

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2001

УДК 616-006.33.04-037

*Н. Н. Трапезников, М. Д. Алиев, Т. К. Харатишвили,
В. А. Соколовский, В. В. Тепляков, Г. Н. Мачак, Э. Р. Мусаяев,
В. А. Соболевский, Н. Ф. Мистакопуло*

ДОСТИЖЕНИЯ И ПУТИ ПРОГРЕССА В ЛЕЧЕНИИ ХОНДРОСАРКОМЫ КОСТИ НА РУБЕЖЕ СТОЛЕТИЙ (30-летний опыт исследований)

НИИ клинической онкологии

Хондросаркома является второй по частоте встречаемости среди злокачественных опухолей костей и составляет около 17—22% всех первичных костных сарком. Частота возникновения опухоли варьирует в различных возрастных группах от 0,2 до 0,9 на 100 000 населения с преобладанием пациентов старше 30 лет [3—5].

Хондросаркома по клиническому течению, рентгеноморфологическим проявлениям и исходу заболевания весьма неоднородна. Она характеризуется чрезвычайно разнообразным течением — от медленного, относительно благоприятного до очень быстрого, агрессивного, с развитием гематогенных метастазов [5, 8, 15].

В вопросах комбинированного лечения хондросаркомы костей до настоящего времени нет твердо установленного принципа. Мнения авторов разноречивы. Однако все без исключения исследователи считают методом выбора в лечении радикальное оперативное вмешательство [1, 6, 7, 10, 17].

Выполнялись как сохраняющие, так и калечащие операции, при этом в последнее время все чаще применяются сохраняющие операции, что в первую очередь связано с активным внедрением эндопротезирования суставов и костей конечностей [2, 6, 8, 9, 14].

Другие авторы, наблюдая частые неоперабельные рецидивы опухоли после сохраняющих операций, приходят к выводу о нецелесообразности подобных вмешательств и высказываются в пользу большего радикализма, т. е. за ампутацию, экзартикуляцию, межподвздошно-брюшное вычленение и межлопаточно-грудную ампутацию [16].

Хондросаркома является радиорезистентной опухолью. В литературе существует довольно единодушное мнение в отношении роли лучевой терапии при данном виде новообразований, она рекомендуется лишь в случаях неоперабельных опухолей с паллиативной целью либо при отказе больного от хирургического лечения [6, 8, 11].

В последнее время в литературе все чаще появляются сообщения о применении комбинированного метода лечения — хирургического вмешательства в комбинации с химиотерапией

CLINICAL INVESTIGATIONS

*N.N.Trapeznikov, M.D.Aliyev, T.K.Kharatishvili,
V.A.Sokolovsky, V.V.Teplyakov, G.N.Machak, E.R.Musayev,
V.A.Sobolevsky, N.F.Mistakopulo*

ACHIEVEMENTS AND TRENDS OF ADVANCE IN THE TREATMENT OF BONE CHONDROSARCOMA AT THE BORDER OF CENTURIES (the 30-year experience of study)

Institute of Clinical Oncology

Chondrosarcoma is the second commonest bone malignancy that accounts for 17% to 22% of all primary bone sarcomas. The tumor incidence varies in different age groups from 0.2 to 0.9 per 100,000 population with preponderance of patients above 30 years of age [3-5].

Chondrosarcoma is a group of lesions varying in clinical course, radiographic signs and disease outcome. Its course may vary from slow, rather favorable, to rapid, aggressive with development of hematogenous metastases [5,8,15].

There is no common opinion about efficacy of combination modality treatment for bone chondrosarcoma so far. However, all investigators consider radical surgery the method of choice [1,6,7,10,17].

Both preservation and mutilating surgery is performed for bone chondrosarcoma, with preservation procedures preponderating over the last years which was due to active implementation of limb joint and bone endoprosthesis [2,6,8,9,14].

Basing on a large frequency of inoperable recurrence some other investigators are in favor of more radical procedures such as amputation, exarticulation, interilioabdominal dismemberment and interscapulothoracic amputation [16].

Chondrosarcoma is a radioresistant tumor. The investigators are next to unanimous about the role of radiotherapy for bone chondrosarcoma: it is recommended only as palliation for inoperable tumors or if the patient refuses surgery [6,8,11].

There are increasing reports in the literature about a combination modality treatment, i.e. surgery in combination with chemotherapy, in high-grade primary bone chondrosarcoma such as chondrosarcoma with grade III anaplasia, mesenchymal and dedifferentiated chondrosarcomas [18]. This paper describes a study aimed to improve treatment results in bone chondrosarcoma.

