

Н. Н. Трапезников, Ю. Н. Соловьев, Б. Б. Тайлаков,
Н. А. Макретцов, П. А. Синюков

ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ КАК СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ САРКОМЫ ЮИНГА ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

НИИ клинической онкологии

Лечение больных саркомой Юинга до сих пор является трудноразрешимой проблемой современной онкологии. В настоящее время продолжается изучение эффективности различных химиопрепаратов и их комбинаций в лечении локализованной и генерализованной форм данного новообразования. Большое внимание уделяется выбору доз и режиму введения противоопухолевых препаратов, в том числе методу длительных внутриартериальных инфузий. При использовании данного метода создается длительная стойкая концентрация цитостатика в крови, обеспечивая его контакт с опухолевой клеткой на всех стадиях клеточного цикла, а также снижаются общерезорбтивные побочные действия вводимого препарата [7], что немаловажно в клинической практике.

Несмотря на совершенствование методов химиолучевой терапии первичной опухоли, остается высоким риск возникновения рецидивов опухоли Юинга, составляя 22—49% [2, 4, 8]. В связи с этим особую актуальность приобретает изучение возможностей различных терапевтических и хирургических методов в предотвращении рецидивов заболевания. Одним из вероятных путей разрешения этой актуальной задачи является использование внутриартериальной химиотерапии, при которой обеспечивается не только доставка максимальной дозы химиопрепаратов в зону опухолевого поражения, но и ранняя профилактика субклинических метастазов саркомы Юинга. Цель настоящей работы — анализ непосредственных результатов лечения, осложнений, сроков и частоты появления рецидивов опухоли при использовании внутриартериальной инфузии химиопрепаратов.

Материалы и методы. Хирургическое отделение общей онкологии ОНЦ РАМН располагает опытом лечения 47 больных саркомой Юинга длинных трубчатых костей, находившихся в клинике с 1986 по 1995 г. В 43 случаях в качестве химиопрепаратов использовали антрациклины (адриамицин, фармарубин, доxorубин) по 30 мг/м² в 1, 2 и 3-и сутки в виде непрерывной внутриартериальной инфузии, а в 4 — цисплатин по 150 мг/м² в виде 3-часовой инфузии на фоне гипергидратации и форсированного диуреза. В последующем больные получали комбинированное лечение: лучевую терапию СОД 50—60 Гр и многокомпонентные курсы адьювантной полихимиотерапии по принятой в ОНЦ РАМН схеме [6]. Результаты внутриартериальной химиотерапии были сопоставлены с данными 40 больных саркомой Юинга, получивших лучевую терапию СОД 50—60 Гр, дополненную лекарственным лечением по схеме VAC: винкристин (VCR), адриамицин (ADR) и циклофосфан (CTX). Перечисленные группы больных были сопоставимы по основным клиническим признакам и обозначены как лечебная и контрольная (табл. 1).

Диагноз был подтвержден морфологически: гистологически у 37 (78,7%) и цитологически у 10 (21,3%) больных. Непосредственные результаты лечения оценивали с учетом клинико-рентгенологических данных. Клинический эффект от проведенной внутриартериальной химиотерапии оценивали по изменению болевых ощущений в области

N. N. Trapeznikov, Yu. N. Solovyev, B. B. Tailakov,
N. A. Makretsov, P. A. Sinyukov

INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY IN COMBINED TREATMENT OF LONG BONE EWING SARCOMA

Research Institute of Clinical Oncology

Treatment of Ewing sarcoma is a serious problem of oncology to day. A variety of chemotherapeutics and their combinations are studied for efficiency in local and generalized forms of the disease. Much attention is paid to selection of dosage and schedules of anticancer drug administration including continuous intra-arterial infusions. This method provides long-term stable blood concentration of cytostatics, their contact with tumor cells at every stage of cell growth as well as reduction in resorptive side effects [7] which is of much importance for the clinical practice.

In spite of the improvement of chemotherapy outcomes as to the primary, Ewing sarcoma demonstrates a high rate of recurrence 22-49% [2, 4, 8]. Study of various therapeutic and surgical modalities to prevent recurrence is therefore in the focus of investigators' attention. Intra-arterial chemotherapy is one of the ways to solve this problem as it provides both delivery of maximum chemotherapeutic doses to the disease area and early prevention of subclinical metastases of Ewing sarcoma.

