

Выводы

1. Профилактическое использование аранозы у больных с излеченными регионарными метастазами МК, имеющих высокий риск прогрессирования заболевания, достоверно улучшает эффективность лечения по сравнению со стандартным видом терапии DTIC, что проявляется в увеличении безрецидивного периода, однако не может кардинальным образом изменить свойства самой болезни.

2. Увеличение продолжительности лечения может быть рекомендовано как один из путей повышения его эффективности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Переводчикова Н. И., Орел Н. Ф., Трофимова П. Б. и др. // Химиотерапия опухолей в СССР. — 1989. — Вып. 53. — С. 183—188.
2. Преображенская М. Н., Муханов В. И., Ярцева И. В. и др. // Там же. — 1987. — Вып. 46. — С. 141—146.
3. Comis R. L. // Cancer Treat. Rep. — 1976. — Vol. 60. — P. 165—176.
4. Hill G. J., Krementz E. T., Hill H. Z. // Cancer. — 1984. — Vol. 53. — P. 1299—1305.
5. Lejeune F., Macher E., Kleeberg U. R. et al. // Eur. J. Cancer clin. Oncol. — 1988. — Vol. 24. — P. 581—590.
6. Perevodchikova N. I., Gorbunova V. A., Orel N. F. et al. // Int. J. exp. clin. Chemother. — 1992. — Vol. 5. — P. 231—236.
7. Slingluff C. L., Dodge R. K., Stanley W. E. et al. // Cancer. — 1992. — Vol. 70. — P. 1917—1927.
8. Veronesi U., Adamus J., Aubert C. (WHO-Melanoma Study Group) et al. // New Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 307. — P. 913—916.
9. Wood W. C., Cosimi A. B., Carey R. W. et al. // Surgery. — 1978. — Vol. 83. — P. 677—681.

Поступила 17.11.97 / Submitted 17.11.97

© А. Т. Амирасланов, 1998
УДК 616-006.34-089

А. Т. Амирасланов

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОХРАННЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ КОСТНЫХ САРКОМАХ

Кафедра онкологии Азербайджанского медицинского университета им. Н. Нариманова, Баку

Саркомы костного скелета составляют относительно небольшую долю в структуре всех злокачественных новообразований человека, но по тяжести клинического течения и отношению к различным видам терапии они занимают важное в практическом отношении место.

Первичные злокачественные опухоли костей возникают преимущественно у лиц детского, юношеского и молодого возраста, отличаются агрессивностью клинического течения, высокой потенцией к метастазированию в легкие, кости скелета, внутренние органы, низкой эффективностью лечебных мероприятий.

Вопросы правильного и своевременного распознавания злокачественных опухолей костей до настоящего времени представляют собой один из наиболее трудных разделов онкологии. Не удовлетворяют и результаты лечения больных с костными саркомами.

allowed a more correct analysis of survival at the next stage of the study (table 2).

The study finding suggest that the new drug has certain advantages over standard DTIC therapy. The patients receiving aranose demonstrated better disease-free survival ($p = 0.05$). Median of disease-free survival in the DTIC group was 9.03 months versus 44.3 months in the aranose group. This means that 50% of group 1 patients developed local recurrence and metastases within 9 month of follow-up while in group 2 50% of patients are alive and free from evidence of disease for 44 months (follow-up more than 3 years). These results confirm our supposition that aranose inhibits development of latent micrometastases. However, the effect decreases with time of follow-up which leads to leveling of disease-free survivals by the fifth follow-up year. As concerns overall survival we failed to find any significant differences between the groups ($p = 0.1$).

Our suppositions were proved by analysis of follow-up results of treatment (table 3).

As seen in table 3 aranose therapy resulted in about 2-fold reduction in the rate of both local and distant metastases.

Conclusions

1) Preventive aranose therapy of patients with cured regional metastases of CM at a high risk of disease progression improves in a statistically significant manner treatment efficacy as compared to standard DTIC chemotherapy as determined by increase in disease-free survival time, though fails to change radically the disease course.

2) Longer duration of treatment may be recommended to increase its efficacy.

А. Т. Amiraslanov

EXPERIENCE OF LIMB PRESERVATION SURGERY FOR BONE SARCOMA

Chair of Oncology, N. Narimanov Medical Institute, Baku, Azarbaijan

Bone sarcoma is a rather small proportion of total cancer cases, though occupies an important place by severity of clinical course and poor response to therapy.

