УДК 616.71/.74-006.34.04.-085.84.91-085.274.4.-089

Палівець А.Ю., Коровін С.І., Кукушкіна М.М.

ХІМІОТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА САРКОМИ М'ЯКИХ ТКАНИН

Національний інститут раку МОЗ Укра ни, м. Ки в

ХІМІОТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА САРКОМИ М'ЯКИХ ТКАНИН – У роботі аналізуються результати лікування 100 хворих на саркоми м'яких тканин кінцівок і тулуба. В 1 групі: 63 людини отримали доопераційну променеву терапію – 25 Гр за інтенсивною методикою з наступним хірургічним втручанням. В 2 групі: 37 пацієнтам до операці проведено системну поліхіміотерапію, променеву терапію – 35 Гр середніми фракціями, потім хірургічне втручання. Результати лікування були кращі в 2 групі – загальна 3-річна виживаність становила 87,4 % проти 57,9 % в 1 групі. Також в 2 групі була меншою частота рецидивування та метастазування. Автори роблять висновок про доцільність неоад'ювантно хіміо- та променево терапі при лікуванні хворих на саркоми м'яких тканин.

ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САРКОМОЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ – В работе анализируются результаты лечения 100 больных саркомой мягких тканей конечностей и туловища. В 1 группе: 63 человека получили предоперационную лучевую терапию – 25 Гр по интенсивной методике с последующим хирургическим вмешательством. Во 2 группе: 37 пациентам до операции проведена системная полихимиотерапия, лучевая терапия – 35 Гр средними фракциями, затем хирургическое вмешательство. Результаты лечения были лучше во 2 группе: общая 3-летняя выживаемость составила 87,4 % против 57,9 % в 1 группе. Также во 2 группе была меньше частота рецидивирования и метастазирования. Авторы делают вывод о целесообразности химиолучевой терапии при лечении больных саркомой мягких тканей.

CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMA – The results of treatment of 100 patients with soft tissue sarcoma of extremities and trunk are analysed. In a group I 63 patients got preoperative radiation therapy 25 Gy by intensive method with subsequent operation. In a group II the pre-operative system chemotherapy and radiation therapy 35 Gy by middle fractions was conducted to 37 patients and then surgical treatment. The results of treatment were better in a group II: total 3-year survival was 87,4 % against 57,9 % in a group I. Also rates of local relapses and long-distance metastases were less in group II. The authors made a conclusion about expedience of chemotherapy and radiation therapy in treatment of soft tissue sarcoma patients.

Ключові слова: саркома м'яких тканин, системна поліхіміотерапія, хірургічне лікування, променева терапія, результати лікування.

Ключевые слова: саркома мягких тканей, системная полихимиотерапия, хирургическое лечение, лучевая терапия, результаты лечения.

Key words: soft tissue sarcoma, system polychemotherapy, surgical treatment, radiation therapy, results of treatment.

ВСТУП Саркоми м'яких тканин складають біля 2 % від всіх злоякісних новоутворень у людини і до цих пір залишаються серйозною проблемою для клінічно онкологі через агресивний перебіг: схильності до місцевого рецидивування і віддаленого метастазування. Головним в лікуванні хворих з даною патологією залишається хірургічний метод – широке видалення пухлини в межах здорових тканин. Доповнення хірургічного методу променево терапі також є загальновизнаним. В більшості досліджень мова йде про післяопераційне опромінення ложа видалено пухлини. Менш досліджена неоад'ювантна доопераційна променева терапія. До теперішнього часу продовжується дискусія про переваги та недоліки кожно із методик [1]. Серед можливих переваг дано методики відзначаються наступні: зниження біологічно активності пухлини, зменшення ризику розвитку локальних рецидивів, імплантаційних та віддалених метастазів; створення більш сприятливих умов для оперативного втручання: зменшення загального об'єму пухлини, що дозволяє в ряді випадків перевести з неоперабельного стану в операбельний, а також виконати органозберігаючу операцію; зменшення перифокального набряку; формування "псевдокапсули" навколо пухлини; більш чітке відокремлення пухлини від навколишніх здорових тканин [2, 3, 4]. Хіміотерапія при м'якотканинних саркомах до теперішнього часу не знайшла такого визнання як променева терапія. В той же час є декілька причин, які виправдовують використання хіміотерапі в якості неоад'ювантного лікування: циторедуктивний ефект дозволяє зменшити об'єм хірургічного втручання, збільшуючи кількість органозберігаючих операцій – хіміотерапія здатна впливати на приховані мікрометастази, запобігаючи х подальшому росту (за аналогією з експериментальними моделями, в яких хіміотерапія зупиняє хвилю розвитку метастазів після резекці первинно пухлини) – доопераційна хіміотерапія є свого роду тестом чутливості пухлини до лікування, що проводиться і, у випадку об'єктивно відповіді, може обґрунтувати повторне проведення хіміотерапі у післяопераційний період [5]. Наведені аргументи пояснюють увагу до комбінаці променево та хіміотерапі в доопераційний період [6, 7].

