

*Н. Н. Трапезников, М. Д. Алиев, П. А. Синюков,
С. Д. Щербakov, В. А. Соколовский, В. В. Тепляков,
Г. Н. Мачак, Т. К. Харатишвили*

ПРОГРЕСС И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ

НИИ клинической онкологии

Первичные саркомы костей составляют относительно небольшую долю в общей структуре всех злокачественных новообразований человека, но отличаются агрессивностью клинического течения, ранним гематогенным метастазированием и быстрым летальным исходом, что и определяет весьма значительное место, которое занимают эти заболевания в практическом отношении [5, 8, 11–13].

Хирургическое отделение общей онкологии ОНЦ располагает опытом диагностики и лечения более 3104 больных с злокачественными новообразованиями костей, обратившихся в поликлинику и находившихся в клиниках центра за период с 1952 по 1996 г. На протяжении всех этих лет в нашем учреждении применялись и изучались различные методы терапии. Основными моментами при определении лечебной тактики являлись нозологическая форма опухоли, ее биологические особенности, размер и локализация, общее состояние и возраст больного.

Анализ наших наблюдений за более чем 30-летнюю историю отделения показывает, что улучшение отдаленных результатов терапии рассматриваемых новообразований зависит от многих причин, но ограниченные рамки журнальной публикации позволяют нам остановиться лишь на некоторых аспектах проблемы.

Прежде всего это касается эффективности локальных методов лечения. Цикл научно-исследовательских работ, посвященных разработке и внедрению в практику сохранных операций при злокачественных поражениях костей, завершенных в отделении к концу 70-х годов, отмечен Государственной премией. Изучение отдаленных результатов позволило доказать, что сохранные операции являются надежной альтернативой ампутациям и экзартикуляциям и при правильно поставленных показаниях должны применяться в костной онкологии. Однако, несмотря на достигнутые хорошие функциональные результаты, хирургический метод, как впрочем и лучевой, при самостоятельном применении не решает основной проблемы излечения онкологического больного — предупреждения генерализации процесса [7, 11–13].

Поэтому закономерно, что пути улучшения отдаленных результатов лечения этой группы злокачественных новообразований связывались с совершенствованием комбинированных методов и прежде всего с адекватной химиотерапией. Научные разработки, начатые в этом направлении в 1976 г., показали, что в наибольшей степени наши надежды оправдались при лечении больных остеогенной саркомой и опухолью Юинга.

*N. N. Trapeznikov, M. D. Aliyev, P. A. Sinyukov,
S. D. Scherbakov, V. A. Sokolovsky, V. V. Teplyakov,
G. N. Machak, T. K. Kharatishvili*

TREATMENT OF BONE MALIGNANCIES: ADVANCE AND PROSPECTS

Research Institute of Clinical Oncology

Primary bone sarcomas have a rather small share in human malignancies but are characterized by aggressive clinical course, early hematogenous metastasis and rapid lethal outcome which confer importance to this tumor disease in clinical practice [5, 8, 11–13].

Surgery Department of CRC has the experience of diagnosis and treatment of 3140 cases with bone malignancies managed at the Center clinics during 1952–1996. Various therapy modalities were applied and studied during this period. Basic criteria for choice of treatment strategy were disease nosology, biology, site, patient's general status and age.

Our more than 30-year experience demonstrates that improvement of follow-up results of the therapy depends upon many factors, though we are considering only some of them due to lack of space.

Let us first consider efficiency of local treatment. The research cycle devoted to development and practical application of limb preservation surgical procedures for bone malignancies accomplished at the Department by the late seventies was awarded State Prize. Analysis of follow-up results proved the preservation procedures to be a reliable alternative of amputations and exarticulations applicable in bone oncology provided the indications were correct. However, notwithstanding the good functional results surgery like radiotherapy alone can hardly be a good solution of the main problem, i.e. prevention of disease generalization [7, 11–13].

Combination modality treatment and, first of all, adequate chemotherapy was reasonably focused on improvement of follow-up results. The research in this field started in 1976 showed that our hopes were justified best of all as concerns osteogenic sarcoma and Ewing's tumor.

Thus, by the early eighties the Surgery Department gained scientific and practical experience for solution of a broad spectrum of problems related to therapy of bone malignancies, such as improvement of local treatment, metastasis prevention and prognosis, treatment of generalized disease.

Much time has passed and we can now analyze our strengths and weaknesses and describe problems encountered in the study.

