

*Н. Н. Трапезников, Р. М. Карапетыан,
А. А. Геворкян, Б. Ю. Бохян*

НЕОАДЬЮВАНТНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

НИИ клинической онкологии

Саркомы мягких тканей по особенностям роста, клиническому течению и прогнозу относятся к числу наиболее злокачественных опухолей человека, составляют 0,5—2% от всех злокачественных опухолей человека и до настоящего времени остаются одним из наименее изученных разделов клинической онкологии [9, 18, 19].

Чисто хирургическое лечение сарком мягких тканей малоэффективно. Рецидивы после хирургического метода лечения (органосохраняющие операции) возникают у больных от 10—30% [8, 16] до 40—90% случаев [17, 41], местный повтор болезни наблюдается даже после ампутаций и экзартикуляций конечности в 18% случаев [7]. После чисто хирургического лечения мягкотканых сарком 5-летняя выживаемость составляет от 27 до 62%, в среднем 50% [5, 8]. Эффективность лучевой терапии, широко применяемой при лечении сарком мягких тканей, также оставляет желать лучшего. При местно-распространенных саркомах эффективность общепринятых вариантов лучевой терапии порой оказывается ограниченной в связи с радиорезистентностью больших по размеру опухолей, содержащих значительную долю аноксических и гипоксических клеток [5, 9, 12, 16, 22, 32, 36, 38]. При комбинированном лечении (операция + лучевая терапия) 5-летняя выживаемость составляет 55—65%, частота местных рецидивов 19—22%, средние сроки возникновения местных рецидивов — 16,8 мес [6, 8, 14, 19, 22, 32]. Органосохраняющие операции при указанном выше методе выполнены в 85% случаев.

Таким образом, становится актуальной проблема разработки комбинированных и комплексных методов воздействия на саркомы мягких тканей с применением противоопухолевой лекарственной терапии. Наиболее активными в этом плане являются антрациклины и препараты из группы комплексных соединений платины. Эффективность адриамицина при системном применении составляет 23—52%, цисплатина — до 56% [21, 40]. В современной химиотерапии злокачественных опухолей утвержден ряд принципиальных положений, к числу которых относятся увеличение времени экспозиции цитостатика на клеточную популяцию и его избирательное воздействие, подразумевающее создание максимально высокой и постоянной концентрации препарата в опухоли и снижение его концентрации в окружающих тканях [1, 2, 4]. Представление о гетерогенности популяции клеток в опухоли имеет решающее значение для рациональных подходов в химиотерапии и является обоснованием метода длительных непрерывных инфузий цитостатиков, позволяющих осуществлять воздействие на все субпопуляции опухолевых клеток, тем самым создавая предпосылки к повышению эффек-

*N. N. Trapeznikov, R. M. Karapetyan, A. A. Gevorkyan,
B. Yu. Bokhyan*

NEOADJUVANT THERAPY FOR LIMB SOFT-TISSUE SARCOMA

Research Institute of Clinical Oncology

Soft-tissue sarcoma is a most malignant human neoplasm by growth characteristics, clinical course and prognosis. The disease is 0.5 to 2% of all human malignancies and the least studied field of clinical oncology [9, 18, 19].

Surgery alone is low efficient in soft-tissue sarcoma. Relapse after surgery (limb preservation procedures) occurs in 10-30% [8,16] to 40-90% [17, 41] of cases. Even in patients undergoing amputation and exarticulation local recurrence reaches 18% [7]. The 5-year survival of soft-tissue sarcoma patients after surgery alone is 27 to 62%, mean 50% [5, 8]. Efficiency of radiotherapy which is widely applied in treatment for this malignancy also leaves much to be desired. In cases with local disease effectiveness of common radiotherapy schedules is limited due to radioresistance of large tumors containing many anoxic and hypoxic cells [5, 9, 12, 16, 22, 32, 36, 38]. After combined modality treatment (surgery + radiotherapy) the 5-year survival is 55 to 65%, the rate of local recurrence is 19-22%, mean time till local recurrence is 16.8 months [6, 8, 14, 19, 22, 32]. Preservation surgery was performed in 83% of the above mentioned cases.

These circumstances necessitated development of combined and complex modality approaches including antitumor chemotherapy in treatment of soft-tissue sarcoma. Anthracyclines and platinum complexes are most promising drugs. Efficacy of systemic therapy with adriamycin is 23-52% and with cisplatin up to 56% [21, 40]. There are several principles of cancer chemotherapy including increased exposure of cells to cytostatics, selective cytostatic action with stable high concentration of the agent in the tumor and minimal affection of adjacent tissues [1, 2, 4]. The concept of tumor cell heterogeneity is of much significance for development of rational approaches to chemotherapy in particular of continuous cytostatic infusion which provides drug delivery to all tumor cell subpopulations and consequently increases antitumor therapy efficacy while reducing the toxicity due to permanent moderate drug concentration [3, 11, 30]. Experimental study has demonstrated that intra-arterial administration of drugs provides 4-20-fold higher drug concentration while reducing systemic toxicity as compared to the intravenous route [11].

Rationale for intra-arterial administration of antitumor drugs was provided by studies performed by H. Bierman et al. [20], R. Ryan et al. [34] and O. Greech et al. [23] who developed a method of isolated regional perfusion to convey massive drug doses to tumor capillaries. In 1959 R. Sullivan et al. [37] reported of con-

тивности противоопухолевой терапии, а за счет создания постоянных и невысоких концентраций и к снижению ряда токсических проявлений [3, 11, 30]. Экспериментальными исследованиями показано, что при внутриартериальном введении химиопрепарата его концентрация в опухоли бывает в 4—20 раз выше, чем при внутривенном введении. При этом доказано снижение системной токсичности химиотерапевтических агентов [11].

