

© Коллектив авторов, 1995
УДК 616.74-006.04-085.2/3

Н. Н. Трапезников, А. А. Геворкян, Б. Ю. Бохян,
И. Г. Ольховская

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

НИИ клинической онкологии

Саркомы мягких тканей являются одними из наиболее злокачественных опухолей. Частое упорное рецидивирование, раннее появление отдаленных метастазов создают определенные трудности в лечении данного заболевания. Чисто хирургическое лечение сарком мягких тканей малоэффективно, поэтому перед онкологами возникает проблема разработки комбинированной и комплексной терапии этих опухолей.

Одним из основных принципов современной химиотерапии злокачественных опухолей является создание максимально высокой и постоянной концентрации противоопухолевого агента в опухоли с целью достижения наивысшего эффекта при условии сдерживания токсического воздействия цитостатика на здоровые ткани за счет создания в них минимальных концентраций [1, 2, 4, 6].

Длительные непрерывные инфузии противоопухолевых препаратов в артериальную систему позволяют создать постоянную концентрацию их в опухолевой ткани, обеспечить их контакт с опухолевой клеткой на всех стадиях клеточного цикла, уменьшить побочные проявления цитостатической терапии за счет снижения пиковых концентраций лекарства в крови [3, 5].

Использование внутриартериальной инфузионной химиотерапии препаратами адриамицин и платидиам в предоперационном периоде при саркомах мягких тканей конечностей улучшает выживаемость за счет позднего появления рецидивов и отдаленных метастазов у больных, резистентных к системной химиотерапии [7].

Материалы и методы. В ОНЦ РАМН с 1955 г. разрабатываются методы лечения больных злокачественными опухолями мягких тканей. В данной работе будут рассматриваться некоторые аспекты применения предоперационной внутриартериальной химиотерапии с использованием препаратов адриамицин и цисплатидиам. С 1982 по 1992 г. в отделении опухолей опорно-двигательного аппарата ОНЦ РАМН предоперационную внутриартериальную химиотерапию получили 104 пациента с саркомами мягких тканей конечностей.

В группе больных было 56 мужчин (53,9%) и 48 женщин (46,1%). Возраст больных — от 65 до 15 лет (средний возраст 40,2 года).

Для внутриартериальной инфузионной химиотерапии сарком мягких тканей применялись 3 схемы введения химиопрепаратов. По первой схеме применялся противоопухолевый препарат антрациклинового ряда адриамицин в виде 72-часовой инфузии. Суточная доза препарата 30 мг/м² (78 больных). Вторая схема включала чередование 6-часовой инфузии платидиам в дозе 20 мг/м² и 18-часовой инфузии адриамицина в дозе 25 мг/м² в течение 5 сут (120-часовая непрерывная инфузия; 20 человек). По третьей схеме применяли платидиам в монорежиме в виде 6-часовой инфузии препарата в суммарной дозе 150 мг/м² (6 пациентов). Внутриартериальная инфузия препаратов производилась с помощью инфузомата ASID-BONZ (Германия) и дозатора лекарственных веществ ДЛВ-1 отечественного производства. Препарат вводился с помощью специального катетера, проведенного в магистральный сосуд путем катетеризации бедренной артерии по методике Селдингера.

Как видно из табл. 1, наиболее часто встречались синовиальная саркома (29,8%), липосаркома (22,1%) и злокачественная фиброзная гистиоцитома (13,5%). В последнюю группу «редко встречающиеся саркомы» объединены так называемые неклассифицируемые и редко встречающиеся опухоли: веретенноклеточная, светлоклеточная, полиморфноклеточная саркомы.

N.N. Trapeznikov, A.A. Gevorgyan, B. Yu. Bokhyan,
I.G. Olkhovskaya

THE EXPERIENCE OF TREATMENT FOR LIMB SOFT TISSUE SARCOMA INVOLVING REGIONAL CHEMOTHERAPY

Research Institute of Clinical Oncology

Soft tissue sarcoma is one of the most malignant tumors. Frequent persistent disease recurrence, early onset of distant metastases make its treatment very difficult. Purely surgical treatment for soft tissue sarcoma is of low efficacy, so, the problem arises to develop combined and complex therapeutic modalities for this disease.

One of the basic principles of modern chemotherapy for malignant tumors is to achieve maximum permanent concentration of an antitumor agent in the tumor in order to obtain maximum response while trying to reduce toxic effect of the cytostatic on normal tissues by minimizing its concentration in these tissues [1, 2, 4, 6].