The purpose of this study was to analyze immediate treatment outcomes, complications, time and frequency of recurrence after the use of intra-arterial chemotherapy.

Materials and Methods. A total of 47 patients with Ewing sarcoma of long bones were managed during 1986-1995 at the Surgery Department, CRC RAMS. 43 patients received chemotherapy with anthracyclines (adriamycin, farmarubicin, doxorubicin) at 30 mg/m² on days 1, 2 and 3 by continuous intra-arterial infusion, the remaining 4 cases received cisplatin at 150 mg/m² by 3-hour infusion with hyperhydration and forced diuresis. The patients further were given combined treatment consisting of radiotherapy at a total tumor dose 50-60 Gy and multicomponent chemotherapy cycles by a schedule adopted at the CRC RAMS [6]. Results of the intra-arterial chemotherapy were compared with outcomes of treatment of 40 Ewing sarcoma patients receiving radiotherapy at a total tumor dose 50-60 Gy and chemotherapy by the VAC schedule: vincristine (VCR), adriamycin (ADR) and cyclophosphamide (CTX). These two patient groups were well balanced as concerns basic clinical characteristics and conventionally called a test and a control groups (table 1).

Diagnosis was confirmed by histology in 37 (78.7%) and by cytology in 10 (21.3%) cases. Immediate treatment results were evaluated with respect to clinical x-ray findings. Clinical effect of intra-arterial chemotherapy was assessed by pain sensation in the tumor region, function of the relevant joint and tumor size. 40 (93%) patients presented with pain, 12 (27.9%) with joint function impairment, 39 (90.7%) patients had tumors.

Standard x-ray of the affected bone in two projections was performed before intra-arterial infusion, then at 2-4 weeks following the infusion and during the supplementary chemotherapy cycles. The effect was evaluated by intensity of reparative processes in tumor projection. Computed tomography (CT) was performed before this treatment and after radiotherapy. The chemotherapy effect was evaluated by x-ray and CT with allowance for possible overlapping of radiotherapy effects. Angiography was effected once during artery catheterization for infusion to see the tumor size, its connection with main vessels and degree of vascularization to estimate results of the infusion to be expected.

Intra-arterial infusion was performed using an ASID-BONZ (Ger-

опухоли, функции заинтересованного сустава, а также размеров опухоли. Болевой синдром отмечен у 40 (93%), нарушение функции суставов — у 12 (27,9%), опухоль — у 39 (90,7%) пациентов.

Стандартную рентгенографию пораженной кости в двух проекциях выполняли перед внутриартериальной инфузией препаратов, затем через 2–4 нед по ее окончании и в течение периода дополнительных курсов химиотерапии. Эффективность оценивали по степени выраженности репаративных процессов в проекции опухоли. Компьютерную томографию (КТ) выполняли перед началом данного вида лечения и после лучевой терапии. При оценке химиотерапевтического эффекта по данным обычной рентгенограммы и КТ учитывали возможное наслоение результатов применения лучевой терапии. Ангиографическое исследование проводили только один раз — в момент катетеризации соответствующей артерии для инфузии и получали представление о размерах опухоли, связи ее с магистральными сосудами и степени выраженности васкуляризации новообразования, что позволило предположить ожидаемый эффект от инфузии химиопрепаратов.

Внутриартериальную инфузию проводили с помощью инфузатора ASID-BONZ (Германия) или дозатора лекарственных веществ ДЛВ-1 отечественного производства. Препараты вводили с помощью катетеров, проведенных в соответствующую артерию по методике Селдингера.

При оценке токсичности использовали рекомендации ВОЗ (WHO) и Международного противоракового союза [4]. Достоверность полученных результатов оценивали по критерию *t* Стьюдента [2]. Вычисление кривых безрецидивной выживаемости производили по методике Kaplan — Meier [11].

Результаты и обсуждение. Как видно из табл. 2, по клиническим данным не отмечено прогрессирования опухолевого процесса. Зафиксирован высокий анальгезирующий эффект антрациклинов при данном способе введения, о чем свидетельствует уменьшение или исчезновение болевого синдрома во всех наблюдениях. Контрактура и размеры опухоли стабилизировались или уменьшились также во всех случаях.