Нам представляється цікавим порівняти результати лікування хворих саркомою м'яких тканин з використанням хіміотерапі і без не . Усі пацієнти були розділені на дві групи: в першій – проводилась променева терапія за інтенсивною методикою з подальшою операцією, у другій – променева терапія і хірургічне лікування були доповнені системною поліхіміотерапією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ 1 групу склали 63 хворих, які отримували комбіноване лікування, що включало неоад'ювантну променеву терапію і хірургічне лікування (ПТ+ХЛ). В цю групу ввійшли пацієнти у віці від 16 до 82 років (середній вік – 51,3 роки). Чоловіків було 35 (55,6 %), жінок – 28 (44,4 %) – таблиця 1. 46 хворим (73 %) лікування проводилось у зв'язку з вперше виявленою пухлиною, інші 17 (27 %) – лікувались з приводу рецидиву. Відомості про локалізацію новоутворень представлені в таблиці 3. У всіх випадках спостерігалось глибоке розташування пухлини: в товщі м'язового масиву під фасцією. Обов'язковим етапом обстеження було дослідження біопсійного матеріалу, отриманого під час трепан-біопсі . Воно показало, що більшу частину хворих склали низько- і недиференційовані форми (G3-G4) новоутворень – 79,4 %. Серед морфологічних форм пухлин переважали синовіальні саркоми – 14 випадків, фібросарком було 13, злоякісних гемангіоперицитом, рабдоміо- і ліпосарком було по 12 випадків (таблиця 2). Розподіл хворих за стадіями захворювання наведено в таблиці 4.

Методика лікування полягала в передопераційному опроміненні новоутворень на гамма-терапевтичній установці "Рокус" щоденною разовою осередковою дозою по 5 Гр (до сумарно осередково дози 20-25 Гр) в статичному режимі. Розміри поля опромінення перевищували розміри пухлини на 2-3 см у всіх вимірах. Через 24-48 год після заключного сеансу опромінення до розвитку проявів ранніх променевих ушкоджень проводилось хірургічне втручання в об'ємі висічення пухлини.

II групу склали 37 пацієнтів, котрі отримали лікування, що складалися з неоад'ювантно системно поліхіміотерапі і променево терапі , хірургічного втручання, ад'ювантних системно поліхіміо- і променево терапі . В цю групу ввійшли хворі у віці від 16 до 69 років (середній вік склав 44,4 роки). Чоловіків було 18 (48,6 %), жінок –19 (51,4 %) (таблиця 1). 32 пацієнтам (86,5 %) лікування проводилось з приводу вперше діагностованого захворювання, а 5 осіб лікувались з приводу рецидиву. В таблиці 3 наведено дані про місце розташування пухлинного осередку. Усі пухлини розміщувались під фасцією в товщі м'язів. Характеристика гістологічних варіантів новоутворень, що зустрічалися у хво-

Таблиця 1. Характеристика груп хворих залежно від статі

Стать хворих	Кількість хворих			
	1 група		2 група	
	абсолютна кількість	%%	абсолютна кількість	%%
Чоловіки	35	55,6	18	48,6
Жінки	28	44,4	19	51,4
Всього	63	100,0	37	100,0

