

*В.Ф. Коноваленко
Б.А. Толстомятов
В.В. Проценко
О.Г. Югринов
К.А. Галахин
Т.А. Тарасова
В.С. Черный*

*Институт онкологии
АМН Украины, Киев, Украина*

Ключевые слова: *остеогенная саркома, злокачественная гигантоклеточная опухоль кости, неoadъювантная внутриартериальная полихимиотерапия, лучевая терапия, комплексное лечение.*

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМОЙ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛЮ КОСТИ

Резюме. *В отделении опухолей опорно-двигательного аппарата Института онкологии АМН Украины находились на лечении 318 больных с остеогенной саркомой и 12 больных со злокачественной гигантоклеточной опухолью кости. Благодаря применению неoadъювантной внутриартериальной полихимиотерапии удалось достичь более выраженного лечебного патоморфоза опухолей, что является перспективным для прогноза дальнейших результатов лечения.*

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным литературы результаты используемых комбинированных и комплексных методов лечения пациентов со злокачественными новообразованиями костей до настоящего времени неудовлетворительны. Местное рецидивирование и генерализация опухолевого процесса отмечаются у 45–72% больных с остеогенной саркомой (ОС) в течение 1–2-го года от начала заболевания и проведения лечения. Трехлетняя выживаемость пациентов после проведения радикального лечения составляет 34–60% [7, 9]. Также сообщается, что примерно у 40% гигантоклеточных опухолей кости начинает проявляться злокачественность уже при первом рецидиве, и каждый последующий рецидив повышает риск злокачественной трансформации в ОС, фибросаркому или злокачественную фиброзную гистиоцитому [10, 11, 13].

Перспективным в улучшении результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями костей представляется усовершенствование существующих, а также дополнительное использование в комплексе с хирургическими модифицированных методов влияния на опухолевый процесс и организм больного. В частности, значительное место в исследованиях последних лет уделяется усовершенствованию методик полихимиотерапии [5, 8].

Анализ имеющихся данных литературы и собственных наблюдений свидетельствует, что хирургический и комбинированный методы лечения ОС и злокачественной гигантоклеточной опухоли кости (ЗГКОК) с использованием адьювантной полихимиотерапии не обеспечивают желаемых результатов [1, 6, 12]. Поэтому нами был разработан метод комплексного лечения пациентов с ОС и ЗГКОК с использованием внутриартериальной полихимио-

терапии (ВАПХТ) в предоперационный период или перед проведением лучевой терапии (ЛТ).

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По двум разработанным протоколам проведено лечение у 318 пациентов с ОС в возрасте 14–28 лет и у 12 — с ЗГКОК. По первому протоколу осуществляли лечение 212 больных, по второму — 118.

Протокол № 1 предусматривал ангиографию опухоли по методике Сельдингера с использованием водорастворимого контрастного вещества — ультрависта. Катетер устанавливали в афферентную артерию селективно или суперселективно и проводили цикл ВАПХТ: доксорубин (в дозе 30 мг/м² площади тела в 1-, 3-, 5-й дни недели) + метотрексат (в дозе 80 мг/м² во 2- и 4-й дни недели) — при ОС или цисплатин (в дозе 70 мг/м² в 1- и 3-й дни недели) + доксорубин (в дозе 40 мг/м² во 2- и 4-й дни недели) при ЗГКОК. Такие циклы ВАПХТ (всего 4, но не менее 2) проводили каждые 28 дней в зависимости от переносимости больным назначенного лечения, клинического течения заболевания и лечебного эффекта. В дальнейшем больным выполняли хирургическое вмешательство в объеме резекции сегмента кости с замещением дефекта костным ауто- или аллотрансплантатом, керамическим имплантатом, эндопротезом либо проводили ЛТ с суммарной очаговой дозой (СОД) 55–60 Гр.

Протокол № 2 включал проведение ВАПХТ пациентам с ОС: доксорубин (в дозе 30 мг/м² в 1-, 3-, 5-й дни недели) + цисплатин (в дозе 80 мг/м² во 2- и 4-й дни недели). Такие циклы лечения (всего 4) повторялись каждые 28 дней. В дальнейшем назначали ЛТ в области локализации опухоли с СОД 30–35 Гр. Затем выполняли хирургическое вмешательство согласно протоколу № 1.