Положительный рентгенологический эффект в виде нарастания репаративных процессов в зоне опухолевого поражения отмечен у 17 (39,5%), стабилизация процесса — у 19 (44,2%), отрицательная динамика — у 7 (16,3%) больных. В процессе дальнейшего лечения и наблюдения у 4 из 7 больных, у которых отмечена отрицательная динамика, по данным клинических осмотров и рентгенологических исследований выявлены рецидивы заболевания, а у остальных 3 в интервале времени от 3 до 6 мес появились признаки репарации опухоли.

У 2 из 4 больных, получивших цисплатин, боли прошли на 2-е и 3-и сутки, а у 2 — на 3-и сутки после начала лучевой терапии. Во всех случаях размеры опухоли стали уменьшаться на фоне лучевого лечения СОД 8–10 Гр.

В сроки от 6 до 64 мес наблюдения рецидив заболевания отмечен у 4 (8,5 ± 4,1%) из 47 больных лечебной группы, в контрольной группе возврат заболевания в виде рецидива — у 11 (27,5 ± 6,5%). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение внутриартериальной химиотерапии у больных при поражении костей конечностей достоверно снижает вероятность возникновения рецидивов опухоли ($p < 0,05$).

Анализ времени возникновения рецидивов (табл. 3) показал, что в контрольной группе у 2 (18,2%) больных рецидив новообразования появился менее чем через 6 мес с момента начала лучевой терапии, у 6 (54,5%) — в сроки от 7 до 12 мес и у 2 (18,2%) — между 13 и

Таблица 1

Table 1

Клиническая характеристика больных лечебной и контрольной групп
Clinical characteristics of patients in the test and control groups

Характеристика больных	Лечебная группа	Контрольная группа
Пол / Sex:		
женщины / females	12 (25,5)	11 (27,5)
мужчины / males	35 (74,5)	29 (72,5)
Возраст, годы / Age, years	17,9 ± 0,43	18,7 ± 0,52
Локализация опухоли в костях скелета:		
Skeletal tumor site:		
плечевая / humerus	5 (10,6)	5 (12,5)
лучевая / radius	1 (2,1)	—
локтевая / ulna	—	1 (2,5)
бедренная / femur	25 (53,3)	18 (45)
большеберцовая / tibia	8 (17,0)	5 (12,5)
малоберцовая / fibula	7 (14,9)	9 (22,5)
лопатка / scapula	1 (2,1)	—
ключица / clavicle	—	2 (5)
Всего / Total...	47 (100)	40 (100)
Длина опухоли / Tumor length:		
менее 10 см	19 (41,3)	14 (35)
less than 10 cm		
более 10 см	27 (58,7)	26 (65)
more than 10 cm		
Всего / Total...	46 (100)	40 (100)
Patient characteristic	Test group	Control group

* Размеры опухолевого поражения лопатки не учитывались.

* Size of scapular disease was unknown in 1 case.

Примечание. Здесь и в табл. 2–4 в скобках указано процентное соотношение.

Note. Here and in tables 2-4 numbers in parentheses show percentage.

many) infuser or a DLV-1 drug doser of home production. Drugs were infused *via* catheters inserted into a relevant artery according to Seldinger.

Toxicity was evaluated in compliance with recommendations of the WHO and UCCI [4]. Analysis of statistical significance of differences was performed by Student's *t*-test [2]. Recurrence-free survival curves were calculated by Kaplan-Meier methodology [11].

Results and Discussion. Table 2 shows no disease progression as assessed by clinical signs. Reduction or disappearance of pain in all the cases suggests that anthracyclines produced a marked analgesic effect in this mode of administration. There was also stabilization or reduction of contracture and tumor size in all the cases too.

Positive effect by x-ray as increase in reparative processes in the tumor zone was detected in 17 (39.5%), stable disease in 19 (44.2%), adverse changes in 7 (16.3%) patients. Further clinical and x-ray examination discovered disease recurrence in 4 of the 7 patients with negative outcomes, the remaining 3 patients presented with tumor reparation within 3 to 6 months.