Основанием для внутриартериального введения противоопухолевых препаратов явились наблюдения Н. Bierman и соавт. [20]. R. Ryan и соавт. [34] и O. Greech и соавт. [23] предложили метод изолированной регионарной перфузии с целью подведения массивных доз препарата в капиллярное русло опухоли. В 1959 г. появляется сообщение R. Sullivan и соавт. [37] о разработанном ими методе длительной внутриартериальной инфузии противоопухолевых препаратов с помощью катетеризации регионарных сосудов. Работы перечисленных выше авторов определили два основных направления в развитии методов внутриартериальной химиотерапии злокачественных опухолей:

— максимальная изоляция области расположения опухоли и кратковременное воздействие на нее массивными дозами противоопухолевых препаратов;

— длительное воздействие на опухоль малыми дозами цитостатических препаратов без нарушения кровотока.

Предложенная основоположниками регионарной химиотерапии в нашей стране [10] классификация методов внутриартериальной лекарственной терапии злокачественных опухолей включает в себя 4 основных раздела:

1. Однократное внутриартериальное введение цитостатических препаратов (при помощи пункции, изоляции или временной катетеризации соответствующей артерии).

2. Изолированная перфузия, предполагающая временную хирургическую изоляцию той или иной анатомической области с осуществлением искусственного кровообращения в ней и введением в перфузат массивных доз химиопрепаратов. Наиболее часто для перфузии применяются цисплатин, адриамицин, мелфалан, химиотерапия часто комбинируется с модификаторами биологического роста, иммунотерапией. Высокоэффективно применение гипертермического раствора цисплатина для перфузии [23, 24, 27, 29, 33, 39, 43].

3. Кратковременная 20—60-минутная внутриартериальная гипер- или нормотермическая инфузия химиопрепаратов в регионарную артерию [12, 28, 42].

4. Длительная внутриартериальная инфузия — постоянное длительное (несколько дней или недель) введение цитостатических препаратов в регионарную артерию.

В настоящее время длительная внутриартериальная инфузия химиопрепаратов является одним из эффективных методов лечения сарком мягких тканей, имеет наибольшее число сторонников, а арсенал используемых средств включает препараты различных групп (адриамицин, платидиам, DTIC, мелфалан), модуляторы, вспомогательные средства (турникетный метод, баллонная окклюзивная катетеризация, селективная катетери-

tinuous intra-arterial infusion of antitumor drugs by regional vascular catheterization. The studies performed by the above-mentioned authors outlined two major trends of development of intra-arterial cancer chemotherapy, i.e. maximal isolation of the tumor and its short-term treatment with high dose antitumor drugs versus long-term treatment of the tumor with low-dose cytostatics without interference in the circulation.

N. N. Trapeznikov et al. [10], the founders of regional chemotherapy in this country, proposed the following classification of intra-arterial cancer chemotherapy techniques:

1. Single-dose administration of antitumor drugs (by puncture, isolation or temporary catheterization of a relevant artery).

2. Isolated perfusion involving temporary surgical isolation of a relevant anatomical region with artificial circulation and high-dose drug administration. Most common drugs for this modality are cisplatin, adriamycin, melphalan; the chemotherapy is often combined with biological growth modifiers and immunotherapy. Administration of hyperthermal cisplatin solution proved efficient [23, 24, 27, 29, 33, 39, 43].

3. Short-term (20-60-min) intra-arterial hyper- or normothermal drug infusion into regional artery [12, 28, 42]

4. Long-term intra-arterial infusion, i. e. continuous (for several days or weeks) cytostatic administration into a regional artery.

The continuous cytostatic chemotherapy is currently a most effective modality of soft-tissue sarcoma treatment, it is supported by many clinicians, and the armamentarium of agents used in this modality includes various classes of chemotherapeutics (adriamycin, platinidiam, DTIC, melphalan), modulators, auxiliary techniques (tourniquet, occlusive catheterization, selective catheterization, chemoembolization, local electromagnetic hyperthermia) to increase the antitumor effect [12, 28].

Preoperative intra-arterial chemotherapy of patients with soft-tissue sarcoma is performed:

1. to affect the primary and subclinical metastases. Suppression of most malignant rapidly growing cells;

2. to reduce tumor burden thus enabling preservation surgery;

3. to prevent disease recurrence in patients undergoing preservation or mutilation surgery;

4. to perform adequate neoadjuvant therapy [26, 28].

Objective treatment evaluation criteria include clinical tumor response as reduction in size, mobility, pain; complete or partial restoration of limb functioning. Morphological response is defined as a greater than 60-70% tumor cell therapeutical necrosis [13-15].

The next step in the treatment is to enlarge indications to limb preservation surgery, to provide resectability of the tumor. Preservation surgery may be performed in 78-90% of cases undergoing intra-arterial chemotherapy. Immediate and follow-up results are basic treatment evaluation criteria. The method allows disease-free term to be increased to 15-30 months and the 5-year survival to 91% [15, 25, 31, 35].

The Clinic of General Oncology (Locomotor Tumors),

зация, химиоэмболизация, локальная электромагнитная гипертермия для усиления противоопухолевого эффекта) [12, 28].

Проведение предоперационной внутриартериальной химиотерапии больным с саркомами мягких тканей преследует следующие цели:

1. Воздействие на первичную опухоль и на субклинические метастазы. Подавление роста наиболее злокачественных, быстрорастущих клеток.

2. Уменьшение размеров опухоли для выполнения сохранной операции.

3. Предупреждение рецидивов опухоли у больных, которым выполнена сохранная или калечащая операция.

4. Возможность выбора адекватного вспомогательного лечения на основании неoadьювантного подхода к лечению [26, 28].

Объективным критерием эффективности лечения является клинически определяемый эффект в виде изменения размеров, подвижности опухоли, ослабления болевого синдрома, частичного или полного восстановления нарушенной функции конечности. Морфологический эффект считается достигнутым при получении постлекарственного некроза более 60—70% опухолевых клеток [13—15].

Следующей важной задачей лечения является расширение показаний к сохранным операциям, перевод опухоли в резектабельное состояние. Сохранные операции после внутриартериальной химиотерапии удается выполнять в 78—90% случаев. Несомненно, самым важным критерием оценки лечения являются ближайшие и отдаленные результаты. Методика позволяет увеличить безрецидивный период до 15—30 мес, 3-летнего выживаемость до 91% [15, 25, 31, 35].

