

ЯДРИНА Анна Викторовна

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ
С ДЕСМОИДНЫМИ ФИБРОМАМИ
ЭКСТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**

14.01.12 – Онкология

14.01.17 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Новикова Ольга Валерьевна, доктор медицинских наук;

Карпенко Вадим Юрьевич, доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Гафтон Георгий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением общей онкологии и урологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

Харатишвили Теймураз Кобаевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 1 (опухолей кожи, костей и мягких тканей) отдела общей онкологии научно исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 201__ г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.047.02 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3) и на сайте <http://nmicr.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 год

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук

Елена Романовна Немцова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Согласно современной гистологической классификации ВОЗ фиброматоз десмоидного типа (ICD-O code 8821/1, синонимы – агрессивный фиброматоз, десмоидная фиброма) представляет собой (мио)фибробластические новообразования мягких тканей, характеризующиеся инфильтративным ростом, тенденцией к развитию местных рецидивов и отсутствием метастатического потенциала. Общепринятым является разделение десмоидных фибром (ДФ) по локализации на экстраабдоминальные опухоли (располагаются на конечностях, грудной стенке, плечевом поясе, в поясничной области, на голове и шее), абдоминальные – в мягких тканях передней брюшной стенки, интраабдоминальные, исходящие из мезенхимальных структур брыжейки кишки, забрюшинного пространства и малого таза, а также мультифокальные.

Особенность ДФ заключается в том, что, полностью лишённые микроскопических признаков злокачественности и никогда не дающие метастазов, они склонны к частому рецидивированию и агрессивному местному росту. Среди пациентов с ДФ порядка 80% – это люди социально активного возраста, для которых агрессивный местный рост опухоли, а также рецидивы и неоднократные, иногда калечащие хирургические вмешательства становятся причиной значительного снижения качества жизни вплоть до потери трудоспособности и глубокой инвалидизации.

Причина недостаточной изученности патогенеза и вариантов лечения ДФ заключается в низкой частоте этой опухоли в популяции, составляющей 2–4 случая на 1 миллион человек в год.

Редкость ДФ крайне затрудняет изучение этой патологии и, следовательно, повышение эффективности лечения, поскольку отдельные клиники не располагают возможностью проведения клинических исследований и сравнения различных вариантов лечения.

В настоящее время в мире стандартным подходом к лечению ДФ считается выполнение радикальной резекции, однако даже при достижении отрицательного края по результатам планового гистологического исследования частота рецидивов составляет в среднем 16–39%. Наряду с традиционным для опухолей мягких тканей хирургическим методом в лечении ДФ применяют лучевую терапию, химиотерапию, гормонотерапию, нестероидные противовоспалительные средства, иммунотерапию и ряд других методов.

В нашей стране наибольшим опытом лечения пациентов с ДФ располагает МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР радиологии» Минздра-

ва России, где научные исследования по данной теме проводятся с 1960-х годов. На первом этапе, под руководством проф. Дарьяловой С. Л. и проф. Бойко А. В., широко изучались методы лучевой терапии в качестве основного варианта лечения, затем возможности комбинации лучевой терапии с химиотерапией и гормонотерапией. В дальнейшем были проанализированы и внедрены в практику различные схемы системного лекарственного лечения с применением гормональных и цитостатических препаратов. В последнее десятилетие в МНИОИ накоплен значительный опыт хирургического и комбинированного лечения ДФ экстраабдоминальной локализации, который требует углубленного анализа и разработки нового алгоритма ведения больных с использованием современных возможностей реконструктивно-пластических операций.

Цель исследования – улучшение онкологических и функциональных результатов лечения пациентов с десмоидными фибромами экстраабдоминальной локализации путем совершенствования хирургического этапа с внедрением новых вариантов реконструктивно-пластических операций, а также оптимизации консервативных методов лечения.

Задачи исследования

1. Изучить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения ДФ экстраабдоминальной локализации.
2. Оценить эффективность применения реконструктивно-пластических операций с позиций улучшения онкологических и функциональных результатов лечения.
3. Провести сравнительный анализ частоты рецидивов ДФ в группе больных с резекцией R0 и последующим наблюдением и в группе с резекцией R1 и адьювантной гормонотерапией.
4. Определить прогностические факторы рецидивов после хирургического лечения.
5. Проанализировать возможности лекарственного лечения при нерезектабельных ДФ экстраабдоминальной локализации.
6. Разработать практические рекомендации по хирургическому и лекарственному лечению пациентов с ДФ экстраабдоминальной локализации.

Научная новизна исследования

Впервые в РФ проведен детальный анализ лечения ДФ экстраабдоминальной локализации с использованием хирургического и лекарственного методов, а также их сочетания. В оперативном лечении больных использованы оригинальные методики реконструктивно-пластических операций, разработанные в отделении онкоортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена. Разработана и

апробирована новая техника восстановления дефекта мягких тканей и получен патент на изобретение.

Изучены непосредственные результаты хирургического лечения ДФ туловища и конечностей с использованием РПО в виде частоты резекции R0, а также проведен анализ осложнений оперативного лечения. Представлены новые данные об использовании у пациентов с положительной границей резекции (R1) в качестве адъювантного лечения антиэстрогенной гормонотерапии препаратом тамоксифен в качестве альтернативы повторной операции или лучевой терапии.

На основании собственных результатов исследования предпринята попытка определения возможных прогностических факторов рецидивов, включая пол, возраст пациентов, локализацию опухоли, первичный или рецидивный характер ДФ, границу резекции, адъювантное лечение. По результатам исследования граница резекции не влияла на вероятность рецидива в случае назначения после операции гормонотерапии.

При выполнении работы изучена эффективность различных вариантов лекарственного лечения при нерезектабельных ДФ, включая химиотерапию с использованием винкаалкалоидов в сочетании с метотрексатом, антрациклинов, тамоксифена. Впервые в РФ представлен опыт назначения иматиниба пациентам с ДФ. Изучена возможность замены винбластина на винорельбин с целью уменьшения токсичности лечения. Таким образом, научная новизна исследования заключается в комплексном подходе к решению проблемы ведения пациентов с ДФ экстраабдоминальной локализации.

Практическая значимость

На основании результатов проведенного исследования определены рекомендации по тактике ведения пациентов с ДФ экстраабдоминальной локализации. Исследование установило эффективность и обоснованность применения РПО при ДФ туловища и конечностей. Предложены способы выполнения реконструктивно-пластических операций, которые улучшают результаты лечения за счет сохранения функции конечности. Разработан принципиально новый подход в хирургическом лечении, когда при резекции R1 не выполняется повторная операция или лучевая терапия, а применяется гормонотерапия тамоксифеном, что не влияет на функциональные и косметические результаты лечения, обеспечивая при этом удовлетворительные показатели безрецидивной выживаемости пациентов, сопоставимые с данными для радикальной резекции R0. Согласно представленным данным для нерезектабельных ДФ экстраабдоминальной локализации в практическом здравоохранении могут использоваться

различные варианты лекарственного лечения в зависимости от выраженности клинической симптоматики, включая болевой синдром и ограничение функции, а также от необходимости получить ответ на лекарственное лечение в кратчайшие сроки. Практические рекомендации диссертационной работы содержат четкий алгоритм ведения пациентов после хирургического, лекарственного или комбинированного лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. При хирургическом лечении десмоидных фибром экстраабдоминальной локализации приоритетным является функциональный результат, поскольку положительный край резекции R1 не ухудшает онкологический прогноз при использовании адъювантного лекарственного лечения.