Primary bone sarcoma mainly occurs in children, adolescents and young adults, has aggressive clinical course, high potential of metastasis to lungs, bones, viscerals, low response to treatment.

Correct and timely diagnosis of bone malignancies is a most difficult problem of oncology. Results of treatment for bone sarcoma also leaves much to be desired.

In spite of successful cure of the primary many patients die from hematogenous dissemination shortly after treatment which confirms the opinion about the presence subclinical metastases in patients at admission. Our knowledge of bone sarcoma biology, growth and me-

Несмотря на успешное лечение первичного опухолевого очага, большинство больных погибают от гематогенной диссеминации в короткие сроки после лечения, что еще раз подтверждает мнение о наличии так называемых субклинических метастазов при обращении больных к специалисту-онкологу. Расширение наших знаний относительно биологии опухолевого роста и характера метастазирования костных сарком выдвигает на первое место проблему предупреждения и лечения гематогенных метастазов, в основном легочных.

В настоящее время для лечения больных с первичными опухолями костей применяют хирургический, лучевой и лекарственный методы, а также их комбинации. Однако для большинства больных с костными опухолями хирургический метод лечения занимает главное место. Если ранее преобладали калечащие и высококалечащие операции (ампутация, экзартикуляция, межлопаточно-грудная ампутация, межподвздошно-брюшное вычленение), то за последний период наблюдается тенденция к выполнению сохраняющих операций. Это стало возможным в связи с внедрением в практическую онкологию современных схем комбинированного и комплексного лечения костных сарком [1, 5, 6].

Начиная с 70-х годов в ВОНЦ АМН СССР в отделе опухолей опорно-двигательного аппарата под руководством акад. Н. Н. Трапезникова была начата и продолжается по настоящее время научно-исследовательская работа по разработке современных методов лечения костных сарком. Основное место в этой работе занимала остеогенная саркома — наиболее частая патология среди всех костных сарком. Применение комбинированных методов лечения при остеогенной саркоме с использованием профилактической химиотерапии (калечащие операции + профилактическая химиотерапия в послеоперационном периоде) позволило улучшить 5-летние результаты лечения с 7% (чисто хирургическое вмешательство) до 34,5—53,2% в зависимости от различных схем адьювантной химиотерапии. Полученные обнадеживающие результаты позволили начать изучение эффективности применения у больных с остеогенной саркомой сохраняющих операций в комбинации с химиолучевой терапией. Данный метод лечения был направлен не только на предупреждение гематогенного метастазирования, но и на сохранение функционирующей конечности.

В настоящее время при лечении остеогенной саркомы применяется комбинированный метод лечения, включающий предоперационную химиотерапию (внутриартериальная или регионарная химиотерапия); сохраняющую операцию с последующим изучением степени лечебного патоморфоза опухоли; неоадьювантную профилактическую химиотерапию в послеоперационном периоде с учетом степени регрессии опухоли; реабилитационные восстановительные мероприятия [1, 4].

Сохраняющие операции в настоящее время применяют и при других костных саркомах, при этом также получены обнадеживающие результаты.

Таким образом, под руководством акад. Н. Н. Трапезникова выполнена огромная научно-исследовательская работа и внедрена в практическую онкологию комплексная программа по лечению первичных злокачественных

tastasis urges prevention and treatment of hematogenous, mainly lung, metastases.

Treatment for primary bone sarcoma consists of surgery, radiotherapy and chemotherapy or their combination. However, surgery is the principal treatment in most bone sarcoma case. Mutilating and supermutilating surgery (amputation, exarticulation, interscapulothoracic and interilioabdominal amputation) was preponderating in previous years while at present the main strategy in osteosarcoma treatment is limb preservation surgery which has become possible owing to practical application of modern combined and complex modality treatment schedules [1, 5, 6].

In the seventies the Department of Locomotor Tumors headed by Academician N. N. Trapeznikov started development of new modalities of treatment for bone sarcoma. Osteosarcoma was in the focus of the research because this tumor was the most common bone sarcoma type. Combined modality treatment including preventive chemotherapy (mutilating surgery + preoperative preventive chemotherapy) improved the 5-year survival from 7% (surgery alone) to 34.5-53.2% depending upon adjuvant chemotherapy schedule. Basing on these encouraging results the Department started in 1977 study of efficacy of limb preservation surgery in combination with chemoradiotherapy. This modality was aimed both to prevent hematogenous metastasis and to preserve limb functioning.

