

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НА МАЛОГАБАРИТНОМ БЕТАТРОНЕ БМ-10Э КАК МЕТОД ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

П.А. Отт*, А.В. Важенин**, А.В. Привалов**, А.И. Кузнецова**

*Челябинский окружной клинический онкологический диспансер,

**Челябинская государственная медицинская академия

Проведено ретроспективное исследование по изучению отдаленных результатов при лечении сарком мягких тканей с применением интраоперационной лучевой терапии на малогабаритном бетатроне БМ-10Э ($n = 171$) в сравнении с группой комбинированного лечения с адьювантной ДГТ ($n = 57$) и группой хирургического лечения ($n = 171$). Применение ИОЛТ как компонента комбинированной терапии достоверно улучшает показатели 5-летней общей ($p = 0,025$) и безрецидивной выживаемости ($p < 0,025$), а также показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости при размере опухоли более 5 см ($p = 0,0001$). При этом различия в показателях безрецидивной 5-летней выживаемости между группами в выборке умеренно- и низкодифференцированных сарком статистически достоверны ($p = 0,00002$), а различия между группами в показателях общей 5-летней выживаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли статистически недостоверны ($p = 0,33$), однако прослеживается отчетливая тенденция к уменьшению показателей выживаемости при умеренно и низкодифференцированных саркомах (G2-3), что позволяет позиционировать комбинированный подход с применением ИОЛТ как альтернативный метод в лечении сарком мягких тканей умеренной и низкой степени дифференцировки.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, интраоперационная лучевая терапия, комбинированное лечение, общая и безрецидивная выживаемость.

Саркомы мягких тканей встречаются сравнительно редко, составляя 0,5–2,6 % по отношению ко всем злокачественным новообразованиям человека [1]. Однако, несмотря на это, саркомы мягких тканей являются чрезвычайно актуальной проблемой онкологии в силу ряда факторов. Во-первых, в силу агрессивного течения опухолевого процесса, таких биологических особенностей, как способность к неуклонному неоднократному местному рецидивированию и способность к активному гематогенному метастазированию [4, 6, 8].

В лечении местнораспространенных сарком мягких тканей не вызывает сомнений преимущество комбинированного лечения с проведением органосохраняющего хирургического вмешательства и применением адьювантной дистанционной гамма-терапии (ДГТ), что обеспечивает статистически достоверное увеличение показателей общей (67–80 %) и безрецидивной выживаемости (85–90 %) в сочетании с адекватным уровнем «хирургической» безопасности [5, 7, 9, 10]. В этом ключе интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) является методом, оптимизирующим роль лучевой терапии в комбинированном лечении местнораспространенных сарком [2].

Для проведения интраоперационной лучевой терапии в ГБУЗ «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер» используется

малогабаритный бетатрон БМ-10Э с энергией пучка на выходе 10 МэВ, установленный непосредственно в операционной. Основным преимуществом такого расположения малогабаритного бетатрона является отсутствие необходимости транспортировки пациента в каньон ускорителя во время операции. Тем самым сводятся к минимуму связанные с этим операционный и анестезиологический риски. Кроме того, удобное использование аппарата за счет его низкой стоимости, малой массы, компактности, дает возможность исключить неравномерность в распределении дозы на входе пучка за счет конструкции аппарата.

Малогабаритный бетатрон БМ-10Э является разработкой НИИ интроскопии Томского политехнического университета.

Изобретенный в России малогабаритный бетатрон среди созданных в мире электронных ускорителей для медицинских целей обладает рядом преимуществ: относительная дешевизна аппарата, простота его эксплуатации, сравнительно высокая мощность поглощенной дозы в терапевтическом пучке.

Основные технические характеристики бетатрона представлены в табл. 1.

С целью радиобиологического планирования при проведении интраоперационной лучевой терапии использована предложенная профессором Том-

Технические характеристики малогабаритного бетатрона БМ-10Э

Максимальная энергия электронов в терапевтическом пучке, МэВ	8,5
Диапазон регулировки энергии электронов в терапевтическом пучке, МэВ	4, 6, 8
Мощность поглощенной дозы электронного излучения на расстоянии 0,7 м от выходного окна в выравненном пучке, Гр/мин, не менее	2
Максимальный размер поля облучения на расстоянии 0,7 м, мм	200×200
Масса блоков установки, кг:	
излучателя с формирователем поля облучения	120
блока питания	110
пульта управления	14
Потребляемая мощность от сети переменного тока, не более, кВА	3,0

ского политехнического университета В.А. Лисиним модель ВДФ модифицированная, путем расширения области ее применения на дозы, большие 10 Гр.

