечения (по показателям выживаемости, рецидивирования и метастазирования), но статистически достоверные различия по сравнению с хирургическим методом (1-я группа) не выявлены ($p > 0,05$). Статистически значимыми различия в результатах были между больными после ВАХТ + ЛТ + ОВ (3-я группа) и после ОВ (1-я группа). Так, 3-летняя выживаемость в 3-й группе по сравнению с 1-й группой увеличилась на 20,4%, частота рецидивирования снизилась на 53,1%, а частота метастазирования — на 32,0% (во всех случаях $p < 0,05$). Данный эффект можно объяснить отдалением сроков метастазирования и рецидивирования опухоли под действием ХТ в течение первых 3 лет наблюдения. Применение дополнительно к комплексному методу (ВАХТ + ЛТ + ОВ) МТ (4-я группа)

способствовало улучшению исходов лечения больных этой категории. Различия по всем показателям были существенно выше по сравнению с хирургическим методом, а также лучше, чем при комбинированном методе по частоте рецидивирования (на 43,4%) и метастазирования (на 35,9%) ($p < 0,05$). Наметилась тенденция к улучшению 3-летней выживаемости по сравнению с 3-й группой, но полученные различия были недостоверны ($p > 0,05$).

По данным изучения лечебного патоморфоза установлено следующее. У больных 1-й группы (только ОВ) ОДЖОТ составила $68,3 \pm 0,5\%$, что можно трактовать как спонтанный патоморфоз, развившийся на различных этапах опухолевого роста. При комбинации ЛТ и ОВ ОДЖОТ была равна $48,6 \pm 8,64\%$. У больных 3-й группы (ВАХТ + ЛТ + ОВ) ОДЖОТ составила $29,4 \pm 2,9\%$. Включение МТ в схему комплексного лечения позволило снизить ОДЖОТ до $15,23 \pm 5,8\%$. Между всеми рассмотренными группами существуют статистически достоверные различия ($p < 0,05$). При сопоставлении морфологических изменений и клинических результатов обнаружено, что при более выраженном патоморфозе отмечены лучшие показатели выживаемости, а также более низкая частота рецидивирования и метастазирования.

ВЫВОДЫ

1. Комплексное лечение больных с СМТ конечностей и туловища с применением ВАХТ, ЛТ, МТ и проведением оперативного вмешательства улучшает результаты лечения больных этой категории.
2. При более выраженном лечебном патоморфозе опухоли отдаленные результаты лечения больных были лучше.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галахин КА, Кулик ЕГ. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта. Киев: Книга плюс, 2000. 176 с.
2. Лавникова ГА. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. Метод. рекомендации. Москва, 1979. 13 с.
3. Курпешев ОК, Бердов БА. Результаты локальной гипертермии в онкологии. Рос онкол журн 1999; (2): 48–52.
4. Серов ВВ. Учение о патоморфозе: прошлое и настоящее. Арх патологии 1997; 59 (4): 3–5.
5. Karakousis CP, Driscoll DI. Treatment and local control of primary extremity soft tissue sarcomas. J Surg Oncol 1999; 71 (3): 155–61.
6. Kulaybat MN, King B, Karakousis C. Posterior compartment resection of the thigh for soft-tissue sarcomas. J Surg Oncol 1999; 71 (4): 243–5.
7. Lewis SJ, Couture J, Winder J, et al. Combined modality therapy for soft-tissue sarcomas involving the pelvis. Can J Surgery 1999; 42 (4): 243–5.
8. Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study. Eur J Can 2001; 37 (17): 1599–608.

**ASSESSED DATA OF TREATMENT
IN PATIENTS WITH SOFT PART SARCOMA
OF LIMBS OR BODY**

*A. Y. Palivets, B. A. Tolstopyatov, T. A. Tarasova,
A. G. Dedkov, S. I. Korovin, V. V. Protsenko,
A. A. Panasiuk, Y. R. Medinets, E. V. Polischuk,
O. B. Kniazeva*

Summary. *Treatment research of 250 patients with soft tissue sarcoma of extremities and body are presented. Patients have been treated with surgery, surgery + radiotherapy and intra-arterial chemotherapy + radiotherapy + surgery. 20 patients were treated with local hyperthermia in VHF magnetic field — magnetothermia (MT). Long-term results obtained in these*

groups (common 3-years survival is 46,2; 57,9, 66,6%; 77,1% respectively) indicate the efficiency of Cht + MT use in the treatment of patients.

Key Words: soft part sarcoma, surgery, radiation therapy, intraarterial polychemotherapy, local hyperthermia (magnetothermia).

Адрес для переписки:

Паливец А. Ю.
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Институт онкологии АМН Украины,
отделение опухоли опорно-двигательного
аппарата