

На правах рукописи

Эберт
Мария Альбертовна

**Комбинированное лечение сарком мягких тканей
с использованием стереотаксической лучевой терапии**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Новиков Сергей Николаевич**

Официальные оппоненты:

Ханевич Михаил Дмитриевич - доктор медицинский наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, лауреат Премии правительства РФ в области науки и техники, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства Здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной хирургии (Санкт-Петербург)

Хмелевский Евгений Витальевич - доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделом лучевой терапии (Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2023 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте: <https://www.niioncologii.ru>.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.1.033.01, доктор медицинских наук **Филатова Лариса Валентиновна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Саркомы мягких тканей - редкая и гетерогенная группа опухолей мезенхимальноклеточного происхождения, составляющая всего 1% среди всех злокачественных новообразований [Siegel R.L., Cancer Statistics, 2019]. В клиническом отношении важно подчеркнуть способность СМТ к многократному и упорному рецидивированию. Частота локальных рецидивов варьирует в широких пределах и может достигать 65% [Abeloff M.D. et al., 2003].

Основным методом лечения как первичных, так и рецидивных СМТ является хирургический [Алиев М.Д. и соавт., 2004]. Конечность сохраняющие операции являются более распространенным видом хирургического вмешательства, чем ампутации [Решетов И.В. и соавт., 2004]. Применение лучевой терапии снижает риски рецидивирования, что, в свою очередь, снижает степень хирургической агрессии [O'Sullivan B. et al., 2001]. Лучевая терапия может быть применена как перед, так и после операции [O'Sullivan B. et al., 2002].

Появление новых методик лучевой терапии позволяет нам задуматься о возможностях комбинированного лучевого лечения, которое, с одной стороны, позволило бы агрессивно воздействовать на опухоль, а также позволило бы сократить сроки до начала хирургического лечения, не повышая общую токсичность лечения. В свою очередь, послеоперационная лучевая терапия, воздействовала на зоны субклинического распространения опухоли, позволяя проводить эрадикацию микрометастазов в области компартмента. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения и поиск новых возможностей комбинированного лечения СМТ.

Степень разработанности темы

До настоящего времени нет общепринятой точки зрения о том, в каких случаях целесообразно неоадьювантное радиационное воздействие, а когда адьювантное [Канаев С.В., 2004]. O'Sullivan B. И соавт. (2001) представили результаты рандомизированного исследования, в рамках которого сравнивалась эффективность предоперационной и послеоперационной лучевой терапии. Более высокие показатели общей выживаемости были отмечены у пациентов, проходивших курс дистанционной лучевой терапии на первом этапе комбинированного лечения. Вместе с тем более высокий процент ранних лучевых реакций наблюдался после проведения неоадьювантного курса дистанционной лучевой терапии (35% против 17%, $p=0,01$), однако более грозные поздние лучевые осложнения в виде

постлучевого фиброза и контрактуры суставов значительно преобладали в группе пациентов, получивших адъювантный курс лучевой терапии.

За последнее время стал широко применяться метод гипофракционированного предоперационного облучения. Leite и соавт. (2021) в своем проспективном исследовании использовали методику гипофракционирования дозы в режиме 5 фракций по 8 Гр с последующим оперативным пособием через 4 недели. Авторы отметили, что несмотря на улучшение показателей безрецидивной выживаемости, в исследуемой группе пациентов увеличилось количество калечащих операций в связи с поздней сосудистой токсичностью, что требует дальнейшего изучения. В то же время, Dei Tos (2018) показал, что с точки зрения локального контроля, проведение лучевой терапии в режиме гипофракционирования позволяет добиться схожих результатов, что и при нормофракционировании.

Впервые в России в данном исследовании применена методика комбинированного лечения СМТ, сочетающего в себе проведение курса предоперационной стереотаксической лучевой терапии в объеме облучения исключительно опухолевой ткани с последующим радикальным хирургическим лечением с курсом послеоперационной 3D-конформной дистанционной лучевой терапии в объеме облучения компартмента

Цель работы

Улучшение безрецидивной выживаемости пациентов с саркомами мягких тканей I-III стадии.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность комбинированного лечения сарком мягких тканей с использованием предоперационной стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования, оперативного вмешательства, дополненного курсом послеоперационной дистанционной лучевой терапии в режиме нормофракционирования

2. Оценить безопасность комбинированного лечения сарком мягких тканей с использованием предоперационной стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования, оперативного вмешательства, дополненного курсом послеоперационной дистанционной лучевой терапии в режиме нормофракционирования

3. Оценить влияние предоперационной стереотаксической лучевой терапии на опухолевую ткань посредством оценки степени регресса опухоли

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации применена методика комбинированного лечения сарком мягких тканей, сочетающего в себе

проведение курса предоперационной стереотаксической лучевой терапии в объеме облучения исключительно опухолевой ткани с последующим радикальным хирургическим лечением с курсом послеоперационной 3D-конформной дистанционной лучевой терапии в объеме облучения компартмента. Оценена безрецидивная выживаемость, а также эффективность предоперационной стереотаксической лучевой терапии, выраженная в степени регресса опухоли. Новизна данного метода подтверждена Патентом на изобретение ФИПС РФ №2708946 от 12.12.2019г.

Научно-практическая значимость

Полученные в результате исследования данные позволяют оптимизировать лечебно-диагностическую тактику у больных СМТ. Улучшение безрецидивной выживаемости пациентов СМТ позволит сократить количество оперативных пособий у пациента, уменьшить степень хирургической агрессии, улучшить качество жизни, а также сократить риск возможной инвалидизации.

Методология и методы исследования

Методологической основой для настоящего исследования послужили клинические данные. В работе использован последовательный принцип применения методов. После определения цели и задач, составлен план диссертационного исследования. Диссертационная работа выполнена в дизайне ретро- и проспективного исследования. В ходе проведения исследования были систематизированы и статистически обработаны результаты, обоснованы и сформулированы выводы и практические рекомендации.

Материалом ретроспективной части стал анализ данных обследования, лечения и динамического наблюдения 60 пациентов с СМТ, получавших комбинированное лечение (оперативное пособие, дополненное курсом дистанционной лучевой терапии). Полученные данные прошли статистическую обработку, по результатам которой сделаны выводы.