At present combination modality treatment including preoperative chemotherapy (intra-arterial or regional chemotherapy), preservation surgery with evaluation of therapeutic pathomorphosis to follow, postoperative neoadjuvant preventive chemotherapy with due regard to disease response, rehabilitation treatment is primarily undertaken in osteogenic sarcoma [1, 4].

Preservation surgery is currently performed in other bone sarcomas with encouraging results too.

Thus, a large study was performed under the head of N. N. Trapeznikov and its results was implemented in clinical practice. The developed complex program of treatment for primary bone sarcoma improved the follow-up results by 4-5 times [1-3, 6].

Since 1992 the Cancer Clinic of the N. Narimanov Medical Institute has performed 62 preservation surgical interventions for bone sarcoma. Clinical and x-ray diagnosis was verified by morphology in most patients. Case distribution with respect to disease histology was as follows: osteogenic sarcoma 35 (56.4%), chondrosarcoma 12 (19.4%), paraosteal sarcoma 8 (12.9%), malignant fibrous histiocytoma 3 (4.8%), giant-cell tumor 4 (6.5%).

There were 39 (62.9%) males and 23 (37.1%) females, most of the patients were aged 11-20 and 21-30 years.

The patients were stratified into the following groups with respect to surgery type: resection of distal femur with knee joint endoprosthesis (39, 61.9%), proximal resection of arm bone with shoulder joint endoprosthesis (10, 16%), interscapulothoracic resection (8, 12.9%), segment bone resection and tumor excochleation with autoplasty (5, 8.1%).

опухолей костей. Это позволило улучшить отдаленные результаты лечения больных в 4—5 раз [1—3, 6].

С 1992 г. в онкологической клинике Азербайджанского медицинского университета им. Н. Нариманова по поводу костных сарком выполнено 62 сохранных оперативных вмешательства. У преобладающего большинства больных клиничко-рентгенологический диагноз был подтвержден данными морфологических методов исследования. По гистологическому строению опухоли больные распределялись следующим образом: с остеогенной саркомой — 35 (56,4%), с хондросаркомой — 12 (19,4%), с паростальной саркомой — 8 (12,9%), со злокачественной фиброзной гистиоцитомой — 3 (4,8%), с гигантоклеточной опухолью — 4 (6,5%).

Наибольшую группу составили лица мужского пола — 39 (62,9%), лиц женского пола было 23 (37,1%). Преобладающую группу больных составили лица в возрастном периоде 11—20 и 21—30 лет (88,4%).

Все больные были разделены на группы в зависимости от применявшегося метода оперативного лечения: резекция дистального отдела бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава — 39 (61,9%), проксимальная резекция плечевой кости с эндопротезированием плечевого сустава — 10 (16%), межлопаточно-грудная резекция — 8 (12,9%), сегментарная резекция кости и экскохлеация опухоли с аутопластикой — 5 (8,1%).

По локализации наиболее часто опухоль располагалась в длинных трубчатых костях: дистальный отдел бедренной кости — 35 (56,4%) больных, проксимальный отдел плечевой кости — 14 (22,6%) и т. д.

Наиболее типичной локализацией поражения в пределах длинной трубчатой кости была область метафиза и метаэпифиза.

Показаниями к применению сохранных операций у больных с костными саркомами было следующее:

1. Преимущественная локализация опухоли в костях, составляющих коленный и плечевой сустав.
2. Отсутствие рентгенологически определяемых метастазов к моменту начала лечения.
3. Морфологическое подтверждение диагноза костной саркомы.
4. Отсутствие в анамнезе предварительного лечения.
5. Отсутствие противопоказаний к проведению предоперационного лечения.
6. Эффективность используемых противоопухолевых препаратов в отношении остеогенной саркомы.
7. Отсутствие значительного вовлечения в опухолевый процесс окружающих мягких тканей.
8. Согласие больного на возможную ампутацию конечности.

