

Т.К. Харатишвили, Э.Р. Мусаев, А.А. Амирасланов,
Н.Ф. Мистакопуло

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ ХОНДРОСАРКОМЫ КОСТИ

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, НИИ клинической онкологии

SUMMARY

Chondrosarcoma is the second commonest bone malignancy. Choice of treatment strategy depends upon the disease course: from slow, rather favorable to rapid, aggressive, with early hematogenic metastasis. The paper analyses experience in the chondrosarcoma treatment gained at the N.N.Blokhin CRC over the last three decades (296 cases). Surgery alone was given to 274 cases. Preservation surgical procedures were performed in 61,3% of cases. Surgery was limited to non-radical procedures in neoplastic involvement of ischial and pubic bones or a clavicle due to topographic peculiarities and technical difficulties. Recurrence rate was 33,9%, mean time to recurrence being 21.4 ± 2.8 months. The overall 5- and 10-year survival rates after chemotherapy alone were 69% and 56%, respectively. 22 patients with stage 2 chondrosarcoma received surgical treatment plus adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. The 5-year survival was 47,4%. Radical surgery is indicated in low-grade chondrosarcoma. Treatment consisting of surgery and chemotherapy is recommended in high-grade chondrosarcomas (mesenchymal, undifferentiated chondrosarcomas, chondrosarcoma with grade III anaplasia).

Key words: *chondrosarcoma, chondrosarcoma anaplasia grade, chondrosarcoma malignancy grade.*

Хондросаркома — вторая по частоте злокачественная опухоль костей. Характер течения — от медленного — относительно благоприятного, до очень быстрого — агрессивного, с развитием ранних гематогенных метастазов — определяет выбор метода лечения и объем хирургического вмешательства.

В данной работе использован материал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за последние 30 лет (296 наблюдений).

Хирургическое лечение как самостоятельный метод применялось в 274 случаях. Чаще проводились сохраненные операции (61,3%).

Операция нередко была нерадикальной при поражении седалищной и лонной костей и ключицы, что связано с анатомо-топографическими особенностями и техническими трудностями при хирургических вмешательствах в этих зонах.

Рецидив диагностирован в 33,9% случаях, в среднем через $21,4 \pm 2,8$ мес. Общая пяти- и десятилетняя выживаемость в группе больных, получавших только хирургическое лечение, составила 69% и 56% соответственно.

22 больным хондросаркомой II стадии применялось сочетание хирургического лечения с адъювантной и нео-

адъювантной химиотерапией. Пятилетняя выживаемость составила 47,4%.

При лечении низкоккачественных форм хондросаркомы показано радикальное хирургическое вмешательство. При хондросаркомах высокой степени злокачественности (мезенхимальная, недифференцированная и III степени анаплазии) рекомендовано сочетание хирургического лечения и химиотерапии.

Ключевые слова: *хондросаркома, степень анаплазии хондросаркомы, степень злокачественности хондросаркомы*

Хондросаркома — вторая по частоте злокачественная опухоль костей после остеосаркомы, составляет около 17–22% всех первичных костных сарком. Частота возникновения опухоли варьирует в различных возрастных группах от 0,2 до 0,9 на 100 тыс. чел., с преобладанием среди пациентов лиц старше 30 лет [2; 3; 5].

Хондросаркомы по клинике, рентгеноморфологическим проявлениям и исходу заболевания составляют весьма неоднородную группу. Они характеризуются чрезвычайно разнообразным течением — от медленного, относительно благоприятного до очень быстрого, агрессивного с развитием гематогенных метастазов [4; 11].

Несмотря на применение самых современных методов лечения, результаты остаются малоутешительными, что и позволяет рассматривать данную проблему как одну из самых актуальных в медицине [4; 5; 6; 13].

Исторически при постановке диагноза хондросаркомы выполнялись как сохраняющие так и калечащие операции. Но в последние годы в основном предпочтение отдается сохраняющим вмешательствам, что в первую очередь связано с активным внедрением в онкоортопедию техники эндопротезирования суставов и костей конечностей [1; 5; 10].

Наблюдая частые неоперабельные рецидивы опухоли после сохраняющих операций, ряд авторов приходят к выводу о нецелесообразности подобных вмешательств и высказываются в пользу большего радикализма, т.е. за ампутации, экзартикуляции, межподвздошно-брюшные вычленения и межлопаточно-грудные ампутации [12].

Хондросаркома является радиорезистентной опухолью. У радиологов существует единодушное мнение о роли лучевой терапии при данной патологии, последняя рекомендуется лишь:

- при неоперабельных опухолях;
- с паллиативной целью;
- при отказе больного от хирургического лечения [5; 7].