2. Химиотерапия и гормонотерапия позволяют достичь локального контроля роста опухоли при десмоидных фибромах экстраабдоминальной локализации и могут применяться как самостоятельный вариант лечения или в качестве адъювантной терапии после операций R1/2.

Апробация работы

Апробация состоялась 27 мая 2019 г. на совместной научной конференции с участием отделения хирургического лечения опухолей центральной нервной и костно-мышечных систем, торакоабдоминального хирургического отделения, патологоанатомического отделения отдела онкоморфологии.

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на 19th international MUTARS Workshop (2016 год, Испания); Ежегодной научно-практической конференции с международным участием Вреденовские чтения (21–23 сентября 2017 года, Санкт-Петербург); Первом международном форум онкологии и радиологии (23–28 сентября 2018 года, Москва); Всероссийской научно-образовательной конференции, посвященной памяти профессора А.Н. Горячева (26–27 апреля 2019 года, Омск).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 22 отечественных и 84 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 28 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинических наблюдений и методы исследования

Эффективность хирургического и лекарственного лечения ДФ экстраабдоминальной локализации изучали у 73 пациентов, наблюдавшихся в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с января 2013 по декабрь 2017 гг. Группу хирургического лечения составили 40 больных, группу лекарственного лечения – 33 пациента. Эффективность химиотерапии оценивалась у 39 пациентов, из них по схеме винбластин + метотрексат – у 16 больных, винорелбин + метотрексат – у 16 больных, доксорубицин + дакарбазин – у 7 больных. Также, в качестве самостоятельного метода лечения, 14 пациентам проводилась антиэстрогенная гормонотерапия и таргетная терапия препаратом иматиниб – 4 больным. Учитывая длительный период накопления клинического материала (5 лет), в ряде случаев у одного и того же пациента использовали различные варианты лечения, поэтому суммарно число больных в группах не совпадает с общим числом больных, включенных в исследование.

Хирургическое лечение

Результаты хирургического лечения проанализированы у 40 больных с экстраабдоминальными ДФ. Характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов группы хирургического лечения

<i>Характеристика</i>	<i>Общее число больных, N = 40</i>
<i>Возраст пациентов, лет</i>	
< 45	29 (73%)
≥ 45	11 (27%)
<i>Пол</i>	
мужской	9 (23%)
женский	31 (77%)
<i>Локализация опухоли</i>	
плечевой пояс и верхняя конечность	18 (45%)
ягодичная область и нижняя конечность	8 (20%)
туловище	11 (27%)
шея	3 (7%)
<i>Размер опухоли</i>	
< 8 см	17 (43%)
≥ 8 см	23 (57%)
Первичная опухоль	22 (55%)
Рецидив	18 (45%)

В Таблице 2 представлены варианты реконструктивно-пластических операций при ДФ экстраабдоминальной локализации.

Таблица 2 – Варианты реконструктивно-пластических операций при ДФ экстраабдоминальной локализации

	<i>n</i>	<i>R0</i>	<i>R1</i>	<i>R2</i>
Местные ткани	22	12	9	1
Перемещенный лоскут на осевом кровоснабжении	16	11	4	1
Композитная сетка + перемещенный лоскут	2	1	1	

Пациентам, у которых размер опухоли превышал 9 см, в большинстве случаев требовалось выполнение пластического укрытия раны. В эту группу вошло 18 больных. Практически половине пациентов ($n = 8$) выполнена пластика торокодозальным лоскутом. У всех больных опухоль локализовалась в мягких тканях верхней конечности и плечевого пояса. В одном случае у пациентки с ДФ мягких тканей нижней трети плеча для укрытия дефекта использован лоскут из мышцы поверхностного сгибателя пальцев. Трапецивидная мышца использовалась для пластики послеоперационной раны на шее у одной больной. Пекторальный лоскут был использован у одной пациентки после удаления опухоли мягких тканей надключичной области. Пациенту с ДФ поясничной области укрытие дефекта выполнено встречным локальным лоскутом. При локализации опухоли в ягодичной области у одной пациентки пластика выполнена двуглавой мышцей бедра и у одной с использованием ягодичного лоскута. Укрытие дефекта икроножным лоскутом выполнено 2 пациентам, у которых опухоль располагалась в мягких тканях голени. Также в качестве пластического материала применялась композитная сетка. В одном случае у пациентки с ДФ мягких тканей грудной стенки в дополнение к сетке использован пекторальный лоскут. Пациентки с рецидивом ДФ в мягких тканях подвздошной области выполнена резекция гребня подвздошной кости, композитная сетка при помощи якорных игл фиксирована к кости в области послеоперационного дефекта, также для укрытия использована прямая мышца живота.

Осложнения (краевой некроз лоскута, инфицирование послеоперационной раны и лимфоцеле) после хирургического лечения ДФ экстраабдоминальной локализации диагностированы у 3/40 (7,5%) больных.

С целью определения влияния края резекции на показатели безрецидивной выживаемости пациенты были разделены на 2 группы – отрицательный край резекции (R0) и положительный (R1/2). Так как макроскопически положительный край резекции получен у небольшого числа пациентов было принято решение об объединении их с группой R1. Резекция R0 по результатам плано-

вого гистологического исследования установлена у 25/40 пациентов (63%). В остальных 15 случаях (37%) выполнена резекция R1/2.

Для определения зависимости границы резекции от использования реконструктивно-пластических операций вычисляли коэффициент корреляции ϕ (фи). Получено значение $\phi = 0,182$, при этом коэффициент статистически не значим ($p = 0,262$), т. е. зависимость РПО и края резекции не установлена.

Адьювантное лечение рекомендовано 14 пациентам с резекцией R1/R2. Гормонотерапия препаратом тамоксифен проведена у 9 больных, ПХТ по схеме винорельбин + метотрексат у 4 больных и одна пациентка в послеоперационном периоде получала иматиниб.

Длительность наблюдения после окончания лечения составила от 6 до 107 мес., медиана – 16,5 мес. За время наблюдения рецидивы диагностированы у 14 больных (35%). Смертельных исходов не зарегистрировано. Показатели безрецидивной выживаемости для всей группы хирургического лечения представлены на Рисунке 1 и в Таблице 3.