Ангиографическое исследование опухоли проводили перед каждым циклом лечения, при пятикратном контроле состояния катетера в артерии в процессе и по окончании лечения. Оценивали непосредственные и ближайшие результаты проведения внутриартериальных манипуляций при первичной ангиографии и в динамике контроля эффективности лечения. Оценку эффективности неoadьювантной ВАПХТ осуществляли с помощью морфометрического метода. Исследовали операционный материал 78 пациентов с ОС и 10 — ЗГКОК, микроскопическая верификация диагноза которых проводилась (до лечения) по биопсийному материалу. В дальнейшем опухоль подвергалась более детальному изучению: с целью окончательной верификации гистологического варианта структуры опухоли, степени ее дифференцировки и изучения эффективности проведенной противоопухолевой терапии изготавливали срезы из различных участков новообразования для адекватного определения лечебного патоморфоза опухоли.

Из 78 пациентов с ОС остеопластический вариант диагностирован у 16, остеолитический — у 33, смешанный — у 29. Для контроля использовали архивный материал Института онкологии АМН Украины. Весь обследованный массив наблюдений был разделен на 3 группы: 1-ю группу (контроль) составили 23 пациента с ОС и 2 — со ЗГКОК, которым было проведено только хирургическое вмешательство; 2-ю группу составили 32 пациента с ОС и 4 — со ЗГКОК, которые на предоперационном этапе получали ЛТ; 3-ю группу составили 23 пациента с ОС и 4 — со ЗГКОК, которым проводили селективную ВАПХТ.

Лечебный патоморфоз оценивали с помощью метода гистостереометрии с использованием окулярной сетки Автандилова с 25 тест-точками. С помощью математических расчетов [2, 3, 4] в исследуемой опухоли устанавливали объемную долю содержания жизнеспособного опухолевого компонента, а также участков спонтанного и индуцированного некроза. Значимость различий полученных результатов определяли с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что у больных онкологического профиля опухолевой патологией вызывается эндогенная интоксикация, которая развивается на фоне ослабления защитных реакций больного. Кроме того, при длительной регионарной внутриартериальной инфузии противоопухолевых препаратов необходимы повторные рентгеноконтрастные исследования с целью контроля за положением катетера в сосуде и эффективностью проводимой терапии, что также чревато развитием различных осложнений, связанных как с действием цитостатика, так и манипуляциями, проводимыми для контрастирования сосудов.

Непосредственные результаты применения ВАПХТ достаточно удовлетворительны. После проведения ангиографии и в дальнейшем ни у одного из 212 пациентов, которые проходили лечение согласно протоколу № 1, выраженных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы не выявляли. При проведении лечебных манипуляций у $11,8 \pm 2,7\%$ пациентов усиливался болевой синдром, который легко купировался применением спазмолитиков и анальгетиков. Гиперемия кожи в области опухоли отмечали у $12,5 \pm 2,5$, поверхностный некроз — у $6,9 \pm 2,1\%$ пациентов, в дальнейшем после назначения местных противовоспалительных и рассасывающих препаратов эти осложнения устранялись в сроки от 2 дней до 2 мес. Угнетение гемопоэза не выявлено. 1 (0,47%) больной умер в результате развития токсического гепатита через 5 дней после окончания цикла ВАПХТ, что обусловлено, по-видимому, токсическим воздействием цитостатиков.

После проведения ВАПХТ у большинства больных значительно уменьшалась выраженность болевого синдрома и отмечались положительные изменения: уменьшался мягкотканый компонент опухоли, улучшалась функция прилежащего сустава. При проведении ангиографии отмечали значительное обеднение сосудистой сети опухоли с образованием «депо», что свидетельствует о нарушении кровообращения в зоне локализации опухоли.

Нагноение гематомы с узурацией бедренной артерии отмечено у 3 (1,41%) больных, гангрену конечности вследствие тромбоза сосудов — у 2 (0,94%) пациентов. Следовательно, тяжелые осложнения при проведении ВАПХТ, при которых требуется срочное хирургическое вмешательство по жизненным показаниям (экзартикуляция конечности), выявлены лишь у 5 (2,35%) больных, что свидетельствует об относительной безопасности ВАПХТ и возможности широкого применения этой методики.

Для качественно-количественной оценки изменений опухолей у больных после проведения ЛТ или селективной терапии на предоперационном этапе, или без ВАПХТ были изучены результаты морфологического анализа ОС и ЗГКОК.