Таблиця 2. Характеристика груп хворих залежно від гістологічно структури пухлини

Гістологічна структура пухлини	Кількість хворих			
	1 група		2 група	
	абсолютна кількість	%%	абсолютна кількість	%%
Синовіальна саркома	14	22,2	7	18,9
Рабдоміосаркома	12	19,1	3	8,1
Злоякісна гемангіоперицитома	12	19,1	10	27,1
Фібросаркома	13	20,5	0	0
Лейоміосаркома	0	0	4	10,8
Ліпосаркома	12	19,1	7	18,9
Круглоклітинна саркома	0	0	0	0
Некласифікована саркома	0	0	3	8,1
Злоякісна фіброзна гістіоцитома	0	0	1	2,7
Злоякісна мезенхімома	0	0	1	2,7
Нейросаркома	0	0	1	2,7
Всього	63	100,0	37	100,0

Таблиця 3. Характеристика груп хворих залежно від локалізаці пухлини

Локалізація	1 група		2 група	
	абсолютна кількість	%%	абсолютна кількість	%%
Плече	8	12,7	2	5,4
Передпліччя	6	9,5	3	8,1
Тулуб	9	14,35	5	13,5
Стегно	17	27,0	14	37,8
Гомілка	8	12,7	4	10,8
Ступня	3	4,75	2	5,4
Сідниця	12	19,0	7	18,9
Всього	63	100,0	37	100,0

Таблица 4. Розподіл хворих у групах за стадіями захворювань

Стаді захворювання	Кількість хворих			
	1 група		2 група	
	абсолютна кількість	%%	абсолютна кількість	%%
I	1	2,2	0	0
II A	15	32,6	5	15,6
II B	2	4,35	0	0
III	26	56,5	25	78,2
IV	2	4,35	2	6,2
Всього	46	100,0	32	100,0

рих 2 групи наведено у таблиці 2. Морфологічний аналіз показав, що високодиференційованих форм не виявлено в жодному випадку, помірнодиференційовані форми (G2) зустрілися у 5 випадках (15,6 %), низько- та недиференційовані форми (G2-G3) зустрілися у 27 пацієнтів (78,2 %). У переважно більшості пацієнтів захворювання було діагностовано в III-IV стадіях (таблиця 4). Всім пацієнтам спочатку лікування передувала обов'язкова морфологічна діагностика і підтвердження діагнозу.

Неоад'ювантне лікування починалось з системно поліхіміотерапі під час яко використовувався вінкрістин, доксурубіцин і циклофосфан. методика була наступною: в 1 день внутрішньовенно вводився вінкрістин – по 1,5 мг/кв.м; доксорубіцин – 20 мг/кв.м внутрішньовенно в 1,2,3 дні, циклофосфан – 0,5 г/кв.м внутрішньовенно в 1,2,3 дні на фоні антиеметиків і дезінтоксикаційно терапі супроводу. Після завершено системно поліхіміотерапі починалась дистанційна променева терапія на зону пухлини в разовій осередковій дозі 2-2,5 Гр щоденно до сумарно осередково дози в 30-35 Гр. Межі полів опромінення повинні перевищувати розміри визначено пухлини на 3-4 см. Хірургічне лікування виконувалося через 3-4 тижні після опромінення, коли проходили місцеві реакці на проведену променеву терапію. В післяопераційний період проводилось два курси системно поліхіміотерапі за наведеною вище схемою з інтервалом в 3 тижні. Лікування переносилось хворими задовільно. Ускладнення у вигляді короткостроково (до 1 тижня) лейкопені 1-го ступеня спостерігалось у 2 пацієнтів (5,4 %).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ В обох дослідних групах протягом 3-х років вивчено перебіг захворювання у всіх хворих. В 1 групі локальні ре-

цидиви були виявлені у 39 (61,9 %) пацієнтів, віддалені метастази – у 38 (60,3 %), 3-річна загальна виживаність склала 57,9 %. В 2 групі протягом 3-х років спостерігались локальні рецидиви у 7 хворих (18,9 %), віддалені метастази – у 5 (13,5 %), 3-річна загальна виживаність – 87,4 % (таблиця 5).

При гістологічному дослідженні новоутворень, що були видалені під час хірургічних втручань, була проведена морфометрична оцінка об'ємно долі життєспроможно пухлинно тканини (ОДЖПТ). В 1 групі вона дорівнювала в середньому 48 %, а в 2 групі – 15,6 %. Різниця в показниках була статистично достовірною ($p < 0,05$).