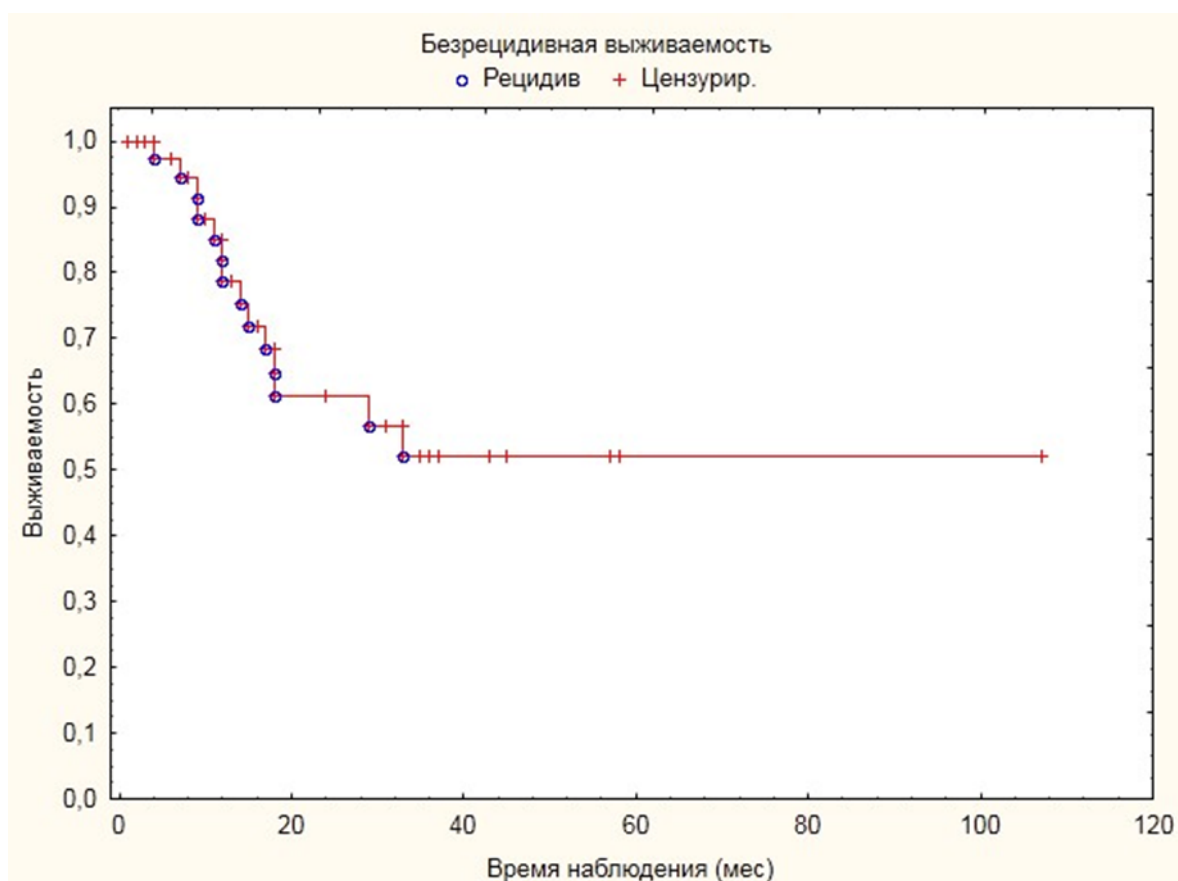


Рисунок 1 – Безрецидивная выживаемость после хирургического лечения ДФ экстраабдоминальной локализации

Таблица 3 – Показатели безрецидивной выживаемости после хирургического лечения ДФ экстраабдоминальной локализации

1-летняя	2-летняя	3-летняя
79 (65,0–92,9)	61 (43,60–78,4)	52 (33,0–70,8)

Для определения возможных прогностических факторов безрецидивной выживаемости проведен однофакторный анализ. Оценивалось влияние таких показателей как пол, возраст, локализация и размер опухоли, край резекции, характер опухолевого процесса (первичная или рецидивная опухоль), проведение адъювантного лечения (Таблица 4).

Таблица 4 – Однофакторный анализ для определения прогностических факторов безрецидивной выживаемости

Факторы	Общее число больных	Число пациентов с рецидивами	Безрецидивная выживаемость, % (95%-й ДИ)			Уровень значимости <i>p</i>
			1-летняя	2-летняя	3-летняя	
Возраст пациентов, лет						0,707
< 45	29	10	81 (65,9–96)	62 (42,2–81,8)	55 (33,3–76,8)	
≥ 45	11	4	71 (57,7–84,3)	57 (30,3–83,7)	43 (26,3–59,7)	
Пол						0,98
муж	9	3	61 (35,5–86,5)	61 (35,5–86,5)	61 (35,5–86,5)	
жен	31	11	84 (69,9–98,1)	61 (41–80,9)	48 (25,5–70,5)	
Локализация опухоли						0,789
ВК	18	9	66 (40,1–89,9)	44 (26,9–59,1)	36 (20,7–51,3)	0,048*
НК	8	4	75 (55–90)	60 (34,3–85,7)	40 (22,2–59,8)	0,589**
Туловище	11	–				
Шея	3	1	100 (100–100)	67 (33,7–100)	67 (33,7–100)	0,446***
Туловище + шея	14	1	100 (100–100)	88 (65,1–100)	88 (65,1–100)	0,014****
Размер опухоли						0,499
< 8	17	5	78 (55,6–100)	62 (35,8–88,3)	62 (35,7–88,3)	
≥ 8	20	8	76 (55,2–96,8)	63 (39,1–86,9)	47 (21,1–72,9)	
Первичные опухоли	22	6	89 (74,1–100)	74 (51,9–96,1)	58 (31,5–84,5)	0,315
Рецидивные опухоли	18	8	69 (46,5–91,5)	48 (22,7–73,3)	48 (22,7–73,3)	
Примечание – ВК – плечевой пояс и верхняя конечность, НК – ягодичная область и нижняя конечность, * – верхняя конечность против других локализации; ** – нижняя конечность против других локализации; *** – туловище против других локализации; **** – туловище/шея против других локализации						

Таблица 5 – Однофакторный анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от характеристик лечения

Факторы	Общее число больных	Число пациентов с рецидивами	Безрецидивная выживаемость, % (95%-й ДИ)			Уровень значимости <i>p</i>
			1-летняя	2-летняя	3-летняя	
Край резекции						0,39
R0	25	10	76 (57,6–94,4)	59 (36,9–81,1)	45 (21,1–68,9)	
R1/2	15	4	83 (61,8–100)	65 (36,9–93)	65 (36,9–93)	
Адъювант						0,334
Да	14	7	77 (64,1–99,9)	48 (28,4–67,6)	36 (15,8–56,2)	
Нет	26	7	80 (62,4–97,6)	69 (48–89,9)	61 (37,7–84,3)	
Край резекции (в перв/рец)						0,577
R0	13	6	64 (35,6–92,4)	42 (21,4–62,6)	42 (21,4–62,6)	
R1/2	5	2	80 (54,9–100)	60 (37,1–100)	60 (37,1–100)	

Согласно результатам проведенного анализа значимым прогностическим фактором является только локализация ДФ. Расположение опухоли в мягких тканях плечевого пояса и верхней конечности статистически значимо ухудшает безрецидивную выживаемость ($p = 0,048$). Показатели 1-летней безрецидивной выживаемости для этой группы составили 66%, 2-летней – 44% и 3-летней – 36% (Рисунок 2).