В проспективной части исследования материалом стали данные обследования, лечения и динамического наблюдения 30 пациентов с СМТ, получивших курс предоперационной СТЛТ в объеме облучения исключительно опухолевой ткани с последующим хирургическим лечением с курсом послеоперационной 3D-конформной ДЛТ в объеме облучения компартмента. В ходе проведения исследования были систематизированы результаты, обоснованы выводы и практические рекомендации

Положения, выносимые на защиту

1. Предоперационная стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования эффективно воздействует на опухолевую ткань у пациентов с СМТ, что проявляется в высоком проценте регресса опухолевой ткани (43%) по данным гистологического исследования операционного материала. Влияния степени злокачественности опухоли на степень регресса не выявлено, что требует дальнейшего изучения

2. Предложенный метод комбинированного лечения СМТ, включающий в себя предоперационную СТЛТ в режиме гипофракционирования в объеме облучения исключительно опухолевой ткани с последующим радикальным оперативным вмешательством, дополненным курсом послеоперационной ДЛТ в режиме нормофракционирования является безопасным для пациентов с локально-распространенными формами СМТ.

3. Предложенный метод комбинированного лечения СМТ увеличивает показатель однолетней безрецидивной выживаемости.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки (60 пациент в первой части исследования; 30 пациентов во второй части), соответствием используемых методов поставленным задачам, воспроизводимостью результатов и применением методов статистического анализа с использованием StatSoftStatistica 13.2.

Основные выводы и результаты были обсуждены на научном заседании отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2021 и 2022 годах.

Результаты проведенного исследования представлены и обсуждены на следующих конференциях: VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (25-28 июня 2020, Санкт-Петербург); вебинар «Комплексное лечение сарком (23 октября 2020, Санкт-Петербург)»; XII съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова (7-9 апреля 2021, Москва); VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (21-27 июня 2021, Санкт-Петербург); Всероссийском форуме 4Life (11-15 сентября 2022, Москва). Постерный доклад на международном онкологическом конгрессе ESTRO 2021 (27-31 августа 2021, Мадрид, Испания).

В рамках X юбилейного Всероссийского конкурса молодых ученых (2020г.), организованного НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, присвоен диплом III степени за научную работу.

Внедрение результатов

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения опухолей костей, мягких тканей и кожи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт внедрения от 09.02.2023).

Личный вклад автора

Автором лично разработан дизайн ретроспективного исследования, сформулированы цели и задачи диссертационной работы. Самостоятельно отобран ретроспективный материал, внесенный в созданную базу данных, как и клиническая информация, собранная при контрольном обследовании больных после проведенного лечения. Автором лично выполнена статистическая обработка и анализ полученной информации с формированием выводов и практических рекомендаций. Предложенный метод комбинированного лечения сарком мягких тканей разработан и применяется в клинической деятельности автором лично. Самостоятельно разработаны дизайн, цели и задачи, сформулированы выводы. Автор участвовал в отборе пациентов для проспективной части исследования, на всех этапах участвовал в клиническом ведении пациентов, являлся лечащим врачом, участвовал в расчете лучевого плана лечения, самостоятельно осуществлял ряд конечность-сохраняющих оперативных пособий пациентам, а также последующем послеоперационном ведении пациентов, включенных в исследование.

Соответствие диссертации паспорту научной специализации

Диссертационная работа, ее научные положения, результаты и выводы соответствуют п.4 и п.7 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 2 в рецензируемых отечественных изданиях, международной реферативной базы данных и системы цитирования Scopus и 1 в иностранном журнале 1 квартиля. Получен 1 патент на изобретение РФ № 2708946, заявка №2018145077 от 18.12.2018г., «Способ проведения лучевой терапии при комбинированном лечении саркомы мягких тканей», бюллетень №35 от 12.12.2019.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, обсуждения результатов исследования и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и иллюстраций. Диссертационная работа изложена на 100 страницах машинописного текста, включает 24 таблицы и 24 рисунка. Список литературы состоит из 93 источников, в том числе 24 отечественных и 69 иностранного авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В рамках поставленной цели исследования выделено 2 группы пациентов с СМТ. В проспективную группу включены пациенты с СМТ (n=30) I-III стадии, получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2018 по 2022гг в рамках протокола комбинированного лечения СМТ, включающего три этапа:

I – курс предоперационной стереотаксической лучевой терапии в объеме облучения исключительно опухолевой ткани в режиме 5 фракций по РОД=5 Гр до СОД = 25 Гр

II – хирургическое лечение в объеме: радикальное удаление СМТ с гистологическим исследованием операционного материала (оценка степени регресса опухоли – процент некроза и фиброза опухолевой ткани)

III – курс послеоперационной 3D конформной ДЛТ на ложе удаленного новообразования в режиме 25 фракций по РОД=2 Гр до СОД = 50 Гр

В ретроспективную группу включены данные о пациентах с СМТ I-III стадии (n=60), получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2014 по 2020гг в рамках комбинированного лечения СМТ: хирургическое лечение в объеме радикального удаления опухоли мягких тканей с последующим курсом послеоперационной 3D конформной ДЛТ на ложе удаленного новообразования в режиме 25-30 фракций по РОД=2 Гр до СОД = 50-60 Гр.

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (выписка № 42 от 28.10.2020г.)

Схема дизайна исследования представлена ниже (Рисунок 1).



Рисунок 1 Схема дизайна исследования.

Материал ретроспективного исследования

В ретроспективную часть исследования включено 60 пациентов, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2014 по 2020 год. Клинико-демографические данные пациентов при постановке диагноза представлены ниже (Таблица 1).

Таблица 1 Клинико-демографические показатели пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования (n=60)

Параметр	n	%	
Возраст	18-30	5	8
	31-50	19	31
	31-50	31	53
	71-90	5	8
Пол	Женский	36	60
	Мужской	24	50
Локализация опухоли	Нижняя конечность	41	69
	Верхняя конечность	11	18
	Туловище	8	13
Гистологический подтип	Липосаркома	18	30
	Фибромиксосаркома	12	20
	Недифференцированная саркома	13	21
	Синовиальная саркома	4	6
	Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	6	10
	Лейомиосаркома	4	6
	Внескелетная хондросаркома	2	5
	Рабдомиосаркома	1	2
Степень злокачественности	Низкая	49	82
	Высокая	11	18
Размер опухоли	T1	13	21
	T2	24	40
	T3	16	26
	T4	7	13
Стадия (TNM)	I	12	20
	II	13	22
	III	35	58

В исследуемой группе все оперативные вмешательства носили органосохраняющий характер. ДЛТ применена у всех пациентов в рамках комбинированного лечения СМТ и во всех случаях следовала за оперативным пособием. Средний промежуток между этапами лечения составил 60 дней (от 10 до 180 дней). ЛТ проводилась на аппарате ЛУЭ ClinaciXSN E_x=6 МэВ.