В группе больных с остеогенной саркомой на I этапе проводилась катетеризация бедренной артерии по методу Сельдингера. С помощью специальных инфузоров («Lineomat») и дозаторов лекарственных веществ (ДЛВ-1) в течение 3 сут проводилась внутриартериальная инфузия доксорубина гидрохлоридом по 30 мг/м² (суммарная доза 90 мг/м²). В течение 3 сут больные соблюдали постельный режим.

На II этапе через 10—14 дней после окончания предоперационной химиотерапии производилась сохранный операция в виде широкой сегментарной резекции

Long bones were the most common tumor site: distal femur 35, 56.4%, proximal arm bone 14, 22.6%.

Metaphysis and metaepiphysis were most common tumor sites within long bones.

Indications to limb preservation surgery in the patients with bone sarcoma were:

1. Tumor in bones forming knee and shoulder joints.
2. No metastases as assessed by x-ray by the start of treatment.
3. Morphologically verified bone sarcoma.
4. No history of previous treatment.
5. No contraindications to preoperative therapy.
6. Response to convenient antitumor agents efficient in bone sarcoma.
7. No significant involvement of adjacent tissues.
8. Patient's consent to possible limb amputation.

The osteosarcoma patients received intra-arterial therapy by Seldinger transfemoral catheterization with doxorubicin hydrochloride at 30 mg/m² for 3 days (total tumor dose 90 mg/m²) using special infusion devices (Lineomat) and dosage dispensers (DLV-1).

At 10-14 days following cessation of preoperative chemotherapy the patients underwent limb preservation surgery consisting of wide resection of femur with knee joint endoprosthesis. Cases with tumor in the arm underwent proximal bone resection with shoulder joint endoprosthesis. First K. Sivash's endoprostheses (Poldi, Czechoslovakia) were used to be replaced later by domestic products designed at the center.

Immediate treatment results were assessed postoperatively by histological evaluation of tumor response. In grade III-IV (more than 90%) therapeutic pathomorphosis adjuvant chemotherapy was continued with the same agent as preoperatively, i.e. doxorubicin hydrochloride at 30 mg/m² intravenously for 3 days.

In grade I-II (less than 50%) disease pathomorphosis the chemotherapy was performed by CAP schedule: cisplatin (platidium) 30-40 mg/m² days 1, 2, 3 intravenously after hydration, doxorubicin hydrochloride 40-50 mg/m² intravenously on day 1, cyclophosphamide 500-600 mg/m² intravenously on day 2.

Therapy efficiency was evaluated by comparison with patients undergoing surgery alone (historic control).

Start point of the study was start of treatment, i.e. date of surgery or postoperative chemotherapy beginning. Three-year survival of the 26 osteosarcoma patients was 52.1% after postoperative chemotherapy with doxorubicin (grade III-IV pathomorphosis) and 43.1% after chemotherapy by CAP (grade I-II pathomorphosis). These results were better as compared to surgery alone which was evidence of advantage of combined modality treatment including adjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma.

Another 27 patients with other nosological disease types underwent surgery alone. 5 patients relapsed, including 3 patients with chondrosarcoma, 1 with paraosteal sarcoma, 1 with malignant fibrous histiocytoma.

Further treatment was mainly focused on rehabilitation of patients undergoing limb preservation surgery. To restore limb functioning the patients performed physi-

бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава. При локализации опухоли в плечевой кости производилась проксимальная резекция кости с эндопротезированием плечевого сустава. Вначале применялись эндопротезы конструкции К. М. Сиваша «Poldi» (производства Чехословакии), а за последний период внедрение в практическую онкологию получили эндопротезы отечественного производства собственной конструкции.

На III этапе в послеоперационном периоде на основе гистологического изучения опухоли оценивали непосредственные результаты лечения по степени регрессии первичной опухоли. Если в ходе предоперационной химиотерапии достигалась III—IV стадия повреждения опухолевой ткани (более 90% опухолевой массы), адъювантная химиотерапия продолжалась с использованием того же препарата, что и в предоперационном периоде, в данном случае доксорубицина гидрохлорида по 30 мг/м² внутривенно системно 3 дня.

В альтернативной ситуации при I—II степени лечебного патоморфоза опухоли (регрессия менее 50% опухолевой ткани) лекарственное лечение проводилось другими препаратами — в нашем случае по схеме CAP: цисплатин (платидиам) по 30—40 мг/м² в 1, 2, 3-й дни внутривенно системно на водной нагрузке; доксорубицина гидрохлорид по 40—50 мг/м² внутривенно в 1-й день; циклофосфан по 500—600 мг/м² внутривенно во 2-й день.