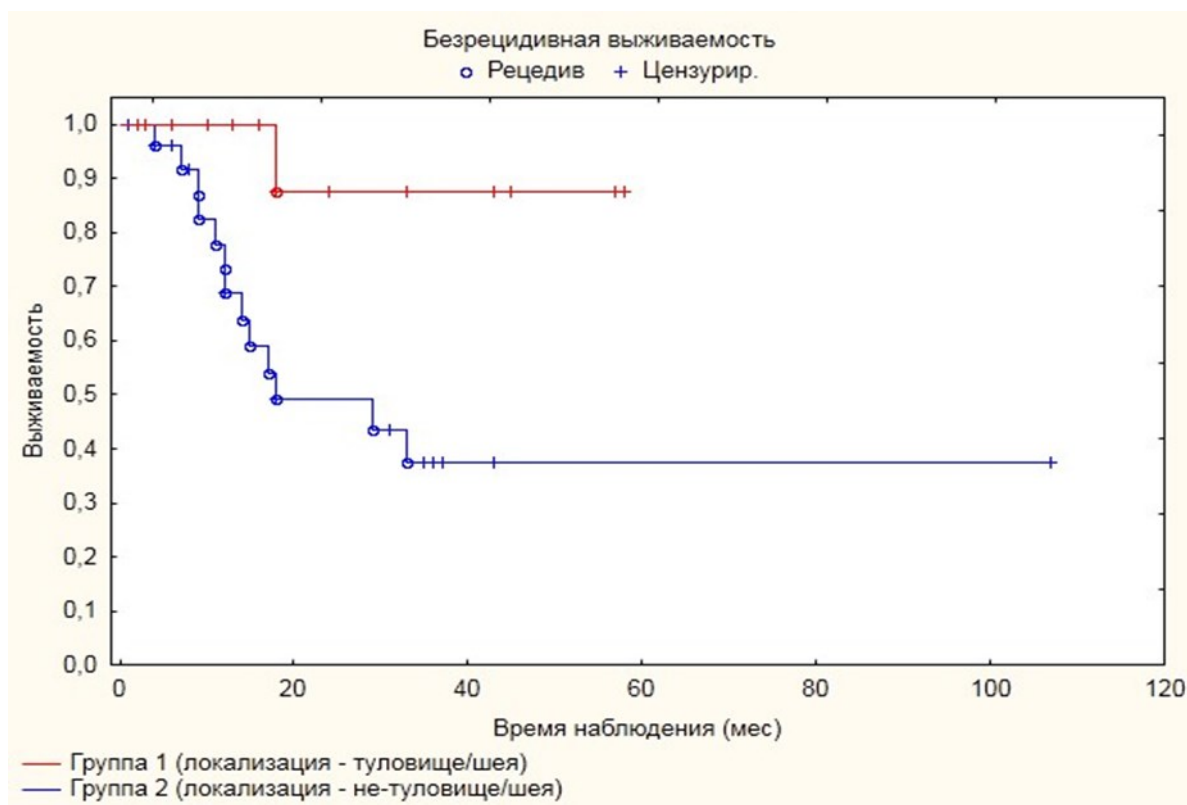


Рисунок 2 – Безрецидивная выживаемость при локализации ДФ в мягких тканях плечевого пояса и верхней конечности в сравнении с другими локализациями

Показатели безрецидивной выживаемости в группе пациентов с ДФ мягких тканях шеи и туловища оказались значительно выше в сравнении с другими локализациями: 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 100%, 2- и 3-летняя – 88% ($p = 0,014$) (Рисунок 3).

При анализе влияния размера опухоли статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,499$). У пациентов с размерами опухоли менее 8 см 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 78%, 2- и 3-летняя 62%. Аналогичные показатели получены для пациентов с размерами опухоли более 8 см – 76%, 63% и 47% соответственно. Граница резекции в настоящем исследовании не являлась значимым прогностическим фактором развития рецидивов после хирургического лечения. Показатели безрецидивной выживаемости в группе больных с резекцией R0 и R1/2 не отличались ($p = 0,39$) (Рисунок 4).

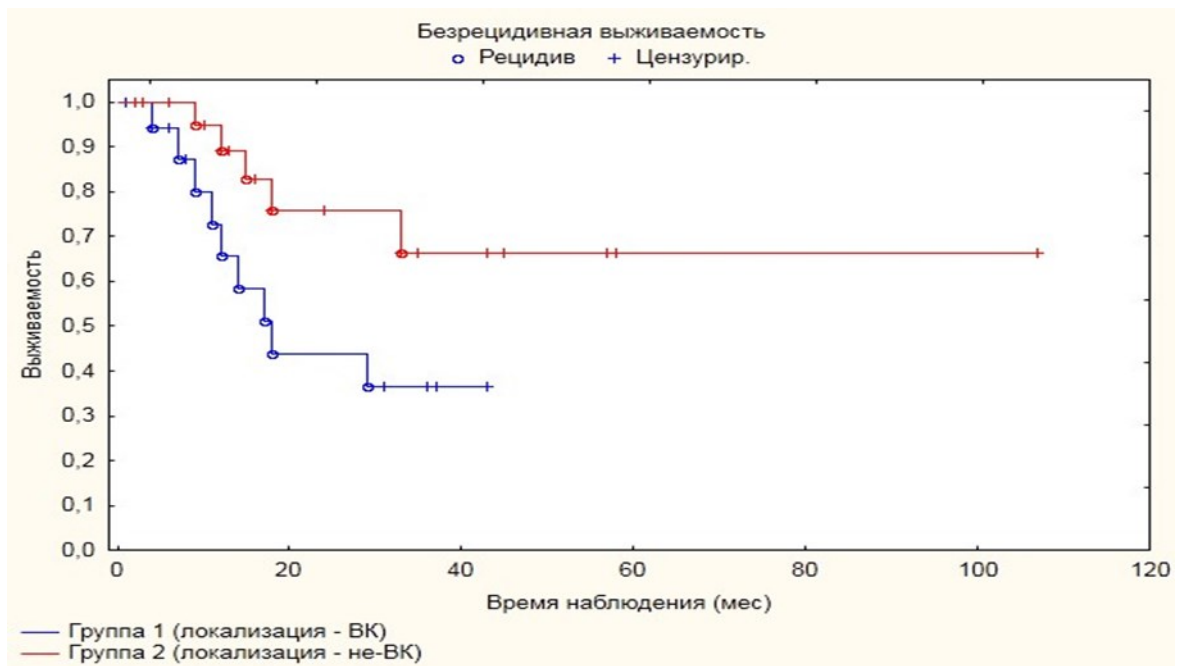


Рисунок 3 – Безрецидивная выживаемость при локализации ДФ в мягких туловища и шеи в сравнении с другими локализациями

