

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616-006.3.04-059-089

П. А. Отт², А. В. Привалов¹, А. В. Важенин¹, Н. А. Чеха², Е. Г. Заболотская²,
А. В. Комиссаров²

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

¹ Государственное лечебно-профилактическое учреждение «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер» (главврач — чл.-кор. РАМН проф. А. В. Важенин);

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер № 2» (главврач — засл. врач РФ Н. А. Чеха), г. Магнитогорск

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, интраоперационная лучевая терапия, комбинированное лечение

Введение. Саркомы мягких тканей встречаются сравнительно редко, составляя 1–2,5% по отношению ко всем злокачественным новообразованиям у человека [12].

Сегодня не вызывает сомнений преимущество комбинированного подхода к лечению с проведением органосохраняющего хирургического вмешательства и применением адъювантной дистанционной гамма-терапии (ДГТ), обеспечивая статистически достоверное увеличение показателей общей (67–80%) и безрецидивной выживаемости (85–90%) в сочетании с адекватным уровнем «хирургической» безопасности. Актуальность данного подхода среди прочих аргументов обусловлена тем фактом, что до 60% сарком мягких тканей поражают нижние конечности.

В этом ключе интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) является методом, оптимизирующим роль лучевой терапии в комбинированном лечении, так как обеспечивает статически достоверное увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с комбинированным лечением без интраоперационной лучевой терапии [2, 3]. Высокие однократно подведенные дозы, используемые при ИОЛТ, способствуют преодолению относительной радиорезистентности,

преобладающей в опухолях, склонных к рецидиву после хирургического лечения, в частности, сарком мягких тканей [1].

Кроме того, методики проведения ИОЛТ позволяют точно локализовать зону облучения в рамках «опухолевого ложа», тем самым сводя к минимуму повреждение нормальных тканей и критических органов.

В мировой и отечественной литературе немногочисленны подробные, статистически обоснованные данные по влиянию ИОЛТ на частоту и структуру послеоперационных осложнений после органосохраняющего хирургического лечения.

Материал и методы. Цель исследования — изучение влияния интраоперационной лучевой терапии как компонента комбинированного лечения в сочетании с послеоперационной ДГТ сарком мягких тканей на частоту и структуру послеоперационных осложнений, а также отдаленные результаты лечения данной группы больных.

В исследование включены 3 группы больных:

- 1-я группа (n=49), которым проведено комбинированное лечение с 1996 по 2010 г. с использованием интраоперационной лучевой терапии в дозе 10–20 Гр на «ложе» опухоли, с последующей послеоперационной ДГТ в динамическом режиме фракционирования до СОД=60–65 Гр;
- 2-я группа (n=57) пациентов, получивших комбинированное лечение с 1987 по 1997 г. с послеоперационной ДГТ в динамическом режиме фракционирования до СОД=60–65 Гр;
- 3-я группа (n=171) пациентов, которым проведено хирургическое лечение с 1987 по 1997 г. как единственный метод лечения.

Распределение больных в группах по полу и возрасту было одинаковым, преобладающими гистологическими

Сведения об авторах:

Отт Павел Александрович (e-mail: ottpaul@rambler.ru), Чеха Нина Анатольевна (e-mail: onkdis@mail.ru), Заболотская Елена Геннадьевна (e-mail: onkdis@mail.ru), Комиссаров Александр Валентинович (e-mail: onkdis@mail.ru), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер № 2», 455001, Челябинская обл., г. Магнитогорск, ул. Герцена, 4;

Привалов Алексей Валерьевич (e-mail: alexprivalov@mail.ru), Важенин Андрей Владимирович, Государственное лечебно-профилактическое учреждение «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер», 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42

типами являлись злокачественная фиброзная гистиоцитома (27,5–32%), фибросаркома (15,5–20%), липосаркома (15,6–18,3%), остальные гистологические типы были представлены в меньшей степени. При анализе постадийной структуры в группах больных также не получено статистически достоверных различий ($p=0,48$).

Интраоперационная лучевая терапия проводилась на малогабаритном бетатроне «МИБ 10Э», разработанном в НИИ интроскопии Томского политехнического университета, установленном в операционной с энергией пучка на выходе 10 МэВ. Послеоперационный курс ДГТ проводился на аппаратах «Агат-М», «Рокус», «Тератрон».

Статистические расчеты произведены с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0, для анализа различий групп по частоте и структуре послеоперационных осложнений применялись методы непараметрической статистики, общая и безрецидивная выживаемость в группах рассчитаны по методу Каплана—Мейера.