Клиника общей онкологии (опухолей опорно-двигательного аппарата) ОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН имеет огромный опыт применения регионарной химиотерапии в лечении сарком мягких тканей.

Регионарные перфузии конечностей с использованием сарколизина проводились в 60—70-х годах. В последующем был накоплен большой клинический материал по применению длительных внутриартериальных инфузий (6, 72 и 120-часовые инфузии). В настоящее время проводятся научные исследования по изучению эффективности химиотермотерапии и химиорадиотермотерапии (внутриартериальная инфузионная химиотерапия на фоне СВЧ-гипертермии с применением или без такового терморадитерапии).

Материалы и методы. В данной работе рассматриваются некоторые аспекты применения предоперационной внутриартериальной химиотерапии с использованием препаратов адриамицина и цисплатины у 104 больных с саркомами мягких тканей конечностей. Мужчин было 56 (53,9%), женщин — 48 (46,1%). Самому старшему больному было 65 лет, самому младшему — 15 лет. Средний возраст составил 40,2 года. Изучали эффективность двух режимов введения препаратов: 1-я группа (78 пациентов) — адриамицин, 90 мг/м², в виде 72-часовой инфузии. Суточная доза препарата 30 мг/м²; 2-я группа (26 пациентов) — чередование 6-часовой инфузии цисплатины в дозе 20 мг/м² и 18-часовой инфузии адриамицина в дозе 25 мг/м² в течение 5 сут (120-часовая инфузия).

Препараты вводили в регионарную артерию через катетер, установленный на 4—5 см выше ангиографически определяемого проксимального полюса опухоли. Пункцию и катетеризацию бедренной

N. N. Blokhin CRC, RAMS, has gained large experience in regional intra-arterial chemotherapy for soft-tissue sarcoma.

Sarcylisin was administered by regional perfusion in the sixties and seventies. After that we had large clinical experience in continuous (6-, 72- and 120-hour) infusions. Study of chemothermotherapy and chemoradiothermotherapy (intra-arterial infusion chemotherapy in combination with microwave hyperthermia with or without thermoradiotherapy) are currently in progress.

Materials and Methods. This paper analyses some aspects of preoperative intra-arterial chemotherapy with adriamycin and cisplatin in 104 patients with soft-tissue sarcoma of the limbs including 56 (53.9%) males and 48 (46.1%) females of age ranging from 15 to 65 years, mean 40.2 years. Two regimens were studied for efficacy: group 1 (78 patients) received adriamycin at 90 mg/m² as a 72-hour infusion (daily dose 30 mg/m²); group 2 (26 patients) received alternating 6-hour infusions of cisplatin at 20 mg/m² and 18-hour infusions of adriamycin at 25 mg/m² for 5 days (120-hour infusion).

The drugs were administered into a regional artery by catheterization at 4-5 cm above the tumor proximal pole as determined by angiography. Femoral artery puncture and catheterization were performed in an angiography room. Drug infusion was performed using a dispensing pump.

As seen in table 1 synovial sarcoma (19.8%), liposarcoma (22.1%) and malignant fibrous histiocytoma (13.5%) were most common diseases. Of the 104 patients 15 had recurrent disease including synovial sarcoma (6), liposarcoma (4), malignant fibrous histiocytoma (1), rare sarcoma types (4). These patients received treatment for the primary which is not considered in this paper.

In most cases (92, 88.5%) the intra-arterial therapy was administered to patients with tumors in the lower limb, 12 (11.5%) patients had the tumor in an upper limb.

Disease size as measured by clinical examination varied from 1 to 45 cm. Mean tumor size in the patients undergoing intra-arterial therapy was 11.8 cm. In most (66.4%) patients tumor volume was more than 100 cm³. Mean tumor volume was 540.78 cm³.

Surgery extent was determined basing on tumor site, size, involvement of bones or great vessels. Limb preservation surgery as wide tumor dissection in the musculofascial sheath was performed in 83 (79.8%) cases. In cases with tumors located close to the bone periosteum was also included in the dissected volume. Shallow or segment subtotal bone resection was performed in 5 (4.8%) cases with bone involvement. In 2 (1.9%) cases the preservation surgery involved resection of great vessels (femoral artery) and autovenous or synthetic vein prosthesis. Mutilating surgery was carried out in 21 (20.2%) cases including 16 (15.4%) amputations, 3 (2.9%) exarticulations and 2 (1.9%) interiliac-abdominal excisions.

Treatment effect was evaluated by the following criteria: complete response (I), partial response (II), stable disease (III), pain amelioration or disappearance (IV), improvement of tumor mobility (V), improvement or restoration of limb function (VI).

Clinical effect was considered good if the patient presented with criteria I or II or combination of the last two signs with stable disease.

Morphological response was evaluated by therapeutic tumor necrosis. Morphological effect was considered good if a 60-70% necrosis of tumor cells was found.

Results and Discussion. Clinical response was achieved in 44 (42.3%) of the patients. Adriamycin effect was 42.3%, that of adriamycin + platidium 40.0%. Good morphological effect was discovered in 52 (50%) of the cases. Adriamycin monotherapy induced a 60-70% tumor cell necrosis in 55.1% of the patients *versus* 30.0% after adriamycin-platidium.

Twenty seven (26.9%) patients relapsed within 3 to 31 months following treatment, mean time till relapse being 11.9 months.

There were no differences in frequency of or time

артерии с последующим подведением катетера в регионарную артерию проводили в ангиографическом кабинете, инфузию препаратов — с помощью дозатора лекарственных средств.

Как видно из табл. 1, наиболее часто встречались синовиальная саркома (29,8%), липосаркома (22,1%) и злокачественная фиброзная гистиоцитома (13,5%). У 15 из 104 больных были рецидивные опухоли: синовиальная саркома у 6, липосаркома у 4, злокачественная фиброзная гистиоцитома у 1, редко встречающиеся саркомы у 4. Эти пациенты получали тот или иной объем лечения первичной опухоли, которое в данной работе не рассматривалось.