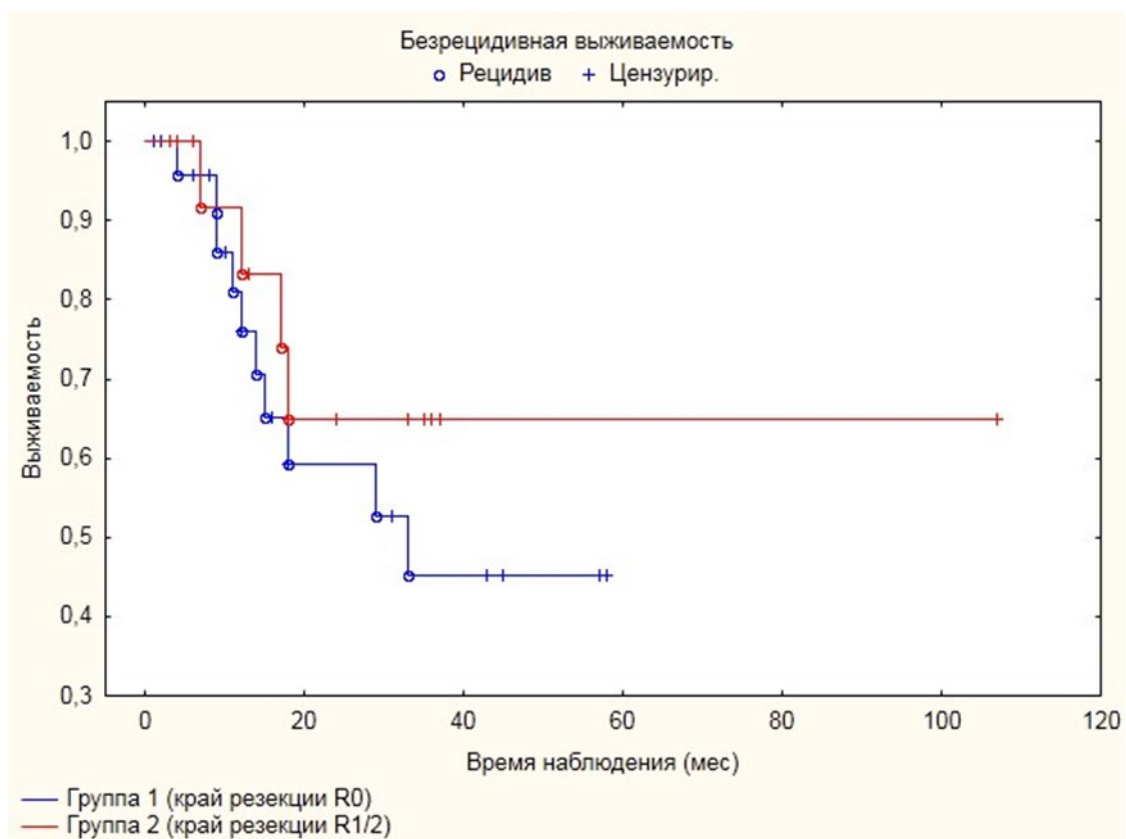


Рисунок 4 – Безрецидивная выживаемость при границе резекции R0 и R1/2

В ходе анализа также не выявлено влияния адъювантной терапии на безрецидивную выживаемость ($p = 0,334$). Показатели в группе пациентов, которым в послеоперационном периоде проводилось адъювантное лекарственное лечение, составили: 1-летняя – 77%, 2-летняя – 48%, 3-летняя – 36%. В группе пациентов,

оставленных под наблюдение, эти показатели составили 80%, 69% и 61% соответственно. Учитывая, что по результатам однофакторного анализа только один показатель (локализация опухоли) влияет на безрецидивную выживаемость, многофакторный анализ не проводился.

Лекарственное лечение

В группу лекарственного лечения вошло 33 пациента, которые, в свою очередь, были разделены на 5 подгрупп в зависимости от вида проводимой терапии. В настоящем исследовании в качестве консервативного лечения использовали гормонотерапию препаратом тамоксифен, женщинам репродуктивного возраста дополнительно назначался золадекс, низкотоксичную полихимиотерапию препаратами винбластин или винорелбин в сочетании с метотрексатом, химиотерапию на основе антрациклинов – доксорубицин и дакарбазин, а также небольшому числу пациентов был назначен иматиниб. Лекарственное лечение использовали в качестве самостоятельной терапии в случае неоперабельных ДФ или если в результате хирургического лечения могла пострадать функция конечности.

Химиотерапия по схеме винбластин + метотрексат

Результаты консервативного лечения с использованием схемы химиотерапии «винбластин + метотрексат» проанализированы у 16 пациентов с экстраабдоминальными ДФ. Характеристика пациентов этой группы представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика пациентов, получавших химиотерапию по схеме «винбластин + метотрексат»

	<i>n</i>
Возраст пациентов, лет	16–50
Медиана	37
Пол	
Мужчины	4
Женщины	12
Локализация опухоли	
Верхняя конечность	6
Нижняя конечность	6
Туловище	3
Шея	1
Первичная опухоль	6
Рецидив	10

Возраст больных варьировал от 16 до 50 лет, медиана составила 37 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 1 : 3. Количество пациентов, у которых опухоль локализовалась на верхней и нижней конечности, оказалось одинаковым – по 6 человек. У 3 пациентов опухоль располагалась на туловище и у одной пациентки в мягких тканях шеи. Большинству больных (10/16) лечение проводилось по поводу рецидива ДФ.

Непосредственные результаты консервативного лечения с использованием химиотерапии по схеме «винбластин + метотрексат» представлены в Таблице 7. Частота клинического ответа составила 88%. Наиболее часто отмечалась стабилизация заболевания – 56% и частичный ответ – 31% на проводимое лечение. Пациенты прослежены в сроки от 6 до 61 месяца. Медиана времени наблюдения составила 17 мес. За это время возобновление роста опухоли зарегистрировано у 2/16 (13%) пациентов в сроки 3 и 6 месяцев после окончания химиотерапии. Помимо непосредственных результатов были оценены показатель 2- и 3-летней безрецидивной выживаемости, которые оказались одинаковыми и составили 77% (Рисунок 5).

