

© Коллектив авторов, 1995
УДК 616.71.-006.34.04-085.577.155.3

*Н. Е. Кушлинский, Ю. Н. Соловьев, П. А. Синюков,
А. Т. Амирасланов, М. Д. Алиев, Ю. В. Пашиков,
Д. Р. Бабаев, Д. А. Борисов, П. Т. Есарття*

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ СЕРИИ Е В ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМЕ

*НИИ клинической онкологии,
НИИ детской онкологии*

В настоящее время одним из перспективных направлений в изучении таких актуальных проблем онкологии, как механизмы метастазирования, оценка чувствительности опухоли к химиопрепаратам, эффективность проводимого лечения, может быть исследование эндогенных биорегуляторов липидной природы простагландинов (ПГ) [1, 3].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что клетки злокачественных новообразований синтезируют значительные количества ПГ различных серий и классов, а использование блокаторов синтеза ПГ может контролировать рост опухоли [1, 4]. При этом среди изученных в опухолях эйкозаноидов большое внимание уделяется простагландинам серии Е (ПГЕ), так как последние более тесно связаны с механизмами регуляции роста, развития, пролиферации и метастазирования опухолевых клеток [6, 7].

Ранее нами [5] была выявлена повышенная способность к синтезу ПГЕ опухолевыми клетками низкодифференцированных вариантов остеогенной саркомы (остеобластического, анаплазированного, телеангиэктатического и фиброгистиоцитарного) по сравнению с умеренно- и высокодифференцированными. На основании данных ретроспективного анализа обнаружено, что остеогенные саркомы, для которых характерна ранняя (в первый год наблюдения) диссеминация опухолевого процесса, имели в ткани наиболее высокое содержание ПГЕ [5, 11].

При лечении остеогенной саркомы кости в отделении опухолей опорно-двигательного аппарата ОНЦ РАМН используют различные схемы неoadъювантной терапии [8]. Поэтому большой научно-практический интерес представляют изучение содержания ПГЕ в остеогенной саркоме при проведении неoadъювантной терапии с учетом вида лечения и связь уровней ПГЕ со степенью выраженности лечебного патоморфоза опухоли.

Материалы и методы. Обследовали 169 больных первичной остеогенной саркомой и 22 пациента с доброкачественными новообразованиями и опухолеподобными поражениями кости.

Комплексное обследование больных включало клинический, рентгенологический и морфологический методы. Дополнительно использовали ангиографию, радиоизотопное сканирование скелета, печени, почек, компьютерную томографию, ультразвуковое исследование, биохимические методы оценки функционального состояния печени, почек, поджелудочной железы. Основное число больных было в пубертатном периоде. У преобладающего большинства больных (74%) опухоль локализовалась в эпиметафизе костей, образующих коленный сустав.

Генерализованная стадия остеогенной саркомы (наличие первичного очага поражения и множественных метастазов опухоли в легких) выявлена в 7% наблюдений.

*N.E.Kushlinsky, Yu.N.Soloviev, P.A.Sinukov,
A.T.Amiraslanov, M.D.Aliev, Yu.V.Pashkov,
D.R.Babaev, D.A.Borisov, P.T.Esartiya*

EFFECT OF VARIOUS NEOADJUVANT THERAPEUTICAL MODALITIES ON PROSTAGLANDIN E CONTENT IN OSTEOGENIC SARCOMA

*Research Institute of Clinical Oncology,
Research Institute of Pediatric Oncology*

Study of endogenous lipid bioregulators prostaglandins (PG) can become a promising field of research in many critical oncological problems such as mechanism of metastasis development, evaluation of tumor response to drugs or treatment efficiency [1,3].

Experimental and clinical investigations show that cells of malignant neoplasms synthesize a considerable amount of PG of various series and classes, while blockers of the PG synthesis can control tumor growth [1,4]. Among other tumor eicosanoids prostaglandins of E series (PGE) are in the focus of attention, because they are associated more closely with regulatory mechanisms of tumor cell growth, development, proliferation and metastasizing [6,7].

In our previous investigation [5] we discovered that poorly differentiated osteogenic sarcoma (including osteoblastic, anaplastic, teleangiectatic and fibrohistiocytic types) demonstrated increased PGE synthesis as compared to moderately and highly differentiated forms. Retrospective analysis showed that osteogenic sarcoma characterized by early (during the first year of observation) tumor dissemination had the highest PGE content [5,11].