The study was performed in 296 cases managed at the N.N.Blokhin Memorial CRC during 1970 to 1999.

Surgery alone was carried out in 274 cases including 61.3% of limb salvage and 38.7% of mutilating operations.

при лечении больных с первичной хондросаркомой кости высокой степени злокачественности — хондросаркомой III степени анаплазии, мезенхимальной и дедифференцированной хондросаркомой [18]. Целью настоящего исследования является улучшение результатов лечения больных хондросаркомой кости.

В данной работе использован материал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1970 по 1999 г. — 296 наблюдений.

Хирургическое лечение как самостоятельный метод применялся в 274 случаях, при этом удельный вес сохраненных операций составил 61,3%, а калечащих — 38,7%.

Из сохраненных операций краевая резекция производилась в 37,1% случаев, в основном при вторичной хондросаркоме кости на фоне костно-хрящевых экзостозов, сегментарная резекция длинных трубчатых костей с замещением дефекта эндопротезом или аллотрансплантатом — в 14,3%, реже межлопаточно-грудная резекция — в 6,9% наблюдений.

Из калечащих операций чаще применялась ампутация — 17,5% случаев, экзартикуляция производилась в 6,9% и межподвздошно-брюшное вычленение — в 6,6% наблюдений соответственно.

Если сохраненные операции в основном применялись при хондросаркоме I стадии (по классификации W. Enneking [12]) — 67,6% случаев, то калечащие в основном при хондросаркоме II стадии — 60%, что было связано с наличием больших размеров опухолевого образования и его местным распространением.

При анализе степени радикальности хирургического вмешательства в зависимости от хирургического края резекции по W. Enneking [12, 13] выявлено, что чаще отмечались чрезупохулевая резекция и удаление опухоли в пределах анатомического образования — 29,2 и 27,4% соответственно. Реже опухоль удалена в пределах здоровых тканей — 25,9% и по краю опухоли — 17,5% случаев.

При калечащих операциях опухоль радикально удалена в 89,4% случаев, а нерадикально — в 10,6%. При сохраненных операциях эти же показатели составили 59,4 и 40,6% случаев соответственно ($p < 0,05$).

Чаще всего операция была нерадикальной при поражении седалищной и лонной кости, ключицы — 80, 56,3 и 75% соответственно, что связано с анатомо-топографическими особенностями и техническими трудностями при оперативных вмешательствах. Полученные данные не противоречат результатам как отечественных, так и зарубежных исследователей.

В половине случаев наблюдения в группе больных, получавших хирургическое лечение как самостоятельный метод, опухоль была II степени анаплазии. Реже встречалась хондросаркома I и III степени анаплазии — 28,1 и 15,3% случаев соответственно.

В 25,2% случаев отмечена Ia стадия заболевания, по классификации W. Enneking [12], в 54,7% случаев — Ib стадия. IIa и IIb стадии хондросаркомы встречались реже — 1,8 и 18,2% случаев соответственно.

Из 274 больных хондросаркомой кости рецидив диагностирован в 33,9% случаев в среднем через $21,4 \pm 2,8$ мес.

Изучение частоты появления рецидивов в зависимости от пола и возраста больных показало, что частота рецидивирования выше у мужчин (38,9%), чем у женщин (27,1%). Наименьшая вероятность появления рецидивов отмечена в возрасте до 20 лет, наибольшая — в возрастной группе 51—60 лет (47%).

При локализации опухоли в костях таза рецидивы хондросаркомы наблюдались в 48,7% случаев, при поражении костей грудной стенки — в 50%, тогда как при локализации хондросаркомы

Among the limb salvage procedures margin resection was made in 37.1% of cases mainly in secondary bone chondrosarcoma against the background of cartilaginous exostosis, segmental resection of long bones and replacement of the defect with endoprosthesis or allograft in 14.3%, interscapulothoracic resection in 6.9%.

The mutilating surgery consisted of amputation (17.5%), exarticulation (6.9%) and interilioabdominal dismemberment (6.6%).

Limb salvage surgery was mainly undertaken in stage I chondrosarcoma (by W. Enneking's classification [12]) in 67.6%, and mutilating operations were mostly made in stage II chondrosarcoma (60%) because of big tumor masses and large local advance of disease.

Analysis of radicalism of the surgical interventions with respect to resection margin according to W. Enneking [12, 13] demonstrated that transneoplastic resection and tumor removal in the anatomic site limits were most frequent 29.2% and 27.4%, respectively. Less frequently the tumor was removed within normal tissue limits (25.9%) or along the tumor margin (17.5%).