Таблица 7 – Результаты консервативного лечения с использованием химиотерапии по схеме «винбластин + метотрексат»

Полный ответ	–
Частичный ответ	5 (31%)
Стабилизация	9 (56%)
Прогрессирование	2 (12%)
Частота клинической эффективности (полный ответ + частичный ответ + стабилизация)	14 (88%)

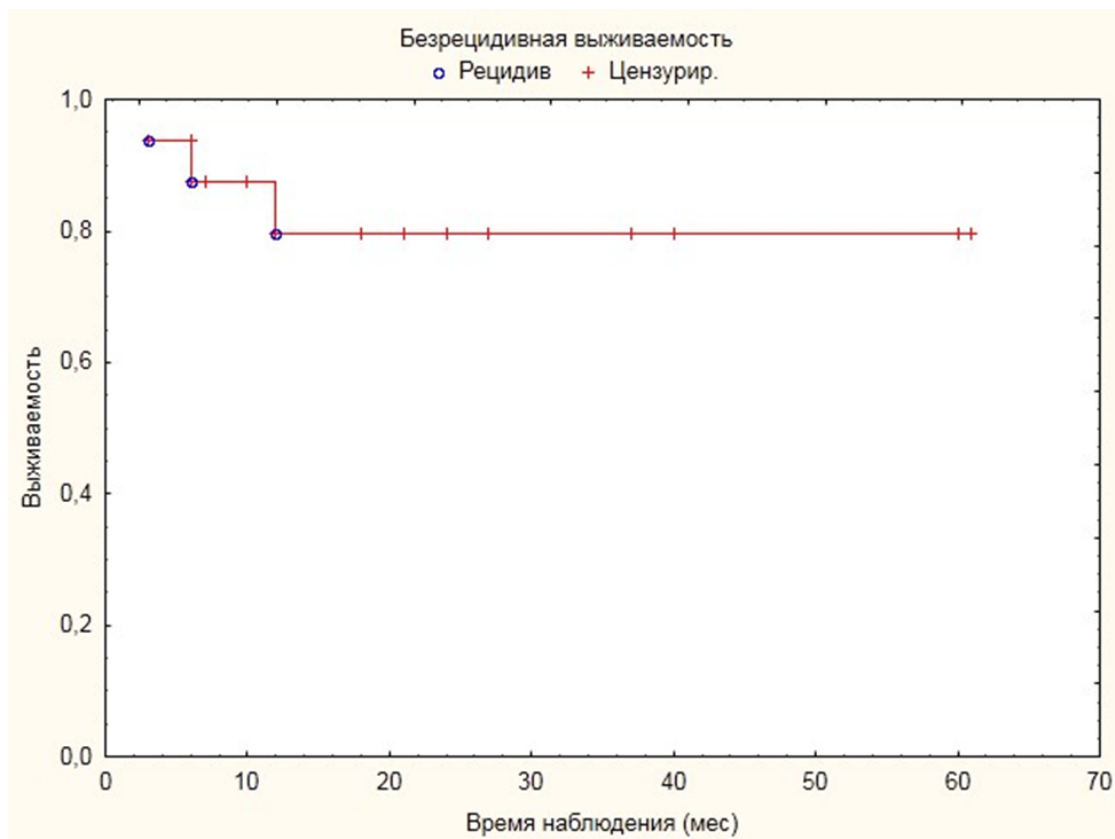


Рисунок 5 – безрецидивная выживаемость при использовании ХТ по схеме винбластин + метотрексат

С целью определения прогностических факторов безрецидивной выживаемости при использовании ХТ по схеме винбластин + метотрексат проведен однофакторный анализ (Таблица 8). Статистически значимых факторов прогноза не выявлено.

Таблица 8 – Однофакторный анализ для определения прогностических факторов безрецидивной выживаемости

Факторы	Общее число больных	Число пациентов с рецидивами	Безрецидивная выживаемость, % (95%-й ДИ)			Уровень значимости <i>p</i>
			1-летняя	2-летняя	3-летняя	
Возраст пациентов, лет						–
< 45	14	3	77(54,1–99,9)	77(54,1–99,9)	77(54,1–99,9)	
≥45	2	0				
Пол						0,87
муж	4	1	75(52,1–97,9)	75(52,1–97,9)	75(52,1–97,9)	
жен	12	2	83(61,8–100)	83(61,8–100)	83(61,8–100)	
Локализация опухоли						0,771
ВК	6	1	80(64,5–95,5)	80(64,5–95,5)	80(64,5–95,5)	0,783*
НК	6	1	80(61,9–98)	80(61,9–98)	80(61,9–98)	0,954**
Туловище	3	1	67(33,3–100)	67(33,3–100)	67(33,3–100)	0,459***
Шея	1	0				
Тул./Шея	4	1	75(52,2–97,7)	75(52,2–97,7)	75(52,2–97,7)	0,71****
Длительность						0,266
< 12	6	2	67(48,9–85)	67(48,9–85)	67(48,9–85)	
≥ 12	10	1	86(60,1–100)	86(60,1–100)	86(60,1–100)	
Ответ						0,868
0/1	10	2	80(55,3–100)	80(55,3–100)	80(55,3–100)	
2	6	1	75(32,7–100)	75(32,7–100)	75(32,7–100)	
Перв.	5	2	60(34,1–85,9)	74(51,9–96,1)	58(31,5–84,5)	0,15
Рецидив	11	1	88(64,6–100)	48(22,7–73,3)	48(22,7–73,3)	
Примечание – * – верхняя конечность против других локализаций; ** – нижняя конечность против других локализаций; *** – туловище против других локализаций; **** – туловище/шея против других локализаций						

Химиотерапия по схеме винорелбин + метотрексат

В группу вошло 16 больных. Характеристика пациентов и опухолевого процесса представлены в Таблице 9.

Возраст больных варьировал от 20 до 48 лет, медиана составила 33 года. Среди пациентов, данной группы, преобладали больные женского пола – 75% (12), на долю мужчин пришлось лишь 25% (4). Соотношение мужчин и женщин 1 : 3.

Чаще всего опухоли локализовались в мягких тканях верхней конечности – 7 пациентов. В мягких тканях нижней конечности располагался у 5 больных, на туловище у 2 и по одному больных с локализацией на шее и в крылонебной ямке.

По поводу рецидива лечение проведено 10 пациентам. В качестве первой линии лечения схема назначена 6 больным.

Таблица 9 – Характеристика больных, получавших химиотерапию по схеме «винорелбин + метотрексат»

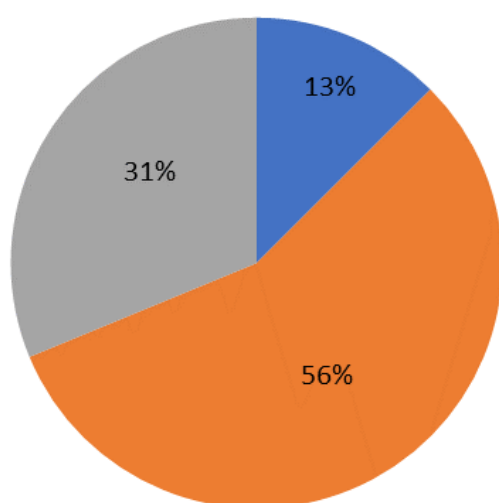
	<i>n</i>
Возраст пациентов, лет	20–48
Медиана	33
Пол	
Мужчины	4
Женщины	12
Локализация опухоли	
Верхняя конечность	7
Нижняя конечность	5
Туловище	3
Шея	1
Крылонебная ямка	1
Первичная опухоль	6
Рецидив	10

На момент завершения исследования полный курс лечения – 12 месяцев проведен 4 пациентам, у 2 из них зафиксирован частичный ответ и у 2 – стабилизация опухолевого процесса (Таблица 10). Учитывая тот факт, что на настоящий момент большинство пациентов находится в процессе лечения сложно однозначно высказываться о длительности ответа на фоне проведения данной терапии. Случаев полной резорбции ДФ на фоне применения винорельбина и метотрексата отмечено не было. Стабилизация размеров ДФ на фоне проведения лечения наблюдалась у 63% больных, частичный ответ установлен у 25% больных. Прогрессирование диагностировано у 12%.