Of the 4 patients receiving cisplatin pain disappeared in 2 on day 2-3 and in the remaining 2 cases on day 3 following radiotherapy start. In all the cases reduction in tumor size was detected against the background of radiotherapy at a total tumor dose 8-10 Gy.

Within 6 to 64 months of follow-up disease recurrences was detected in 4 (8.5±4.1%) of the 47 patients in the test group and in 11 (27.5±6.5) cases in the control. Thus, intra-arterial chemotherapy in patients

24 мес. Только у 1 (9,1%) больного рецидив клинически проявился через 31 мес. Среднее время развития рецидива в данной группе составило $12,8 \pm 2,9$ мес. В лечебной группе рецидив заболевания выявлен у 4 больных в сроки 12, 13, 19 и 23 мес, в среднем $17,5 \pm 5,2$ мес. Различие сроков возникновения рецидивов опухоли в сравниваемых группах статистически недостоверно ($p < 0,05$).

Тем не менее при сопоставлении результатов безрецидивной выживаемости (DFR) получены данные, позволяющие говорить об эффективности внутриартериальной химиотерапии по сравнению с методикой лечения больных контрольной группы. Так, на уровне 5 лет показатели DFR составили $66,8 \pm 6,5\%$ против $46,5 \pm 8,5\%$ соответственно ($p < 0,05$; см. рис. 1).

В табл. 4 приведены основные токсические проявления, вызванные внутриартериальной химиотерапией. Так, гематологические осложнения в виде лейкопении I, II и III степени наблюдались у 19 (44,2%) больных. Длительность лейкопении была кратковременной (5—8 дней) и не требовала проведения специальной терапии. Желудочно-кишечные осложнения отмечены у 14 (32,6%) больных: у 6 (13,8%) повышение трансаминаз, у 8 (18,5%) тошнота и рвота I—II степени. У всех больных наблюдалась алопеция различной степени выраженности, а у 1 больного кардиотоксичность. Такой вид осложнения, как попадание химиопрепаратов в окружающие сосуд ткани, отмечено у 4 (9,3%) больных. Оно сопровождалось гиперемией кожи и умеренной локальной инфильтрацией подкожной клетчатки. Осложнение купировалось на фоне применения аппликаций мазевых составов на основе глюкокортикоидов. Таким образом, побочные действия препаратов были минимальными и не требовали интенсивных лечебных мероприятий по их устранению.

Побочные действия цисплатина также были минимальными. Тошнота и рвота II степени наблюдалась у 2 больных, III степени — у 1, лейкопения — у 2, тромбоцитопения — у 1 больного.

Представленные результаты еще раз подтвердили мнение о том, что саркома Юинга относится к разряду высокочувствительных к химиотерапевтическим препаратам новообразований. Поэтому одним из перспективных направлений в дальнейшем улучшении результатов лечения этой категории больных является изучение терапевтических возможностей неoadъювантной и адъювантной химиотерапии. Реакция опухоли на индукционную химиотерапию рядом авторов рассматривается как существенный критерий для определения ее чувствительности к лекарственному воздействию. Положительный ответ опухоли может служить показанием для включения данного препарата в дальнейшую схему поддерживающей терапии [4, 7, 8, 10, 13].

Другой возможностью повышения эффективности неoadъювантной химиотерапии является использование длительных внутриартериальных инфузий противоопухолевых препаратов. Клинические исследования последних лет свидетельствуют о возрастании роли длительных внутриартериальных инфузий в лечении

Таблица 2

Table 2

Динамика клинических проявлений в результате проведенной внутриартериальной инфузии антрациклинов
Changes in disease clinical manifestations as a result of anthracycline intra-arterial infusions

Результат	Болевой синдром	Контрактура	Число больных
Уменьшение Reduction	41 (100)	3 (25)	11 (28,2)
Стабилизация Stabilization	—	9 (75)	28 (71,8)
Увеличение Increase	—	—	—
Всего... Total...	41 (100)	12 (100)	39 (100)
Result	Pain	Contracture	Tumor size

with long bone lesion reduced in a statistically significant manner the risk of disease recurrence ($p < 0.05$).