Long-term continuous intra-arterial infusions of antitumor drugs maintain their permanent presence in the tumor tissue, provide their contact with tumor cells at every stage of cellular cycle, ameliorate side effects of cytotoxic therapy by reducing blood peak concentrations [3, 5].

Preoperative intra-arterial infusion chemotherapy with adriamycin and platidiam for limb soft tissue sarcoma improves the survival due to later disease recurrence and development of distant metastases in non-responders to systemic chemotherapy [7].

Material and Methods. Since 1955 development of treatment modalities for soft tissue malignancies has been in progress at the CRC RAMS. This report considers some aspects of preoperative intra-arterial chemotherapy with adriamycin and cisplatin. During 1982-1992 preoperative intra-arterial chemotherapy was given to 104 patients with limb soft tissue sarcoma managed at the Musculoskeletal Tumor Unit of the CRC RAMS.

There were 56 (53.9%) males and 48 (46.1%) females of age ranging from 65 to 15 years (median 40.2 years).

The intra-arterial infusion chemotherapy for soft tissue sarcoma was given by 3 schedules. The first schedule involved 72-hour infusion of the anthracycline antibiotic adriamycin. The daily dose was 30 mg/m² (78 patients). The second schedule consisted of a 5-day course of alternating 6-hour platidiam (20 mg/m²) infusions and 18-hour adriamycin (25 mg/m²) infusions (120-hour continuous infusion; 20 patients). The third schedule used platidiam alone administered by 6-hour infusion at a total dose of 150 mg/m² (6 patients). The intra-arterial infusions were performed using an SADIRON (Germany) infusion system and a DLV-1 drug delivery pump of home production. The drug was administered by femoral arterial catheterization according to the Seldinger's technique.

As seen in table 1 synovial sarcoma (29.8%), liposarcoma (22.1%) and malignant fibrous histiocytoma (13.5%) were the most frequent. The last group of 'rare sarcomas' combines so called unclassified and rare tumors such as spindle-cell, clear-cell, polymorphous-cell sarcomas.

The intra-arterial infusions of antitumor drugs were performed mainly in cases with the lesion developing in a lower limb (92 patients, 88.5%) in particular its upper third with involvement of the iliac or gluteal regions, i.e. areas the most difficult of access (30 patients, 28.9%). In 12 (11.5%) cases the tumor site was an upper limb.

Tumor size as determined by clinical examination was ranging from 1 to 45 cm. Mean tumor size in cases receiving drugs by intra-arterial infusions was 11.8 cm. Evaluation of local disease advance involved calculation of tumor volume by formula $V=1/6xyz$, where x, y, z were mutually perpendicular largest dimensions in cm. Most cases (66.4%) had tumor volumes exceeding 100 cm³. Mean tumor volume was 540.78 cm³.

Таблица 1

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

Table 1

Гистологическая форма опухоли	Число больных	
	абс.	%
Синовиальная саркома Synovial sarcoma	31	29,8
Липосаркома Liposarcoma	23	22,1
Злокачественная фиброзная гистиоцитома Malignant fibrous histiocytoma	14	13,5
Миогенные саркомы Myogenic sarcoma	6	5,8
Фибросаркома Fibrosarcoma	2	1,9
Нейрогенные саркомы Neurogenic sarcoma	9	8,7
Ангиогенные саркомы Angiogenic sarcoma	3	2,9
Редко встречающиеся саркомы Rare sarcomas	16	15,4
Всего ... / Total	104	100
Tumor histology	No.	%
	Cases	

В большинстве случаев внутриартериальное введение противоопухолевых препаратов проводилось при локализации опухоли на нижней конечности (92 больных, 88,5%), при этом опухоль располагалась в самой «труднодоступной» области — верхней трети с переходом на подвздошную или илгиоцидную области (30 больных, 28,8%). 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. При оценке местной распространенности опухолевого процесса измерялся также объем опухоли по формуле $V = 1/6xyz$, где x, y, z — взаимоперпендикулярные наибольшие диаметры, (в сантиметрах). 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, в подавляющем большинстве с иссечением кожи. 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 сосудистым дакроновым протезом. Вращение опухоли в крупные нервные стволы у 4 (3,8%) пациентов послужило основанием для резекции их вместе с опухолевым массивом. 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.