Mutilating surgery resulted in radical tumor removal in 89.4% and non-radical tumor removal in 10.6% of cases. The respective figures for limb salvage surgery were 59.4% and 40.6% ($p < 0.05$).

The surgery was mainly non-radical in cases with affection of ischial, pubic bones and clavicle (80%, 56.3% and 75%, respectively) due to anatomotopographic and technical difficulties of surgery. Our data are in agreement with reports by foreign and Russian investigators.

Half the cases receiving surgery alone had tumors with grade II anaplasia. Chondrosarcoma of grades I and III were encountered rarer (28.1% and 15.3%, respectively).

Stage Ia disease (by W. Enneking's classification [12]) was found in 25.2%, stage Ib in 54.7%. Stages IIa and IIb were detected rarer: 1.8% and 18.2%, respectively.

Recurrence of bone chondrosarcoma was diagnosed in 33.9% of 274 patients, mean time to recurrence onset being 21.4 ± 2.8 months.

Study of the recurrence rate with respect to patients' gender and age demonstrated more frequent recurrence in males (38.9%) than in females (27.1%). The risk of recurrence was the lowest at the age under 20 years and the highest in patients aged 51–60 years (47%).

Recurrence rate with respect to chondrosarcoma site was 48.7% for pelvic bones, 50% for chest wall bones, 23.8% for long bones, the difference being statistically significant ($p < 0.05$).

Recurrence rate for chondrosarcoma of flat bones was 47% vs 25.1% for long bones, the difference was statistically significant ($p < 0.05$).

After preservation surgery recurrence was detected in 47%, mean time to recurrence onset 21.4 ± 2.8 months, mainly after tumor excochleation (75%), the second and the third commonest surgical procedures followed by recurrence were marginal resection and segmental resection of long bones with endoprosthesis or allografting (59.7% and 57.1%, respectively). Recurrence was seen less frequently after segmental resection of small long bones (36.4%).

After mutilating surgery the recurrence rate was 12.5%, mean time to recurrence onset being 9.15 ± 3.05 months; the recurrence was detected most frequently after interscapulothoracic amputation 31.6%, less frequently after limb amputation 2%.

Analysis of chondrosarcoma recurrence rate with respect to surgical margin of resection (by W. Enneking's classification [12]) discovered the highest rate after transneoplastic (85%) and marginal (39.6%) resection, and lower rates after wide (7%) and radical resection (tumor removal within anatomic site limits) (1.3%).

в длинных трубчатых костях — в 23,8% случаев. Разница статистически достоверна ($p < 0,05$). Если при поражении плоских костей частота рецидивирования составила 47%, то при поражении трубчатых костей — 25,1%. Разница статистически достоверна ($p < 0,05$).

После сохранных операций рецидивы отмечены в 47% случаев в среднем через $21,4 \pm 2,8$ мес, чаще после экскохлеации опухоли — 75% случаев, затем после краевой резекции и сегментарной резекции длинных трубчатых костей с эндопротезированием или замещением дефекта аллотрансплантатом — 59,7 и 57,1% случаев соответственно. Реже рецидивы диагностированы после сегментарной резекции мелких трубчатых костей — 36,4% случаев.

После калечащих операций частота рецидивирования составила 12,5% в среднем через $9,15 \pm 3,05$ мес, чаще после межлопаточно-грудной ампутации — 31,6%, реже после ампутации конечности — в 2% случаев.

Анализ частоты появления рецидивов хондросаркомы в зависимости от хирургического края резекции (по классификации W. Enneking [12]) выявил, что чаще опухоль рецидивирует после чрезопухоловой (85%) и краевой резекции (39,6%), реже — после широкой (7%) и радикальной резекции опухоли (удаление опухоли в пределах анатомического образования) (1,3%).

Как видно, на вероятность появления рецидивов локализация опухоли, вид, объем оперативного вмешательства и степень радикальности хирургического лечения в соответствии с классификацией W. Enneking [12, 13] оказывают существенное влияние, а информативность данных признаков достаточно высока и имеет прогностическое значение ($p < 0,05$).

Анализ признаков, полученных в ходе морфологического исследования, показал, что на частоту появления рецидивов гистологические формы и степень анаплазии хондросаркомы, стадия заболевания и объем опухолевого процесса не оказывают существенного влияния.

Метастазы после хирургического лечения диагностированы в 34,3% случаев в среднем через $23,9 \pm 2,75$ мес.

Анализ частоты метастазирования хондросаркомы в зависимости от возрастных групп выявил, что чаще метастазируют больные в возрастной группе до 20 лет (51,4%). В других возрастных группах частота метастазирования варьирует от 30 до 33%. Разница статистически достоверна ($p < 0,05$).