Analysis of time till recurrence (table 3) showed that in the control group 2 (18.2%) patients recurred at less than 6 months from radiotherapy start, 6 (54.5%) within 7 to 12 months, 2 (18.2%) between months 13 and 24. Only 1 (9.1%) patient developed recurrence at 31 months. Mean time till recurrence in this group was 12.8 ± 2.9 months. In the test group 4 patients recurred at 12, 13, 19 and 23 months, mean 17.5 ± 5.2 months. The difference in time till disease recurrence between the groups was not statistically significant ($p < 0.05$).

However, comparison of disease free survival suggested that intra-arterial chemotherapy was more effective as compared to the method in the control group. For instance, 5-year disease-free survival in the test group was $66.8 \pm 6.5\%$ against $46.5 \pm 8.5\%$ in the controls ($p < 0.05$ see the figure).

Table 4 summarizes main toxic events induced by intra-arterial chemotherapy. Hematologic toxicity as grade I, II, III leukopenia was observed in 19 (44.2%) patients. Leukopenia duration was short (5-8 days) and no special therapy was required. Gastrointestinal reactions were detected in 14 (32.6%) patients: as elevation in transaminase activity in 6 (13.8%) and grade I-II nausea and vomiting in 8 (18.5%) patients. All the patients presented with alopecia of various degree. Cardio-toxicity was found in 1 case. Drug extravasation occurred in 4 (9.3%) patients. It caused skin hyperemia and mod-

Таблица 3

Table 3

Сроки рецидивирования саркомы Юинга в лечебной и контрольной группах
Time till recurrence in the test and control groups of patients with Ewing sarcoma

Срок рецидивирования, мес	Лечебная группа (n = 47)	Контрольная группа (n = 40)
До 6 / Under 6	—	2
7—12	1	6
13—24	3	2
25—36	—	1
Всего / Total...	4 (8,5)	11 (27,5)
Months till recurrence	Test group (n = 47)	Control group (n = 40)

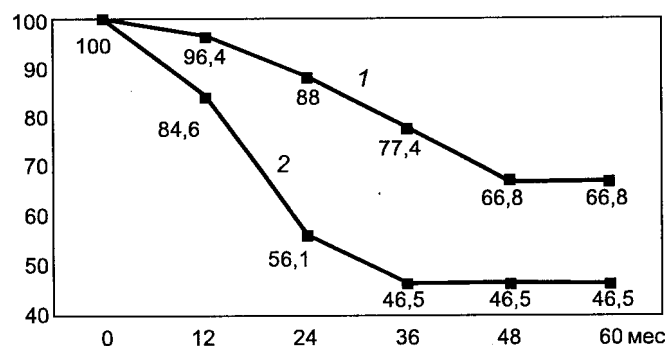


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных саркомой Юинга.

1 — лечебная группа; 2 — контрольная группа.

По оси абсцисс — продолжительность наблюдения, мес; по оси ординат — безрецидивная выживаемость, %.

Fig. 1. Disease-free survival in patients with Ewing sarcoma 1, test group; 2, control group.

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

солидных опухолей [7] и костных сарком [5], в том числе саркомы Юинга [9, 12]. Так, Y. Kushida и соавт. [12], используя вышеуказанную методику у 8 больных саркомой Юинга при локализации опухоли в конечностях, пришли к заключению, что данный метод снижает риск возникновения рецидивов опухоли. В сроки наблюдения от 3 до 55 мес ни в одном случае не было отмечено признаков рецидива, а 5-летняя выживаемость составила 56,3%. Е. С. Готько [1] на фоне 72-часовой внутриаартериальной инфузии адриамицина (23 наблюдения) получил непосредственный хороший клинический эффект (боли прошли у всех больных) и зафиксировал рецидивы только у 2 ($8,7 \pm 5,8\%$) пациентов при минимальном сроке наблюдения 24 мес.

На наш взгляд использование внутриаартериального способа введения противоопухолевых препаратов в сочетании с лучевой терапией не только усиливает местный контроль над первичной опухолью, но и обеспечивает раннее начало системного воздействия на клинически неопределяемые метастазы новообразования.