В большинстве случаев (92 больных, 88,5%) внутриартериальное введение противоопухолевых препаратов проводили при локализации опухоли на нижней конечности, у 12 (11,5%) больных опухоль локализовалась на верхней конечности.

Размер опухоли, определяемый по данным клинического осмотра, колебался от 1 до 45 см. Средний размер опухоли у пациентов, которые подверглись внутриартериальной инфузии химиопрепаратов, составил 11,8 см. У большинства больных (66,4%) объем опухоли превышал 100 см³. Средний объем опухоли составил 540,78 см³.

Объем выполняемых операций определялся исходя из локализации, размеров опухоли, а также связи ее с костью или магистральными сосудами. В 83 (79,8%) случаях выполнены сохранные операции в объеме широкого иссечения опухоли в мышечно-фасциальном футляре. При расположении опухоли поблизости от кости в блок удаляемых тканей включалась и надкостница. В 5 (4,8%) случаях вращение в кость принудило к выполнению плоскостной или сегментарной субтотальной резекции подлежащей кости. В 2 (1,9%) случаях сохранная операция выполнялась с резекцией магистральных сосудов (бедренная артерия) и замещением аутовеной или синтетическим протезом. Калечащие операции были выполнены в 21 (20,2%) случае, из них 16 (15,4%) ампутаций, 3 (2,9%) экзартикуляции конечности и 2 (1,9%) межподвздошно-брюшных вычленения.

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям:

- полная регрессия (I);
- частичная регрессия (II);
- стабилизация (III);
- уменьшение или исчезновение болевого синдрома (IV);
- увеличение подвижности опухоли (V);
- улучшение или восстановление функции конечности (VI).

Клинический эффект считали хорошим при наличии I или II критерия либо при сочетании двух последних признаков со стабилизацией опухолевого процесса.

Морфологический эффект оценивали исходя из данных о наличии признаков постлекарственного некроза опухоли. При этом морфологический эффект считали хорошим, если удавалось получить некроз более 60—70% опухолевых клеток.

Результаты и обсуждение. Клинический эффект получен у 44 (42,3%) больных. Эффективность адриамицина составила 42,3%, схемы адриамицин + платидиам — 40,0%. Хороший морфологический эффект выявлен у 52 (50%) пациентов. При применении адриамицина в монорежиме некроз более 60—70% опухолевых клеток выявлялся в 55,1%, при применении схемы адриамицин + платидиам — в 30% случаев.

Рецидивы выявлены у 27 (26,9%) человек в сроки от 3 до 31 мес спустя после лечения, средний срок появления рецидивов составил 11,9 мес.

При изучении влияния отдельных схем введения препаратов в артерию на частоту и сроки появления рецидивов различий между группами не выявлено. У больных с хорошим клиническим эффектом частота рецидивов составила 30,2%. Среди больных, клинически резистентных к лечению, рецидивы возникли у 25,4%. Морфологический ответ опухоли на внутриартериальное введение химиопрепаратов был констатирован у 52 пациентов, из них у 25% в дальнейшем появились рецидивы. У больных с отсутствием признаков патоморфоза рецидивы возникли в 30% случаев.

Объем оперативного вмешательства оказывает ощу-

Таблица 1

Table 1

Распределение больных по гистологическому диагнозу
Distribution of cases with respect to tumor histology

Гистологическая форма опухоли	Число больных	
	абс.	%
Синовиальная саркома Synovial sarcoma	30	28,8
Липосаркома Liposarcoma	22	21,1
Злокачественная фиброзная гистиоцитома Malignant fibrous histiocytoma	14	13,5
Миогенные саркомы Myogenic sarcoma	6	5,8
Фибросаркома Fibrous sarcoma	3	2,9
Нейрогенные саркомы Neurogenic sarcoma	9	8,7
Ангиогенные саркомы Angiogenic sarcoma	4	3,8
Редко встречающиеся саркомы Rare sarcoma types	16	15,4
Всего / Total...	104	100
Tumor histology	No.	%
	Cases	

till relapse between the groups with respect to intra-arterial therapy schedules. Recurrence in patients with good clinical effect was 30.2% versus 25.4% in clinical non-responders. Morphological tumor response was detected in 52 patients of whom 25.0% relapsed. Recurrence in patients without tumor pathomorphosis was 30.0%.

Surgery extent had a marked effect on recurrence. Recurrence after mutilating surgery is usually less frequent as compared to preservation procedures (18.2 vs 30.0% respectively, $p < 0.05$). In our patients recurrence after preservation surgery occurred more frequently than after preservation operations: in 32.9% of cases with tumor site in lower limbs and 10.0% in upper limbs, mean time till recurrence being similar.

Distant metastases developed in 39 (38.2%) of 102 patients, metastatic tumor sites being lungs (32,82.1%), remote lymph nodes (3, 7.7%), bones (2, 5.1%), breast (2, 5.1%). Time till metastasis development was ranging from 1 to 52 months after treatment completion, mean time till metastasis was 11.2 months. Absolute majority (87.2%) of metastases developed within 2 years after treatment.

There were no statistically significant differences in metastasis frequency with respect to chemotherapy schedule.

Metastasis rate in responders was 37.2% versus 38.9% in non-responders.

As concerns surgery type, metastasis development was detected in 33.8% undergoing preservation surgery and in 54.5% of those undergoing mutilating procedures, the differences tending to statistical significance.

We attempted evaluation of recurrence and metastasis frequency with respect to tumor histology and response

тимое влияние на процесс рецидивирования. После калечащих операций рецидивы появляются реже, чем после сохранных, — 18,2 и 30,0% соответственно ($p < 0,05$). У наших больных четко выявлено более частое возникновение рецидивов после сохранных операций: при локализации опухоли на нижних конечностях у 32,9%, на верхних конечностях — у 10,0%. Средние сроки возникновения рецидивов у этих больных не отличаются.