В последнее время в литературе все чаще появляются сообщения о применении комбинированного метода лечения — хирургическое вмешательство + химиотерапия — при лечении больных с первичной хондросаркомой кости высокой степени злокачественности — хондросаркомой III степени анаплазии, мезенхимальной и дедифференцированной хондросаркомой [14].

Целью настоящего исследования — изучения возможности улучшения результатов лечения больных хондросаркомой кости.

тастазируют 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 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 метастазирует опухоль III степени анаплазии — 85,7%, дедифференцированная — 83,3% и мезенхимальная — 85,7% — хондросаркомы.

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

Высокоинформативным оказался и другой клинико-морфологический признак — стадия хондросаркомы кости. Так, при хондросаркоме IA стадии, в группе больных, получавших только хирургическое лечение, частота метастазирования через 13 мес. составила 1,4%; при хондросаркоме IB стадии — 31,3% 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 и сроков появления метастазов в зависимости от размера опухоли выявил опухоли объемом до 400 см³ метастазировали реже — 28,9% случаев; в среднем через $28,4 \pm 5,2$ мес. после операции; опухоли объемом больше 400 см³ метастазировали чаще — в 47,6% случаев; в среднем через $10,7 \pm 2,32$ мес. после операции.

Разница статистически достоверна ($p < 0,05$). Это еще раз доказывает: частота и сроки появления метастазов хондросаркомы зависят как от степени злокачественности, так и от степени распространенности опухолевого процесса.

При определении прогноза 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.

Прогностически неблагоприятным фактором является возраст до 20 лет. Если при сроке наблюдения до трех лет выживаемость лишь в одной возрастной группе (41–50 лет) достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе до 20 лет, то уже к пяти 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 пропорционально 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. Разница в выживаемости становится особенно заметной, начиная с пятилетнего срока наблюдения ($p < 0,05$) (см. рис. 1).

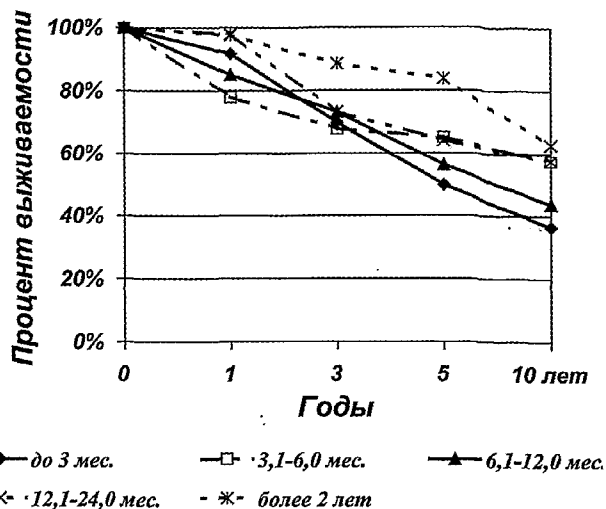


Рис. 1. Выживаемость больных хондросаркомой кости в зависимости от продолжительности анамнеза

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 см³. Начиная с трехлетнего 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 степенями анаплазии практически за весь период наблюдения (рис. 2).

При опухолях II степени анаплазии этот показатель занимает промежуточное положение:

- начиная с пятилетнего срока наблюдения кривая общей выживаемости достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем при I степени анаплазии;
- в течение всего периода наблюдения кривая общей выживаемости статистически достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при мезенхимальной и дедифференцированной хондросаркомах.

Исследование поодовой выживаемости больных хондросаркомой кости, получавших только хирургическое лечение, в зависимости от стадии опухолевого про-

Использован материал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1970 по 2001 г. — 296 наблюдений.

Хирургическое лечение как самостоятельный метод применялось в 274 случаях, при этом удельный вес сохранных операции составил 61,3%, калечащих — 38,7%.

Сохранные операции:

- краевая резекция — 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 — 14,3% случаев;
- межлопаточно-грудная резекция — 6,9% наблюдений.

Калечащие операции, % случаев:

- ампутации — 17,5;
- экзартикуляция — 6,9;
- межподвздошно-брюшное вычленение — 6,6.

Сохранные операции в основном применялись при хондросаркоме I стадии (по классификации Enneking) — 67,6% случаев. Калечащие — в основном при хондросаркоме II стадии — 60%, что было связано с наличием больших размеров опухолевого образования и его большим местным распространением.

В группе хирургически леченных больных опухоли были в основном II степени анаплазии — 56,7%. Реже встречалась хондросаркома I и III степени анаплазии — 28,1 и 15,3% случаев соответственно.

В 25,2% заболевание стадировано как IA (по классификации Enneking), в 54,7% случаях — стадия IB, IIA и IIB стадии хондросаркомы детектированы в этой группе реже — 1,8 и 18,2% случаев соответственно.