При использовании данной модели между однократной дозой ИОЛТ и фактором ВДФ существует следующая корреляция:

$$\text{ВДФ} = 1,2D^{1,538}.$$

Суммарная доза стандартного режима (ФЭД-фотон-эквивалентная доза) лучевой терапии (пять фракций в неделю по 2 Гр за фракцию), соответствующая значению ВДФ, определяемому по вышеуказанной формуле, рассчитывают по формуле:

$$\text{ФЭД} = 0,6 \text{ ВДФ}.$$

В нашей работе рассматривается методика лечения с применением ИОЛТ и послеоперационного курса ДГТ, при этом послеоперационное облучение проводилось в сроки от 1,5 до 6 недель, в зависимости от динамики заживления раны и восстановления функции сегмента тела.

При этом суммарное значение фактора ВДФ рассчитывалось по формуле:

$$\text{ВДФ} = 1,2 \cdot \left[D_u^{1,538} \cdot X_u^{-0,169} + \sum_1^N D_{\phi,i}^{1,538} \cdot X_{\phi,i}^{-0,169} \right],$$

где D_u , X_u – однократная доза ИОЛТ в Гр и временной интервал в сутках между проведением сеанса ИОЛТ и ДГТ; $D_{\phi,i}$ и $X_{\phi,i}$ – однократная доза ДГТ в Гр и временной интервал в сутках между сеансами ДГТ; N – число сеансов ДГТ. Согласно данной формуле дозы ДГТ могут быть различными [3].

Ориентация поля облучения малогабаритным бетатроном осуществлялась совместно хирургом и радиологом путем взаимного перемещения бетатрона и операционного стола с целью подбора наиболее точного угла попадания коллиматора в ложе опухоли. Для проведения ИОЛТ применялись стерильные коллиматоры, позволяющие формировать округлое поле облучения диаметром от 50 до 135 мм.

Цель исследования: анализ отдаленных результатов лечения больных саркомами мягких тканей с применением смешанного курса лучевой терапии (ИОЛТ + ДГТ) в сравнении с группой контроля

без применения ИОЛТ и группой изолированного хирургического лечения.

В исследование были включены три группы больных:

1-я группа ($n = 49$), включающая 49 пациентов, которым проведено комбинированное лечение с 1996 по 2010 год 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 ($n = 57$), включающая 57 пациентов, получивших комбинированное лечение с 1987 по 1997 год с послеоперационной ДГТ в динамическом режиме фракционирования до СОД = 60–65 Гр.

3-я группа ($n = 171$), включающая 171 пациента, которому проведено хирургическое лечение с 1987 по 1997 год как единственный метод лечения.

Распределение больных в группах по полу и возрасту было одинаковым, преобладающими гистологическими типами в группах 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 постатийной структуры в группах больных также не получено статистически достоверных различий ($p = 0,48$).

Послеоперационный курс дистанционной гамма-терапии проводился на аппаратах «Агат», «Рокус-М», «Тератрон».

Статистические расчеты произведены с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0, анализ общей и безрецидивной выживаемости произведен по методу Каплана – Майера.

Прослеженность результатов по группам составила: в группе хирургического лечения – 137 больных (80 %), в группе комбинированного лечения с адьювантной ДГТ – 46 больных (80,7 %), в исследуемой группе – 45 больных (90 %).

Показатели общей 5-летней выживаемости представлены в табл. 2. Различия статистически достоверны ($p = 0,025$).

Показатели безрецидивной 5-летней выживаемости представлены в табл. 3. Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,025$).

Таблица 2

Показатели общей выживаемости в зависимости от метода лечения, %

Время жизни	Хирургическое лечение (n = 137)	Операция + ДГТ (n = 46)	Операция + ИОЛТ + ДГТ (n = 45)
1 год	83,8	100	100
3 года	67,7	72,4	88,2
5 лет	60,2	67,2	81,8

Таблица 3

Показатели безрецидивной выживаемости в зависимости от метода лечения, %

Время жизни	Хирургическое лечение (n = 137)	Операция + ДГТ (n = 46)	Операция + ИОЛТ + ДГТ (n = 45)
1 год	100	100	97
3 года	66	85,1	82,9
5 лет	34,5	74,1	80,8

Таблица 4

Показатели общей 5-летней выживаемости в зависимости от размеров опухоли и метода лечения, %

Размер опухоли	Хирургическое лечение (n = 137)	Операция + ДГТ (n = 46)	Операция + ИОЛТ + ДГТ (n = 45)
До 5 см (T1)	80	82,3	81,8
Более 5 см (T2)	42	58,6	68,5

Таблица 5

Показатели безрецидивной 5-летней выживаемости в зависимости от размеров опухоли и метода лечения, %

Размер опухоли	Хирургическое лечение (n = 137)	Операция + ДГТ (n = 46)	Операция + ИОЛТ + ДГТ (n = 45)
До 5 см (T1)	66,6	82,3	81,8
Более 5 см (T2)	26,7	51,7	74,2

Прослежены показатели общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от основных прогностических признаков, таких как размер опухоли и степень дифференцировки опухоли.