В заключение следует отметить, что применение при комбинированном лечении внутриаартериальной химиотерапии у больных саркомой Юинга позволяет повысить эффективность лечения при минимальных побочных проявлениях цитостатиков, снижает риск возникновения рецидива опухоли, а также обеспечивает раннюю профилактику реализации субклинических метастазов.

Полученные непосредственные хорошие клинические результаты вполне оправдывают обсуждение вопроса о снижении доз лучевой терапии и расширении показаний к применению хирургического метода лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Готько Е. С. Внутриаартериальная химиотерапия в комбинированном лечении остеогенной саркомы и саркомы Юинга: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992.
2. Двойрин В. В., Клименков А. А. Методика контролируемых клинических испытаний. — М., 1985.

Таблица 4

Table 4

Токсические проявления антрациклинов при внутриаартериальной инфузии
Anthracycline toxicity in intra-arterial infusion

Токсические проявления	Степень токсичности				Всего больных
	I	II	III	IV	
Гематологи-ческие: Hematologic:					28 (65,1)
гемоглобине-мия hemoglobinemia	5 (11,6)	—	—	—	5 (11,6)
лейкопения leukopenia	9 (20,9)	6 (14)	4 (9,3)	—	19 (44,2)
тромбоцито-пения thrombopenia	3 (6,9)	1 (2,3)	—	—	4 (9,2)
Желудочно-кишечные: Gastrointestinal:					14 (32,6)
билирубинемия bilirubinemia	1 (2,3)	1 (2,3)	—	—	2 (4,6)
повышение АЛТ, АСТ elevated ALT, AST	3 (6,9)	1 (2,3)	—	—	4 (9,2)
тошнота, рвота nausea, vomiting	5 (11,6)	3 (6,9)	—	—	8 (18,5)
Алопеция Alopecia	7 (16,3)	19 (44,2)	9 (20,9)	—	35 (81,4)
Сердечные: Cardiac:					
нарушение ритма rhythm	2 (4,6)	—	—	—	2 (4,6)
нарушение функции function	—	—	—	—	
Toxicity	I	II	III	IV	Total No. of patients
	Toxicity degree				

erate local infiltration of subcutaneous cellular tissue. The reaction was countered by glucocorticoid ointment applications. Thus, the side effects were minimal and did not require intensive therapy.

Cisplatin side effects were also minimal. Grade II nausea and vomiting were detected in 2, grade III in 1, leukopenia in 2, thrombopenia in 1 cases.

These findings support the opinion that Ewing sarcoma is highly sensitive to chemotherapy. Therefore study of cure potential of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy is a promising way to improve treatment results in this lesion. Some authors consider tumor reaction to induction chemotherapy an important criterion of its responsiveness to medication. Positive tumor response may be indication for the drug to be included in further maintenance therapy [4, 7, 8, 10, 13].

Another way to improve efficiency of neoadjuvant chemotherapy is the use of continuous intra-arterial infusions of anticancer drugs. Recent clinical studies demonstrated an increasing significance of continuous intra-arterial infusions in treatment of solid tumors [7] and bone sarcomas

3. Еремича Л. А. Разработка методов лечения первичных злокачественных опухолей костей: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1979.
4. Противоопухолевая химиотерапия (справочник) / Под ред. Н. И. Переводчиковой. — М., 1993. — С. 194—197.
5. Ситников П. А. Современные подходы к химиотерапии остеогенной саркомы: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993.
6. Трапезников Н. Н., Еремича Л. А., Амирасланов А. Т. и др. // Тер. арх. — 1988. — № 9. — С. 132—136.
7. Тюлядин С. А. Длительные внутривенные инфузии противоопухолевых препаратов: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985.
8. Dellepiane G., Dellepiane N. et. al. // International Congress on anti-cancer chemotherapy, 4th. — Paris, 1993. — P. 230.
9. Eichfeld U., Glaser A. et. al. // Zentralbl. Chir. — 1993. — Vol. 118, N 2. — P. 63—68.
10. Hayes F. A., Thompson E. L. et al. // Brit. J. Cancer. — 1990. — Vol. 62, N 2. — P. 328.
11. Kaplan G., Meier P. // J. Am. Stat. Assos. — 1958. — Vol. 53. — P. 457—481.
12. Kushida Y., Takeuchi S. et. al. // Gan To Kagaku Ryoho. — 1992. — Vol. 19, Suppl. 10. — P. 1701—1704.
13. Wunder J. S., Paulian G. et. al. // International Symposium on Limb Salvage, 8th. — Florence, 1995. — P. 65.