Surgery remains the principal treatment in primary bone tumors. The advance in combined modality treatment especially in methods involving chemotherapy changed surgical strategy in favor of narrow procedures. Correct evaluation of tumor biology allows both to

Таким образом, к началу 80-х годов в хирургическом отделении общей онкологии была создана научно-практическая база, позволяющая на современном уровне решать широкий спектр задач, связанных с терапией злокачественных поражений костей, а именно: совершенствовать локальные методы воздействия, заниматься профилактикой метастазирования и прогнозом их появления, а также лечить генерализованные формы.

Прошло достаточно времени, и с учетом накопленного опыта можно оценить, насколько оправдались наши надежды, изложить полученные результаты и осветить те трудности и проблемы, с которыми мы встретились.

Ведущим методом лечения первичной опухоли кости продолжает оставаться хирургическое вмешательство. Бурное развитие в последние годы комбинированных методов терапии и особенно с применением химиотерапии во многом изменило оперативную тактику в отношении этих новообразований в пользу экономных операций. Правильная оценка биологических особенностей опухоли позволяет не только сохранить функционирующую конечность, но и добиться если не полного излечения больного, то длительной ремиссии, в течение которой, что очень важно, больной психологически и физически может достаточно комфортно чувствовать себя в обществе.

Отражением такого подхода может служить остеогенная саркома — опухоль, которая наиболее часто поражает лиц детского и подросткового возраста.

Немного истории... В России первые работы по адъювантной химиотерапии данного новообразования были проведены в ОНЦ РАМН. Уже в 1981 г. появилось сообщение о 5-летних результатах применения модифицированного режима CONPADRI-1. Изучение отдаленных результатов показало, что в группе больных, получавших адъювантную химиотерапию, 5 лет без метастазов переживает 30,5% больных, тогда как при только хирургическом методе этот показатель составляет 7,0%. Дополнительная химиотерапия улучшила результаты более чем в 3,5 раза [6].

Вторым шагом явилось изменение объема хирургического вмешательства. По мере совершенствования программ химиотерапии стали разрабатываться программы комбинированной терапии, предусматривающей не только предупреждение генерализации опухоли, но и возможность сохранения полноценной в функциональном отношении конечности.

И опять первые отечественные сообщения о комбинированном методе лечения остеогенной саркомы с использованием предоперационной химиолучевой терапии вышли из ОНЦ РАМН [6]. Предыдущая программа была модернизирована включением внутривенной инфузии адриамицина, облучением пораженной кости и позволяла выполнить сегментарную резекцию кости. Результаты были очень обнадеживающими — 3-летняя выживаемость без каких-либо проявлений заболевания составляла 43,9%, а рецидивов не было вообще. Но самое главное заключалось в том, что данная методика выявила зависимость выживаемости больных от степени повреждения опухоли в ходе предоперационной терапии и тем самым были созданы

save the functioning limb and to achieve long lasting remission, if not complete cure of the patient. It is very important that the patient retains certain psychological, physical and social quality of life.

A good example of such diseases is osteogenic sarcoma that often affects children and adolescents.

A Glimpse into History... In Russia the first study of adjuvant chemotherapy was conducted at the CRC RAMS. A report of 5-year follow-up results of the use of a modified CONPADRI-1 technique was published in 1981. The follow-up study demonstrated that the 5-year metastasis-free survival in patients undergoing adjuvant chemotherapy reached 30.5% versus 7.0% after surgery alone. Adjuvant chemotherapy improved the results by more than 3.5-fold [6].

The next step was reduction of surgery extent. Combined therapy programs were developed both for prevention of metastasis and preservation of limb functioning.

The first study of the combined modality treatment for osteogenic sarcoma involving preoperative chemoradiotherapy was performed at the CRC RAMS [6]. The previous program was up-dated by incorporation of intra-arterial adriamycin infusion, irradiation of the affected bone which allowed segment bone resection. The results were encouraging: the 3-year survival of patients free from any evidence of disease was 43.9% with no recurrences. The main point was that the methodology revealed the survival to be related to degree of tumor damage due to preoperative therapy which provided a good basis for development of fundamentals of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. Priority in this field of research cannot be ascribed to any particular team of investigators, but we are proud to pioneer it in Russia.

Treatment schedules and results achieved by the Department, as well as methods of statistical analysis were described in detail in The Herald of CRC in 1993 [8], so we shall focus on major aspects rather than describe details of the treatment.

By now we have the experience of managing 150 cases using various neoadjuvant therapy regimens. As demonstrated by the follow-up results preoperative chemotherapy reduces the tumor burden and thus allows narrow surgery with decreased rate of recurrence.

There is a direct correlation between tumor volume and immediate chemotherapy results, as well as between length of bone segment dissected and functional results. In cases with tumor volume more than 250 cm³ there was practically no grade III-IV pathomorphosis (7%), while in alternative situations the rate reached 55 to 77%. Similar tendencies were observed in functional results: the wider resection, the poorer the results, e.g. in resection more than 21 cm the results could hardly be better than satisfactory. There can be many explanations of this fact, but it is a fact. As concerns recurrence, the rate reached 66% after surgery alone versus 17.5% after combined treatment involving preoperative chemotherapy. This means that limb preservation surgery may be performed practically in every osteosarcoma

реальные предпосылки для реального воплощения принципов неoadъювантной химиотерапии остеогенной саркомы. Данное направление не является приоритетным для какой-либо исследовательской группы, но мы начали его в России и можем гордиться этим.

Схемы лечения и результаты, полученные в нашем отделении, а также методики их статистической оценки были подробно изложены на страницах журнала «Вестник ОНЦ» за 1993 г. [8], что позволяет нам не останавливаться на детальном описании режимов терапии и осветить лишь наиболее существенные аспекты проблемы.

В настоящее время клиника располагает 150 наблюдениями с использованием различных режимов неoadъювантной химиотерапии. Изучение отдаленных результатов показывает, что использование предоперационной химиотерапии позволяет прежде всего сократить массу опухоли, выполнить экономные операции и резко снизить количество рецидивов при них.

Отмечается прямая взаимосвязь объема опухоли и непосредственного эффекта от химиотерапии, а также длины резецируемого сегмента кости и функциональных результатов. При объеме опухоли более 250 см³ практически не зафиксировано III—IV степени патоморфоза — всего 7%, в альтернативной же ситуации количество этих случаев составляет от 55 до 77%. Аналогичные тенденции отмечены и при оценке функциональных результатов: чем обширнее резекция, тем они хуже и при резекции более 21 см трудно надеяться даже на удовлетворительные. Можно найти много объяснений этим явлениям, но факт остается фактом. Что же касается проблемы рецидивов, то при чисто хирургическом вмешательстве их количество превышает 66%, тогда как при предоперационной химиотерапии они встречаются не более чем у 17,3% больных. Иными словами, уже практически каждому больному с остеогенной саркомой при своевременном обращении можно выполнить сохранную операцию, что еще несколько лет назад было крайне сомнительно.

Прогресс химиотерапии остеогенной саркомы может идти разными путями. С одной стороны, это разработка новых эффективных препаратов и схем лечения, с другой стороны — совершенствование уже имеющихся подходов. Разработка первого направления является наиболее сложной проблемой, и вряд ли в ближайшее время от нее следует ждать обнадеживающих результатов. Поэтому большинство клиницистов концентрируют свое внимание на совершенствовании уже имеющихся методик неoadъювантной химиотерапии.

В литературе последних лет обсуждению подвергаются в основном две модели предоперационной химиотерапии. В первом случае специалисты стремятся к созданию минимальной токсичности в проведении предоперационного лечения. Этой модели соответствует протокол T-12 [12].

Второй подход к проблеме предоперационной химиотерапии основан на стремлении максимального начального лечения с использованием комбинации всех действенных при остеогенной саркоме препаратов. В частности, в кооперированном исследовании германской педиатрической группы (COSS — 82, 86) уже на

case provided the disease was timely detected, which was next to impossible some time ago.

Advance of chemotherapy for osteosarcoma may proceed in various directions. On the one hand, it is development of new effective drugs and treatment schedules, on the other hand, it is improvement of the existing approaches. The first way is the most difficult and one may hardly expect a break-through here. That is why most clinicians focus on improvement of the existing methods of neoadjuvant chemotherapy.

There are two basic models of preoperative chemotherapy widely discussed in the literature over the last years. The first approach sets the objective to minimized preoperative treatment toxicity. An example of such approach is protocol T-12 [12].

Another approach to preoperative chemotherapy is based on the maximal initial treatment using combinations of all chemotherapeutics efficient in osteosarcoma. For instance, the German Pediatric Group (COSS81, 86) uses adriamycin, cis-platin and high-dose methatrexate already at the first stage of treatment [13].

Study conducted at the CRC has demonstrated the best outcome as to both immediate are and follow-up results to be achieved after intra-arterial infusion of cis-platin. Greater than 90% tumor pathomorphosis was detected 2-fold as frequently as after adriamycin and high-dose methatrexate therapy, the survival of 5 and more years in cases with grade III-IV pathomorphosis being the highest (72.2%). While addition of adriamycin and high-dose methatrexate failed to improve follow-up results. On the other hand, postoperative administration of cis-platin in patients effectively treated by intra-arterial adriamycin infusions gave better results than adjuvant chemotherapy with adriamycin alone (68% vs 52.3%, respectively).

Over the last years study of sex steroid hormone receptors and prostaglandins E became a key prognostic method in chemotherapy for osteosarcoma [4].

Joint study with Laboratory of Clinical Biochemistry of CRC demonstrated good disease outcome to be directly related to the presence of estrogen receptors and the absence of androgen receptors with prostaglandin E content not more than 9,000 pg/g in the tumor and vice versa. These findings suggest that osteogenic sarcoma is a hormone-dependent tumor and agents interacting with cytoplasmic receptors may be incorporated in chemotherapy schedules in osteosarcoma.

The treatment protocols show that there is no common concept of chemotherapy for osteosarcoma notwithstanding the long history of their administration. Most promising approach seems to be associated with earliest possible administration of all conventional antitumor agents with established activity against osteosarcoma (adriamycin, cis-platin, high-dose methatrexate, BCD combinations), agents interacting with cytoplasmic receptors and certainly individual selection of drug therapy schedules.

In conclusion of our review it should be noted that the encouraging results made our clinic attempt conservative treatment of osteosarcoma. This approach was described by N. N. Trapeznikov et al. in 1987 [7]. A part

первом этапе используются адриамицин, цисплатин и высокие дозы метотрексата [13].

Исследования, проводимые в рамках ОНЦ, показывают, что наиболее ощутимые результаты как при оценке непосредственного эффекта от предоперационной химиотерапии, так и при изучении отдаленных результатов получены при внутриаартериальной инфузии цисплатина. Повреждение более 90% опухоли встречается в 2 раза чаще, чем при применении адриамицина и высоких доз метотрексата, а уровни 5-летней и более выживаемости при III—IV степени повреждения опухоли наиболее высокие — 72,2%. С другой стороны, присоединение в альтернативной ситуации адриамицина или высоких доз метотрексата не улучшает отдаленных результатов. И в то же время присоединение цисплатина в послеоперационном периоде у больных, эффективно леченных внутриаартериальным введением адриамицина, позволяет надеяться на более благоприятный эффект по сравнению с адьювантной химиотерапией только адриамицином — 68 и 52,3% соответственно.

Среди других описанных признаков, имеющих прогностическое значение при химиотерапии остеогенной саркомы, в последнее время ключевое значение приобретает изучение уровней рецепторов половых стероидных гормонов и простагландинов серии E [4].

Исследованиями, проведенными совместно с лабораторией клинической биохимии ОНЦ, показано, что наличие положительных рецепторов эстрогенов и отсутствие в опухоли рецепторов андрогенов при уровнях простагландинов серии E не более 9000 пг/г напрямую взаимосвязано с благоприятным исходом заболевания. В альтернативной ситуации эти показатели зеркально изменены. Имеющаяся тенденция может с определенной долей вероятности свидетельствовать о гормонозависимости остеогенной саркомы и, следовательно, явиться основанием для попытки включения препаратов, влияющих на цитоплазматические рецепторы, в схемы химиотерапии.

Результаты представленных протоколов показывают, что, несмотря на длительную историю их применения, в настоящее время отсутствует единая концепция вариантов применения химиотерапии у больных с остеогенной саркомой. Однако мы полагаем, что наиболее перспективный подход к этой проблеме будет связан с максимально ранним использованием всех активных в отношении остеогенной саркомы противоопухолевых агентов (адриамицин, цисплатин, высокие дозы метотрексата, комбинация BCD), препаратов, влияющих на цитоплазматические рецепторы, и, безусловно, индивидуальным выбором той или иной схемы лекарственного лечения.

Заканчивая обсуждение данного направления в лечении локализованной остеогенной саркомы, нельзя не отметить, что его обнадеживающие результаты подтолкнули нашу клинику к разработке консервативного метода лечения этой формы опухоли, концепция которого была изложена Н. Н. Трапезниковым и соавт. в 1987 г. [7]. Суть ее заключалась в том, что часть больных в силу различных причин после благоприятного воздействия химиотерапии, когда уменьшались

of patients with good outcome of chemotherapy with a considerable disease reduction, pain amelioration and restoration of affected joint functioning refused by different reasons to continue treatment. Their remission after discontinuation of chemotherapy was not longer than 3.5 months (20 cases). While the patients refusing surgery for fear received radiotherapy at a total tumor dose 59-60 Gy to the tumor and up to 45 Gy to the entire bone to be followed by conventional chemotherapy. The first patient is in remission for 10 years already, of the remaining 14 patients from this category 60% have no evidence of disease for 3 years.

Continuous intra-arterial infusions have many advantages as they provide long-term stable blood concentration of cytostatics and their contact with tumor cells during the entire cell cycle as well as reduction in general resorptive toxicity of the drug. Therefore, we attempted to use this methodology in other poorly differentiated bone tumors.

This first of all applies to Ewing sarcoma. The main advantage of surgery in this disease was better control of the primary which naturally reduced frequency of recurrence. With the advance of neoadjuvant chemotherapy this modality provides rational planning of supportive chemotherapy.

By some reasons which will be considered further, our clinic kept traditionally to conservative approaches to treatment of this disease and as concerns chemotherapy had a long history of passing from mono- to polychemotherapy and from adjuvant to neoadjuvant chemotherapy [10].

The very first program involved sarcoclysin or cyclophosphamide therapy. This approach led to a 25.5% 5-year survival versus 19.5% after radiotherapy alone. The use of adriamycin monotherapy resulted in a 34.6% 5-year survival. And finally involvement of polychemotherapy with adriamycin, vincristine and cyclophosphamide increased the rate to 46.5%.

However, in spite of the improvement in survival, recurrence after radiotherapy for the primary left much to be desired. Continuous intra-arterial infusion first of adriamycin and then of cis-platin was developed in attempt to reduce the recurrence [7, 10].

A total of 47 patients were managed during 1985-1996 and followed-up for periods ranging from 9 months to 6 years.

Immediate effect was detected already in the course of infusion. More than half the patients presented with pain disappearance, disease reduction, disappearance of contracture and restoration of movement of the affected joint. Only 4 (8.5%) patients relapsed while in the alternative group this rate was close to 27.5% in spite of adjuvant chemotherapy, the overall disease-free survival being 66.8 and 46.5%, respectively. Thus, like in osteogenic sarcoma early start of chemotherapy provides better disease prognosis.

Prospects for further improvement of prognosis in Ewing sarcoma depend to a large extent on adequate incorporation of surgery in the treatment schedules. However, there are many factors preventing the incorporation.

размеры опухоли, полностью исчезали боли и восстанавливалась функция пораженного сустава, категорически отказывались от дальнейшего продолжения лечения. Продолжительность ремиссии у них после прерывания химиотерапии не превышала 3,5 мес (20 больных). Тем же больным, которые отказывались от оперативного лечения из-за страха перед ним, мы были вынуждены заменить оперативное лечение на лучевую терапию в СОД 59—60 Гр на опухоль и до 45 Гр на всю пораженную кость, а затем проводили дополнительную химиотерапию как обычно. Полная ремиссия у первой больной продолжается уже 10 лет, а из 14 больных этой группы 60% наблюдается без каких-либо признаков заболевания 3 года.

Методика длительных внутриартериальных инфузий имеет ряд неоспоримых преимуществ, позволяющих создать длительную стойкую концентрацию цитостатика в крови, обеспечивая его контакт с опухолевой клеткой на всех стадиях клеточного цикла, а также уменьшить общерезорбтивные побочные действия вводимого препарата. Поэтому наша клиника, длительно занимающаяся совершенствованием методик внутриартериальной химиотерапии, не могла не оценить ее возможности и при других низкодифференцированных опухолях костей.

Прежде всего это касается такой опухоли, как саркома Юинга. Основное достоинство хирургического метода в терапии данного новообразования заключалось всегда в возможности более полного контроля над первичным очагом, что, естественно, снижало процесс рецидивов, а сейчас с развитием неоадьювантных подходов позволяет и более разумно планировать поддерживающую химиотерапию.

Наша же клиника по причинам, на которых мы остановимся ниже, традиционно длительное время была вынуждена оставаться сторонником консервативного подхода к лечению этого новообразования и в историческом аспекте по отношению к химиотерапии прошла несколько этапов развития химиотерапии — от дополнительной монокимиотерапии — к полихимиотерапии и от адьювантной — к неоадьювантной [10].

Самая первая программа включала применение в качестве дополнительной химиотерапии сарколизина или циклофосфана. Она позволила достигнуть 25,5% безметастатической выживаемости при 5-летней продолжительности наблюдения, в то время как при лучевом лечении этот показатель составил только 19,5%. Применение в качестве адьювантного режима монокимиотерапии адриамицином позволило улучшить результаты предыдущей схемы до 34,6%. И наконец, третий этап в развитии дополнительной химиотерапии саркомы Юинга — полихимиотерапия адриамицином, винкристином и циклофосфаном — позволил увеличить данный показатель до 46,5%.

Однако, несмотря на улучшение выживаемости, количество рецидивов после лучевого лечения первичной опухоли оставляло желать лучшего, и с целью снижения их уровня была разработана методика длительной внутриартериальной инфузии сначала адриамицином, а затем и цисплатином [7, 10].

First of all it is late diagnosis and consequently late specific treatment. More than 6% of patients with Ewing sarcoma managed at our clinic had disease extent more than 15 cm and this parameter has not become better. Another reason is the lack of good endoprotheses to replace large bone defects. The situation is similar to osteosarcoma: improvement in chemotherapy and surgery leading to control of the primary in most cases with materials for plastic defect correction being expensive or poor.

This conclusion follows from our large experience with 306 surgeries involving endoprothesis performed over the last two decades. We had the chance to evaluate the results from the point of view of both oncology and orthopedics.

Besides osteosarcoma, the resections with endoprothesis were performed in chondrosarcoma, Ewing sarcoma, malignant fibrous histiocytoma, paraosteal osteogenic sarcoma and fibrous sarcoma. Recurrence rate was the highest in fibrosarcoma (66.6%), about equal in osteo- and chondrosarcoma (43.5 and 45%, respectively) and the lowest in malignant fibrous histiocytoma (36.4%). Analysis of possible causes of the relapses demonstrated that only in chondrosarcoma they were related to tumor histology and occurred mainly in grade III anaplasia and poor differentiation of tumors.

To reduce relapse after limb preservation surgery in these cases we started in 1984 intra-arterial infusions with adriamycin and then with cis-platin. Since the diseases in question are rather rare, interim results were evaluated only for fibrous bone histiocytoma: recurrence rate reduced from 36.4 to 19.5% and the 5-year survival increased from 42.1 to 54.3%.

Functional results also depend upon many factors. Besides complications such as suppuration, skin flap necrosis, large vascular thrombosis, etc. which may be explained by insufficient surgeon's skills or disease site (e.g. shin bone), late morbidity and especially limb motor functioning depend to a large degree upon endoprothesis quality.

Improvement of functional results may proceed in several directions. First of all, it is manufacture of high-quality endoprotheses. Unfortunately endoprotheses of home manufacture leave much to be desired. Patients under follow-up for 6 and more years cannot fully use the limb operated on and in some cases cannot have reliable support due to frequent breaks of endoprotheses. To solve this problem our clinic together with the Mathys (Switzerland) developed endoprotheses of knee, shoulder and hip joints. Besides we try to improve Ilizarov's transosteal compression-distraction osteosynthesis (TCDO) methodology [1] and defect correction with free vascularized calf bone transplants. Trial of the TCDO methodology in 37 sarcoma patients including that with vascularized transplants proved the technique to have good prospects as to replacement of long bone defects even in cases undergoing chemotherapy and irradiation, and in treatment of complications after endoprothesis as an alternative of amputation.

These are but a small portion of problems faced

В период с 1985 по 1996 г. в исследование было включено 47 больных, которые прослежены в сроки от 9 мес до 6 лет.

Непосредственный эффект проявлялся уже в ходе инфузии и нарастал по мере ее окончания. Более чем в половине случаев объективно зафиксировано исчезновение болей, уменьшение размеров опухоли, исчезновение контрактуры и восстановление движений в пораженном суставе. Анализ отдаленных результатов показал, что только у 4 (8,5%) больных был выявлен рецидив, тогда как в альтернативной группе даже на фоне адьювантной химиотерапии этот показатель приближался к 27,5%, а общая безрецидивная и безметастатическая выживаемость на уровне 5 лет составила 66,8 и 46,5% соответственно. Таким образом, как и при остеогенной саркоме, раннее начало химиотерапии делает прогноз течения заболевания более благоприятным.

Перспективы дальнейшего улучшения результатов лечения саркомы Юинга во многом будут зависеть от адекватного присоединения хирургического метода. Однако существует много факторов, препятствующих этому. Вот основные из них. Прежде всего это поздняя диагностика и соответственно позднее обращение в специализированную клинику для лечения. Постоянный анализ наших наблюдений показывает, что у более 65% леченых в нашей клинике больных опухоль распространялась по длине кости более чем на 15 см, и этот показатель не улучшается. Другой причиной является отсутствие надежных эндопротезов для замещения обширных дефектов кости, способных адаптироваться к химиолучевому воздействию. Ситуация аналогична таковой при остеогенной саркоме — химиотерапевтические и хирургические возможности возрастают и позволяют в большинстве случаев контролировать первичную опухоль, а материалы для пластического замещения дефекта или очень дороги, или крайне непрактичны.

Данное заключение основывается на большом опыте клиники, в которой только за последние 20 лет было выполнено 306 операций с эндопротезированием. При этом мы могли оценить эти операции как с онкологических, так и с ортопедических позиций.

Кроме описанной выше остеогенной саркомы, резекции с эндопротезированием выполнялись при хондросаркоме, саркоме Юинга, злокачественной фиброзной гистиоцитоме, паростальной остеогенной саркоме и фибросаркоме. Наибольшее количество рецидивов отмечено при фибросаркоме — 66,6%, примерно одинаковое число наблюдалось при паростальной остеогенной саркоме и хондросаркоме — 43,5 и 45% соответственно, наименьшее — при злокачественной фиброзной гистиоцитоме — 36,4%. Анализ возможных причин рецидивов показал, что только при хондросаркоме они взаимосвязаны с гистологическим вариантом и преимущественно встречались при опухолях III степени анаплазии и низкодифференцированных ее аналогах.

С целью уменьшения вероятности появления рецидивов при выполнении сохранных операций при указанных опухолях с 1984 г. в отделении были начаты попытки внутриаартериальной предоперационной

by our clinic. The improvement of chemo- and radiotherapy modalities increases efficiency of surgery for lung metastases of bone sarcoma [8], broadens indications to limb preservation procedures with further reconstruction of great vessels involved [8], allows revision of surgical strategies in primary and secondary spine lesions [3], provides broader use of surgical intervention in pelvic tumors [2, 9].

химиотерапии сначала адриамицином, а затем и цисплатином. Из-за достаточной редкости указанных новообразований предварительные положительные результаты были получены только при лечении злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости как в отношении снижения рецидивов с 36,4 до 19,5%, так и повышения уровня 5-летней выживаемости на фоне адьювантной химиотерапии с 42,1 до 54,3%.

Что же касается функциональных результатов, то они зависели от многих причин. Абстрагируясь от осложнений, таких, как нагноение, некроз кожного лоскута, тромбоз магистральных сосудов и др., которые можно объяснить возможными дефектами операционной техники или локализацией опухоли (например, большеберцовая кость), следует сказать, что поздние инфекционные осложнения и особенно моторика оперированной конечности во многом зависят от качества эндопротеза.

Совершенствование функциональных результатов может идти несколькими путями. Прежде всего это использование эндопротезов высокого качества. Не секрет, что отечественные изделия имеют множество недостатков, и проблема не была бы так актуальна, если бы не повышение порога выживаемости при злокачественных новообразованиях костей. Больные, наблюдаемые в настоящее время 6 лет и более, не только не могут в эти сроки полноценно пользоваться оперированной конечностью, но даже иногда надеяться на надежную опорную функцию из-за периодических переломов различных частей эндопротеза. Для решения этих проблем клиника совместно с швейцарской фирмой «Mathys», с одной стороны, разработала эндопротезы коленного, плечевого и тазобедренного суставов, с другой — совершенствует методики чрескостного компрессионно-дистракционного остеосинтеза (ЧКДО) по Г. А. Илизарову [1] и замещения дефектов свободными васкуляризованными малоберцовыми трансплантатами. Апробация методики ЧКДО у 37 пациентов, в том числе в сочетании с васкуляризованными трансплантатами при саркомах, показала, что данное направление может рассматриваться как одно из перспективных в плане замещения протяженных костных дефектов даже в условиях химиотерапии и облучения, а при лечении осложнений после эндопротезирования — и надежной альтернативой ампутации конечности.

Все перечисленное выше — лишь малая часть проблем, над которыми работает наша клиника. Расширение возможностей химиотерапии и лучевого лечения позволяет повысить эффективность разработок

в направлении хирургического лечения метастазов костных сарком в легкие [8], чаще прибегать к сохранным операциям с последующей реконструкцией магистральных сосудов при вовлечении их в опухолевый процесс [8], по-новому взглянуть на хирургическое лечение первичных и вторичных поражений позвоночника [3] и более широко использовать оперативные вмешательства при локализации опухоли в костях таза [2, 9].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алиев М. Д., Тепляков В. В., Багиров А. Б. и др. // Всероссийский съезд онкологов, 4-й: Тезисы докладов. — Ростов-н/Д., 1995. — С. 4—5.
2. Алиев М. Д., Щербаков С. Д., Соколовский В. А. и др. // Съезд онкологов стран СНГ, 1-й: Материалы. — М., 1996. — Ч. 2. — С. 394.
3. Алиев М. Д., Проценко А. И., Каллистов В. Е. и др. // Там же. — С. 394—395.
4. Кулиничский Н. Е., Соловьев Ю. Н., Сишников П. А. и др. // Вестн. ОНЦ РАМН. — 1995. — № 2. — С. 41—47.

© Ю. Н. Соловьев, 1998
УДК 616.71-006.04

Ю. Н. Соловьев

ОПУХОЛИ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СКЕЛЕТА (опыт изучения 4899 наблюдений)

НИИ клинической онкологии

Онкопатология костной системы является очень молодым разделом как самой онкологии, так и патологической анатомии. Хотя в силу структурных особенностей костного скелета новообразования костей были зарегистрированы еще у древних ископаемых животных и человека, научная разработка данного раздела онкологии фактически началась только в 20-х годах текущего столетия. Именно в этот период были предприняты первые попытки систематизировать опухолевые поражения костного скелета по нозологическому принципу, основанному главным образом на клинико-морфологических данных. Поэтому в создании первой классификации опухолей костей и приняли участие представители Американской ассоциации хирургов и ведущие патологи тех лет, в частности Джеймс Юинг, имя которого хорошо известно в данной области онкопатологии до настоящего времени [5].

Опухоли костного скелета представляют собой достаточно редкий тип новообразований как у человека, так и у животных. И именно в этом обстоятельстве, по-видимому, следует искать причины тех трудностей, которые возникают при проведении диагностических и лечебных мероприятий, связанных с данным видом поражений. Недостаточная онкологическая настороженность врачей общей лечебной сети, неопределенность клинической симптоматики в начальных стадиях заболевания, нередкое сочетание появления первых жалоб с якобы имевшей или действительно имевшей место травмой весьма часто приводят к назначению

5. Соловьев Ю. Н., Макрецов Н. А. // Рос. онкол. журн. — 1997. — № 3. — С. 4—7.
6. Трапезников Н. Н., Еремкина Л. А., Алирасланов А. Т. и др. // Вopr. онкол. — 1981. — № 8. — С. 12—18.
7. Трапезников Н. Н., Еремкина Л. А., Алирасланов А. Т. и др. // Хирургия. — 1987. — № 11. — С. 135—141.
8. Трапезников Н. Н., Соловьев Ю. Н., Еремкина Л. А. и др. // Вестн. ОНЦ РАМН. — 1993. — № 1. — С. 3—9.
9. Трапезников Н. Н., Алиев М. Д., Щербаков С. Д. и др. // Съезд онкологов стран СНГ, 1-й: Материалы. — М., 1996. — Ч. 2. — С. 415—416.
10. Трапезников Н. Н., Соловьев Ю. Н., Тайлаков Б. Б. и др. // Вестн. ОНЦ РАМН. — 1997. — № 2. — С. 24—28.
11. Picci G., Bacci G., Ferrari S. et al. // Osteosarcoma Research Conference, 2-nd: Abstract. — Bologna, 1996. — P. 15.
12. Rosen G., Forsher C. A., Eilber F. et al. // Ibid. — P. 5.
13. Winkler K., Beron G., Delling G. et al. // J. clin. Oncol. — 1988. — N 2. — P. 329—337.

Поступила 17.11.97 / Submitted 17.11.97

Yu. N. Soloviev

TUMORS AND TUMORLIKE LESIONS OF BONE (study of 4899 cases)

Research Institute of Clinical Oncology

Bone oncopathology is a new field of both oncology and pathoanatomy. Although bone tumors were discovered even in ancient fossil animals and humans, scientific study of this oncological field was started only in the twenties of this century. It was at that time that first attempts were made to classify bone neoplastic lesions mainly basing on clinical morphological findings. That is why members of American Association of surgeons and leading pathoanatomists (in particular James Ewing whose name is well known to oncologists) took part in development of the first bone tumor classification [5].

Skeletal tumors are rather rare neoplasms both in animals and in humans. This circumstance seems to underlie the difficulty of diagnosis and treatment of this lesion. Insufficient alertness of general practitioners, unclear clinical symptomatology at early disease stages, patients' complaints mainly associated with traumas often lead to erroneous and even contraindicated treatment. It sometimes happens that patients with bone tumors undergo physical treatment prior to x-ray investigation which enhances tumor growth. The poor knowledge of this oncopathological field, objective difficulties in diagnosis of puncture or trephine biopsy specimens make problematic or sometimes impossible adequate treatment for bone tumors.

It should be emphasized that it is bone tumors that make the most difficulties for pathoanatomists in morphological verification of diagnosis which is now man-