Отдаленные метастазы были выявлены у 39 (38,2%) из 102 больных, из них в легкие у 32 (82,1%), в отдаленные лимфоузлы у 3 (7,7%), в кости скелета у 2 (5,1%), в молочную железу у 2 (5,1%) больных. Метастазы возникли в сроки от 1 до 52 мес после окончания лечения, средний срок их появления составил 11,2 мес. Следует отметить, что абсолютное большинство метастазов (87,2%) возникает в течение первых 2 лет после лечения.

Статистически достоверных различий между частотой метастазирования в зависимости от вида химиотерапии не выявлено.

Частота метастазирования у больных с положительным клиническим эффектом после лечения составила 37,2%, с отрицательным — 38,9%.

Что касается объема оперативного вмешательства, то метастазы у больных с сохранными операциями выявлены в 33,8%, а у больных, подвергшихся калечащим операциям, — в 54,5% случаев. Различия имеют тенденцию к достоверности.

Нами проведена попытка изучения частоты рецидивирования и метастазирования при отдельных гистологических формах опухоли с учетом непосредственного эффекта внутриартериальной химиотерапии (табл. 2). Из-за малочисленности в табл. 2 не приведены данные о больных с миогенными, ангиогенными саркомами, фибросаркомой. Анализируя полученные данные, следует отметить, что непосредственные результаты лечения не оказывают существенного влияния на процесс рецидивирования. Однако хотелось бы остановиться на некоторых моментах. Так, при липосаркоме у больных с хорошим клиническим эффектом рецидивы выявляются чаще (50%), чем у больных, клинически резистентных к внутриартериальной химиотерапии (25,0%) ($p < 0,05$). У больных с синовиальной саркомой хороший морфологический эффект является благоприятным фактором, снижающим риск рецидивирования, — 9,1%, у больных без признаков патоморфоза — 26,3% (различия имеют тенденцию к достоверности). При сравнении значимости клинического или морфологического эффекта у больных с разными гистологическими диагнозами отмечено, что при липосаркоме после хорошего клинического эффекта частота рецидивирования составляет 50%, а при злокачественной фиброзной гистиоцитоме и синовиальной саркоме — 16,7% (различия имеют тенденцию к достоверности). Или другое — при положительном морфологическом эффекте у больных с липосаркомой частота рецидивирования составляет 30,8%, а у больных с синовиальной саркомой — 9,1% (различия имеют тенденцию к достоверности). Представленные в табл. 2 остальные различия частоты рецидивирования статистически не-

Таблица 2

Table 2

Частота выявления рецидивов и метастазов в зависимости от гистологической формы опухоли и эффекта лечения
Recurrence and metastasis frequency with respect to tumor histology and response to treatment

Гистологическая форма опухоли	Число больных	Частота рецидивов, %	Частота метастазов, %
Синовиальная саркома Synovial sarcoma	30	20	36,7
Клинический эффект: Clinical response:			
есть / yes	12	16,7	25
нет / no	18	22,2	44,4
Морфологический эффект: Morphological response			
есть / yes	11	9,1	27,3
нет / no	19	26,3	42,1
Липосаркома / Liposarcoma	22	36,4	31,8
Клинический эффект: Clinical response:			
есть / yes	10	50*	60*
нет / no	12	25	8,3
Морфологический эффект: Morphological response			
есть / yes	13	30,8	30,8
нет / no	9	44,4	33,3
Злокачественная фиброзная гистиоцитомы Malignant fibrous histiocytoma	14	28,6	35,7
Клинический эффект: Clinical response:			
есть / yes	6	16,7	16,6
нет / no	8	37,5	50
Морфологический эффект: Morphological response			
есть / yes	8	50	37,5
нет / no	6	0	33,3
Нейрогенные саркомы Neurogenic sarcoma	9	44,4	33,3
Клинический эффект: Clinical response:			
есть / yes	4	50	25
нет / no	5	40	40
Морфологический эффект: Morphological response			
есть / yes	3	66,7	66,7*
нет / no	6	33,3	16,7*
Редкие и неклассифицируемые саркомы Rare and unclassified sarcomas	16	12,5	56,3
Клинический эффект: Clinical response:			
есть / yes	6	16,7	50
нет / no	10	10	60
Морфологический эффект: Morphological response			
есть / yes	13	15,4	61,5
нет / no	3	0	33,3
Tumor histology	No. of cases	Recurrence, %	Metastasis, %

достоверны и не имеют клинического значения. Характеризуя другой качественный показатель — метастазирование, можно отметить, что получение хорошего клинического эффекта является благоприятным прогностическим фактором, уменьшающим частоту метастазирования при злокачественной фиброзной гистиоцитоме (16,6—50,0%), синовиальной саркоме (25,0—44,4%), нейрогенных (25,0—40%) опухолях. Хороший морфологический эффект является благоприятным прогностическим фактором у больных с синовиальной саркомой (27,3—42,1%), но ухудшает прогноз пациентов с нейрогенными (66,7—16,7%) и редкими и неклассифицируемыми саркомами (61,5—33,3%). У больных с липосаркомой получение клинического эффекта указывает на высокий риск развития метастазов (60%), в то время как при отрицательном клиническом эффекте частота метастазирования составляет всего 8,3% ($p < 0,005$).

Несомненно, важнейшее значение для оценки конкретного метода лечения имеет 5-летняя выживаемость, которая в общей группе больных составила 59,9%.

Объем опухоли оказывает ощутимое влияние на показатель выживаемости. Так, при объеме опухоли до 100 см³ выживаемость намного выше, чем у больных с объемом опухоли более 1000 см³, — 77,3 и 39,1% соответственно ($p < 0,005$).

После сохраненных операций выживаемость выше (71,3%), калечащие операции снижают выживаемость до 35,7%, различия статистически достоверны.

Применение предоперационной внутриартериальной химиотерапии преследует также цели снижения частоты метастазирования. У больных, у которых метастазы отсутствуют, показатель 5-летней выживаемости выше по сравнению с таковым у пациентов с метастазами — 89,2 и 28,1% соответственно ($p < 0,05$). Статистически достоверные различия в показателях выживаемости обнаружены также между больными с признаками болезни (метастаз и/или рецидив) — 43% и без них — 87,1%. Показатель выживаемости почти одинаков в отдельных гистологических группах. Лучший результат получен у больных злокачественной шванномой — 83,3%.

Проведенный нами анализ влияния неoadъювантного подхода к лечению на рецидивирование, метастазирование и выживаемость показал (рис.), что достоверно увеличиваются показатели в тех случаях, когда у больных имел место постлекарственный патоморфоз более 70% опухолевых клеток, и они в дальнейшем получали 3 курса профилактической химиотерапии по стандартному режиму САР — цисплатин + циклофосфан + адриамицин (1-я группа) по сравнению с больными без патоморфоза (2-я группа) (табл. 3).

Таким образом, можно сделать заключение, что предоперационная внутриартериальная инфузионная химиотерапия является высокоэффективным методом при лечении сарком мягких тканей конечностей. Методика позволяет увеличить процент сохраненных операций при местно-распространенных процессах, улучшает результаты лечения и путем уменьшения частоты рецидивирования и метастазирования, а также увеличения показателя 5-летней выживаемости. Данное лечение

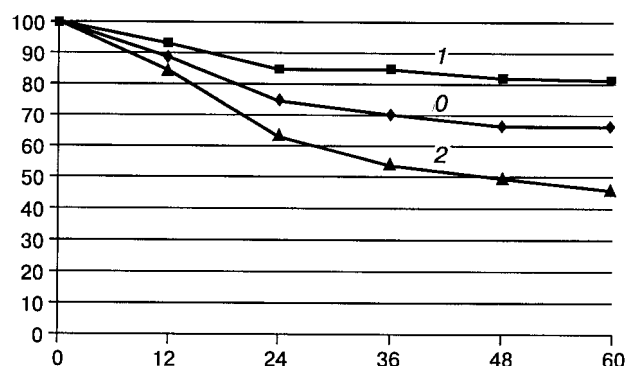


Рис. Пятилетняя выживаемость больных после неoadъювантного лечения.

0 — все больные; 1 — патоморфоз более 70% опухолевых клеток + курсы профилактической химиотерапии; 2 — патоморфоз менее 70% опухолевых клеток. По оси абсцисс — время наблюдения за больными, мес; по оси ординат — выживаемость, %.

Figure. 5-year survival of patients after neoadjuvant chemotherapy

0, all patients; 1, pathomorphosis more than 70% + chemotherapy cycles; 2, pathomorphosis less than 70%.

Numbers on the x axis show months of follow-up; numbers on the y axis show percent of survival.

to intra-arterial chemotherapy (table 2). As there were few patients with myogenic, angiogenic and fibrous sarcoma, these cases are not considered in table 2. Analysis of the data demonstrated the recurrence not to depend on immediate treatment results. Although, liposarcoma patients responding to therapy relapsed more frequently (50.0%) than non-responders to intra-arterial chemotherapy (25.0%) ($p < 0.05$). In synovial sarcoma response to therapy was a favorable factor reducing the risk of recurrence: 9.1% vs 26.3% in non-responders (the differences tending to significance). The comparison with respect to clinical or morphological response and tumor histology demonstrated that relapse rate was 50.0% in patients with liposarcoma having good clinical response versus 16.7% in those with malignant fibrous histiocytoma or synovial sarcoma (the differences tending to significance). Recurrence was detected in 30.8% of the morphological responders with liposarcoma versus 9.1% of those with synovial sarcoma (the differences tending to significance). The remaining differences as presented in table 2 were not statistically or clinically significant. As concerns metastasis development, good clinical response was a favorable prognostic factor reducing the risk of metastasizing in patients with malignant fibrous histiocytoma (16.6-50.0%), synovial sarcoma (25.0-44.4%), neurogenic (25.0-40.0%) tumors. Good morphological response was a favorable prognostic factor in patients with synovial sarcoma (27.3-42.1) though provided poor prognosis in cases with neurogenic (66.7-16.7%) and rare or unclassified sarcomas (61.5-33.3%). Clinical response of liposarcoma patients is indicative of high risk of metastasis (60.0%) while in clinical non-responders the rate of metastasis was 8.3% ($p < 0.005$).

Five year survival is a most important criterion for evaluation of treatment. In our patients the 5-year survival was 59.9%.

показано всем больным с местно-распространенными опухолями мягких тканей конечностей независимо от гистологической формы опухоли, так как прогноз и выживаемость у этих больных в большей степени определяются степенью злокачественности саркомы. Получение постлекарственного некроза более 70% опухолевых клеток служит прямым показанием для проведения курсов профилактической химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Батов С. В. Интенсивные режимы применения платидиама в комбинированной химиотерапии некоторых злокачественных опухолей: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988.
2. Белоусова А. К. //Вопр. онкол. — 1988. — № 3. — С. 348—356.
3. Борисов И. И., Русаков И. Г., Богданова Н. В. //Сов. мед. — 1986. — № 6. — С. 53—59.
4. Гершанович Л. М. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. — М., 1982.
5. Кыли И. Т., Кострыба И. И. //Вопр. онкол. — 1981. — № 8. — С. 18—22.
6. Пономарев Е. М., Еленко Ю. А., Аболисов Е. М. //Хирургическое и комбинированное лечение больных саркомами мягких тканей — выбор метода. Последовательность лучевого лечения и операции. Опухоли мягких тканей. Тезисы межгос. симпози. — СПб., 1992. — С. 47—48.
7. Столяров В. И., Колосов А. Е., Кастельянос Х. Э. Сберегательные операции при саркомах мягких тканей и костей. — Л., 1991.
8. Тришкин В. А. Пути улучшения результатов лечения больных саркомами мягких тканей: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1993.
9. Трапезников Н. Н., Алиев Б. М., Юрьева Т. В. //Вопр. онкол. — 1982. — № 11. — С. 20—24.
10. Трапезников Н. Н., Яворский В. В. Регионарная химиотерапия опухолей человека. — М., 1964.
11. Тюлядин С. А. //Длительные внутривенные инфузии противоопухолевых препаратов: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985.
12. Фрадкин С. З., Живард Э. А., Исмаи-заде Р. С., Фурманчук А. В. //Вопр. онкол. — 1991. — № 4. — С. 475—479.
13. Azzarelli A., Quagliulo V. //Monogr. Ser. Eur. Org. Res. Treat. Cancer. — 1986. — N. 16. — P. 127—134.
14. Azzarelli A., Quagliulo V., Colella G. et al. //Pre and postoperative procedures and limb salvage for soft tissue sarcomas of the extremities (meeting abstract). — ECCO-4. Forth European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing. Nov. 1—4, 1987. — Madrid, Federation of European Cancer Societies. — 1987. — P. 235.
15. Azzarelli A., Quagliulo V., Colella G., Giori A. //Predictiviti of response after infusion for extremity sarcoma. — 4-th Int. Conf. Adv. Reg. Cancer Therapy: ICRCT'89, Berchtesgaden, June 5—7, Abstr. Wednesday, 1989. — P. 62.
16. Azzarelli A. //Argomenti oncol. — 1990. — Vol. 11, N 4. — P. 393—398.
17. Barkley H. T., Romsdahl M. M., Martin R. G. et al. //J. radiat. oncol. biol. phys. — 1988. — Vol. 14, N 4. — P. 693—699.
18. Baselga J. //Med. Clin. — 1991. — Vol. 96, N 1. — P. 16—17.
19. Bell R. S., O'Sullivan B., Langer F. et al. //Can. J. Surg. — 1989. — Vol. 32, N 11. — P. 69—73.
20. Bierman H. R., Byrson R. L., Miller E. R. //Am. J. Med. — 1950. — N 84. — P. 535—541.
21. Casali P., Zucchinelli P., Pastorino U. et al. //Argomenti oncol. — 1990. — Vol. 11, N 4. — P. 431—435.
22. Collin C., Hajdu S. I., Godbold J. et al. //Arch. Surg. — 1986. — Vol. 121, N 12. — P. 1325—1433.
23. Creech O. J., Ryan R. F., Krentz E. T. et al. //Ann. Surg. — 1959. — Vol. 2. — P. 54.
24. Ejlipio D., Giannarelli D., Citro C. et al. //Hyperthermic perfusion with CDDP. Standardization of treatment parameters. — 4-th Int.

Таблица 3

Table 3

Влияние неoadъювантного подхода на результаты лечения
Neoadjuvant chemotherapy effect on treatment outcomes

Постлекарственный патоморфоз/профилактическая химиотерапия	Частота рецидивирования, %	Частота метастазирования, %	5-летняя выживаемость, %
1-я группа Group 1	13,3	26,7	82
2-я группа Group 2	45,5	45,5	47
Therapeutical pathomorphosis/preventive chemotherapy	Recurrence, %	Metastasis, %	5-year survival, %

Примечание: 1-я группа — патоморфоз более 70% клеток + курсы химиотерапии; 2-я группа — патоморфоз менее 70% опухолевых клеток. Различия статистически достоверны.
Note. Group 1: pathomorphosis more than 70% + chemotherapy cycles. Group 2: pathomorphosis less than 70%. The differences are statistically significant.

Tumor burden has a marked effect on patients' survival. The survival in cases with tumor volume less than 100 cm³ was much higher as compared to disease volume more than 1000 cm³ (77.3 vs 39.1%, $p < 0.005$).

Statistically significant differences were detected between patient groups with respect to surgery extent. The survival after preservation surgery was higher (71.3%) than after mutilating procedures (35.7%), the differences being statistically significant.

The preoperative intra-arterial chemotherapy was intended also to reduce metastasizing. Metastasis-free patients had better 5-year survival than patients with metastases (89.2 vs 28.1%, $p < 0.05$). There were statistically significant differences in the survival of patients with (43%) and without (87.15) evidence of disease (metastasis or recurrence). The survival did not depend on tumor histology. The best results were achieved in the patients with malignant schwannoma (83.3%).

Our analysis of the effect of neoadjuvant chemotherapy on recurrence, metastasis development and survival showed significantly better characteristics in patients presenting with a more than 70% tumor cell pathomorphosis and receiving 3 cycles of preventive chemotherapy by the standard CAP schedule (cisplatin + cyclophosphamide + adriamycin) (group 1) as compared to the patients without pathomorphosis (group 2).

Thus the conclusion may be made that preoperative intra-arterial infusion chemotherapy is a high-efficacy treatment of limb soft-tissue sarcoma. The chemotherapy increases percentage of limb preservation surgery in cases with local disease, improves treatment outcomes by reducing recurrence/metastasis development and increasing 5-year survival. This treatment modality is indicated to all patients with local soft-tissue tumors of any histology since the survival in such patients mainly depends upon malignant sarcoma stage. A 70% and greater therapeutical tumor cell necrosis is a direct indication to preventive chemotherapy.