Для оценки степени эффективности проводимой терапии использовали традиционный метод сравнения с группой больных, получавших только хирургическое лечение (группа «исторического контроля»).

Точкой отсчета продолжительности наблюдения явилось время начала лечения, т. е. хирургического вмешательства или послеоперационной химиотерапии. У 26 больных с остеогенной саркомой показатели 3-летней выживаемости составили: 52,1% у получивших в послеоперационном периоде доксорубицина гидрохлорид (при III—IV степени лечебного патоморфоза); 43,1% — при проведении химиотерапии по схеме CAP (при I—II степени лечебного патоморфоза). Эти результаты выше, чем при чисто хирургическом вмешательстве, и свидетельствуют о преимуществе комбинированных методов лечения остеогенной саркомы с применением неoadъювантной химиотерапии.

У 27 больных с другими нозологическими формами проводилось чисто хирургическое вмешательство. В этой группе у 5 больных наблюдались рецидивы: у 3 больных с хондросаркомой, у 1 больного с паростальной саркомой, у 1 больного со злокачественной фиброзной гистиоцитомой.

На заключительном этапе основное внимание уделяли реабилитационным мероприятиям у больных, перенесших сохранные операции. Для восстановления и реабилитации функции пораженной конечности использовали лечебную гимнастику, массаж, трудотерапию, психотерапию и др. У больных с эндопротезированием коленного и плечевого суставов функциональные результаты выглядят следующим образом: у 9 (18,4%) — отличные, у 20 (40,8%) — хорошие, у 14 (28,6%) — удовлетворительные, у 6 (12,3%) — неудовлетворительные (см. табл.).

Таблица

Table

Функциональные результаты эндопротезирования коленного и плечевого суставов
Functional results of knee and shoulder joint endoprosthesis

Функциональный результат	Объем оперативного вмешательства	
	эндопротезирование коленного сустава	эндопротезирование плечевого сустава
Отличный / Excellent	9 (23,1%)	—
Хороший / Good	15 (38,5%)	5 (50%)
Удовлетворительный / Satisfactory	11 (28,2%)	3 (30%)
Неудовлетворительный / Poor	4 (10,2%)	2 (20%)
Всего / Total...	39 (100%)	10 (100%)
Functional results	knee joint endoprosthesis	shoulder joint endoprosthesis
	Surgery extent	

cal exercise, received massage, labor therapy, psychotherapy, etc. The patients with knee joint endoprosthesis demonstrated the following functional results: excellent 9, 18.4%; good 20, 40.8%; satisfactory 14, 28.6%; poor 6, 12.3% (see the table).

Conclusions

1. Limb preservation surgery is indicated in patients with osteosarcoma within protocols of combined and complex modality treatment.

2. In patients having chondrosarcoma with high grade anaplasia, paraosteal sarcoma, osteoblastoma limb preservation surgery is indicated as autonomous and radical treatment.

Выводы

1. У больных с остеогенной саркомой сохранные операции показаны как один из основных этапов комбинированного и комплексного лечения.

2. В группе больных с хондросаркомой высокой степени анаплазии, с паростальной саркомой, с остеобластокластомой сохранные операции показаны как самостоятельный и радикальный метод лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Амирасланов А. Т. Остеогенная саркома (лечение). — Баку, 1987.
2. Трапезников Н. Н., Еремича Л. А., Амирасланов А. Т., Шишюков П. А. Опухоли костей. — М., 1986.
3. Трапезников Н. Н. Лечение первичных опухолей костей. — М., 1968.
4. Трапезников Н. Н., Соловьев Ю. Н., Еремича Л. А., Амирасланов А. Т. Саркомы костей. — Ташкент, 1983.
5. Трапезников Н. Н., Амирасланов А. Т., Кондратьев В. Г. // Съезд онкологов УССР, 6-й: Тезисы докладов. — Кисев, 1980. — С. 407—408.
6. Трапезников Н. Н., Соловьев Ю. Н., Горбунова В. А. и др. // Съезд онкологов стран СНГ, 1-й: Материалы. — Москва, 3—6 декабря 1996 г. — Часть II. — С. 416.