При оценке эффективности лечения изучались непосредственные (клинический, морфологический эффект) и отдаленные (частота рецидивирования и метастазирования, 3-летняя выживаемость больных) результаты терапии.

Клинический эффект оценивался по клиническим данным, результатам рентгеновской и ультразвуковой компьютерной томографии, изменения размеров опухоли — согласно «Новым предложениям ВОЗ по стандартизации оценки результатов лечения онкологических больных» [Гарин А. М., Трапезников Н. Н., 1987]. Кроме изменения размеров опухоли, важное значение имеют также уменьшение болевого синдрома, увеличение подвижности опухоли и улучшение функции конечности, если она изначально была нарушена. Таким образом, критерии оценки клиничес-

The extension of surgery performed was determined by tumor size and location as well as by the involvement of bones or great vessels. Limb-saving surgery was performed in 83 (79.8%) cases consisting of wide excision of the tumor in the musculofascial sheath with skin excision in most cases. If the tumor was located near the bone the periosteum was also removed. In 5 (4.8%) cases planar or segmental subtotal resection of the underlying bone was performed due to bone involvement. In 2 (1.9%) cases the procedure included resection of great vessels (femoral artery) and their replacement with dacron prostheses. Tumor invasion into large nervous stems necessitated their resection together with the tumor in 4 (3.8%) cases. Mutilating surgery was performed in 21 (20.2%) cases including 16 (15.4%) amputations, 3 (2.9%) limb exarticulations and 2 (1.9%) interilioabdominal amputations.

Treatment efficacy was assessed by immediate (clinical, morphological response) and follow-up (local recurrence and metastases, 3-year survival) results.

The clinical response was evaluated by the patients' clinical pattern, using X-ray and ultrasound computed tomography, by changes in tumor size according to The WHO New Proposals on Standardization of Reporting Results of Cancer Treatment (A.M.Garin, N.N.Trapeznikov, 1987). Besides changes in tumor size, there are some other characteristics of great importance for assessment of treatment efficacy, such as amelioration of pain syndrome, improvement of tumor mobility and limb functioning if the latter was limited. So, criteria for evaluation of clinical response may be placed in order of significance as follows:

- complete response (I);
- partial response (II);
- stabilization (III);
- amelioration or cessation of pain syndrome (IV);
- improvement of tumor mobility (V);
- improvement or restoration of limb functioning (VI).

Clinical response was considered good if characteristics I or II, or a combination of any two of the remaining characteristics were present.

The morphological response was assessed by the presence or absence of therapeutic pathomorphosis as assessed by surgical specimens. The morphological response was evaluated as good in cases with 60-70% tumor cell necrosis.

Results and Discussion. Clinical response was achieved in 44 (42.3%) patients. Efficacy of adriamycin was 42.3%, that of the adriamycin+platidium combination was 40%, monotherapy with platidium gave a 50% effect (table 2).

A good morphological response was achieved in 52 (50%) patients. Comparison of the individual schedules applied showed that a greater than 60-70% necrosis of tumor cells was detected more frequently in cases treated with adriamycin alone (55.1%) than with adriamycin+platidium (30%) ($p<0.005$) (see table 2).

24 (23%) patients presented both positive clinical response and a 60-70% post-therapeutic tumor cell necrosis, i.e. so called clinical and morphological response. Adriamycin induced the clinical and morphological response in 23.1%, platidium in 33.3% and adriamycin+platidium in 20% of the cases.

There were no statistically significant differences in treatment results with respect to degree of tumor vascularization between the groups studied. However, morphological response was more frequently achieved in tumors upto 1000 cm³ with moderate pathological vascularization.

The therapy undertaken was about similarly efficient for tumors of different histology. Clinical effect was ranging from 33.3% (angiogenic sarcoma) to 50% (myogenic and fibrous sarcomas), morphological response was ranging from 33.3% (angiogenic and neurogenic sarcomas) to 81.3% (unclassified and rare sarcomas) (table 3).

Follow-up results were evaluated in 102 patients. Two patients were lost to follow-up and their further fate is unknown. Disease recurrence was detected in 28 (27.4%) patients within 3 to 31 months following treatment, mean time of recurrence onset was 11.9±7.3 mo.

Analysis of effects of different therapeutic modalities on frequency and onset of relapse failed to find any differ-

кого эффекта по значимости можно распределить следующим образом:

- 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 считался хорошим при наличии признака I или II или при сочетании любых двух из остальных признаков.