- Conf. Adv. Reg. Cancer Therapy: ICRCT'89, Berchtesgaden, June 5—7, Abstr. Wednesday. — Trostberg, 1989. — P. 47.
25. Lienard D., Eggermont A. M. M., Schrafford H. K., Lejeune F. J. //Eur. Society Med. Oncol. — 1992. — Vol. 3, N 5. — P. 168.
 26. Kempf R. A., Irwin L. E., Menendez L. et al. //Cancer. — 1991. — Vol. 68, N 4. — P. 738—743.
 27. Klaase J. M., Kroon B. R., Benckhuijsen C. et al. //Ibid. — 1989. — Vol. 64, N 3. — P. 616—621.
 28. Konya A., Vigvary Z., Mako E., Rahoty P. //Neoadjuvant intrarterial chemotherapy for soft tissue sarcomas. — 4-th Int. Conf. Adv. Reg. Cancer Therapy: ICRCT'89, Berchtesgaden, June 5—7, Abstr. Wednesday. — Trostberg, 1989. — P. 71.
 29. Vrouwenraets B. C. //J. Surg. Oncol. — 1997. — Vol. 65, N 2. — P. 88—94.
 30. Bray P. W. //J. Hand. Surg. — 1997. — Vol. 22, N 3. — P. 495—503.
 31. Lovenbraun S., Santana L. //Oncol. Nurs. Forum. — 1990. — Vol. 17, N 2. — P. 144.
 32. Paoli A., Boz J., Bertola J. //Argomenti Oncol. — 1990. — Vol. 11, N 4. — P. 415—418.
 33. Rossi C. R., Cagol P. P., Du Pian P. P. et al. //Acta chir. ital. — 1991. — Vol. 47, N 5. — P. 981—987.
 34. Ryan R. F., Krementz E. T., Greech O. et al. //Selected perfusion of isolated viscera with chemotherapeutic agents using an extra-corporal circuit. Forum. — 1957. — N 8. — P. 158—161.

35. Sanchez R. B., Quinn S. F., Walling A. et al. //Radiology. — 1990. — Vol. 174, N 1. — P. 237—240.
36. Santoro A., Bonadonna G. //Cancer Chemother. and Biol. Response Modif. Ann. — 11. — Amsterdam. — 1990. — P. 544—554.
37. Sullivan R. D. //Surg. clin. N. Amer. — 1962. — N 42. — 365—388.
38. Stotter A. T., A'Hern R. P., Fischer C. et al. //Cancer. — 1990. — Vol. 65, N 5. — P. 1119—1129.
39. Makihata E. //Acta Med. Okayama. — 1997. — Vol. 51, N 2. — P. 93—99.
40. Toma S., Palumbo R., Canavese G. et al. //Argomenti oncol. — 1990. — Vol. 11, N 4. — P. 437—440.
41. Treuner J., Keim M. et al. //Results of the soft tissue sarcoma study. Recent concepts in sarcoma treatment. — New York, 1988. — P. 164—167.
42. Valther H., Muller H., Aigner K. R. //Subclavian artery infusion with ADM, DDP, MMC for soft tissue sarcoma of the upper quadrant. — 4-th Int. Conf. Adv. Reg. Cancer Therapy: ICRCT'89, Berchtesgaden, June 5—7, Abstr. Wednesday. — Trostberg, 1989. — P. 73.
43. Wanebo H. J., Little V. R., Muchmore J. H. //Regional perfusion for extremity lesions. — Cancer chemotherapy by infusion. — 2-nd Ed /Ed. J. J. Lokich. — Chicago, 1990. — P. 599—618.

Поступила 05.11.97 / Submitted 05.11.97

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616-006.83-097

Н. Н. Трапезников, Н. Н. Тупицын, А. Ю. Барышников,
Е. В. Артамонова, Ю. Н. Соловьев, Л. Ю. Андреева,
Н. А. Макрецов, З. Г. Кадагидзе

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САРКОМЫ ЮИНГА

НИИ клинической онкологии

Существуют различные точки зрения относительно гистогенеза саркомы Юинга (СЮ). Каждая из них отражает определенный уровень накопления научных знаний о природе опухолевых клеток и об их нормальных аналогах. В 60—70-е годы доказательства сосудистого (из перидитов Циммермана) происхождения этой опухоли, согласно изначальной точке зрения Юинга («эндотелиома» [17]), казались не менее убедительными, чем популярные в наши дни представления о нейроэктодермальной природе опухоли [38, 51]. Не утратили актуальности представления о происхождении опухоли из плюрипотентных незрелых клеток, способных дифференцироваться в нейрогенном, мезенхимальном и эпителиальном направлениях («бластома» [34]). Опытные патологи далеки от категоричности в трактовке гистогенеза СЮ и допускают, что эта форма может представлять собой некое групповое понятие [2, 14].

Сходство СЮ с периферическими примитивными нейроэктодермальными опухолями (ПНЭО) отмечено на светооптическом (хомер-райтовские розетки) и ультраструктурном уровнях [33, 60]. Частым является обнаружение иммунологических маркеров нейроэктодермальной дифференцировки при СЮ [8, 15, 24, 32], однако в этом вопросе нет полного единства мнений [22, 37, 56, 61]. Клетки СЮ способны к нейрональной

N. N. Trapeznikov, N. N. Tupitsyn, A. Yu. Baryshnikov,
E. V. Artamonova, Yu. N. Soloviev, L. Yu. Andreyeva,
N. A. Makretsov, Z. G. Kadagidze

IMMUNOPATHOGENIC ASPECTS OF EWING SARCOMA

Research Institute of Clinical Oncology

There are different opinions about Ewing sarcoma (ES) histogenesis. Each of them is a reflection of a certain stage of scientific knowledge of tumor cells and their normal analogs. Evidence of vascular (from Zimmermann pericytes) origin of the tumor complying with Ewing's initial point of view ('endothelioma' [17]) seemed no less convincing in the sixties and seventies than the idea of its neuroectodermal nature commonly perceived today [38, 51]. The concept of the tumor origin from pluripotent, immature cells able to differentiate in the neurogenic, mesenchymal and epithelial directions ('blastoma' [34]) are still popular. Pathology experts are far from making definite conclusions on ES histogenesis and admit this tumor to have a complex character [2, 14].

ES is similar to peripheral primitive neuroectodermal tumors (PNET) as discovered both at light optical and ultrastructural levels [33, 60]. Immunological neuroectodermal differentiation markers are often encountered in ES [8, 15, 24, 32] though the opinions on this issue also differ [22, 37, 56, 61]. ES cells demonstrate neuronal differentiation *in vitro* [9, 25, 45-47]. Most researchers admit that ES and PNET show histogenetic relationship though differ in degree of neuroectodermal differentiation [57].