При ретроспективном анализе степени радикальности хирургического вмешательства в зависимости от состояния края резекции по Enneking [8; 9] выявлено, что нередко проводилась чрезопухолевая резекция (при внешне неизменной кости) и удаление опухоли в пределах анатомического образования — 29,2% и 27,4% соответственно. Реже удавалось удаление в пределах здоровых тканей — 25,9% и по краю опухоли — 17,5% случаев.

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

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

Рецидив у больных хондросаркомой кости диагностирован в 33,9% случаях, в среднем через $21,4 \pm 2,8$ мес.

Изучение закономерностей появления рецидивов, в том числе — зависимость от пола и возраста боль-

ных — показало, что частота рецидивирования выше у мужчин (38,9%), чем у женщин (27,1%). Минимальная вероятность появления рецидивов в возрасте до 20 лет, максимальна — 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% случаев, тогда как при локализации хондросаркомы в длинных трубчатых костях — в 23,8% случаев. Разница статистически достоверна ($p < 0,05$).

Если при поражении плоских костей частота рецидивирования составляет 47%, то при поражении трубчатых костей она уменьшается до 25,1%. Разница статистически достоверна ($p < 0,05$).

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

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

Анализ частоты появления рецидивов хондросаркомы в зависимости от состояния хирургического края резекции (по классификации Enneking) выявил: обычно болезнь рецидивирует после чрезопухолевой — 85% и краевой резекций — 39,6%, реже — после широкой — 7% и радикальной (удаление опухоли в пределах анатомического образования) резекций опухоли — 1,3%.

Очевидно, на вероятность появления рецидивов существенно влияют:

- локализация опухоли;
- вид и объем оперативного вмешательства;
- степень радикальности хирургического лечения (в соответствии с классификации Enneking [8; 9])

Информативность данных признаков достаточно высока и имеет прогностическое значение ($p < 0,05$).

Анализ признаков, полученных в ходе морфологического исследования, показал: на частоту появления рецидивов хондросарком влияют:

- гистологическая форма опухоли;
- степень анаплазии хондросаркомы.

Стадия заболевания и объем опухолевого процесса существенного влияния на прогноз не имеют.

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

Анализ частоты метастазирования хондросаркомы в зависимости от возрастных групп выявил, что чаще ме-

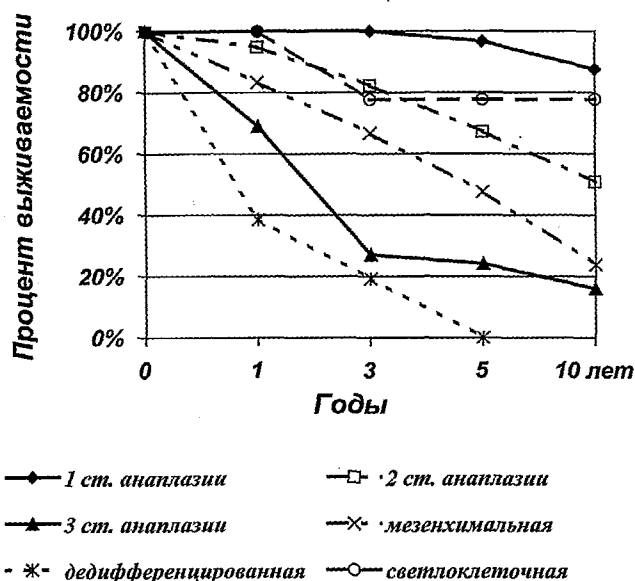


Рис. 2. Выживаемость больных хондросаркомой кости в зависимости от гистологического варианта опухоли

цесса (характеризующейся как степенью злокачественности опухоли, так и ее распространенностью) еще раз подтверждает: при IA стадии заболевания показатели общей выживаемости на протяжении всего периода наблюдения статистически достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при других стадиях болезни. При хондросаркоме IIB стадии статистический достоверно прослеживается ($p < 0,05$) худший прогноз в течение всего периода наблюдения (рис. 3).