Изучение вероятности метастазирования в зависимости от локализации опухоли, объема и вида оперативного вмешательства и степени радикальности хирургического вмешательства по классификации W. Enneking выявило отсутствие влияния данных признаков с учетом стадии опухолевого заболевания на частоту метастазирования при хондросаркоме кости в группе больных, получавших только хирургическое лечение.

Проведенный анализ частоты появления метастазов в зависимости от гистологической формы и степени анаплазии хондросаркомы выявил, что чаще метастазируют опухоль III степени анаплазии (85,7%), дедифференцированная (83,3%) и мезенхимальная хондросаркома (85,7%).

Реже опухоль метастазирует при хондросаркоме I степени анаплазии (2,6%). Промежуточное положение занимает хондросаркома II степени анаплазии, где частота метастазирования составила 32,1% случаев наблюдения. Разница статистически достоверна ($p < 0,05$).

As seen, the risk of recurrence depends upon tumor site, and type, volume and radicalism of surgical intervention according to W. Enneking's classification [12,13], these characteristics being highly informative and of much prognostic value ($p < 0.05$).

Analysis of tumor morphology demonstrated that chondrosarcoma histology and anaplasia, disease stage and extent have no considerable effect on the recurrence rate.

Metastases after surgical treatment were discovered in 34.3% of cases, mean time to metastasis onset being 23.9 ± 2.75 months.

Analysis of metastasis rate with respect to patients' age demonstrated that metastases of chondrosarcoma were found most frequently in cases under 20 years of age (51.4%). Metastasis rate in other age categories varied from 30% to 33%. The difference was statistically significant ($p < 0.05$).

Study of the risk of metastasis with respect to tumor site, volume, type and radicalism (by W. Enneking [12]) of surgery discovered that these characteristics with disease advance taken into account had no effect on frequency of metastases of bone chondrosarcoma in patients receiving surgery alone.

When analysis of the risk of metastases was performed with respect to chondrosarcoma histology and anaplasia, it appeared that the rate of metastasis was the highest for tumors of grade III anaplasia (85.7%), dedifferentiated (83.3%) and mesenchymal chondrosarcomas (85.7%).

Metastases of chondrosarcoma with anaplasia grade I were detected much less frequently (2.6%). Chondrosarcoma of anaplasia grade II was in the intermediate position with metastasis frequency 32.1%. The differences were statistically significant.

Stage of chondrosarcoma of bone was another highly informative characteristics. Metastasizing rate in patients undergoing surgery alone was 1.4% with mean time to metastasis onset 13 months for stage Ia, 31.3% with mean time to metastasis 29.0 ± 4.19 months for stage Ib, 60%, 28.6 ± 21.7 months for stage IIa and 88%, 16.4 ± 3.3 months for stage IIb. The differences were statistically significant ($p < 0.05$).

Analysis of metastasis frequency and time to metastasis onset with respect to tumor volume demonstrated the following. Metastases of tumors with a volume up to 400 cm^3 were detected in 28.9% of cases, mean time to metastasis onset being 28.4 ± 5.2 months. For tumors more than 400 cm^3 the rate was 47.6% with mean time to metastasis onset 10.7 ± 2.32 months, the difference being statistically significant ($p < 0.05$). This analysis confirms that frequency and mean time to metastasis of chondrosarcoma depend upon tumor malignancy grade and disease advance.

As to prognosis of disease course for patients receiving surgery alone characteristics indicative of metastasis of chondrosarcoma were also highly informative for prognosis of overall survival.

Age under 20 years is a prognostically poor factor in cases with chondrosarcoma of bone. The 3-year survival in only one age group (41-50 years) was significantly ($p < 0.05$) higher than in cases under 20, however the 5-year survival of patients younger than 20 years was significantly lower than in all other age categories ($p < 0.05$).

Lethality in bone chondrosarcoma is directly proportional to rate of tumor growth. In patients with a short history (up to 3 months) of disease the probability to survive is less than in patients with a time from diagnosis to treatment longer than 3 months, the difference in survival becomes more distinct beginning with the 5-year follow-up ($p < 0.05$) (fig.1).

Высокоинформативным оказался и другой клинико-морфологический признак — стадия хондросаркомы кости. Так, при хондросаркоме Ia стадии в группе больных, получавших хирургическое лечение как самостоятельный метод, частота метастазирования составила 1,4% через 13 мес, при Ib стадии — 31,3% в среднем через $29,0 \pm 4,19$ мес, при IIa и IIb стадиях эти показатели составили 60%, $28,6 \pm 21,7$ мес и 88%, $16,4 \pm 3,3$ мес соответственно. Разница статистически достоверна ($p < 0,05$).

Анализ частоты метастазирования и сроков их появления в зависимости от объема опухоли выявил, что при размерах опухоли до 400 см^3 метастазы появлялись реже — 28,9% случаев в среднем через $28,4 \pm 5,2$ мес, в то время как в группе больных с большим объемом опухоли (больше 400 см^3) частота метастазирования составила 47,6% при средних сроках ее появления $10,7 \pm 2,32$ мес. Разница статистически достоверна ($p < 0,05$), это еще раз доказывает, что частота и средние сроки появления метастазов хондросаркомы зависят как от степени злокачественности, так и от степени распространенности опухолевого процесса.

При определении прогноза жизни в группе больных, получавших только хирургическое лечение, в большинстве случаев признаки, влияющие на вероятность появления метастазов хондросаркомы кости, оказались высокоинформативными и для прогнозирования общей выживаемости.

Возраст до 20 лет является прогностически неблагоприятным фактором у больных хондросаркомой кости, причем если при сроке наблюдения до 3 лет выживаемость лишь в одной возрастной группе (41—50 лет) достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе до 20 лет, то уже к 5 годам наблюдения выживаемость больных в возрасте до 20 лет достоверно ниже, чем во всех остальных возрастных группах ($p < 0,05$).

Вероятность летального исхода у больных хондросаркомой кости прямо пропорциональна темпам роста опухоли. Так, у больных, имеющих короткий анамнез (до 3 мес), меньше вероятность выжить, чем у больных, у которых время, прошедшее с момента обнаружения опухоли до ее лечения, составляло более 3 мес, причем разница в выживаемости становится особенно заметной начиная с 5-летнего срока наблюдения ($p < 0,05$) (рис. 1).

Оценка взаимосвязи факторов, полученных в ходе морфологического исследования, с прогнозом жизни в группе больных, получавших только хирургическое лечение, показала, что наиболее благоприятным признаком является объем опухоли до 200 см^3 . Начиная с 3-летнего периода наблюдения общая выживаемость этих больных достоверно выше, чем у пациентов с большими объемами опухоли.

Самые высокие показатели общей выживаемости в группе больных, получавших только хирургическое лечение, в зависимости от гистологического варианта опухоли отмечены при хондросаркоме I степени анаплазии. При III степени анаплазии получены статистически достоверно более низкие ($p < 0,05$) показатели общей выживаемости по сравнению с I и II степенью практически на всем периоде наблюдения (рис. 2).

При опухолях II степени анаплазии этот показатель занимает промежуточное положение, однако если начиная с 5-летнего срока наблюдения кривая общей выживаемости достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем при I степени анаплазии, то в течение всего периода наблюдения статистически достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при мезенхимальной и дедифференцированной хондросаркоме ($p < 0,05$).

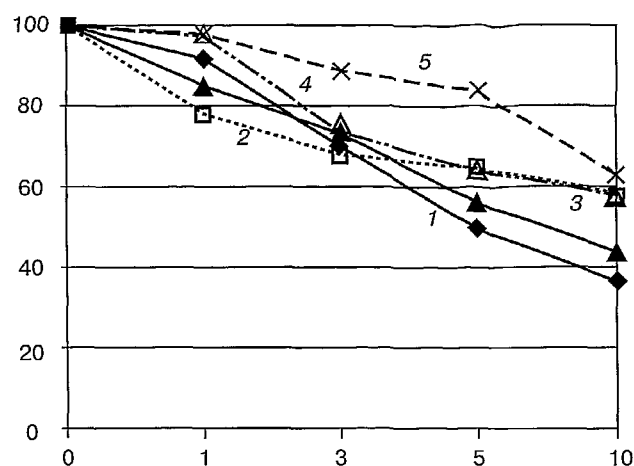


Рис. 1. Выживаемость больных хондросаркомой кости в зависимости от продолжительности анамнеза.

1 — до 3 мес, 2 — 3,1 — 6 мес, 3 — 6,1 — 12 мес, 4 — 12,1 — 24 мес, 5 — более 2 лет. Здесь и на рис. 2, 3: по оси абсцисс — срок наблюдения, годы; по оси ординат — общая выживаемость, %.

Fig. 1. Survival of patients with bone chondrosarcoma with respect to disease duration.

1, up to 3 months; 2, 3.1 to 6 months; 3, 6.1 to 12 months; 4, 12.1 to 24 months; 5, more than 2 years.

Here and in figs. 3, 4 numbers on the x axis are years of follow-up, numbers on the y axis are percentages of survival.

Assessment of relationship between tumor morphology and prognosis in patients receiving surgery alone demonstrated tumor volume up to 200 cm^3 to be the most favorable factor. Beginning from the 3-year follow-up overall survival of this patient category becomes significantly higher than in cases with greater tumors.

The highest overall survival of chondrosarcoma patients undergoing surgery alone with respect to tumor histology was found in tumors with anaplasia grade I. Overall survival for chondrosarcoma of anaplasia grade III was significantly lower

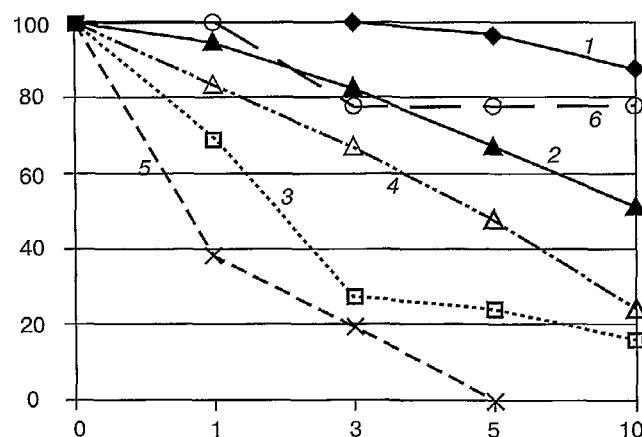


Рис. 2. Выживаемость больных хондросаркомой кости в зависимости от гистологического варианта опухоли.

1 — I стадия анаплазии, 2 — II стадия, 3 — III стадия, 4 — мезенхимальная хондросаркома, 5 — дедифференцированная, 6 — светлоклеточная.

Fig. 2. Survival of patients with chondrosarcoma of bone with respect to tumor histology.

1, anaplasia grade I; 2, grade II; 3, grade III; 4, mesenchymal chondrosarcoma; 5, dedifferentiated chondrosarcoma; 6, clear-cell chondrosarcoma.

Исследование погодовой выживаемости больных хондросаркомой кости, получавших хирургическое лечение как самостоятельный метод, в зависимости от стадии опухолевого процесса (характеризующий как степень злокачественности опухоли, так и степень ее распространенности) еще раз подтверждает, что при Ia стадии заболевания показатели общей выживаемости на протяжении периода наблюдения статистически достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при других стадиях болезни. При хондросаркоме Ib стадии прослеживается статистически достоверно ($p < 0,05$) худший прогноз в течение всего периода наблюдения (рис. 3).

Таким образом, обобщая результаты анализа различных прогностических факторов хондросаркомы кости, можно отметить, что если на вероятность появления рецидивов опухоли локализация опухоли в костях скелета, вид, объем, степень радикальности хирургического вмешательства имеют наибольшее прогностическое значение, то при определении вероятности появления метастазов наиболее значимыми прогностическими признаками оказались характер хондросаркомы (первичная, вторичная), возраст больного, продолжительность анамнеза, объем опухоли, стадия опухолевого процесса по классификации W. Enneking [12, 13] и степень анаплазии хондросаркомы.

Анализ общей выживаемости больных хондросаркомой кости в зависимости от различных характеризующих ее признаков также показал, что на продолжительность жизни влияют в основном появление метастазов (так как больные в основном умирают от метастазов опухоли) и соответственно все признаки, являющиеся прогностически значимыми при определении вероятности метастазирования.

Нами отдельно рассмотрена также небольшая группа наблюдений (22 пациента), в которой применялось сочетание хирургического метода лечения с адъювантной и неoadъювантной химиотерапией.

В этой лечебной группе всем больным проведена неoadъювантная монохимиотерапия (2—3 курса) с использованием антрациклинов или производных платины. 16 больным в послеоперационном периоде проводилось от 3 до 6 курсов химиотерапии по схеме CAP, 6 больным — монохимиотерапия антрациклинами или производными платины.

У всех 22 больных выявлена хондросаркома высокой степени злокачественности (II стадия заболевания).

После проведенного хирургического вмешательства в сочетании с химиотерапией рецидивы хондросаркомы кости возникли в 8 (36,4%) случаях в сроки от 1,5 мес до 3 лет после операции. Среднее время возникновения рецидива — $12,1 \pm 8,6$ мес, т. е. основное количество рецидивов развилось в течение первого года (87,5%).

Метастазы после лечения отмечены у 13 (59,1%) пациентов. Основное их количество также диагностировано в течение первого года после лечения (84,6%). Диапазон срока клинического выявления метастазов составил от 1,5 до 26 мес, в среднем $7,7 \pm 2,9$ мес.