Результаты и обсуждение. Не выявлено статистически достоверных различий в группах больных (табл. 1) по следующим количественным признакам: интраоперационная кровопотеря ($p=0,54$), количество отделяемого по дренажам ($p=0,58$), сроки снятия швов с послеоперационной раны ($p=0,25$) и послеоперационный койко-день ($p=0,23$). Статистически достоверны различия между группами при оценке по критерию «время операции» ($p=0,004$), ввиду затрат времени в исследуемой группе на непосредственное проведение сеанса ИОЛТ.

Проанализированы различия между группами (табл. 2) по частоте следующих послеоперационных осложнений: гипертермия до 38 °С ($p>0,025$), гипертермия свыше 38 °С ($p>0,025$), гиперемия кожных лоскутов ($p>0,025$), затек раневого отделяемого, нагноение послеоперационной раны ($p>0,025$), краевой некроз краев кожных лоскутов ($p>0,025$), частичная несостоятельность раны ($p>0,025$), пневмония, острый инфаркт миокарда ($p>0,025$). Статистически значимых различий не выявлено. Ни в одном случае не отмечено некроза кожных и кожно-мышечных лоскутов (при применении реконструктивно-пластических методик).

Хотя общая частота осложнений в группе комбинированного лечения с ИОЛТ несколько выше (22%), чем в группе хирургического лечения (13,4%) и комбинированного лечения с послеоперационной ДГТ (14%), различия статистически недостоверны ($p=0,57$).

Наряду с этим, использование ИОЛТ продемонстрировало достоверное увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости. Показатели общей 5-летней выживаемости по группам: после хирургического лечения — 60,2%, после комбинированного лечения с послеоперационной ДГТ — 67,2%, в исследуемой группе (комбинированное лечение с ИОЛТ) — 81,8%. Различия статистически достоверны ($p=0,025$).

Таблица 1

Количественные признаки, характеризующие течение операции и послеоперационного периода

Признак	Оперативное лечение (n=171)	Операция+ДГТ (n=57)	Операция+ИОЛТ+ДГТ (n=49)	Достоверность различий
Объем кровопотери, мл	135	145	150	$p=0,54$
Количество отделяемого по дренажам, мл	300	280	385	$p=0,58$
Сроки снятия швов, сут	12	12	12	$p=0,25$
Послеоперационный койко-день, сут	12	12	13	$p=0,23$
Время операции, мин	70	70	100	$p=0,004$

Таблица 2

Частота и структура послеоперационных осложнений

Послеоперационные осложнения	Оперативное лечение, n=171 (%)	Операция+ДГТ, n=57 (%)	Операция+ИОЛТ+ДГТ, n=49 (%)	Достоверность различий
Гипертермия до 38 °С	27 (16)	5 (9,6)	7 (13,7)	$p>0,025$
Гипертермия свыше 38 °С	13 (8)	3 (6,4)	5 (9,8)	$p>0,025$
Гиперемия в области раны	37 (22)	7 (13)	7 (17)	$p>0,025$
Затек раневого отделяемого, нагноение раны	8 (5)	2 (3,9)	2 (3,2)	$p>0,025$
Краевой некроз кожных лоскутов	5 (3)	1 (1,9)	0	$p=0,57$
Частичная несостоятельность раны	1 (0,7)	1 (1,9)	2 (3,2)	$p>0,025$
Пневмония	11 (7)	2 (3,2)	3 (5,8)	$p>0,025$
Острый инфаркт миокарда	3 (2)	2 (3,2)	2 (3,9)	$p>0,025$

Различия в показателях безрецидивной 5-летней выживаемости также статистически достоверны: после хирургического лечения — 34,5%, после комбинированного лечения с послеоперационной ДГТ — 74,1%, в исследуемой группе — 80,8% ($p < 0,025$).