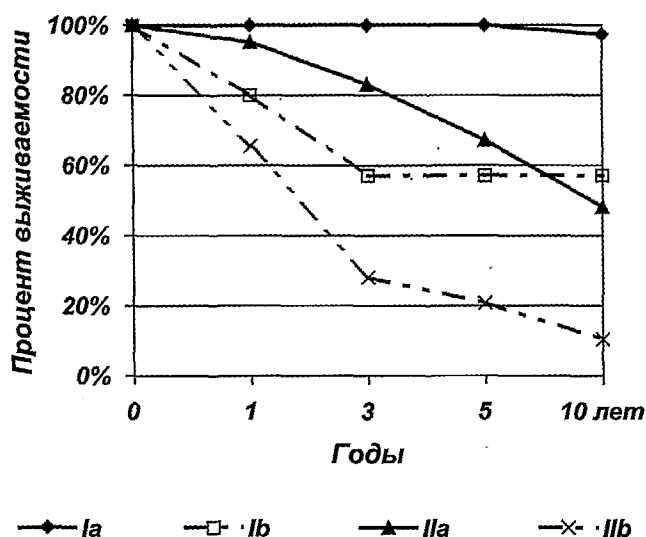


Рис. 3. Выживаемость больных хондросаркомой кости в зависимости от стадии заболевания

Таким образом, обобщая результаты анализа различных прогностических факторов, можно отметить:

На вероятность появления рецидивов влияют:

- локализация опухоли в костях скелета;
- вид,
- наибольшее прогностическое значение имеют объём и степень радикальности хирургического вмешательства.

При определении вероятности появления метастазов наиболее значимыми прогностическими признаками оказались:

- характер хондросаркомы (первичная, вторичная);
- возраст больного;
- продолжительность анамнеза;
- объём опухоли; стадия опухолевого процесса по Enneking;
- и степень анаплазии хондросаркомы.

Анализ общей выживаемости больных хондросаркомой кости в зависимости от различных характеризующих ее признаков также показал: 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 (22 пациента), в которой применялось сочетание хирургического метода лечения с адьювантной и неоадьювантной химиотерапией.

В этой группе всем больным проведена неоадьювантная монокимиотерапия (2–3 курса) с использованием антрациклинов или производных платины. 16 больным в послеоперационном периоде проводилось от 3 до 6 курсов химиотерапии по схеме CAP (циклофосфан, адриамицин, цисплатин в стандартных дозах); шести больным — монокимиотерапия антрациклинами или производными платины.

Во всех 22 случаях у 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. преимущественно 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 пятилетняя выживаемость равна 47,4%

Итак, по результатам лечения можно заключить: хирургический метод является основным при лечении

больных с хондросаркомой кости. При низкоккачественных формах ее (I степень анаплазии, II степень анаплазии и светлоклеточная хондросаркома) радикальное хирургическое вмешательство показано как самостоятельный метод. При хондросаркомах высокой степени злокачественности (мезенхимальная, дедифференцированная и хондросаркома III степени анаплазии) проведение адекватного оперативного вмешательства в сочетании с адъювантной и неоадъювантной химиотерапией улучшает прогноз (общая пятилетняя выживаемость составила 47,4%) в сравнении с группой больных, получавших только хирургическое лечение (общая пятилетняя выживаемость составила 25,4%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зацетин С.Т., Махсон А.Н. Удаление целой плечевой кости с эндопротезированием дефекта у онкологических больных: Метод. рекомендации. — М., 1980. С. 86–89.
2. Соловьев Ю.Н. Новые нозологические формы в классификации опухолей костей // Архив патологии. 1998. № 4. С. 57–60.
3. Трапезников Н.Н. Лечение первичных опухолей костей. — М.: Медицина, 1968. 195 с.
4. Трапезников Н.Н., Экхардт Ш. и др. Онкология. — М.: Медицина, 1981. 478 с.
5. Трапезников Н.Н., Алиев М.Д., Синюков П.А. и соавт. Прогресс и перспективы развития методов лечения злокачественных опухолей костей // Вестник ОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН. 1998. № 1. С. 7–13.
6. Bjornsson J., McLeod R., Unni K. et al. Primary chondrosarcoma of long bone and limb girdles // Cancer. 1998; V. 83. №. 10. P. 2105–19.
7. Carrie C., Barbet N., Breteau N. et. al. The role of fast neutron therapy for pelvic bone sarcoma // Lion Chir. 1993. 89(2)—149.
8. Enneking W., Spanier S., Goodman M. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma // Clin. Orthop. 1980. V. 153. P. 106–120.
9. Enneking W. Staging of musculoskeletal neoplasms. // Skelet. Radiol. 1985; V. 15. P. 183–94.
10. Healey J. Chondrosarcoma of pelvis — SSO. Louisiana, 2000. P. 29.
11. Huvos G. Bone Tumors Diagnosis. Treatment and Prognosis — 3 ed. Philadelphia. WB. Saunders. 1995. P. 346–412.
12. Lichtenstein L. Bone tumors — Saint Louis. The C.V. Mosby Co. 1977. P. 186–219.
13. Makhson A. Extralesional resection for tumors of pelvis bones. SICOT. 1997. P. 41–45.
14. Ozaki T., Hillman A., Bettin D. High complication rates with pelvic allografts. Experience of 22 sarcoma resections // Acta Orthop. Scand. 6 7(4). 1996. 333–8.