Формирование радиационных полей выполняют в соответствии со следующими принципами:

GTV (ложе опухоли) – определяют с учетом объема первичной опухоли, включая зону отека (T2-взвешенные изображения на предоперационного МРТ)

CTV (клинический объем опухоли) – формируют с отступом от GTV на 4 см (не выходя за границы вовлеченного компартмента), в поперечном направлении отступ может быть уменьшен до 2 см.

PTV (планируемый объем опухоли) – формируют с отступом от CTV на 0,5-1 см.

В 24 случаях лучевая терапия применялась по поводу рецидива основного заболевания. Суммарная очаговая доза составляла от 50 Гр до 60 Гр.

Материал проспективного исследования

В проспективное исследование включено 34 пациента, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2018 по 2022 год., 4 которых исключены и не использованы в статистической обработке результатов (1 пациент по причине прогрессирования основного заболевания после проведения курса СЛТ, 2 пациента – прогрессирование после оперативного вмешательства, 1 пациент отказался от участия в исследовании после оперативного вмешательства).

Основными критериями включения являются:

- Возраст от 18 до 90 лет
- Подписанное информированное согласие
- Морфологически верифицированный диагноз СМТ I-III стадии.
- Возможность проведения всех этапов лечения в рамках предложенного протокола

Основными критериями исключения являются:

- Возраст младше 18 и старше 90 лет
- Отказ от подписания информированного добровольного согласия
- Проведенное ранее лучевое лечение в области опухолевого процесса или в непосредственной близости от него.
- Топография и объем опухоли, не позволяющие выполнить лучевую терапию в запланированных дозе и объемах (обширное прилегание к коже, кости или сосудисто-нервным структурам, распад опухоли, угроза кровотечения).

- Острые инфекционные заболевания.
- Беременность, период лактации.
- Соматические заболевания в стадии декомпенсации
- Состояния, которые, могут повлиять на исход лечения (иммунодефицитное состояние, туберкулез, эпилепсия, шизофрения).
- Подтверждённое наличие отдаленных или регионарных метастазов

Клинико-демографические данные пациентов при постановке диагноза представлены ниже (Таблица 2).

Таблица 2 Клинико-демографические показатели пациентов, включенных в проспективную часть исследования (n=30)

Параметр	n	%	
Возраст	18-30	1	3
	31-50	8	26
	31-50	18	60
	71-90	5	11
Пол	Женский	16	53
	Мужской	14	47
Локализация опухоли	Нижняя конечность	26	86
	Верхняя конечность	3	10
	Туловище	1	4
Гистологический подтип	Липосаркома	10	33
	Фибромиксосаркома	5	16
	Недифференцированная саркома	5	16
	Синовиальная саркома	3	10
	Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	4	13
	Лейомиосаркома	1	3
	Альвеолярная саркома	1	3
Рабдомиосаркома	1	3	
Степень злокачественности	Низкая	8	27
	Высокая	22	73
Размер опухоли	T1	3	10
	T2	9	30
	T3	10	33
	T4	8	27
Стадия (TNM)	I	8	27
	II	0	0
	III	22	73

На первом этапе пациентам проведена предоперационная СТЛТ в режиме 5 фракций по 5 Гр на аппарате ЛУЭ ClinaciXSN Eх=6 МэВ. Планирование лучевой терапии осуществлено после выполнения топометрического МРТ и КТ исследований в положении лечебной укладки с иммобилизацией пациента на лечебном столе. При планировании облучения выполняется слияние (fusion) МРТ и КТ изображений, оконтуривание мишени, окружающих нормальных тканей, моделирование лучевой терапии и разработка оптимального плана лучевого лечения.

Формируется GTV в соответствии с границами опухоли при топометрическом МРТ и КТ исследованиях. Далее определяется клинически манифестирующий объем опухоли – СTV1, полностью соответствующий GTV. При этом РОД на СTV1 составляет – 5 Гр, СОД – 25 Гр. Кроме того, при планировании стереотаксической лучевой терапии формируется дополнительный объем облучения СTV2 с отступом на 0.5-1 см внутрь от наружной границы СTV1. Разовая доза, предписываемая на СTV 2 составляет 7 Гр, суммарная – 35 Гр. Отступы при формировании планируемого объема (РТV) облучения не превышают 3 мм (Рисунок 2). В 3 случаях предложенный метод применялся по поводу первого рецидива основного заболевания.

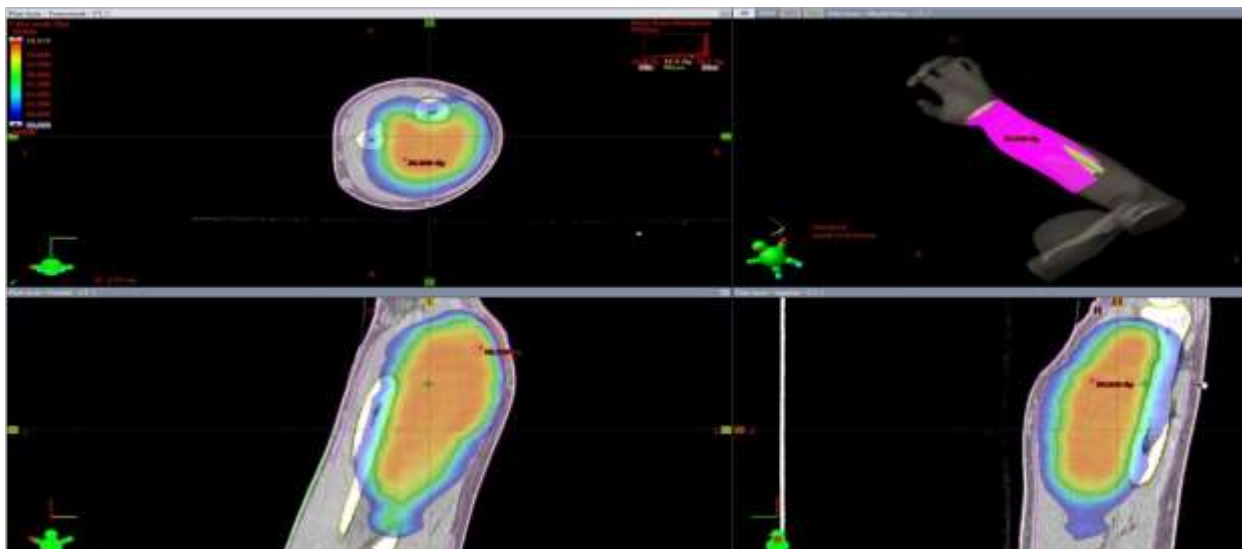


Рисунок 2 Дозиметрический план проведения стереотаксической лучевой терапии

Вторым этапом пациентам проведено хирургическое лечение. С целью реализации лучевого эффекта хирургическое лечение выполнено в течение 21-28 дней после завершения курса предоперационной СТЛТ. Все оперативные вмешательства носили органосохраняющий характер.

Степень регресса опухоли определена самостоятельно и выделено 3 степени: Неудовлетворительный регресс — более 50% опухолевой паренхимы сохранено; Хороший регресс — сохранено 20–50% опухолевой паренхимы; Отличный регресс – сохранено менее 20% опухолевой паренхимы;

На третьем этапе через 30-60 дней после хирургического лечения и полного заживления послеоперационной раны выполнена послеоперационная 3D конформная ДЛТ на аппарате ЛУЭ Clinac iXSN $E_x=6$ МэВ на ложе удаленного новообразования в режиме 25 фракций с РОД=2 Гр до СОД = 50 Гр. Формирование радиационных полей выполняют в соответствии со следующими принципами (Рисунок 3):

GTV (ложе опухоли) – определяют с учетом объема первичной опухоли, включая зону отека (T2-взвешенные изображения на предоперационного МРТ)

CTV (клинический объем опухоли) – зона субклинического распространения, формируют с отступом от GTV на 4 см (не выходя за границы вовлеченного компартмента), в поперечном направлении отступ может быть уменьшен до 2 см.

PTV (планируемый объем опухоли) – формируют с отступом от CTV на 0,5-1 см.

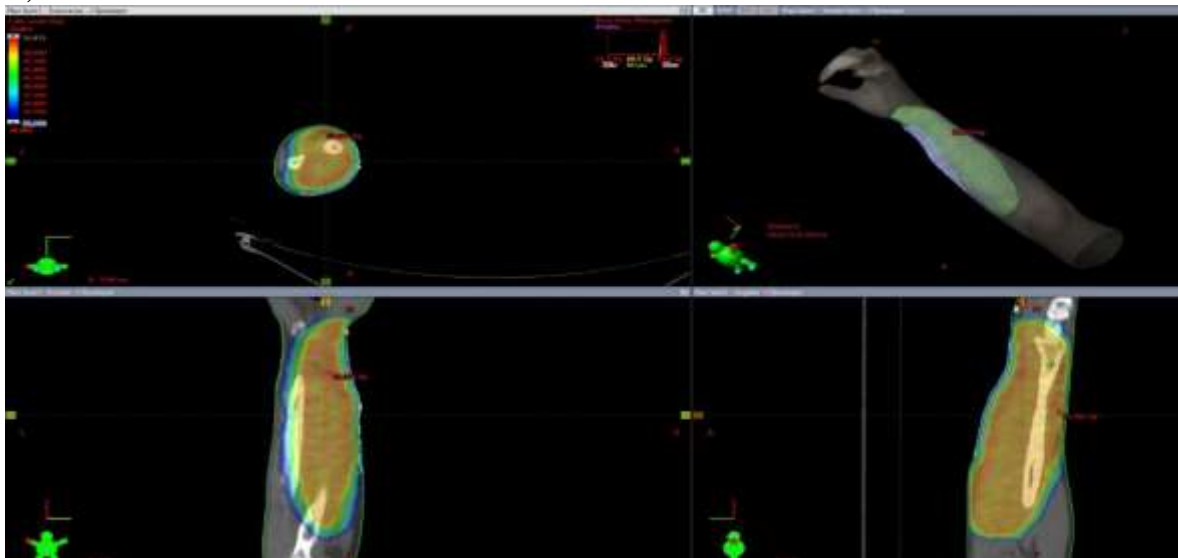


Рисунок 3 Дозиметрический план курса послеоперационной дистанционной лучевой терапии

Методы статистической обработки результатов

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты обработаны с использованием программы MS Excel 2016. Обработка результатов выполнена в программе StatSoft Statistica 13.2. Использован дискриминантный метод, кластерный анализ, корреляционный метод, метод Пуассона. Для качественных параметров определены абсолютные значения и процентные доли. Анализ выживаемости проведен на основе функции выживания Каплана-Мейера. Статистическая значимость сравнения определялась как $p < 0,05$. Для визуализации исходных клинических данных и результатов их анализа использовали модуль построения диаграмм системы Microsoft Office

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общая выживаемость больных саркомами мягких тканей в ретроспективной группе

Отдалённые результаты лечения пациентов СМТ прослежены в 100% случаев. В исследуемой группе больных показатель пятилетней выживаемости составил 72% (Таблица 3). Медиана выживаемости не может быть рассчитана, так как событие (смерть) достигнуто менее чем в 50% наблюдений.

Таблица 3 Показатели общей выживаемости

Годы	Общая выживаемость, %			
	1	2	3	5
Общая выживаемость	95%	86%	80%	72%
Стандартная ошибка	1,7%	1,67%	0,55%	0,33%

Безметастатическая выживаемость больных саркомами мягких тканей в ретроспективной группе

Отдалённые результаты лечение пациентов СМТ прослежены в 100% случаев. В исследуемой группе больных показатель пятилетней БМВ выживаемости составил 67% (Таблица 4). Средний безметастатический период составил 11 мес. +/- 0,82 мес. Медиана выживаемости не может быть рассчитана, так как событие (прогрессирование) достигнуто менее чем в 50% наблюдений.

Таблица 4 Показатели безметастатической выживаемости

Годы	Безметастатическая выживаемость, %			
	1	2	3	5
Безметастатическая выживаемость	81%	69%	67%	67%
Стандартная ошибка	3,5%	1,96%	2,8%	2,8%

Безрецидивная выживаемость больных саркомами мягких тканей в ретроспективной группе

Отдалённые результаты лечение пациентов СМТ прослежены в 100% случаев. В исследуемой группе больных показатель пятилетней БРВ составил 65% (Таблица 5). Средний безрецидивный период составил 5,8 мес. +/- 0,074 мес. Медиана выживаемости не может быть рассчитана, так как событие (рецидив) достигнуто в менее чем 50% наблюдений.

Таблица 5 Показатели безрецидивной выживаемости

Годы	Безрецидивная выживаемость, %			
	1	2	3	5
Безрецидивная выживаемость	73%	67%	67%	65%
Стандартная ошибка	1,78%	1,93%	1,93%	2,88%

Послеоперационные осложнения в ретроспективной группе

Во всех случаях послеоперационная рана была укрыта местными тканями. В 90% случаях (n=54) послеоперационная рана зажила первичным натяжением. У 6 пациентов зафиксирован некроз кожно-фасциального лоскута, что потребовало первичной хирургической обработки с последующими ежедневными перевязками послеоперационной раны.

В 4 случаях (6%) послеоперационный период осложнился инфицированием послеоперационной раны, что потребовало назначения антибактериальной терапии.

Онемение в зоне операции возникло у 31 пациента (51%). По истечению 6 месяцев изменений все пациенты не отметили.

Осложнения после лучевой терапии в ретроспективной группе

Наиболее частым проявлением токсичности лучевой терапии были ранние осложнения со стороны кожи (40%, n=24).

В 22 случаях (36%) в сроки до 120 дней зафиксирован лимфостаз пораженной конечности, не требующий медикаментозной и хирургической коррекции, что соответствует критериям 2 степени тяжести по критериям СТСАЕ.

У 9 пациентов (15%) после завершения всех этапов комбинированного лечения сарком мягких тканей развился хронический болевой синдром, не требующий постоянного медикаментозного купирования, что соответствует 1 степени тяжести по критериям СТСАЕ.

У 6 пациентов (10%) развилась контрактура сустава (ограничение в объёме движений более 50%) в области проведения лучевой терапии (3 степень тяжести по критериям СТСАЕ), что потребовала хирургической коррекции у 1 пациента.

Общая выживаемость больных саркомами мягких тканей в проспективной группе

Отдалённые результаты лечение пациентов СМТ прослежены в 100% случаев (медиана наблюдения 18 месяцев). В исследуемой группе больных показатель однолетней общей выживаемости составил 86% (Таблица 6). Медиана выживаемости не может быть рассчитана, так как событие (смерть) достигнуто менее чем в 50% наблюдений.

Таблица 6 Показатели общей выживаемости

Годы	Общая выживаемость, %	
	1	2
Общая выживаемость	86%	69%
Стандартная ошибка	2,86%	2,86%

Безметастатическая выживаемость больных саркомами мягких тканей в проспективной группе

Отдалённые результаты лечение пациентов СМТ прослежены в 100% случаев (медиана наблюдения 18 месяцев). В проспективной группе больных показатель однолетней безметастатической выживаемости составил 71% (Таблица 7). Средний безметастатический период составил 9,22 мес. +/- 0,22 мес. Медиана выживаемости не может быть рассчитана, так как событие (прогрессированием) достигнуто в менее чем 50% наблюдений.

Таблица 7 Показатели безметастатической выживаемости

Годы	Безметастатическая выживаемость, %	
	1	2
Безметастатическая выживаемость	71%	65%
Стандартная ошибка	3,1%	3,1%

Безрецидивная выживаемость больных саркомами мягких тканей в проспективной группе

Отдалённые результаты лечение пациентов СМТ прослежены в 100% случаев (медиана наблюдения 18 месяцев). В исследуемой группе больных показатель однолетней БРВ составил 93% (Таблица 8). Средний безрецидивный период составил 4,5 мес. +/- 0,13 мес. Медиана выживаемости

не может быть рассчитана, так как событие (рецидив) достигнуто в менее чем 50% наблюдений.

Таблица 8 Показатели безрецидивной выживаемости

Годы	Безрецидивная выживаемость, %	
	1	2
Безрецидивная выживаемость	93%	88%
Стандартная ошибка	3%	3%

Осложнения после стереотаксической лучевой терапии в проспективной группе

В соответствии с классификацией СТСАЕ у 2 пациентов (6%) предоперационная СТЛТ способствовала развитию постлучевого эпителиита 1 степени.

Послеоперационные осложнения в проспективной группе

Во всех случаях послеоперационная рана была укрыта местными тканями. В 100% случаях послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

Онемение в зоне операции возникло у 12 пациентов (40%).

Осложнений после дистанционной лучевой терапии в проспективной группе

Наиболее частым ранним нежелательным явлением после проведения курса лучевой терапии явилось кожная токсичность (60%, n=18).

В 6 случаях (20%) в сроки до 120 дней зафиксирован лимфостаз пораженной конечности, не требующий медикаментозной и хирургической коррекции, что соответствует критериям 2 степени тяжести по критериям СТСАЕ.

У 2 пациентов (6%) после завершения всех этапов комбинированного лечения сарком мягких тканей развился хронический болевой синдром, не требующий постоянного медикаментозного купирования, что соответствует 1 степени тяжести по критериям СТСАЕ.

У 10% пациентов (n=3) развилась контрактура сустава (ограничение в объёме движений более 50%) в области проведения лучевой терапии (3 степень тяжести по критериям СТСАЕ), что потребовала хирургической коррекции у 1 пациента.

У 2 пациентов на 90 сутки и 1 одного пациента на 180 сутки после завершения всех этапов лечения предложенного метода зафиксировано развитие флегмоны мягких тканей в области оперативного вмешательства, что потребовало госпитализации для хирургической, антибактериальной и симптоматической терапии. У 2 пациентов за период госпитализации удалось добиться полного заживления раны. У 1 пациента после вскрытия и дренирования флегмоны рана заживает вторичным натяжением.

Влияние предоперационной стереотаксической лучевой терапии на опухолевую ткань

При гистологическом исследовании послеоперационного материала средний процент регресса опухоли (некроз, фиброз по данным макроскопического и микроскопического исследований послеоперационного материала) составил 43% (от 0% до 98%). При этом, у 18 пациентов (60%) зафиксирована хорошая и отличная степень регресса опухоли (менее 50% живой опухолевой ткани), а у 2 пациентов зафиксирован практически полный некроз опухолевой ткани.

Выдвинута гипотеза, что существует зависимость степени регресса от степени злокачественности опухоли в группе из 33 человек. Пациенты дифференцированы на 3 группы, в зависимости от степени регресса. Произведена ранжировка и выделена процентная доля по предложенным гипотезам и составлены графики распределения этих чисел (Рисунок 4).

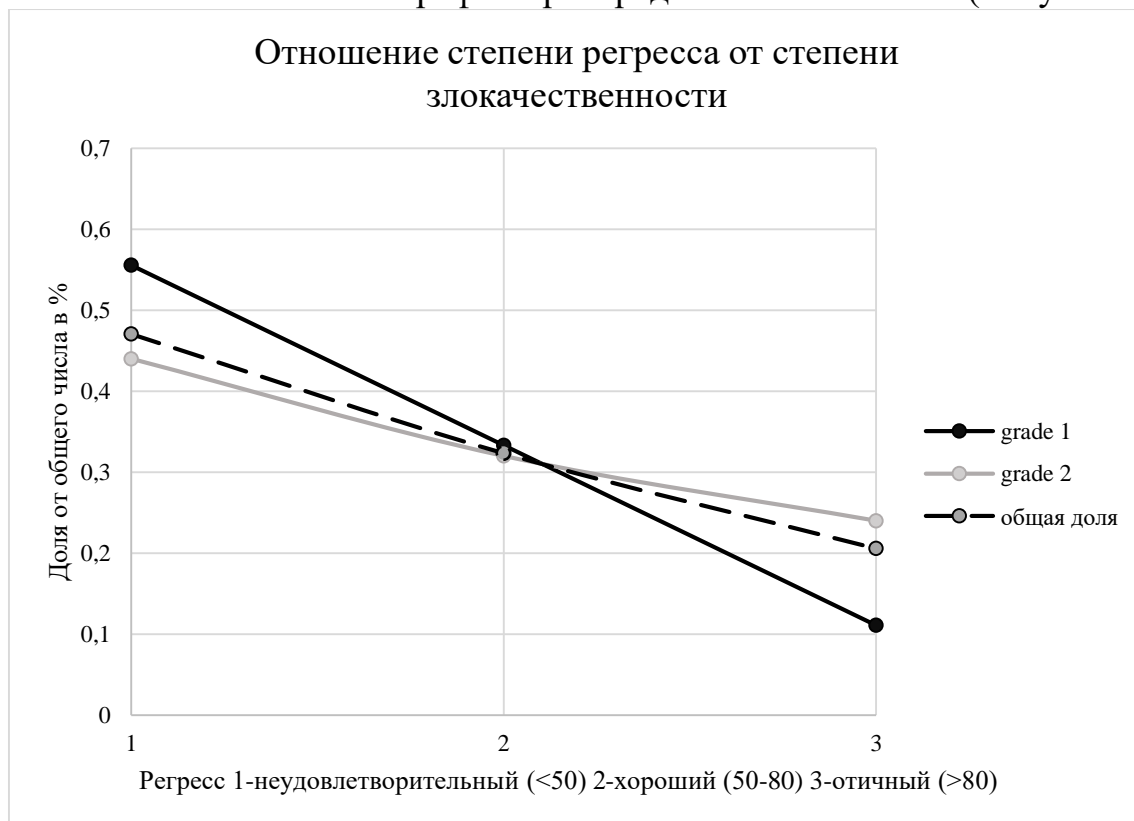


Рисунок 4 Отношение степени регресса от степени злокачественности в процентном соотношении от общего числа группы.

На графике чётко прослеживается отсутствие зависимости. Для подтверждения отсутствия зависимости степени регресса от степени злокачественности, вычислен коэффициент корреляции. Коэффициент корреляции составил 0,07, что свидетельствует об очень слабой, но достоверной связи между этими параметрами.

Сравнительный анализ ретроспективной и проспективной групп

При сравнительном анализе 1-летней ОБ (Рисунок 5) и БМВ (Рисунок 6) в ретроспективной и проспективной статистически значимых различий между группами обнаружено не было.

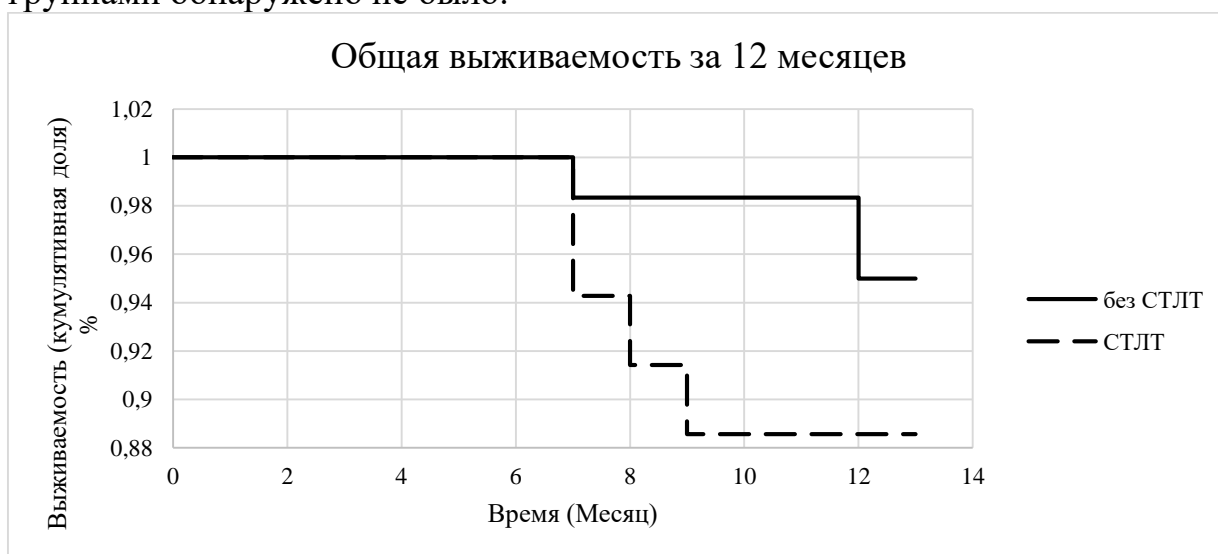


Рисунок 5 Общая выживаемость в исследуемой группе и группе контроля

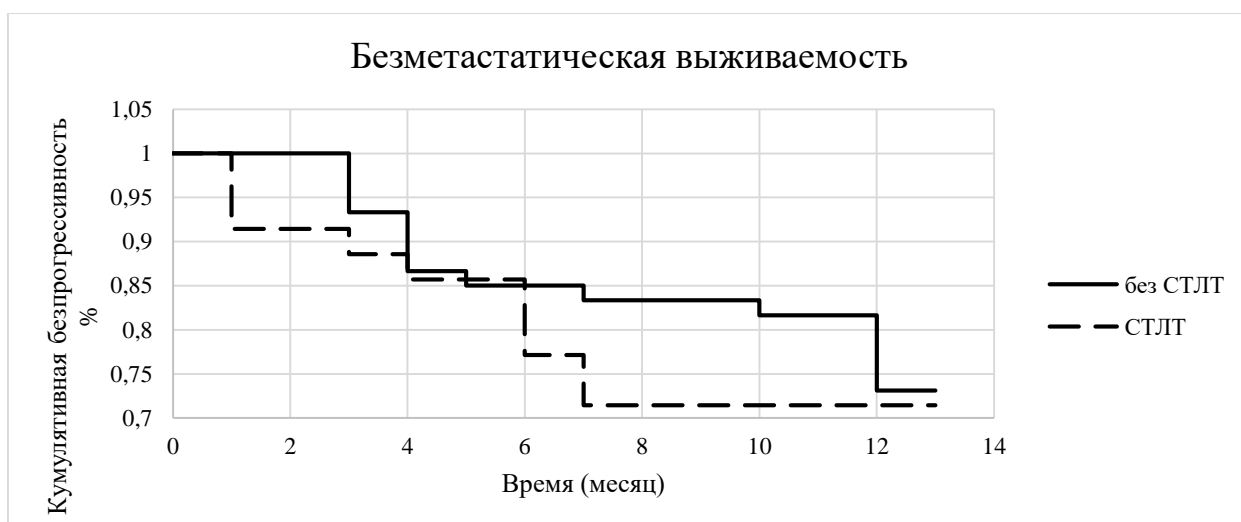


Рисунок 6 Безметастатическая выживаемость в исследуемой группе и группе контроля

При сравнительном анализе 1-летней БРВ (Рисунок 7) в ретроспективной и проспективной выявлено статистически достоверное повышение показателей БРВ в группе пациентов, получавших лечение в

рамках предложенного протокола лечения СМТ, включающего в себя курс предоперационной стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования в объеме облучения исключительно опухолевой ткани, дополненного радикальным оперативным вмешательством с последующей дистанционной лучевой терапией на ложе удаленной опухоли и зоны субклинического распространения в режиме нормофракционирования ($p=0,0018$).

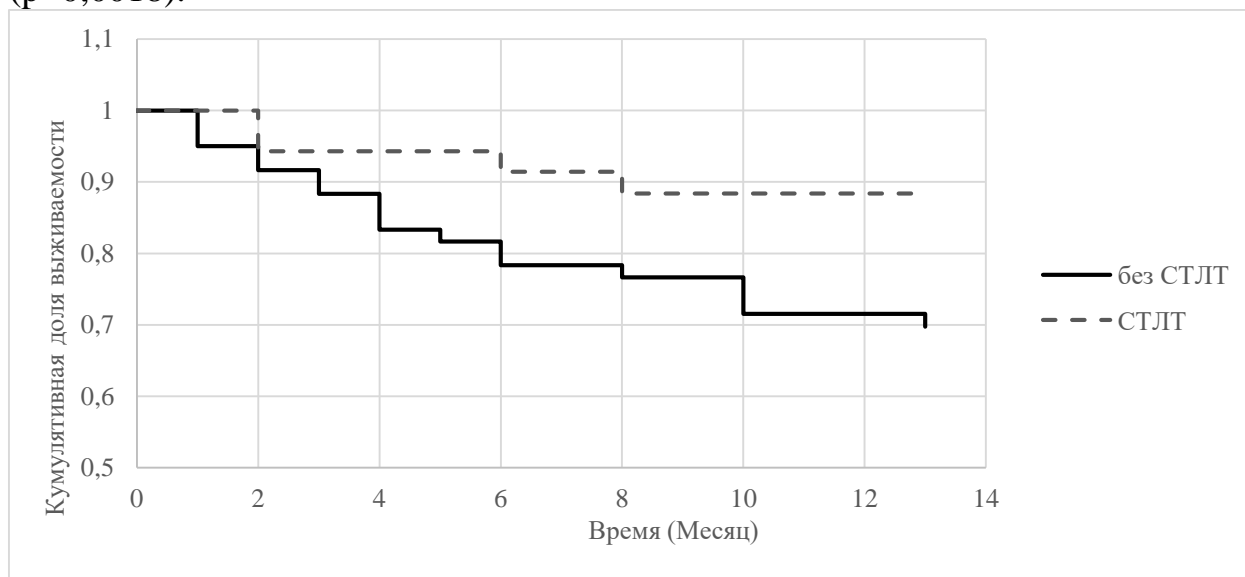


Рисунок 7 Безрецидивная выживаемость в исследуемой группе и группе контроля

Осложнения

Для качественной оценки осложнений после завершения всех этапов лечения и сравнительного анализа в двух группах выбран метод кластерного анализа k-means для ретроспективной группы. Кластерный анализ произведён по четырём измерениям, в которых шкала отображала степень того или иного вида осложнения.

Количество пациентов в лёгкой и средней форме осложнений относительно одинаковое в обеих группах, у пациентов в проспективной группе количество осложнений среднетяжёлой формы ненамного выше, а тяжёлая форма осложнений значительно выше в ретроспективной группе пациентов.

Заключение

Текущие результаты исследования показывают многообещающие перспективы предложенного метода комбинированного лечения СМТ с целью улучшения показателей безрецидивной выживаемости, что позволит сократить количество оперативных пособий у пациента, уменьшить степень хирургической агрессии, улучшить качество жизни, а также сократить риск возможной инвалидизации.

ВЫВОДЫ

1. Предложенный метод комбинированного лечения СМТ, включающий предоперационную СТЛТ в режиме гипофракционирования в объеме облучения исключительно опухолевой ткани с последующим радикальным оперативным вмешательством, дополненным курсом послеоперационной ДЛТ в режиме нормофракционирования увеличивает однолетние показатели БРВ (73% vs 93%, $p=0,0018$), однако не влияет на показатели ОВ и БМВ.

2. Предложенный метод комбинированного лечения СМТ является безопасным для пациентов с локально-распространенными СМТ.

3. Предоперационная стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования эффективно воздействует на опухолевую ткань у пациентов с СМТ, что проявляется в высоком проценте (43%) регресса опухоли по данным гистологического исследования операционного материала. Влияния степени злокачественности опухоли на степень регресса опухоли не выявлено, что требует дальнейшего изучения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно применение разработанного протокола комбинированного лечения, включающего предоперационную СТЛТ в режиме гипофракционирования в объеме облучения исключительно опухолевой ткани с последующим радикальным оперативным вмешательством, дополненным курсом послеоперационной ДЛТ в режиме нормофракционирования у пациентов с СМТ I-III стадии с целью снижения количества рецидивов, что позволяет избежать повторных операций.

2. Целесообразно применение разработанного протокола у пациентов с высоко-агрессивными локализованными формами СМТ.

3. Необходима профилактика кожной токсичности на всех этапах лечения в рамках предложенного протокола комбинированного лечения СМТ.

4. Необходимо контролировать суммарные дозы и объемы облучения костной ткани, спинного мозга, подкожной жировой клетчатки и кожи, сосудисто-нервных пучков при проведении лучевой терапии в рамках предложенного протокола комбинированного лечения СМТ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Очевидна необходимость дальнейшего исследования предложенного протокола лечения СМТ с целью улучшения БРВ на большей выборке пациентов. Текущие результаты проводимого исследования показывают многообещающие перспективы данного метода с целью уменьшения хирургической агрессии. Перспективными могут стать многоцентровые исследования для более всестороннего и достоверного изучения данной проблемы.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БРВ – безрецидивная выживаемость
БМВ – безметастатическая выживаемость
Гр – Грей
ДЛТ – Дистанционная лучевая терапия
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОВ – общая выживаемость
РОД – разовая очаговая доза
СМТ – саркомы мягких тканей
СОД – суммарная очаговая доза
СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия
СТСАЕ – Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV – clinical target volume
GTV – Gross tumor volume
PTV – Planning Target Volume

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Эберт М.А., Федосова Е.А., Зиновьев Г.В., Гафтон Г. И., Новиков С.Н. Клинический случай использования различных режимов фракционирования лучевой терапии у пациента с липосаркомой забрюшинного пространства // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2019. – Т. 2 – №. 4. – С. 95-100. DOI: 10.1234/2587-7593-2019-2-4-95-100.
2. Новиков С.Н., Гафтон Г.И., Канаев С.В., Федосова Е.А., Зиновьев Г.В., Тюреева Е.И., Гафтон И.Г., Ильин Н.Д., Эберт М.А. Способ проведения лучевой терапии при комбинированном лечении саркомы мягких тканей. RU 2708946, заявка №2018145077 от 18.12.2018. Бюллетень №35 от 12.12.2019.
3. Эберт М.А., Гафтон Г.И., Новиков С.Н., Зиновьев Г.В., Федосова Е.А., Гафтон И.Г., Синячкин М.С. Непосредственные результаты комбинированного лечения сарком мягких тканей с использованием стереотаксической лучевой терапии (тезисы) // Сборник научных работ VI Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2020», Санкт-Петербург, 25-28 июня 2020. – С. 411.
4. Гафтон Г.И., Эберт М.А., Новиков С.Н., Федосова Е.А., Зиновьев Г.В., Канаев С.В., Гафтон И.Г., Синячкин М.С. Непосредственные результаты комбинированного лечения сарком мягких тканей с использованием стереотаксической лучевой терапии // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66. – №. 4. – С. 413-419. DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-4-413-419.
5. Ebert M., Novikov S., Zinovev G., Gafton G., Protsenko S., Gafton I., Sinyachkin M. Preoperative stereotactic ablative body radiotherapy with postoperative conventional irradiation of soft tissue sarcomas: Protocol overview

with a preliminary safety report // Journal Clinical Oncology. – 2021. – Vol. 39. – Suppl.15. – Abstract e23546. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e23546.

6. Novikov S.N., Gafton G.I., Ebert M.A., Fedosova E.A., Melnik J.S., Zinovev G.V., Gafton I.G., Sinyachkin M.S., Kanaev S.V. Preoperative stereotactic ablative body radiotherapy with postoperative conventional irradiation of soft tissue sarcomas: protocol overview with a preliminary safety report // Radiotherapy and Oncology. – 2021. – Vol. 161. – P. 126-131. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.05.025.

7. Эберт М.А., Гафтон Г.И., Новиков С.Н., Зиновьев Г.В., Гафтон И.Г., Синячкин М.С. Непосредственные результаты комбинированного лечения сарком мягких тканей с использованием стереотаксической лучевой терапии (тезисы) // Сборник научных работ VII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2021», Санкт-Петербург, 21-27 июня 2021. – С. 358.

8. Эберт М.А., Гафтон Г. И., Новиков С.Н., Федосова Е.А., Зиновьев Г.В., Канаев С.В., Гафтон И.Г., Синячкин М.С. Комбинированное лечение сарком мягких тканей // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67 – №. 3. – С. 338-343. DOI 10.37469/0507-3758-2021-67-3-338-343.

9. Эберт М.А., Гафтон Г.И., Новиков С.Н., Зиновьев Г.В., Федосова Е.А., Гафтон И.Г., Синячкин М.С. Непосредственные результаты комбинированного лечения сарком мягких тканей с использованием стереотаксической лучевой терапии (тезисы) // Сборник научных работ XII съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова. 7-9 апреля 2021, Москва. / Евразийский онкологический журнал. 2021. – Т. 9. - №1, приложение (online). – С. 340-341.

10. Эберт М.А., Гафтон Г.И., Зиновьев Г.В., Федосова Е.А., Гафтон И.Г., Синячкин М.С. Комбинированное лечение сарком мягких тканей с использованием стереотаксической лучевой терапии (тезисы) // Материалы VIII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2022», Санкт-Петербург, 27 июня-3 июля 2022 / Вопросы Онкологии – 2022. – Т.68 – №. S3. – С. 421-422.

11. Эберт М.А., Гафтон Г.И., Новиков С.Н., Зиновьев Г.В., Федосова Е.А. Непосредственные результаты комбинированного лечения сарком мягких тканей с использованием стереотаксической лучевой терапии (тезисы) // Материалы III Всероссийского научно-образовательного конгресса с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», 14-15 февраля 2020, Москва / Медицинская физика. – 2020. - №1. – С. 65-66.