При оценке общей выживаемости в зависимости от размеров опухоли получены следующие данные (табл. 4): при размере опухоли до 5 см (критерий T1) различия в показателях общей выживаемости между группами статистически недостоверны ($p = 0,93$), но при размере опухоли более 5 см (критерий T2) различия в показателях между группами статистически достоверны ($p = 0,04$).

При оценке показателей безрецидивной выживаемости в зависимости от размеров опухоли получены следующие данные (табл. 5): при размере опухоли до 5 см (критерий T1) различия в показателях общей выживаемости между группами статистически недостоверны ($p = 0,31$), однако при размере опухоли более 5 см (критерий T2) различия в показателях между группами статистически достоверны ($p = 0,0001$).

Показатели общей 5-летней выживаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли представлены в табл. 6.

Наибольший интерес представляют показатели 5-летней выживаемости в подгруппе умеренно- и низкодифференцированных сарком (G2-3) ввиду большей химиорезистентности. В группе хирургического

лечения – 47,8 %, в группе комбинированного лечения с адьювантной ДГТ – 58,6 %, в исследуемой группе – 67,5 %. Однако различия между группами статистически недостоверны ($p = 0,33$) ввиду относительно небольшого числа наблюдений в каждой выборке.

Показатели безрецидивной 5-летней выживаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли представлены в табл. 7.

При анализе показателей безрецидивной выживаемости в выборке высокодифференцированных сарком (G1) отмечено, что безрецидивная выживаемость в исследуемой группе (85,7 %) и в группе комбинированного лечения без ИОЛТ (82,3 %) выгодно отличается от показателей группы хирургического лечения (57,9 %), однако различия статистически недостоверны, $p = 0,11$.

При анализе показателей безрецидивной выживаемости в выборке умеренно- и низкодифференцированных сарком (G 2-3) показатели в группах разнятся еще более: в исследуемой группе – 74,9 %, в группе комбинированного лечения без ИОЛТ – 61,7 %, в группе хирургического лечения – 29,9 %, при этом различия статистически достоверны, $p = 0,00002$. На наш взгляд, это наглядно демонстрирует преимущества применения ИОЛТ и лучевой терапии в целом в лечении сарком мягких тканей.

Таблица 6

Показатели общей 5-летней выживаемости
в зависимости от степени дифференцировки опухоли и метода лечения, %

Степень дифференцировки опухоли	Хирургическое лечение (n = 137)	Операция + ДГТ (n = 46)	Операция + ИОЛТ + ДГТ (n = 45)
G1	72	81,2	87,5
G2-3	47,8	58,6	67,5

Таблица 7

Показатели безрецидивной 5-летней выживаемости
в зависимости от степени дифференцировки опухоли и метода лечения, %

Размер опухоли	Хирургическое лечение (n = 137)	Операция + ДГТ (n = 46)	Операция + ИОЛТ + ДГТ (n = 45)
G1	57,9	82,3	85,7
G2-3	29,9	61,7	74,9

Выводы

1. Применение интраоперационной лучевой терапии как компонента комбинированного лечения достоверно улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости ($p = 0,025$ и $p < 0,025$ соответственно).

2. Статистически достоверны различия в показателях общей и безрецидивной выживаемости между группами при размере опухоли более 5 см ($p = 0,04$ и $p = 0,0001$ соответственно).

3. Различия в показателях безрецидивной 5-летней выживаемости между группами в выборках умеренно- и низкодифференцированных сарком также статистически достоверны ($p = 0,00002$).

4. Кроме того, применение ИОЛТ улучшает показатели общей 5-летней выживаемости при умеренно- и низкодифференцированных саркомах (G2-3), однако различия статистически недостоверны ($p = 0,33$). Несмотря на это, мы считаем, что комбинированное лечение с ИОЛТ может рассматриваться как альтернативный подход при умеренно- и низкодифференцированных саркомах, отличающихся большей химиорезистентностью.

Литература

1. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2012. – С. 155–158.

2. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) в комбинированном лечении сарком опорно-двигательного аппарата / А.А. Курильчик, А.Л. Зубарев, Г.Т. Кудрявцева и др. // Онкохирургия. – 2010. – № 3. – С. 19–25.