Таблиця 5. Результати лікування хворих на саркому м'яких тканин залежно від методу лікування (M±m)

Параметри	Групи хворих	
	1 група	2 група
Частота рецидивування	61,9±5,6 %	18,9±7,0 %
Частота метастазування	60,3±5,9 %	13,5±8,6 %
Загальна 3-річна виживаність	57,9±6,2 %	87,4±7,5 %
ОДЖПТ	48,6±8,64 %	15,61±2,93 %

Для клініцистів важливим є те, що в 1 групі неоад'ювантне лікування не впливало на розміри новоутворення. В 2 групі часткова регресія пухлини за критеріями RECIST, 2000 (8) спостерігалась у 15 пацієнтів (40,5 %), прогресування – у 2 (5,4 %), у решти хворих (54,9 %) – стабілізація.

Порівняння отриманих результатів терапі в двох групах показує, що кращі наслідки лікування спостерігались у другій. Достовірно менша ($p < 0,05$) частота локального рецидивування та віддаленого метастазування, що спостерігалась за нашими даними після неоад'ювантно хіміо- та променево терапі , корелювала з кращими показниками 3-річно загально виживаності ($p < 0,05$). Також звертає на себе увагу і зв'язок між морфологічною картиною і результатами лікування. Більшим проявам лікувального патоморфозу – меншій долі життєспроможно пухлинно тканини – відповідають кращі наслідки терапі .

Таким чином, неоад'ювантна системна поліхіміотерапія і променева терапія середніми фракціями забезпечують поліпшення віддалених результатів порівняно із неоад'ювантною променевою терапією за інтенсивною методикою.

Оцінюючи одержані результати порівняно з даними літератури, необхідно підкреслити наступне. Неоднорідність розглянутих груп за морфологічними характеристиками, стадіями захворювання утворює певні труднощі при оцінці отриманих результатів. В той же час можна зробити висновок про те, що кращі результати при застосуванні неоад'ювантного і ад'ювантного лікування більш виражені в перший час після лікування і становляться менш очевидними в більш віддалений термін, маючі на увазі 5-річні і, особливо, 10-річні результати. Навряд варто очікувати від порівняно короткочасного курсу лікування повного вирішення всіх проблем, що стоять перед онкологами. Не виправдала очікувань в плані довгострокових результатів і масивна ад'ювантна хіміотерапія, котра не дала достовірного підвищення виживаності, але супроводжувалася високим рівнем ускладнень з боку кровотворно та серцево-судинно систем. Підвищення частоти ускладнень може бути пояснено переважанням пацієнтів віком більше 50 років із набутою віковою патологією.

ВИСНОВКИ Неоад'ювантна системна поліхіміотерапія та променева терапія середніми фракціями покращують 3-річні результати лікування порівняно з неоад'ювантною променевою терапією за інтенсивною методикою у хворих на саркому м'яких тканин та тулуба.

Запропонована методика комбінованого лікування хворих на саркому м'яких тканин задовільно переноситься пацієнтами і не супроводжується вираженими побічними ефектами.

ЛІТЕРАТУРА

1. O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial // Lancet. –2002. – Vol. 359. – P. 2235-2241.

2. De Vita V., Hellmann S., Rosenberg. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th Edition // Published by Lippincott Williams & Wilkins (Copyright), 2001.

3. Pollock R.E. Soft tissue sarcomas // BC Decker Inc. London, 2002. Soft tissue sarcomas // BC Decker Inc. London, 2002.

4. Алиев М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 250-255.

5. Бохян Б.Ю. Возможности лекарственного лечения локализованных сарком мягких тканей // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 264-267.

6. DeLaney T.F., Spiro I.J. , Suit H.D., Gebhardt M.C., Hornicek F.J., Mankin H.D., Rosenberg A.L., Rosenthal D.I., Miryousefi F., Ancukiewicz M., Harmon D.C. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – V. 56, Is. 4. – P. 1117-1127.

7. Kraybill W.G., Harris J., Spiro I.J., Ettinger D.S., DeLaney T.F., Blum R.H., Lucas D.R., Harmon D.C., Letson G.D., Eisenberg B. Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy in the Management of High-Risk, High-Grade, Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Body Wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514 // J. Clinical Oncology. – 2006. – V. 24, № 4. – P. 619-625.

8. Therisse P., Arbuc S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors // J. Nat. Cancer Inst. – 2000. – V. 92, N 3. –P. 205-206.