Морфологический эффект оценивался исходя из данных о наличии или отсутствии терапевтического патоморфоза, определяемого при исследовании эксцизионного материала. При этом морфологический эффект считался 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%, при использовании платидиам в монорежиме этот показатель равен 50% (табл. 2).

Хороший морфологический эффект отмечен у 52 (50%) пациентов. Изучение эффективности отдельных препаратов показало, что при применении адриамицина в монорежиме некроз более 60—70% опухолевых клеток выявляется чаще (55,1%), чем при применении схемы адриамицин + платидиам (30%) ($p < 0,005$) (см. табл. 2).

У 24 (23%) пациентов имело место сочетание положительного клинического эффекта и посттерапевтического некроза 60—70% опухолевых клеток — так называемый клиничко-морфологический эффект. Адриамицин вызывал клиничко-морфологический эффект в 23,1%, платидиам — в 33,3% и адриамицин + платидиам — в 20% случаев.

Анализируя влияние объема и степени васкуляризации опухоли на эффект лечения, мы не обнаружили достоверных различий между разными группами. Однако следует отметить, что морфологический эффект чаще достигается при опухолях объемом до 1000 см³ и с умеренно выраженной патологической васкуляризацией.

Эффективность применяемой нами терапии при разных гистологических вариантах опухолей оказалась приблизительно одинаковой. Так, клинический эффект отмечен от 33,3% случаев (ангиогенная саркома) до 50% (миогенные саркомы и фибросаркома), морфологический эффект — от 33,3% — ангиогенные и нейрогенные саркомы до 81,3% случаев при неклассифицируемых и редко встречающихся саркомах (табл. 3).

Отдаленные результаты прослежены у 102 пациентов. Двое больных потеряны из поля зрения, и их дальнейшая судьба нам неизвестна. Рецидивы выявлены у 28 (27,4%) человек в сроки от 3 до 31 мес после лечения, средний срок появления рецидивов составил $11,9 \pm 7,3$ мес.

При изучении влияния отдельных схем введения препаратов в артерию на частоту и сроки появления рецидивов различий между группами не выявлено. В группе 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. В группе больных, у которых отсутствовали признаки патоморфоза, рецидивы возникли в 30% случаев.

Объем оперативного вмешательства оказывает существенное влияние на процесс рецидивирования. После калечащих операций рецидивы появляются реже, чем после сохраненных, — 18,2 и 30% соответственно ($p < 0,05$). На нашем материале четко выявлено более частое возникновение рецидивов после сохраненных операций, при локализации опухоли на нижних конечностях (32,9%) по сравнению с верхними конечностями (10%); средние сроки воз-

Таблица 2

Table 2

Непосредственная эффективность внутриартериальной химиотерапии у 104 больных
Immediate response to intra-arterial chemotherapy in 104 cases

Применяемый препарат	Клинический эффект				Морфологический эффект			
	есть		нет		есть		нет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Адриамицин (78 больных, 100%) Adriamycin (78 patients, 100%)	33	42,3	45	57,7	43	55,1	35	44,9
Адриамицин + платидиам (20 больных, 100%) Adriamycin+platidium (20 patients, 100%)	8	40	12	60	6	30	14	70
Платидиам (6 больных, 100%) Platidium (6 patients 100%)	3	50	3	50	3	50	3	50
Всего .../Total	44	42,3	60	57,7	52	50	52	50
Drug administered	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
	yes		no		yes		no	
	Clinical response				Morphological response			

ence between the groups. The rate of disease recurrence was 30.2% in patients with a good clinical response and 25.4% in clinically refractory cases. Morphological tumor response to intra-arterial administration of chemotherapeutics was achieved in 52 patients of whom 25% relapsed. In cases showing no signs of therapeutic pathomorphosis the rate of disease recurrence was 30%.

Surgery extension was of considerable significance for disease recurrence. Frequency of relapses was lower following mutilating surgery as compared to limb-saving operations (18.2% and 30%, respectively) ($p < 0.05$). Frequency of relapses following salvage surgery was higher in cases with the lesion in a lower limb (32.9%) as compared with upper limbs (10%).

Of the 102 patients distant metastases were detected in 39 (38.2%) cases, metastasis sites being as follows: lung (32, 82.1%), distant lymph nodes (3, 7.7%), skeletal bones (2, 5.1%), breast (2, 5.1%). Metastasis onset was detected within 1 to 52 mo. following treatment, mean time of onset being 11.2 ± 4.5 mo. It should be noted that absolute majority of metastases (87.2%) developed within the first two years following treatment.

Frequency of metastasis occurrence in relation to drugs administered was as follows: 38.9% after monotherapy with adriamycin, 20% after platidium and 40% following combined therapy with adriamycin+platidium. The difference was not statistically significant.

Percentage of metastasis occurrence was 37.2 in patients with clinical response to therapy and 38.9 in clinical non-responders. There was a similar metastasizing pattern in the patients with and without morphological response (40.3% and 36%, respectively).

A concerns extension of surgery, metastases developed in 33.8% of patients undergoing limb-saving surgery and in 54.5% of those undergoing mutilating operations. The difference showed a tendency to statistical significance.

Распределение больных по гистологической форме опухоли в зависимости от эффекта лечения
Distribution of cases with respect to tumor histology and response to treatment

Гистологическая форма опухоли	Число больных	Клинический эффект				Морфологический эффект				Клинико-морфологический эффект			
		есть		нет		есть		нет		есть		нет	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Липосаркома Liposarcoma	23	10	43,5	13	56,5	13	56,5	10	43,5	8	34,8	15	65,2
Злокачественная фиброзная гистиоцитома Malignant fibrous histiocytoma	14	6	42,9	8	57,1	8	57,1	6	42,9	3	21,4	11	78,6
Синовиальная саркома Synovial sarcoma	31	13	41,9	18	58,1	11	35,4	20	64,5	4	12,9	27	87,1
Фибросаркома Fibrosarcoma	2	1	50	1	50	0	—	2	100	0	—	2	100
Миогенные саркомы Myogenic sarcoma	6	3	50	3	50	3	50	3	50	1	16,7	5	83,3
Нейрогенные саркомы Neurogenic sarcoma	9	4	44,4	5	55,6	3	33,3	6	66,7	2	22,2	7	77,8
Неклассифицируемые саркомы Unclassified sarcomas	16	6	37,5	10	62,5	13	81,3	3	18,7	6	37,5	10	62,5
Ангиогенные саркомы Angiogenic sarcoma	3	1	33,3	2	66,7	1	33,3	2	66,7	0	—	3	100
Всего .../Total	104	44	42,3	60	57,7	52	50	52	50	24	23	80	77
Tumor histology	Cases	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
		yes		no		yes		no		yes		no	
		Clinical response				Morphological response				Clinical and morphological response			

никновения рецидивов в этих группах не различались.

Из 102 больных отдаленные метастазы были выявлены у 39 (38,2%), из них в легкие у 32 (82,1%), в отдаленные лимфатические узлы 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 лечения, средний срок их появления $11,2 \pm 4,5$ мес. Следует отметить, что абсолютное большинство метастазов (87,2%) возникает в течение первых 2 лет после лечения.

Изучение частоты появления метастазов в зависимости от использованного препарата показало, что после применения адриамицина в монорежиме метастазы выявлены у 38,9%, платидиама — у 20% и после комбинации адриамицин + платидиама — у 40% больных. Различия статистически недостоверны.

Частота метастазирования в группе больных с положительным клиническим эффектом после лечения составила 37,2%, с отрицательным — 38,9%. Равнозначные показатели частоты метастазирования также выявлены в группах больных с положительным и отрицательным морфологическим эффектом — 40,3 и 36% соответственно.

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

В табл. 4 приведены данные частоты рецидивирования и метастазирования при отдельных гистологических формах опухоли с учетом непосредственного эффекта внутриартериальной химиотерапии.

Анализируя полученные данные, следует отметить, что непосредственные результаты лечения не оказывают

Table 4 summarizes data on frequency of disease recurrence and metastasizing with respect to tumor histology and immediate response to intra-arterial chemotherapy.

Thus, the analysis shows that immediate treatment results did not have a significant effect on disease recurrence. However, we should like to emphasize the following. The liposarcoma cases with a good clinical response showed a greater recurrence frequency (50%) than the non-responders to intra-arterial chemotherapy (25%) ($p < 0.05$). In synovial sarcoma good morphological response was a favorable factor reducing the risk of recurrence (9.1% versus 26.3% in patients without signs of pathomorphosis), the difference showing a tendency to statistical significance. Comparison of significance of clinical or morphological response in tumors of different histologies revealed the following. Recurrence rate in liposarcoma after a good clinical effect was 50%, while in malignant fibrous histiocytoma and synovial sarcoma the rate was 16.7% (the difference was tending to statistical significance). In patients with liposarcoma showing a good morphological response recurrence rate was 30.8% versus 9.1% (the difference was tending to statistical significance). The rest of the differences in relapse rate discovered were not statistically or clinically significant (see table 4).

The good clinical response was a prognostically favorable factor in respect of metastasis occurrence as it reduced metastasis occurrence in malignant fibrous histiocytoma (16.6% - 50%), synovial sarcoma (25% - 44.4%), neurogenic (25% - 40%) tumors.

The good morphological response was a favorable factor for prognosis of synovial sarcoma (27.3% - 42.1%), but suggested a poor prognosis in neurogenic (66.7% - 16.7%)

Таблица 4

Table 4

Частота выявления рецидивов и метастазов в зависимости от гистологической формы опухоли и эффекта лечения
Rate of relapse and metastasis occurrence with respect to tumor histology and response to treatment

Эффект лечения		Число больных	Частота рецидивов		Частота метастазов	
			абс.	%	абс.	%
Липосаркома	Liposarcoma	22	8	36,4	7	31,8
Клинический:	Clinical:					
есть	yes	10	5	50	6	60
нет	no	12	3	25	1	8,3
Морфологический:	Morphological:					
есть	yes	13	4	30,8	4	30,8
нет	no	9	4	44,4	3	33,3
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	Malignant fibrous histiocytoma	14	4	28,6	5	35,7
Клинический:	Clinical:					
есть	yes	6	1	16,7	1	16,6
нет	no	8	3	37,5	4	50
Морфологический:	Morphological:					
есть	yes	8	4	50	3	37,5
нет	no	6	0	0	2	33,3
Синовиальная саркома	Synovial sarcoma	30	6	20	11	36,7
Клинический:	Clinical:					
есть	yes	12	2	16,7	3	25
нет	no	18	4	22,2	8	44,4
Морфологический:	Morphological:					
есть	yes	11	1	9,1	3	27,3
нет	no	19	5	26,3	8	42,1
Нейрогенные саркомы	Neurogenic sarcoma	9	4	44,4	3	33,3
Клинический:	Clinical:					
есть	yes	4	2	50	1	25
нет	no	5	2	40	2	40
Морфологический:	Morphological:					
есть	yes	3	2	66,7	2	66,7
нет	no	6	2	33,3	1	16,7
Редкие и неклассифицируемые саркомы	Rare and unclassified sarcomas	16	2	12,5	9	56,3
Клинический:	Clinical:					
есть	yes	6	1	16,7	3	50
нет	no	10	1	10	6	60
Морфологический:	Morphological:					
есть	yes	13	2	15,4	8	61,5
нет	no	3	0	0	1	33,3
Response to treatment		No. of cases	No.	%	No.	%
			Relapse		Metastases	

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%) ($p < 0,05$). В группе больных синовиальной саркомой хороший морфологический эффект является благоприятным фактором, снижающим риск рецидивирования — 9,1%, у больных без признаков патоморфоза — 26,3% (различия имеют тенденцию к до-

and rare or unclassified sarcomas (61.5% - 33.3%).

The good clinical response in liposarcoma suggested a high risk of metastasis occurrence (60%), while in cases with no clinical response metastases occurred in 8.3% of the patients only ($p < 0.005$).

Survival of patients is the most valuable criterion for assessment of efficacy of any treatment modality. In our investigation the follow-up time did not exceed 50 mo, so, we calculated 3-year survival. In the whole group of the patients it was $61.9 \pm 7.3\%$.

стоверности). При сравнении значимости клинического или морфологического эффекта между группами больных с разными гистологическими диагнозами отмечается, 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 липосаркомой частота рецидивирования составляет 30,8%, а у больных синовиальной саркомой — 9,1% (различия имеют тенденцию к достоверности). Остальные выявленные различия частоты рецидивирования статистически недостоверны и не имеют клинического значения (см. табл. 4).

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%), синовиальной саркоме (25—44,4%), нейrogenных (25—40%) опухолях.

Хороший морфологический эффект является благоприятным прогностическим фактором в группах больных синовиальной саркомой (27,3—42,1%), но ухудшает прогноз у пациентов с нейrogenными (66,7—16,7%) и редкими и неклассифицируемыми саркомами (61,5—33,3%).

У больных 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 общепринятый в онкологии критерий выживаемости больных. В исследуемой нами группе срок наблюдения в большинстве случаев не превышал 50 мес, поэтому выживаемость просчитана на 3-летний срок. В общей группе больных она составила $61,9 \pm 7,3\%$.

Объем опухоли также оказывает влияние на показатель выживаемости. Так, при объеме опухоли до 100 см^3 выживаемость значительно выше, чем у больных с объемом опухоли более 1000 см^3 , — $77,3 \pm 9,6$ и $39,1 \pm 24,4\%$ соответственно ($p < 0,005$).

Все больные, получавшие лечение по схеме адриамицин+платидиам, наблюдались нами в течение 3 лет, после применения адриамицина в монорежиме 3-летняя выживаемость составила $56,0 \pm 7,9\%$. Малочисленность группы больных, лечившихся только платидиадом, не позволила получить аналогичный показатель.

Статистически достоверные различия получены между группами больных по объему выполненной операции. После сохраненных операций выживаемость выше ($71,3 \pm 7,5\%$), калечащие операции снижают выживаемость до $35,7 \pm 15,6\%$, различия статистически достоверны.

Применение предоперационной внутриартериальной химиотерапии преследует также цели снижения частоты метастазирования. В группе больных, у которых метастазы отсутствуют, показатель 3-летней выживаемости выше по сравнению с пациентами с метастазами — $89,2 \pm 4,5$ и $28,1 \pm 11,9\%$ соответственно. Статистически достоверные различия в показателях выживаемости обнаружены также между группами больных с признаками болезни (метастаз и/или рецидив) — $43 \pm 10,7\%$ и без них — $87,1 \pm 5,4\%$.

Показатель выживаемости почти одинаков в отдельных гистологических группах. Лучший результат получен в группе злокачественной шванномы — $83,3 \pm 15,2\%$.

Tumor volume had effect on the survival. In cases with tumor volume less than 100 cm^3 the survival was much higher, than in those with tumor volume more than 1000 cm^3 , i.e. 77.3 ± 9.6 versus $39.1 \pm 24.4\%$, respectively ($p < 0.005$).

All the patients receiving adriamycin+platidium were followed-up for 3 years, the 3-year survival in the cases receiving monotherapy with adriamycin was $56.0 \pm 7.9\%$. We failed to determine the parameter for the patients receiving platidium alone because of small number of the patients.

We found statistically significant difference in survival of patients with respect to volume of surgery performed. The survival after salvage surgery was higher ($71.3 \pm 7.5\%$) as compared to mutilating surgery ($35.7 \pm 15.6\%$), the difference being statistically significant.

Preoperative intra-arterial chemotherapy is also expected to reduce metastasis occurrence. In metastasis-free patients the 3-year survival was higher than in patients with metastases: 89.2 ± 4.5 vs $28.1 \pm 11.9\%$, respectively. There were statistically significant differences in survival between metastasizing and/or relapsing patients ($43 \pm 10.7\%$), and disease-free patients ($87.1 \pm 5.4\%$).

The survival was similar in different histological groups. The best results ($83.3 \pm 15.2\%$) were obtained in patients with malignant schwannoma.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова А. К. // Вопр. онкол. — 1988. — № 3. — С. 348—356.
2. Блохин Н. Н., Переводчикова Н. И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. — М., 1984.
3. Борисов В. И., Русаков И. Г., Богданова Н. В. // Сов. мед. — 1986. — № 6. — С. 53—59.
4. Гершанович М. Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. — М., 1982.
5. Тюляндин С. А. Длительные внутривенные инфузии противоопухолевых препаратов: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985.
6. Ganem G., Carde P., Gouyette A. // Bull. Cancer. — 1985. — Vol. 72, N 6. — P. 491—505.
7. Konya A., Vigvary Z., Mako E., Rahoty P. // Int. Conf. Adv. Reg. Cancer Therapy: ICRCT 89, Berchtesgaden, 4-th: Abstracts. — Trostberg, 1989. — P. 71.

Поступила 02.12.93 / Submitted 02.12.93

SPONSORED BY


Pharmacia
Kabi-Farmitalia Carlo Erba