3. Интраоперационная электронная и дистан-

ционная гамма-терапия злокачественных новообразований / под ред. чл.-кор. РАМН, проф. Е.Л. Чойнзона и проф. Л.И. Мусабаевой. – Томск: Изд-во НТЛ, 2006. – 216 с.

4. Канаев, С.В. Возможности лучевой терапии сарком мягких тканей / С.В. Канаев // Практик. онкология. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 256–263.

5. Мусабаева, Л.И. Результаты комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией и дистанционной гамма-терапией злокачественных новообразований отдельных локализаций / Л.И. Мусабаева, М.Н. Нечитайло, В.А. Лисин // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2005. – Т. 50, № 2. – С. 46–55.

6. Хирургическое и комбинированное лечение сарком мягких тканей / С.Н. Васильев, А.В. Важеннин, Е.В. Котляров, Т.М. Шарабура // Сибир. онкол. журн. – 2001. – № 1 (1). – С. 54–55.

7. Cleator, S.J. Pattern of local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for soft tissue sarcoma / S.J. Cleator, C. Cottrill, C. Harmer // Sarcoma. – 2001. – Vol. 5. – P. 83–88.

8. Low-dose-rate intraoperative brachytherapy combined with external beam irradiation in the conservative treatment of soft tissue sarcoma / M. Delannes, L. Thomas, P. Martel et al. // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2000. – Vol. 47. – С. 165–169.

9. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity / J.C. Yang, A.E. Chang, A.R. Baker et al. // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 197–203.

10. Soft tissue sarcoma of the extremities / S.A. Leibel, R.F. Tranbaugh, W.M. Wara et al. // Cancer. – 1982. – Vol. 50. – С. 1076–1083.

Отт П.А., врач-онколог, Челябинский окружной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск), ottpaul@rambler.ru

Важенин А.В., член-корреспондент РАМН, Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Челябинская государственная медицинская академия (г. Челябинск), vav222@mail.ru

Привалов А.В., доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Челябинская государственная медицинская академия (г. Челябинск), alexprivalov@mail.ru

Кузнецова А.И., кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Челябинская государственная медицинская академия (г. Челябинск), ann_rad@mail.ru

INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY BY MEANS OF THE COMPACT BETATRON BM-10Э AS THE TREATMENT OPTIMIZATION METHOD OF THE PATIENTS WITH SOFT TISSUES SARCOMAS

P.A. Ott*, A.V. Vazhenin, A.V. Privalov**, A.I. Kuznetsova****

***Chelyabinsk regional clinical Oncology dispensary,**

****Chelyabinsk State Medical Academy**

We have performed the retrospective research upon the follow-up study in the treatment of soft tissue sarcomas using intraoperative radiotherapy by means of the compact betatron BM-10Э (n = 171) in comparison with the group of combined therapy of adjuvant gamma-ray teletherapy (n = 57) and the group of surgical treatment. The using of intraoperative radiotherapy as the element of combined therapy is confirmed to improve the indices of 5-years overall (p = 0,025) and progression-free survival (p < 0,025) as well as in the indices of 5-years overall and progression-free survival with the tumor size more than 5cm (p = 0,0001). In such a case the differences in the indices of 5-years progression-free survival between groups in sampling of moderate- and poorly differentiated sarcomas are statistically reliable (p = 0,00002) and the differences between groups in the indices of 5-years overall survival depending on the grade of tumor differentiation are statistically not reliable (p = 0,33), however, we can observe clear tendency to decreasing of survival indices in moderate- and poorly differentiated sarcomas (G2-3), that's why the combined approach with the usage of intraoperative radiotherapy is allowed to be considered as the alternative method in treatment of the soft tissue sarcomas of moderate and poor differentiation grade.

Keywords: soft tissue sarcomas, intraoperative radiotherapy, combined treatment, overall and progression-free survival.

Ott P.A., doctor-oncologist, Chelyabinsk regional clinical Oncology dispensary (the city of Chelyabinsk), ottpaul@rambler.ru

Vazhenin A.V., Corresponding member of the Russian Academy of medical Sciences, Honored doctor of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences (Grand MD), Professor, Head of the Department of Oncology, radiation diagnosis and radiation therapy, Chelyabinsk State Medical Academy (the city of Chelyabinsk), vav222@mail.ru

Privalov A.V., Doctor of Medical Sciences (Grand MD), Professor Head of the Department of Oncology, Chelyabinsk State Medical Academy (the city of Chelyabinsk), alexprivalov@mail.ru

Kuznetsova A.I., Candidate of Medical Sciences (PhD), Assistant, post-graduate of the Department of Oncology, radiation diagnosis and radiation therapy, Chelyabinsk State Medical Academy (the city of Chelyabinsk), ann_rad@mail.ru

Поступила в редакцию 2 февраля 2013 г.