Во всех ОС и ЗГКОК у больных контрольной группы присутствовали участки спонтанного некроза, которые при остеопластическом варианте ОС составили в среднем 7,4% от объема всей опухоли (располагаясь преимущественно по периферии), при остеолитическом варианте ОС — около 10,4%.

При проведении дальнейших исследований, связанных с морфологическим изучением опухолей в условиях антибластомного лечения, мы продолжали следовать принципу отдельного микроскопического анализа ОС с учетом трех вышеуказанных морфологических разновидностей ее строения и наличия в них необратимых спонтанных изменений.

На основании микроскопического анализа ОС и ЗГКОК у больных, которым проводили ЛТ (2-я группа) или селективную ВАПХТ (3-я группа),

было сделано заключение, что, несмотря на определенные качественные различия реакции опухолевой ткани на тот или иной вид противоопухолевого лечения, общими и принципиальными для них являются индуцированные необратимые некротические сдвиги в объеме, достоверно превышающем таковой спонтанного некроза. При этом установлено, что независимо от проводимого вида лечения участки индуцированного некроза возникают в ОС и ЗГКОК разных вариантов гистологической структуры и степени дифференцировки. Имеющиеся некоторые качественные различия состоят в том, что после облучения необратимые сдвиги в опухолях имеют преимущественно коагуляционный характер (так называемые сухие некрозы) при постоянном обнаружении «посттерапевтических гигантов», в то время как после селективной ВАПХТ в опухоли возникают участки некроза смешанного типа — сочетания зон коагуляционного и колликвационного некроза. Последние, так называемые влажные некрозы, являющиеся результатом геморрагического инфацирования опухолевой ткани, которое развивается вследствие резкого повышения сосудистой проницаемости и разрыва стенок сосудов различного калибра. В формировании некротического поражения опухолевой ткани играет роль не только фактор имбиции кровью ее клеточно-волоконистого компонента, но и цитотоксические эффекты непосредственного воздействия противоопухолевых химиопрепаратов. В отличие от постлучевых изменений, при ВАПХТ гигантские клетки практически не регистрировали.

Распространенность деструктивных сдвигов, индуцированных ЛТ и ВАПХТ, имеет ряд особенностей. Так, после ВАПХТ в ОС всех морфологических типов строения и ЗГКОК некрозы, как правило, определяются всегда в трех зонах опухоли — периферической, промежуточной, центральной, причем с тенденцией к слиянию, в то время как участки некроза после ЛТ имеют четкую границу с прилегающей сохранный опухолевой тканью. Кроме того, после ЛТ во всех зонах некроз, как правило, не определяется, хотя имеются единичные исключения.

Для объективизации наблюдаемых в ОС и ЗГКОК патологических изменений осуществляли количественную гистостереометрическую оценку морфологического субстрата опухолевой ткани, суть которой состояла в проведении морфометрических расчетов объемных долей содержания жизнеспособного опухолевого компонента и участков некроза (спонтанные + индуцированные) по отношению ко всему объему оперatively удаленного новообразования. У больных контрольной группы объемная доля жизнеспособной опухолевой ткани, варьирующая в зависимости от гистологического варианта ОС в пределах 55,3–60,4%, была принята нами как исходная величина по отношению ко всему объему новообразования, в состав которого входит также и неопухолевый компонент: спонтанные

и индуцированные терапией зоны некроза, сосуды, зоны реактивного косте- и хондрообразования. Эта доля жизнеспособного опухолевого компонента достоверно уменьшается у больных после облучения с СОД 30–35 Гр (2-я группа), варьируя в пределах 19,5–28,1%, что свидетельствует об уменьшении ее содержания по отношению к исходной величине в 1–1,5 раза ($p < 0,05$). Однако наиболее показательным является снижение содержания жизнеспособной опухолевой ткани в новообразованиях больных 3-й группы, где оставшийся после ВАПХТ жизнеспособный компонент составляет в среднем 17,4 ± 2,9% ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Исследование влияния предоперационных терапевтических воздействий в комплексном лечении ОС и ЗГКОК свидетельствует об относительной безопасности (осложнения составили 2,35%) и более высокой эффективности проведения ВАПХТ по сравнению с ЛТ.