There are several schedules of neoadjuvant therapy for osteogenic sarcoma applied at the Musculoskeletal Unit of the CRC RAMS [8]. It is therefore of great scientific and practical interest to study PGE content in osteogenic sarcoma with respect to different modalities of neoadjuvant therapy as well as correlation of the PGE level with degree of curative tumor pathomorphosis.

Materials and Methods. The study was performed in 169 patients with primary osteogenic sarcoma and 22 patients with benign neoplasms and tumor-like bone lesions.

The patients underwent examination consisting of clinical, X-ray and morphological investigations. Besides, additional investigations were performed such as angiography, bone, liver and kidney radioisotopic scan, computed tomography, ultrasound, assessment of biochemical profile of the liver, kidneys and pancreas. Most of the patients were at puberty. In a vast majority of the patients (74%) the tumor site was bone epimetaphysis of knee joints.

Generalized disease (a primary tumor and multiple lung metastases) was detected in 7% of the cases.

Prior to specific treatment the patients underwent tumor biopsy. Clinical and X-ray diagnoses were confirmed histologically in all the cases. Morphological osteosarcoma typing was performed by the D.Dahlin and K.Unni classification [12]. The sarcoma types were as follows: osteoblastic (44%), anaplastic (19%), teleangiectatic (14%), periosteal (11%), fibrohistiocytic (12%); 22 patients presented benign bone neoplasms and tumor-like lesions, such as chondroblastoma (5), enchondroma (1), osteoblastoma (2), osteoid-osteoma (1), osteochondral exostosis (1), benign fibrous histiocytoma (1), aneurysmal bone cyst (1), ossifying hematoma (1).

До проведения специфического лечения больным выполнена биопсия опухоли. Клинико-рентгенологический диагноз у всех пациентов подтвержден данными гистологического исследования. Морфологические варианты остеогенной саркомы выделяли согласно классификации, предложенной D. Dahlin, K. Unni [12]. Остеобластический вариант остеогенной саркомы выявлен в 44%, анаплазированный — в 19%, телеангиэктатический — в 14%, периостальный — в 11%, фиброгистиоцитарный — в 12% наблюдений; у 22 больных обнаружены доброкачественные новообразования и опухолеподобные поражения кости: хондробластома (5), энхондрома (1), остеобластома (2), остеонид-остеома (1), костно-хрящевой экзостоз (1), доброкачественная фиброзная гистиоцитома (1), аневризмальная костная киста (1), оссифицирующая гематома (1).

У всех пациентов, получавших неoadъювантную терапию, оценивали степень выраженности лечебного патоморфоза остеогенной саркомы по ранее описанным нами морфологическим критериям [9]. В зависимости от вида неoadъювантной терапии больные разделены на 5 групп. В 1-ю группу вошло 65 больных, получавших в предоперационном периоде внутриаартериальную инфузию адриамицина в течение 3 сут из расчета 30 мг/м²/сут, а начиная с 4-х суток в течение 12—14 дней — лучевую терапию на всю пораженную опухолью кость суммарной дозой (СД) около 20 Гр. В конце 3-й недели лечения (17—19-е сутки) производили хирургическое удаление опухоли.

Во 2-й группе было 19 больных, которые в предоперационном периоде получали внутриаартериальные инфузии препаратов платины (платин, платидиам, цисплатин). Пациенты получили от 1 до 3 инфузий (СД от 150 до 750 мг) в зависимости от переносимости препарата.

В 3-й группе 18 больным проводили в предоперационном периоде однократную инфузию одноклеточной аллогенной костномозговой взвеси клеток за 16—18 ч до проведения хирургического удаления остеогенной саркомы. Повторная трансфузия костномозговой взвеси была выполнена этим пациентам в тот же день после хирургического удаления опухоли. Метод терапии больных остеогенной саркомой кости нативной одноклеточной аллогенной костномозговой взвесью разработан и предложен для апробации в клинике Центра сотрудниками лаборатории противоопухолевого иммунитета НИИ канцерогенеза ОНЦ РАМН (руководитель лаборатории — проф. Г. И. Дейчман) [2].

Пять пациентов 4-й группы получали высокие дозы метотрексата (СД 10 г) за 10 дней до проведения хирургического удаления остеогенной саркомы.

В 5-группе 12 больным остеогенной саркомой проводили в предоперационном периоде моно- или полихимиотерапию (от 1 до 9 курсов) различными препаратами (адриамицин, метотрексат, винкристин, циклофосфан), а некоторые из этих пациентов получили курс лучевой терапии СД 40 Гр. Все больные 5-группы лечились в других медицинских учреждениях и поступили в клинику опухолей опорно-двигательного аппарата ОНЦ РАМН для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения: 7 из них — без отдаленных метастазов и рецидива опухоли, 5 пациентов — в стадии продолженного роста первичной опухоли на фоне проводимой терапии. Всем больным 5-й группы выполнено хирургическое удаление опухоли с последующим назначением адъювантной химиотерапии.

6-я и 7-я группы пациентов были контрольными. В 6-ю группу вошло 50 больных с типичной остеогенной саркомой, которые в предоперационном периоде никакого специфического лечения не получали, в 7-ю группу — 22 больных с доброкачественными новообразованиями и опухолеподобными поражениями кости, которые также никакого лечения, кроме хирургического удаления новообразования, не получали. Следует отметить, что соотношение различных гистологических вариантов остеогенной саркомы в группе нелеченых больных было практически таким же, как и в группе пациентов, получавших неoadъювантную терапию.

ПГЕ определяли в образцах ткани остеогенных сарком радиоиммунологическим методом с помощью наборов реактивов фирмы «Clinical Assays» (США) после предварительной экстракции этилацетатом в кислой среде по методу, описанному R. Karmali и соавт. [15], и выражали в пикограммах ПГЕ на 1 г ткани. В качестве внутреннего стандарта использовали меченный тритием простагландин Е₂ (фирма «Amersham», Великобритания). Эффективность экстракции составила 80—85%.

Математический анализ результатов исследования проводили с помощью системы программ статистической обработки данных медицинского исследования.

Degree of curative osteosarcoma pathomorphosis was evaluated by morphological criteria described elsewhere [9] in all the patients receiving neoadjuvant therapy. The cases were stratified into 5 groups depending upon modality of neoadjuvant therapy undertaken. Group 1 consisted of 65 patients receiving preoperatively adriamycin at 30 mg/m²/d for 3 days by intraarterial infusion and radiotherapy to the whole affected bone at a total dose (TD) about 20 Gy for 12—14 days starting on day 4. At the end of week 3 (day 17—19) the patients underwent surgical tumor removal.

Group 2 consisted of 19 patients receiving preoperatively platinum derivatives (platin, platidiam, cisplatin) by intraarterial infusion. The patients were given 1—3 infusions (TD 150—750 mg) depending upon drug tolerance.

Group 3 consisted of 18 patients who received preoperatively a single infusion of monogroup allogeneic bone marrow cell suspension 16—18 h prior to surgical removal of osteogenic sarcoma. The patients received a second bone marrow suspension transfusion following surgery on the same day. The modality of therapy for osteogenic sarcoma using native monogroup allogeneic bone-marrow suspension was developed and proposed for clinical approbation by the Laboratory for Antitumor Immunity, Institute of Carcinogenesis, CRC RAMS (headed by Professor G.I. Deichman) [2].

Group 4 (5 patients) received high-dose methotrexate (TD 10 g) 10 days before osteosarcoma surgical removal.

Group 5 (12 osteosarcoma patients) received preoperative monochemo- or polychemo-therapy (1 to 9 cycles) with various drugs (adriamycin, methotrexate, vincristine, cyclophosphamide), some of the patients received radiotherapy at a TD 40 Gy. All group 5 patients had a history of previous treatment at other hospitals and had been referred to the CRC RAMS for consultation on further treatment strategies. 7 of the cases had no distant metastases or tumor recurrence, and the rest 5 cases showed disease progression when on therapy. All group 5 patients underwent surgery for osteogenic sarcoma with neoadjuvant chemotherapy to follow.

Groups 6 and 7 were control. Group 6 consisted of 50 patients with typical osteogenic sarcoma receiving no specific preoperative treatment. Group 7 consisted of 22 patients with benign neoplasms and tumor-like bone lesions, who underwent surgery for their lesions only.

PGE was determined in osteosarcoma tissue specimens by radioimmunoassay using a reagent kit (Clinical Assays, USA) following extraction with ethyl acetate in acid medium by R. Karmali et al. [15] and expressed in picograms of PGE per gram of tissue. [³H] prostaglandin E₂ (Amersham, UK) was used as internal standard. Extraction rate was 80—85%.

Mathematical analysis of the results was performed using medical data statistical processing programs.

Results. Results of our study of PGE level in osteosarcoma with respect to modality of neoadjuvant therapy are summarized in the table.

PGE content in typical osteosarcoma specimens was ranging from 707 to 56,166 pg/g tissue. PGE level was also varying in benign tumors and in tumor-like lesions, though the variance was not so large (505 to 3,245 pg/g tissue). PGE content was higher in previously untreated osteogenic sarcomas as compared with benign tumors and tumor-like bone lesions.

PGE level in osteogenic sarcomas in the patients treated previously depended on preoperative therapeutic modality and in some patient groups correlated with degree of curative tumor pathomorphosis.

Surgical specimens of the osteogenic sarcomas were studied histologically and stratified with respect to degree of curative pathomorphosis within each patient group, except tumors from patients treated with high-dose methotrexate or receiving a single transfusion of bone marrow suspension preoperatively. In all these patients the osteosarcomas showed grade I—II pathomorphosis. According to morphological criteria degree of curative pathomorphosis

Результаты исследования. Данные по изучению уровня ПГЕ в остеогенных саркомах с учетом проводимой неoadъювантной терапии представлены в таблице.

На основании полученных результатов исследования обнаружено, что содержание ПГЕ в образцах типичной остеогенной саркомы кости колебалось в широких пределах — от 707 до 56 166 пг/г ткани. Колебание уровней ПГЕ было отмечено также и в доброкачественных новообразованиях, и в опухолеподобных поражениях кости, однако в небольших пределах — от 505 до 3245 пг/г ткани. При этом в остеогенных саркомах нелеченых ранее больных обнаружены более высокие уровни ПГЕ по сравнению с их содержанием в доброкачественных опухолях и опухолеподобных поражениях кости.

Выявлено, что уровень ПГЕ в остеогенных саркомах леченых больных был связан с видом предоперационной терапии и в некоторых группах пациентов коррелировал со степенью выраженности лечебного патоморфоза опухоли.

Остеогенные саркомы после их хирургического удаления и гистологического исследования были разделены в каждой группе больных по степени выраженности лечебного патоморфоза. Исключение составили пациенты, которых лечили высокими дозами метотрексата, и больные, получившие однократную трансфузию костномозговой взвеси в предоперационном периоде. У всех этих больных опухоли характеризовались I—II степенью выраженности лечебного патоморфоза. Согласно морфологическим критериям, степень выраженности лечебного патоморфоза опухоли может свидетельствовать о чувствительности опухоли к проводимой терапии и оценивается процентом сохранения саркоматозных клеток в исследуемом препарате остеогенной саркомы [2, 9]. Поэтому эффективность терапии первичного очага остеогенной саркомы кости, по данным ее гистологического исследования, может быть тесно связана с содержанием ПГЕ в сохраненных клетках опухоли, следовательно, и со степенью выраженности лечебного патоморфоза остеогенной саркомы.

Так, лечение больных внутриартериальной инфузией адриамицина и лучевой терапией, химиотерапией и/или лучевой терапией приводило к более выраженному снижению уровня ПГЕ в остеогенных саркомах кости при III—IV степени выраженности лечебного патоморфоза опухоли, чем при I—II степени. При этом содержание ПГЕ в опухолях I—II степени лечебного патоморфоза не отличалось от уровня ПГЕ в остеогенных саркомах нелеченых больных.

Подобное предположение можно сделать и относительно уровня ПГЕ в остеогенной саркоме у 5 пациентов, получавших высокие дозы метотрексата с I—II степенью лечебного патоморфоза первичной опухоли. Содержание ПГЕ в этих саркомах также не отличалось от уровня ПГЕ в опухолях нелеченых больных.

Совершенно иная зависимость обнаружена при сравнении уровня ПГЕ в остеогенной саркоме пациентов, которые получали внутриартериальные инфузии препаратов платины. Для данной группы костеобразующих новообразований содержание ПГЕ в опухоли не было обусловлено степенью

may reflect tumor response to the therapy undertaken and is expressed as percentage of residual sarcoma cells in samples under study [2,9]. Thus, efficacy of therapy for the osteosarcoma primary as assessed histologically may be closely related to PGE content in remaining tumor cells, and consequently to degree of osteosarcoma curative pathomorphosis.

Patients receiving adriamycin by intraarterial infusion, radiotherapy, chemo- and/or radiotherapy showed a more marked decrease in PGE level in osteogenic sarcomas with grade III—IV pathomorphosis as compared to cases with grade I—II pathomorphosis. PGE content in osteogenic sarcomas with grade I—II pathomorphosis was practically the same as in previously untreated patients.

A similar situation was observed in 5 patients with osteogenic sarcoma receiving high-dose methotrexate and presenting grade I—II primary tumor pathomorphosis. Their sarcoma PGE levels were the same as in the sarcomas of untreated patients.

Comparison of PGE contents in osteosarcoma patients receiving intraarterial infusion of platinum derivatives showed quite a different picture. In this group of patients sarcoma PGE content did not depend upon degree of tumor pathomorphosis. Cases with grade I—II and III—IV pathomorphosis presented a considerable reduction in PGE. However, high PGE sarcomas predominated among tumors with grade I—II pathomorphosis.

Of particular interest are our findings in group 3 receiving infusion of native monogroup allogeneic bone marrow suspension. All sarcoma specimens of group 3 patients demonstrated a significant decrease in PGE level, though their degree of pathomorphosis was assessed morphologically as grade I—II. It should be noted that the PGE reduction in osteogenic sarcoma after a single infusion of bone marrow suspension was close to mean PGE level in tumors with grade III—IV pathomorphosis.

Discussion. The ability of malignant neoplasms to synthesize PGE in a large amount is not casual. It is associated with the ability of PGE (contrary to other eicosanoids) to stimulate cell growth and proliferation through autocrine and paracrine mechanisms, and is directly related to metastasis of malignant neoplasms [10,14].

Tumor metastasis is a multicomponent process involving immune cells [13]. PGE synthesized in the tumor contribute to this process by inhibiting cytotoxic activity of natural killers [4,13]. That is why this group of biologically active agents is in the focus of attention as can be seen by numerous reports on PG in oncological publications [1].

Our findings suggest that cells of osteogenic sarcoma are able of increased PGE synthesis as compared to benign neoplastic cells or tumor-like bone lesions. Results of this study are supported by other authors who have shown that human and animal transformed cells demonstrate enhanced eicosanoid synthesis [1,10]. As shown earlier by morphometry the PGE levels in sarcomatous cells are higher than in the osteosarcoma stromal component [5]. We have also discovered that different modalities of neoadjuvant therapy have a different effect on PGE levels

Таблица

Table

Средний уровень ПГЕ в остеогенных саркомах после неoadъювантной терапии ($M \pm m$)
Mean PGE level in osteogenic sarcoma following neoadjuvant therapy ($X \pm SD$)

Группы обследованных		Степень лечебного патоморфоза	Число наблю- дений	Уровень ПГЕ, пг/г ткани	p	
С ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМОЙ:	WITH OSTEOGENIC SARCOMA:					
1-я — адриамицин + лучевая терапия	1, adriamycin + radiotherapy	I—II III—IV	31 34	12 970 $\pm$ 1572 4 680 $\pm$ 590	1 2	1 vs 2 < 0,01
2-я — препараты платины	2, platinum derivatives	I—II III—IV	11 8	6 361 $\pm$ 1600 4 197 $\pm$ 856	3 4	3 vs 4 > 0,05
3-я — трансфузии костномозговой взвеси	3, bone marrow suspension transfusion	I—II	18	4 581 $\pm$ 614	5	5 vs 1, 6, 7, 9, 10 < 0,01
4-я — высокие дозы метотрексата	4, high-dose methotrexate	I—II	5	11 736 $\pm$ 2475	6	
5-я — химиотерапия и/или лучевая терапия	5, chemotherapy and/or radiotherapy	I—II III—IV	7 5	24 583 $\pm$ 5430 4 326 $\pm$ 1260	7 8	7 vs 8 < 0,01
КОНТРОЛЬНЫЕ:	CONTROL:					
6-я — не леченные до опера- ции	6, untreated preoperatively		50	10 133 $\pm$ 1176	9	9 vs 10 < 0,01
7-я — с доброкачествен- ными новообразова- ниями и опухолепо- добными поражения- ми кости	7, with benign neoplasms and tumor-like bone lesions		22	2 369 $\pm$ 350	10	10 vs 1, 6, 7 < 0,01 10 vs 2, 4 < 0,05
Patient group		Curative pathomorphosis degree	No. of cases	PGE level, pg/g tissue	p	

выраженности лечебного патоморфоза саркомы. При этом как для I—II, так и для III—IV степени выраженности лечебного патоморфоза остеогенной саркомы было характерно значительное снижение ПГЕ. Однако среди опухолей с I—II степенью лечебного патоморфоза преобладали саркомы с высокими значениями ПГЕ.

Наиболее интересная, на наш взгляд, особенность выявлена при изучении содержания ПГЕ в остеогенных саркомах больных 3-й группы, получавших однократную инфузию нативной одноклеточной аллогенной костномозговой взвеси. Во всех исследованных опухолях пациентов 3-й группы был значительно снижен уровень ПГЕ, хотя, по данным морфологического исследования препарата, для них была характерна I—II степень лечебного патоморфоза. Следует отметить, что снижение ПГЕ в остеогенных саркомах после однократной инфузии больным костномозговой взвеси приближалось к среднему уровню ПГЕ в опухолях пациентов, имевших III—IV степень выраженности лечебного патоморфоза.

Обсуждение результатов. Выявленная особенность злокачественных новообразований к повышенному синтезу ПГЕ не является случайной и связана с тем, что ПГЕ в отличие от других эйкозаноидов стимулируют аутокринным и паракринным механизмами рост, деление и процессы пролиферации клеток, следовательно, имеют прямое отношение к метастазированию злокачественных новообразований [10, 14].

Поскольку метастазирование опухолей является многокомпонентным процессом, доказано, что в нем задействованы и клетки иммунной системы [13]. Кроме

in osteogenic sarcomas. This parameter seems to be determined by treatment modality, mechanism of action of particular drugs as well as by individual tumor cell response to chemo- and radiotherapy. For instance, PGE content in osteogenic sarcoma with grade III—IV curative pathomorphosis, i.e. with more than 75% of sarcomatous cells showing irreversible changes, was considerably reduced. This was observed in patients undergoing preoperative chemotherapy with adriamycin, polychemo- and/or radiotherapy (see the table).

However, as reported in the literature there are certain peculiarities in the mechanism of action of platinum derivatives on metabolism of a PGE precursor, arachidonic acid, and in their influence on activity of a key enzyme of PGE synthesis, cyclooxygenase. That is why PGE content is reduced in osteogenic sarcoma of patients receiving intraarterial infusions of platinum derivatives irrespective of degree of curative tumor pathomorphosis. Our results are of particular importance for this group of patients as concerns prognosis of hematogenous metastasis of osteogenic sarcoma based on evaluation of tumor PGE level. The methodology for assessment of osteosarcoma malignancy, and consequently, for prognosis of the tumor hematogenous metastasis was described in one of our previous reports [5] and consists in the following.

More than 70% of osteogenic sarcomas of patients receiving preoperative therapy with a PGE level 9.4 ng/g tissue have poor prognosis as for time of metastasis onset irrespective of postoperative adjuvant therapy. In view of this it should always be borne in mind that PGE reduction

того, ПГЕ, синтезируемые опухолью, способствуют этому процессу, подавляя цитотоксическую активность естественных киллеров [4, 13]. Поэтому интерес к данной группе биологически активных веществ не ослабевает, на что указывает большое число публикаций, посвященных исследованию простагландинов в онкологии [1].

Представленные нами данные позволяют предполагать, что клетки остеогенной саркомы обладают способностью усиленно синтезировать ПГЕ по сравнению с клетками доброкачественных новообразований и опухолеподобных поражений кости. Результаты настоящего исследования подтверждаются данными других авторов, которые доказали, что трансформированные клетки животных и человека обладают повышенной способностью к синтезу эйкозаноидов [1, 10]. При этом морфометрические исследования, проведенные нами ранее, показали, что уровень ПГЕ в саркоматозных клетках в отличие от стромального компонента остеогенной саркомы более высок [5]. Результаты данного исследования показали также, что различные виды неoadъювантной терапии по-разному влияют на уровень ПГЕ в остеогенных саркомах. Это, вероятно, зависит от вида проводимого лечения, механизма действия химиопрепарата, а также индивидуальной чувствительности клеток опухоли к лекарственному и лучевому воздействию. Так, при выраженной III—IV степени лечебного патоморфоза остеогенной саркомы, когда по данным морфологического исследования выявляются необратимые изменения большей части (> 75%) саркоматозных клеток, уровень ПГЕ в этих опухолях значительно снижен. Это наблюдалось после терапии адриамицином и полихимиотерапии и/или лучевой терапии (см. таблицу).

Вместе с тем, по данным литературы, имеются определенные особенности в механизме действия препаратов платины на метаболизм арахидоновой кислоты, которая является предшественником ПГЕ, а также их влияния на активность циклооксигеназы — ключевого фермента синтеза ПГЕ. Поэтому содержание ПГЕ в остеогенной саркоме больных, получавших внутриапериартериальные инфузии препаратов платины, независимо от степени лечебного патоморфоза опухоли будет снижено. Полученные нами данные очень важны для этой группы больных в оценке прогноза гематогенного метастазирования остеогенной саркомы по данным исследования уровня ПГЕ в опухоли. Метод оценки степени злокачественности остеогенной саркомы, следовательно, и прогноза гематогенного метастазирования опухоли был нами предложен ранее и заключается в следующем [5]. Остеогенные саркомы больных, получавших предоперационную терапию, с уровнем ПГЕ 9,4 нг/г ткани независимо от вида адъювантной терапии в послеоперационном периоде имеют неблагоприятный прогноз относительно сроков метастазирования более чем в 70% наблюдений. Поэтому следует помнить, что снижение содержания ПГЕ в остеогенной саркоме при лечении производными платины, вероятно, связано в первую очередь с особенностями механизма действия этих препаратов и только у части опухолей — с ее чувствительностью к данному препарату.

in osteogenic sarcoma after therapy with platinum derivatives may be associated with peculiarities of mechanism of action of these drugs rather than with tumor sensitivity to the therapy. The assessment of tumor response should always be performed in parallel with study of osteosarcoma pathomorphosis degree.

Of great scientific and practical interest is the group of patients receiving single infusions of allogeneic bone marrow suspension. On the one hand, we showed in our previous experiments on animal tissue culture that interaction of natural killers with tumor cells led to increased PGE release from cellular surfaces to cultural medium and reduced cytotoxic activity of effector cells [3,4]. This phenomenon demonstrates PGE contribution to one of the tumor mechanisms of protection from natural killer cytotoxic effect [4].

On the other hand, administration of inactivated allogeneic bone marrow suspension is shown to prevent or reduce hematogenous tumor metastasis in experimental animals [4,13]. The significant decrease in osteosarcoma PGE level after bone marrow suspension transfusion may be associated with increased PGE release from sarcoma cell surface. However, more evidence is needed to prove this supposition, for instance, measurements of plasma PGE before and after bone marrow suspension transfusion. As far as prevention of hematogenous metastasis of osteogenic sarcoma is concerned retrospective analysis may be performed in this group of patients.

Our experimental findings and data reported by other authors prove the PGE contribution into tumor disease progression [16].

Tumor cellular clones with a higher metastatic potential show increased PGE production [4]. Hence, administration of drugs acting on metabolism of arachidonic acid in tumor cell membranes may change the cellular proliferative activity and ability to metastasize. However, there are many approaches to this problem, and to-day none of them may be recommended as preferable. Still, in our opinion blockers of PGE synthesis may be a useful tool in combination with recently developed modalities of treatment for osteogenic sarcoma.

Conclusions. 1. We have established a statistically significant increase in series E prostaglandin (PGE) content in typical osteogenic sarcoma as compared to benign neoplasms and tumor-like bone lesions.

2. Neoadjuvant therapy has different effects on osteosarcoma PGE level and is associated with mechanism of action of cytostatics as well as with individual tumor sensitivity to the therapy.

3. There is an inverse relationship between tumor PGE content and degree of osteosarcoma curative pathomorphosis in patients receiving preoperatively adriamycin, methotrexate, polychemotherapy and/or radiotherapy.

4. Single transfusion of native monogroup allogeneic bone marrow suspension leads to a considerable reduction in osteosarcoma PGE level.

Последнее необходимо подтверждать только параллельным изучением степени выраженности лечебного патоморфоза остеогенной саркомы.

Группа больных, которая получала однократную трансфузию аллогенной костномозговой взвеси, на данном этапе исследований представляет большой научно-практический интерес. С одной стороны, в ранее проведенных нами исследованиях в культуре тканей экспериментальных животных было показано, что контакт естественных киллеров с клетками опухоли приводит к усиленному сбросу ПГЕ в культуральную среду с поверхности последних и снижает цитотоксическую активность эффекторных клеток [3, 4]. Этот факт свидетельствует о роли ПГЕ в одном из механизмов защиты опухоли от цитотоксического эффекта естественных киллеров [4]. С другой стороны, доказано, что введение неактивированной аллогенной костномозговой взвеси предотвращает или снижает частоту развития гематогенных метастазов опухоли у экспериментальных животных [4, 13]. Значительное снижение содержания ПГЕ в остеогенной саркоме больных после трансфузии костномозговой взвеси, вероятно, связано с усиленным сбросом ПГЕ с поверхности саркоматозных клеток. Однако это требует подтверждения хотя бы исследованием ПГЕ в плазме крови больных до и после трансфузии костномозговой взвеси. Что же касается профилактики развития гематогенных метастазов у больных остеогенной саркомой при использовании данного метода, то это позволяет провести ретроспективный анализ при наблюдении за данной группой пациентов.

Экспериментальные исследования, проведенные нами, а также полученные другими авторами данные свидетельствуют о роли ПГЕ в прогрессии опухолевого процесса [16]. При этом для клонов опухолевых клеток, обладающих высоким метастатическим потенциалом, более характерна усиленная продукция ПГЕ [4]. Следовательно, использование препаратов, влияющих на метаболизм арахидоновой кислоты в мембранах опухолевых клеток, может изменять их пролиферативную активность и влиять на способность к метастазированию. Однако подходов к этой проблеме довольно много и отдать предпочтение какому-либо из них как наиболее важному на данном этапе клинических исследований не представляется возможным. Вместе с тем полагаем, что в комплексе с уже известными методами комбинированного лечения остеогенной саркомы и ее метастазов блокаторы синтеза ПГЕ могут иметь практическое значение.

Выводы. 1. Обнаружено достоверное увеличение содержания простагландинов серии Е (ПГЕ) в типичной остеогенной саркоме по сравнению с доброкачественными новообразованиями и опухолеподобными поражениями кости.

2. Неoadъювантная терапия по-разному влияет на уровень ПГЕ в остеогенной саркоме и связана с механизмом действия цитостатиков, а также индивидуальной чувствительностью опухоли к препарату.

3. Выявлена обратная зависимость между содержанием в опухоли ПГЕ и степенью выраженности лечебного патоморфоза остеогенной саркомы при использовании в предоперационном периоде адриамицина, метотрексата, полихимиотерапии и/или лучевой терапии.

4. Однократная трансфузия нативной одноклеточной аллогенной костномозговой взвеси сопровождается значительным снижением содержания ПГЕ в остеогенной саркоме.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бассалык Л. С., Кадагидзе З. Г., Кушлинский Н. Е. // Простагландины и рак. Обзор. информ. ВНИИМИ. — 1988. — С. 70.
2. Есартия П. Т., Дейчман Г. И., Трапезников Н. Н. // Вестн. ОНЦ РАМН. — 1993. — № 3. С. 53—55.
3. Ключарева Т. Е., Матвеева В. А., Бассалык Л. С., Кушлинский Н. Е. // Бюл. экспер. биол. — 1988. — № 2. — С. 204—206.
4. Ключарева Т. Е., Матвеева В. А., Кашкина Л. М. и др. // Экспер. онкол. — 1989. — № 1. — С. 53—56.
5. Кушлинский Н. Е., Соловьев Ю. Н., Бассалык Л. С. и др. // Вестн. ВОНЦ АМН СССР. — 1990. — № 1. — С. 37—43.
6. Кушлинский Н. Е., Жордания К. И., Ольховская И. Г. и др. // Акуш. и гин. — 1993. — № 3. — С. 45—47.
7. Пивняцкий К. К. // Вестн. АМН СССР. — 1983. — № 1. — С. 22—27.
8. Трапезников Н. Н., Еремича Л. А., Амирасланов А. Т., Синюков П. А. // Остеогенные саркомы. — М., 1986. — С. 303.
9. Федорова Е. Н. // Арх. пат. — 1981. — № 5. — С. 51—56.
10. Чиквашивили Б. Ш., Кушлинский Н. Е., Лемаки В. П., Высоцкая И. В. // Маммология. — 1993. — № 2. — С. 29—37.
11. Bassalyk L., Sinyukov P., Kushlinsky N. et al. // European Conference on clinical oncology and cancer nursing, 6-th: Abstracts. — Milan, 1991. — P. 1752.
12. Dahlin D. C., Unni K. K. // Bone Tumors: general aspects and data on 8542 cases / Springfield J. L., Thomas Ch. G. — New York, 1986.
13. Deichman G. I., Kluchareva T. E., Matveeva V. A. et al. // Int. J. Cancer. — 1989. — Vol. 44. — P. 904—907.
14. Honn K. V., Menter D. G., Onody J. M., Taylor J. D. // Prostaglandins. — 1981. — Vol. 25, N 5. — P. 833—863.
15. Karmali R., Welt S., Thaler H., Lefevre F. // Brit. J. Cancer. — 1983. — Vol. 48. — P. 689—696.
16. Nakasama I., Iwaizumi M., Ohuchi K. // Tohoku J. exp. Med. — 1989. — Vol. 159, N. 1. — P. 75—78.

Поступила 22.03.94 / Submitted 22.03.94

SPONSORED BY


Pharmacia
Kabi-Farmitalia Carlo Erba