Поступила 28.11.96 / Submitted 28.11.96

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616-006.83:577,171.6

О. И. Костылева, Б. Б. Тайлаков, Н. Е. Кушлинский,
Ю. Н. Соловьев, Н. А. Макрецов, Ч. М. Касумов,
П. А. Ситников

РЕЦЕПТОРЫ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ОПУХОЛЯХ ЮИНГА

НИИ клинической онкологии

Несмотря на существенный прогресс, достигнутый за последние годы в терапии опухоли Юинга, обладающей чрезвычайно высоким метастатическим потенциалом, отдаленные результаты ее лечения остаются малоудовлетворительными [5]. Дальнейшее углубленное изучение природы этого заболевания, в том числе и эндогенных факторов (гормонов, полипептидных факторов роста, простаноидов), влияющих на его течение, позволит определить патогенетические подходы в стратегии лечения данной категории больных [1].

В последние годы стало известно, что рост и дифференцировка костей человека в норме и при бластомогенезе находятся под контролем регуляции гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, щитовидной и паращитовидной желез [1—3].

При этом половые стероидные гормоны как универсальные биорегуляторы контролируют практически все жизненно важные физиологические функции организма, в том числе и формирование скелета [4, 8]. Повышенный интерес у практических онкологов вызывает изучение роли стероидных гормонов и их рецепторов, таких, как эстрогены, глюкокортикоиды и андрогены, в процессах опухолевого роста.

Несмотря на то что в настоящее время достаточно хорошо изучены физиологические эффекты половых

[5] including Ewing sarcoma [9,12]. Y.Kushida et al. [12] used this technique in 8 patients with Ewing sarcoma of limbs to conclude that this technique reduced the risk of recurrence. There were no recurrences within a follow-up of 3 to 55 months, the 5-year survival being 56.3%. E.S.Gotko [1] treated 23 patients with adriamycin as administered by 72-hour intra-arterial infusions to achieve good immediate results (pain disappearance in all cases) with only 2 (8.77±5.8%) cases recurring within a follow-up of more than 24 months.

We believe that intra-arterial infusions of antitumor drugs in combination with radiotherapy both enhance the local effect on the primary and provide early beginning of the systemic influence on clinically undetectable metastases.

It should be noted in conclusion that intra-arterial chemotherapy in combined-modality treatment for Ewing sarcoma increases treatment efficacy with minimal cytostatics toxicity, reduces the risk of recurrence and provides early prophylaxis of subclinical metastasis development.

The encouraging immediate results obtained suggest that reduction in radiotherapy dosage and enlargement of indications to surgery should be considered.

О. И. Костылева, Б. Б. Тайлаков, Н. Е. Кушлинский,
Ю. Н. Соловьев, Н. А. Макрецов, Ч. М. Касумов,
П. А. Ситников

STEROID HORMONE RECEPTORS IN EWING SARCOMA

Research Institute of Clinical Oncology

Notwithstanding the significant progress in treatment of Ewing sarcoma which possesses a great metastasizing potential, the follow-up results remain poor [5]. Further profound study of the disease nature, including endogenous factors (hormones, polypeptide growth factors, prostanoids) influencing its course will propose new approaches to treatment strategy of this disease [1].

It was discovered recently that normal and pathogenic growth and differentiation of human bone cells are controlled by hormones of the hypothalamus-pituitary-gonad system, thyroid and parathyroid [1-3]. Sex steroid hormones as universal bioregulators control practically all vital physiological functions of the body including skeleton construction [4, 8]. Study of the role of steroid hormones and their receptors, such as estrogens, glucocorticoids and androgens in neoplastic disease development is in the focus of attention of practical oncologists.

Although physiological effects of sex steroids and glucocorticosteroids on skeletal tissues have been studied rather well, mechanism of their action is to a large degree unknown [7, 9, 10]. Achievements in molecular biology and experimental endocrinology over the last decades made it possible to formulate the concept of steroid hormone receptor proteins. These receptors bind