Изучение отдаленных результатов показало, что в этой лечебной группе 5-летняя выживаемость равна 47,4%.

На основании полученных результатов можно заключить, что хирургический метод является основным при лечении больных с хондросаркомой кости. При низкоклеточных ее формах (I, II степень анаплазии и светлоклеточная хондросаркома) радикальное хирургическое вмешательство показано

($p < 0,05$) as compared to stages I and II practically over the entire follow-up time (fig. 2).

For tumors with anaplasia grade II this parameter takes the intermediate position, however, from 5 years forth the overall survival curve is significantly ($p < 0,05$) higher than for mesenchymal and dedifferentiated chondrosarcomas.

Study of yearly survival of patients with bone chondrosarcoma receiving surgery alone with respect to disease stage (characterizing both tumor malignancy and disease advance) confirms that overall survival rates over the whole period of follow-up were higher in a statistically significant manner ($p < 0,05$) in stage Ia than in all other stages. Patients with chondrosarcoma stage IIb had a significantly ($p < 0,05$) poorer prognosis over the whole follow-up time (fig. 3).

In summary, analysis of a variety of prognostic factors for bone chondrosarcoma demonstrated that tumor skeletal location, type, volume and radicalism of surgery are factors of the greatest value for prediction of recurrence risk, while chondrosarcoma type (primary/secondary), patient's age, duration of disease history, tumor volume, disease advance by W. Enneking [12, 13] and degree of anaplasia are most significant prognostic factors for chondrosarcoma metastasis.

Analysis of overall survival of patients with bone chondrosarcoma demonstrated that metastasis development has the greatest effect on life time (because metastases are the main cause of death), and therefore all characteristics having prognostic significance for the risk of metastasis are also informative for prognosis of life time.

We also considered a small group of patients (22) receiving surgery in combination with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy.

All the patients received neoadjuvant monochemotherapy (2-3 cycles) with anthracyclines or platinum complexes. 16 patients received postoperatively 3 to 6 cycles of chemotherapy by CAP schedule and the remaining 6 cases had monochemotherapy with anthracyclines or platinum complexes.

All the 22 patients had chondrosarcoma of high grade (disease stage II). After surgical treatment in combination with chemotherapy 8 (36.4%) patients relapsed at 1.5 months to 3 years after surgery. Mean time to recurrence of bone chondrosarcoma was 12.1 ± 8.6 months, i.e. most recurrences developed within the first year (87.5%).

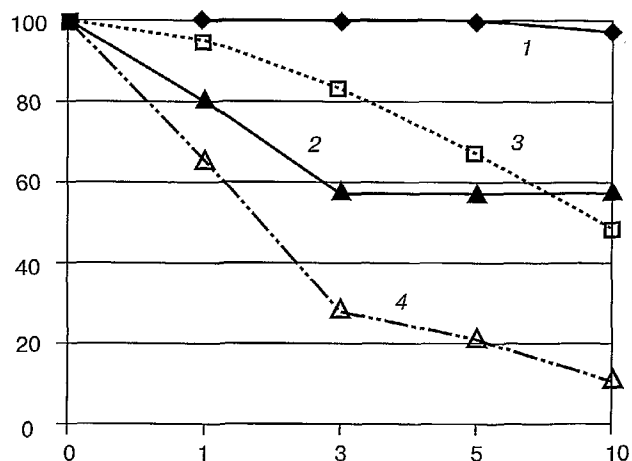


Рис. 3. Выживаемость больных хондросаркомой кости в зависимости от стадии заболевания.

1 — Ia стадия, 2 — Ib стадия, 3 — IIa стадия, 4 — IIb стадия.

Fig. 3. Survival of patients with chondrosarcoma of bone with respect to disease stage.

1, stage Ia; 2, stage Ib; 3, stage IIa; 4, stage IIb.

в качестве самостоятельного метода. При хондросаркомах высокой степени злокачественности (мезенхимальная, дедифференцированная и хондросаркома III степени анаплазии) проведение адекватного оперативного вмешательства в сочетании с адъювантной и неадъювантной химиотерапией улучшает прогноз (общая 5-летняя выживаемость составила 47,4%) в сравнении с группой больных, получавших только хирургическое лечение (общая 5-летняя выживаемость составила 25,4%).

Таким образом, в последнее время по мере накопления опыта и новых данных о биологических особенностях хондросаркомы и благодаря внедрению в практику эндопротезирования стало возможным выполнение радикальных резекций или полное удаление кости с полноценным анатомическим замещением дефекта и восстановлением функции конечности. Применение современных схем химиотерапии при лечении высокозлокачественных форм хондросаркомы кости позволяет значительно улучшить показатели выживаемости этого сложного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алиев М. Д., Трапезников Н. Н., Харатишвили Т. К. // Материалы V Всероссийского съезда онкологов. — Казань, 2000. — С. 404—407.
2. Зацепин С. Т., Махсон А. Н. // Удаление целой плечевой кости с эндопротезированием дефекта у онкологических больных: Метод. рекомендации. — М., 1980.
3. Соловьев Ю. Н. // Арх. патол. — 1998. — № 4. — С. 57—60.
4. Трапезников Н. Н. Лечение первичных опухолей костей. — М., 1968.
5. Трапезников Н. Н., Экхард Ш. Онкология. — М., 1981.
6. Трапезников Н. Н., Алиев М. Д., Синоков П. А. и др. // Вестн. РОНЦ РАМН. — 1998. — № 1. — С. 7—13.
7. Харатишвили Т. К., Соловьев Ю. Н., Алиев М. Д. и др. // II съезд онкологов стран СНГ: Тезисы. — Киев, 2000. — С. 213.
8. Харатишвили Т. К. Хондросаркома кости (клиника, диагностика, лечение, прогноз): Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. — М., 2000.
9. Aliev M. // 10th International Symposium on Limb Salvage 11-14 April 1999. — Cairns, 1999. — P. 66.

Metastases were found in 13 (59.1%) patients, most of them occurring within the first year after treatment (84.6%). Time to clinical metastasis detection ranged from 1.5 to 26 months, mean 7.7 ± 2.9 months.

The 5-year survival in this patient category was 47.4%.

In conclusion, our findings suggest that surgery is the principal treatment modality in chondrosarcoma of bone. Radical surgery alone is indicated for low-grade tumors (anaplasia grade I, II and clear-cell chondrosarcoma). In high-grade chondrosarcoma (mesenchymal, dedifferentiated and chondrosarcoma of anaplasia grade III) adequate surgery in combination with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy improves prognosis (overall 5-year survival 47.4%) as compared to surgery alone (5-year survival 25.4%).

Over the last years, radical resection or complete removal of the affected bone with full anatomic replacement of the defect and restoration of limb functioning became possible in cases with chondrosarcoma of bone as new experience and new data about biological features of chondrosarcoma were gained as well as due to implementation of endoprosthesis. Administration of up-to-date chemotherapy schedules in the treatment for high-grade chondrosarcoma improves considerably the survival.

10. Bjornsson J., McLeod R., Unni K. et al. // Cancer. — 1998. — Vol. 83, N 10. — P. 2105—2119.
11. Carrie C., Barbet N., Breteau N. et al. // Lyon chir. — 1993. — Vol. 89, N 2. — P. 149.
12. Enneking W., Spanier S., Goodman M. et al. // Clin. Orthop. — 1980. — Vol. 153. — P. 106—120.
13. Enneking W. // Skelet. Radiol. — 1985. — Vol. 15. — P. 183—194.
14. Healey J. // SSO. — Louisiana, 2000. — P. 29.
15. Huvos A. Bone tumors Diagnosis. Treatment and Prognosis. — Saunders, 1995.
16. Lichtenstein L. Bone tumors. — Saint Louis, 1977. — P. 186—219.
17. Makhson A. // SICOT. — 1997. — P. 41—45.
18. Ozaki T. // Acta Orthop. Scand. — 1996. — Vol. 67, N 4. — P. 333—338.

Поступила 23.02.2001 / Submitted 23.02.2001

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.24-006.6-089-037

М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий, С. М. Волков, К. К. Лактионов,
Л. А. Никуличев, С. С. Герасимов, Ю. В. Буйденко,
Е. А. Смирнова, А. Ю. Барышников, И. Б. Зборовская

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

НИИ клинической онкологии, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, НИИ канцерогенеза

Совершенствование хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) определяется прежде всего обоснованием и повсеместным внедрением в клиническую практику систематических (обязательная медиастинальная лимфодиссекция) так называемых расширенных и комбинированных операций.

М. И. Давыдов, Б. Е. Полотский, С. М. Волков, К. К. Лактионов,
Л. А. Никуличев, С. С. Герасимов, Ю. В. Буйденко, Е. А. Смирнова,
А. Ю. Барышников, И. Б. Зборовская

PRESENT APPROACHES IN SURGERY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER AND POSSIBILITIES OF PROGNOSIS

Institute of Clinical Oncology, Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors, Institute of Carcinogenesis

The advance in surgical treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC) is first of all due to implementation in the clinical practice of systematic (with mandatory mediastinal lymph node dissection) wide and combined operations. These procedures enlarge the method capacity, allow adequate staging,