2. Результаты комплексного морфологического анализа объективно свидетельствуют о развитии в ОС и ЗГКОК необратимых изменений, индуцированных ЛТ и ВАПХТ, которые обуславливают достоверное уменьшение объема содержания опухолевой ткани по отношению ко всему объему оперatively удаленного новообразования.

3. В сравнительном аспекте изучения лечебного патоморфоза установлено, что метод ВАПХТ при лечении остеопластического и смешанного вариантов гистологической структуры ОС, а также ЗГКОК позволяет достичь лучшего эффекта, чем при ЛТ, а при остеолитическом варианте ОС эффективность ВАПХТ и ЛТ практически равнозначны.

4. При лечении остеолитического варианта ОС все же следует отдать предпочтение ВАПХТ, что связано с устранением возможности развития общих и местных постлучевых осложнений, множественным тромбированием сосудистого русла опухоли, являющимся существенным фактором профилактики диссеминации опухолевых клеток во время проведения операции и снижения риска частоты метастазирования в послеоперационный, а также отдаленный период.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов ГГ. Медицинская морфометрия. М., 1990: 383 с.
2. Галахин КА, Зотиков ЛА, Ковальчук ЗН и др. Оценка патоморфоза опухолей как критерий эффективности лечения злокачественных новообразований // Эффективность современных методов диагностики и лечения злокачественных опухолей: матер респ конф онкологов. Хмельницкий, 1991: 12–6.
3. Галахин КА, Скорода ЛВ, Троицкая ИН и др. Критерии эффективности лечебного патоморфоза злокачественных опухолей. VI конгресс патологов України. Вінниця, 1998: 127–30.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

4. **Лавникова ГА, Гош ТЕ, Талалаева АВ.** Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли. Мед радиология 1977; (3): 6–9.

5. **Пивенштейн ЯВ.** Результаты медикаментозного лечения больных костными и мягкотканевыми саркомами за период 1991–1994 гг. Вопросы онкологической помощи на этапе реформирования здравоохранения. Урал гос мед акад. Екатеринбург, 1996: 161–4.

6. **Салыхов АГ, Бейбутов ШМ, Вердиев ВГ и др.** Комплексное лечение остеогенной саркомы. Азербайджан мед журн 1990; (8): 8–12.

7. **Трапезников НН, Еремина ЛА, Амирасланов АТ и др.** Опухоли костей. М., 1986: 302 с.

8. **Трапезников НН, Синюков ПА, Алиев МД и др.** Роль адьювантной и неoadьювантной химиотерапии в лечении больных остеогенной саркомой. Научн-практ конф. Тез докл. Элиста, 1996: 128–9.

9. **Vacci G, Picci N, Ruggieri P, et al.** Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. Cancer 1990; 65 (11): 2539–53.

10. **Huvos AG.** Giant-cell tumor of bone. In bone tumors. Diagnosis, treatment and prognosis (2ed). WB Saunders Company 1991: 429–67.

11. **Nascimento AG, Huvos AG, Macrove RC.** Primary malignant giant cell tumor of bone. A study of eight cases and review of the literature. Cancer 1979; 44: 1393–402.

12. **Pathak AB, Advani SH, Iyer RS, et al.** Adjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma of the extremity with sequential adriamycin. J Surg Oncol 1993; 52 (3): 181–4.

13. **Rosen G, Carraros B, Huvos AG, et al.** Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative

based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. Cancer 1982; 49: 1221–30.

IMMEDIATE RESULTS OF NEOADJUVANT THERAPY OF PATIENTS WITH OSTEOSARCOMA AND MYELOGENIC BONE SARCOMA

V.F. Konovalenko, B.A. Tolstopiatov, V.V. Protsenko, O.G. Yuginov, K.A. Galakhin, T.A. Tarasova, V.S. Cherny

Summary. *In the Department for Locomotor System Tumors of the Institute of Oncology, Academy of Medical Sciences of Ukraine, 318 patients with osteosarcoma and 12 patients with myelogenic bone sarcoma were treated. Neoadjuvant intra-arterial polychemotherapy applied during the pre-surgery phase improved the therapeutic pathomorphism of tumor, which is promising for the prognosis of the further treatment.*

Key Words: osteosarcoma, malignant myelogenic bone sarcoma, neoadjuvant intra-arterial polychemotherapy, radiotherapy, combined treatment.

Адрес для переписки:

Коноваленко В.Ф.

03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Институт онкологии АМН Украины, отделение опухолей опорно-двигательного аппарата