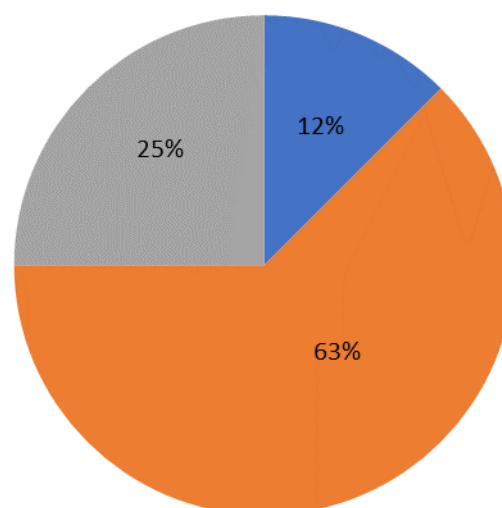
Таблица 10 – Непосредственные результаты консервативного лечения с использованием химиотерапии по схеме «винорелбин + метотрексат»

Полный ответ	–
Частичный ответ	4 (25%)
Стабилизация	10 (63%)
Прогрессирование	2 (12%)
Частота клинической эффективности (полный ответ + частичный ответ + стабилизация)	12 (88%)

При сравнении непосредственных результатов использования винбластина и винорелбина существенных отличий по эффективности не выявлено (Рисунок 6).



а – винбластин + метотрексат



б – винорелбин + метотрексат

Примечание – ■ Прогрессирование ■ Стабилизация ■ Частичный ответ

Рисунок 6 – Сравнение эффективности схем ПХТ

Химиотерапия по схеме доксорубицин + дакарбазин

Данная схема является более токсичной, чем предыдущие и чаще всего используется в качестве второй линии полихимиотерапии при неэффективности ранее описанных схем. Однако в случаях, когда опухоль достигает больших размеров, локализуется вблизи важных анатомических структур и значительно ухудшает качество жизни пациента или же при необходимости быстрого достижения лечебного эффекта возможно использование данной схемы в качестве первой линии. Стоит отметить, что в эту группу больных зачастую входят самые тяжелые пациенты с ДФ.

В настоящем исследовании 7 пациентам проводилось лечение по данной схеме. Характеристика больных и результаты лечения представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Характеристика больных, получавших химиотерапию по схеме «доксорубицин + дакарбазин»

	<i>n</i>
Возраст пациентов, лет	16–46
Медиана	32
Пол	
Мужчины	1
Женщины	6
Локализация опухоли	
Верхняя конечность	4
Нижняя конечность	2
Туловище	1
Первичная опухоль	3
Рецидив	4

Возраст варьировал от 16 до 46 лет, медиана составила 32 года. Только 1 пациент был старше 45 лет. В данной группе пациентов женского пола было 6 и 1 мужчина. У 4 пациентов опухоль локализовалась в мягких тканях верхней конечности, у 2 в нижних конечностях и у 1 пациента в мягких тканях туловища.

Из всех пациентов, получавших химиотерапию по схеме доксорубицин + дакарбазин, после окончания лечения прослежено 4 человека в сроки от 6 до 48 месяцев (медиана 10 мес.), за этот период рецидивов не наблюдалось. Стабилизация опухолевого процесса зафиксирована у 3 пациентов, и частичный ответ достигнут также у 3 больных. Случаев полной резорбции опухоли на фоне проводимого лечения не было отмечено. Прогрессирование на фоне проводимой терапии диагностировано у 1 пациентки после 6 курсов лечения (Таблица 12).

Таблица 12 – Непосредственные результаты консервативного лечения с использованием химиотерапии по схеме «доксорубицин + дакарбазин»

Полный ответ	–
Частичный ответ	3 (43%)
Стабилизация	3 (43%)
Прогрессирование	1 (14%)
Частота клинической эффективности (полный ответ + частичный ответ + стабилизация)	6 (86%)

Гормонотерапия

Помимо различных схем полихимиотерапии в лечении ДФ широко используется гормонотерапия. Проанализированы результаты лечения 14 пациентов с использованием препарата тамоксифен. Характеристика больных представлена в Таблице 13.

Таблица 13 – Характеристика больных, получавших гормонотерапию препаратом тамоксифен

	<i>n</i>
Возраст пациентов, лет	18–78
Медиана	37
Пол	1
Мужчины	13
Женщины	
Локализация опухоли	
Верхняя конечность	6
Нижняя конечность	6
Туловище	2
Первичная опухоль	5
Рецидив	9

Возраст пациентов в данной группе варьировал от 18 до 78 лет, медиана составила 37 лет. Как и во всех остальных группах основную часть пациентов составляли пациентки женского пола – 13 и 1 мужчина. ДФ локализовалась в мягких тканях верхней конечности у 6 пациентов и также у 6 в мягких тканях нижней конечности, у 2 больных опухоль располагалась на туловище. Большинство пациентов ($n = 9$) получали гормонотерапию по поводу рецидива ДФ. У 5 пациентов диагностирована первичная опухоль.

На фоне проведения гормонотерапии стабилизация процесса достигнута у 8 пациентов, двое из которых в настоящий момент находятся в процессе лечения. Полной или частичной резорбции опухоли на фоне проводимой гормонотерапии отмечено не было. Прогрессирование процесса зафиксирована у 6 пациентов. (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты консервативного лечения с использованием гормонотерапии препаратом тамоксифен

Полный ответ	–
Прогрессирование	6 (43%)
Стабилизация	8 (57%)
Частичный ответ	–
Частота клинической эффективности (полный ответ + частичный ответ + стабилизация)	8 (57%)

Таргетная терапия препаратом Иматиниб

В группу вошло 4 пациента, из них 3 женщины и 1 мужчина. Возраст пациентов варьировал от 19 до 37 лет, медиана составила 29 лет. У 2 пациентов ДФ располагалась в мягких тканях нижней конечности, у 1 пациентки в мягких тканях верхней конечности и у 1 пациента на туловище. Всем пациентам лечение проводилось по поводу рецидива ДФ. Сроки терапии варьировали от 3 до 12 месяцев. Пациенты ежедневно принимали по 800 мг иматинаба перорально. Контроль лечения проводился 1 раз в 3 месяца. По данным обследования у 3 пациентов диагностировано прогрессирование заболевания. У 1 пациентки терапия прекращена через 3 месяца в связи с плохой переносимостью. Данной больной схема изменена на гормонотерапию, зафиксирована стабилизация. В 2 случаях прогрессирования пациентам рекомендовано проведение гормонотерапии, на фоне которой достигнута стабилизация процесса. Одной пациентке назначена полихимиотерапия препаратами винорельбин и метотрексат, на фоне

которой также диагностирована стабилизация. В настоящий момент все пациенты находятся под наблюдением без данных за прогрессирование.