При оценке показателей выживаемости в зависимости от основных прогностических факторов (размеры опухоли, гистологический тип, степень дифференцировки опухоли) предикторами неблагоприятного прогноза во всех 3 группах являются: размеры опухоли более 5 см, умеренная и низкая степень дифференцировки опухоли (G2–3), а также такие гистологические типы, как лейомиосаркома, синовиальная саркома, альвеолярная саркома, опухоли семейства PNET. Так, в исследуемой группе показатели общей 5-летней выживаемости при размере опухоли до 5 см — 100%, а при размере опухоли более 5 см — 78,5%, показатели безрецидивной 5-летней выживаемости при размере опухоли до 5 см — 100%, а при размере опухоли более 5 см — 76,9%. Данные различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Показатели общей 5-летней выживаемости в исследуемой группе в подгруппе с первичными саркомами при размере опухоли до 5 см и высокой степени дифференцировки (G1) — 100%, при размере опухоли более 5 см и умеренной и низкой степени дифференцировки (G2–3) опухоли — 84,6%. В то же время, показатель общей 5-летней выживаемости в подгруппе с рецидивными саркомами при размере опухоли более 5 см и умеренной и низкой степени дифференцировки (G2–3) — 33%. Таким образом, рецидив саркомы также является предиктором неблагоприятного прогноза.

Выводы. 1. Применение комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией сарком мягких тканей не влияет на частоту и структуру местных и общих послеоперационных осложнений

2. Не получено статистически достоверных различий в группах по частоте послеоперационных осложнений при использовании реконструктивно-пластических методик. Частичный краевой некроз кожных лоскутов отмечен в группе хирургического лечения — 3%, в группе комбинированного лечения с адьювантной ДГТ — 1,9%, в исследуемой группе — ни в одном случае.

3. Статистически достоверны различия в группах без ИОЛТ и в группе с ИОЛТ по времени операции ввиду затрат времени непосредственно на проведение сеанса ИОЛТ.

4. Показатели общей 5-летней и безрецидивной выживаемости достоверно выше в группе с проведением ИОЛТ.

5. Таким образом, применение ИОЛТ в комбинированном лечении сарком мягких тканей, демонстрируя удовлетворительный профиль «хирургической безопасности», обеспечивает достоверное повышение уровня безрецидивной и общей выживаемости.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бердов Б. А., Скоропад В. Ю., Евдокимов Л. В., Титова Л. Н. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении рака желудка и ободочной кишки // Онкохирургия. 2010. № 3, С. 10–18.
2. Мусабаева Л. И., Нечитайло М. Н., Лисин В. А. Результаты комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией и дистанционной гамма-терапией злокачественных новообразований отдельных локализаций // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2005. № 2. С. 46–55.
3. Calvo F. A., Meirino R. M., Gunderson L. L., Willett C. G. Intraoperative radiation therapy // Principles and Practice of Radiation Oncology, 2004. 4th Ed. 428–456.
4. Jemal A., Tiwari R. C., Murray T. et al. Cancer statistics, 2004 // CA Cancer J. Clin. 2004. Vol. 54. P. 8.
5. Kretzler A., Molls M., Gradinger R. et al. Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcoma of the extremity // Strahlenther Oncology. 2004. Vol. 180, № 6. P. 365.
6. Lehnert T., Schwarzbach M., Willeke F. et al. Intraoperative radiotherapy for primary and locally recurrent soft tissue sarcoma: morbidity and long-term prognosis // Eur. J. Surgical Oncology. 2000. Vol. 26 (Suppl. A). P. 21–S24.

Поступила в редакцию 15.04.2012 г.

P. A. Ott², A. V. Privalov¹, A. V. Vazhenin¹,
N. A. Chekha², E. G. Zabolotskaya², A. V. Komissarov²

RESULTS OF COMBINED TREATMENT WITH INTRAOPERATIVE RADIAL THERAPY OF SOFT TISSUE SARCOMA

¹ The Chelyabinsk district clinical oncologic dispensary; ² The state budget institution of public health «Regional oncologic dispensary № 2», Magnitogorsk

The intraoperative radiation therapy (IORT) in combined therapy of soft tissue sarcoma in a single dose 10–20 Gy is the method, which can optimize the role of radiation therapy in treatment of this nosology. This method allows exact localization of the irradiation zone in the frames of «tumor bed», thereby minimizing the damage of normal tissues and critical organs. The aim of the study was the influence of IORT on the rate and structure of postoperative complications and long-term results of treatment in the group under study (n=49) in comparison with the group of combined treatment without IORT (n=57) and the group of surgical treatment. No statistically reliable difference in the rate of postoperative complications in groups ($p=0,57$) was obtained and there was no influence on the structure of postoperative complications. At the same time the statistically reliable increase of general survival rates ($p=0,025$) and the survival without relapse in the main group ($p < 0,025$) were obtained. Thus, the application of IORT in combined treatment of soft tissue sarcomas showed the satisfactory profile of «surgical safety», provided the reliable increase of general survival rates and rates without relapse.

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