ВЫВОДЫ

1. При хирургическом лечении ДФ экстраабдоминальной локализации рецидивы установлены у 35% пациентов при медиане длительности наблюдения 16,5 мес. (от 6 до 107 мес.). Показатели безрецидивной выживаемости составили 79% через 12 мес. и 61% через 24 мес.

2. Применение реконструктивно-пластических операций не оказало влияния на показатели безрецидивной выживаемости, однако позволило существенно улучшить анатомические, косметические и функциональные результаты лечения.

3. Частота выполнения резекций R0 составила 63%, R1 – 32%, R2 – 5%. Безрецидивная выживаемость не отличалась у пациентов с резекцией R0 и последующим наблюдением в сравнении с группой пациентов с резекцией R1/2 и адьювантной лекарственной терапией.

4. При проведении однофакторного анализа не получено данных о влиянии пола, возраста, первичного или рецидивного характера опухоли на показатели безрецидивной выживаемости после хирургического лечения.

5. По результатам однофакторного анализа значимым прогностическим фактором для определения вероятности рецидива после операции являлась локализация опухоли. Частота рецидивов выше при десмоидных фибромах мягких тканей плечевого пояса и верхней конечности ($p = 0,048$). Наиболее благоприятный прогноз имеют опухоли мягких тканей туловища ($p = 0,014$).

6. Проведение химиотерапии с использованием винбластина и метотрексата у пациентов с нерезектабельными ДФ экстраабдоминальной локализации обеспечивает клинический ответ в виде стабилизации и частичной регрессии у 87% больных. Показатели 2- и 3-летней безрецидивной выживаемости составили 77%.

7. Применение гормонотерапии препаратом тамоксифен при нерезектабельных опухолях позволяет достичь клинического ответа в виде стабилизации у 57% пациентов, у остальных 47% больных наблюдается прогрессирование, что требует использования других вариантов лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выбор метода лечения десмоидных фибром экстраабдоминальной локализации требует мультидисциплинарного подхода с участием онкоортопедов, химиотерапевтов, радиологов.

2. На первом этапе рекомендуется рассмотреть возможность динамического наблюдения в течение 3–6 месяцев или применение гормонального лечения с оценкой динамики размеров опухоли по данным МРТ.

3. При оперативном лечении десмоидных фибром экстраабдоминальной локализации показано широкое использование современных возможностей реконструктивно-пластической хирургии.

4. В случаях резекции R1 рекомендуется назначение антиэстрогенной гормонотерапии (тамоксифен, тамоксифен + агонисты гонадотропин-рилизинг гормона), при резекции R2 – адъювантной химиотерапии (винбластин или винорелбин + метотрексат).

5. Для локального контроля роста опухоли в случаях нерезектабельных десмоидных фибром экстраабдоминальной локализации или при неудовлетворительном функциональном прогнозе хирургического лечения рекомендуется проведение химиотерапии по схеме: винбластин 6 мг/м^2 в/в или винорелбин $60\text{--}80 \text{ мг/м}^2$ per os + метотрексат 20 мг/м^2 в/в 1 раз в 7 дней.

6. При проведении химиотерапии с использованием винбластина или винорелбина в сочетании с метотрексатом рекомендуется оценка динамики размеров опухоли через 3 мес. от начала лечения с использованием МРТ, в случае частичного ответа или стабилизации продолжение химиотерапии непрерывно до 12 мес.

7. В качестве альтернативного режима химиотерапии при необходимости сокращения длительности лечения или при прогрессировании на фоне или после применения винбластина/винорелбина в сочетании с метотрексатом рекомендуется использование схемы: доксорубицин 30 мг/м^2 1, 2 день + дакарбазин 250 мг/м^2 1, 2, 3, 4 день с интервалом 21 день (6 курсов).

8. Обследование пациентов после окончания противоопухолевого лечения рекомендуется проводить каждые 3 мес. в течение первого года, далее каждые 6 мес. в течение 2 лет, далее 1 раз в год. Основным методом для выявления прогрессирования при десмоидных фибромах мягких тканей экстраабдоминальной локализации является МРТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ядрина А. В. Результаты хирургического лечения пациентов с десмоидными фибромами абдоминальной локализации / Кострыгин А. К., Рябов А. Б., Хомяков В. М., Новикова О. В., Черемисов В. В., Аксенов С. А., Ядрина А. В., Стецюк А. Н. - Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 4–15.

2. Ядрина, А. В. Прогностические факторы рецидивов при хирургическом лечении десмоидных фибром туловища и конечностей / А. В. Ядрина, В. Ю. Карпенко, О. В. Новикова, Н. М. Бычкова, В. А. Державин, А. В. Бухаров // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 21–32.

3. Ядрина А. В. Опыт применения доксорубицина и дакарбазина в лечении нерезектабельных десмоидных фибром экстраабдоминальной локализации/ Ядрина А.В., Болотина Л. В., Новикова О. В., Карпенко В. Ю., Бычкова Н. М., Кострыгин А. К., Сыченкова И. Ю. // Онкология. Журнал имени П.А. Герцена. – 2019. – № 3. – С. 180–186.

4. Ядрина А.В. Реконструктивно-пластические операции (РПО) при десмоидных фибромах туловища и конечностей/ Карпенко В. Ю., Новикова О. В., Ядрина А. В., Мысловцев И. В., Шаталов А. М., Бухаров А. В., Державин В. А., Яковлева Е. С. // Сборник тезисов IX съезда онкологов и радиологов (Минск, 15–17 июня 2016 года). – С. 760.

5. Ядрина А.В. Реконструктивно-пластические операции при десмоидных фибромах туловища и конечностей/ Карпенко В. Ю., Новикова О. В., Ядрина А. В., Бухаров А. В., Державин В. А. // Сборник тезисов XI съезда онкологов России (Уфа, 14–16 июня 2017 года). – С. 85.

6. Ядрина А. В. Результаты хирургического лечения агрессивного фиброматоза туловища и конечностей // Сборник тезисов X съезда онкологов и радиологов (Сочи, 23–25 апреля 2018 года). – С. 359.

7. Ядрина А.В. Реконструктивно-пластические операции при десмоидных фибромах туловища и конечностей /Ядрина А. В., Карпенко В. Ю., Новикова О. В., Бухаров А. В., Державин В. А. // Материалы XXII Российского онкологического конгресса (Москва, 13–15 ноября 2018 года). – С. 259.

8. Ядрина А. В. Комбинированное лечение экстраабдоминальных десмоидных фибром // Сборник тезисов Всероссийской научно-образовательной конференции, посвященной памяти профессора А.Н. Горячева (Омск, 26–27 апреля 2019 года). – С. 25.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДФ – десмоидные фибромы

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ПХТ – полихимиотерапия

РПО – реконструктивно-пластические операции

ДИ – доверительный интервал

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование