

Н.Н. Трапезников, Ю.Н. Соловьев, Л.А. Еремина, А.Т. Амирасланов, А.Н. Феденко, П.А. Синюков, Т.М. Григорова, З.И. Токарева, Е.Е. Ковалевский, Е.С. Готько

Прогресс в лечении остеогенной саркомы

НИИ клинической онкологии

Начиная с 1955г. в клинике опухолей опорно-двигательного аппарата ведется постоянный поиск наиболее эффективных методов лечения больных остеогенной саркомой. Однако только в 1974г. применение адриамицина дало достаточно обнадеживающие результаты.

Дополнение радикальной операции полихимиотерапией препаратами адриамицин (ADR), винкристин (VCR), циклофосфан (CTX) и сарколизин (PAM) увеличило 5-летнюю безметастатическую выживаемость с 7,0% после хирургического лечения до 34,0% после ампутации и до 35,0% после сохраненных операций [1].

В настоящее время значительно увеличилось число химиопрепаратов, применяемых для лечения больных остеогенной саркомой. Использование ADR, цисплатина (DDP), высоких доз метотрексата (HdMTX) с лейковорином (CF) и ифосфамида позволило повысить результаты терапии этих больных [2, 4, 8, 11].

В настоящей работе обобщен опыт лекарственного лечения 281 больного с локализованной формой остеогенной саркомы с 1982 по 1991г. с использованием адьювантного и неoadьювантного принципов терапии.

Материалы и методы. Лечебную группу больных составили 183 (65,1%) мужчины и 98 (34,9%) женщин. Возраст больных — от 14 до 60 лет (в среднем $18,5 \pm 2,1$ года). Опухоль наиболее часто располагалась в костях, составляющих коленный сустав, — 220 (78,2%) случаев. Наиболее типичной локализацией поражения в пределах длинной трубчатой кости была область метаэпифиза — 253 (90,0%) наблюдения.

Для оценки степени эффективности проводимой химиотерапии использовался традиционный метод сравнения с группой больных, получавших только хирургическое лечение. Общая характеристика группы так называемого "исторического контроля" не отличалась от таковой лечебной группы.

Диагноз во всех рассматриваемых случаях был подтвержден гистологически; распределение больных в зависимости от морфологического варианта опухоли представлено в табл. 1.

Диагностика остеогенной саркомы, как, впрочем, и других опухолей костей, оставляет желать лучшего. Как минимум, половина из анализируемых больных обращалась в клинику через 6,5 мес и более с момента появления первых симптомов заболевания с развернутыми проявлениями опухолевого процесса.

Поэтому, прежде чем приступить к характеристике применявшихся методов терапии, необходимо подчеркнуть такой показатель, как степень местного распространения опухоли. В рассматриваемых наблюдениях в 70% случаев опухоль распространяется по длине кости более чем на 10 см. Анализ этих данных свидетельствует, что в большинстве случаев опухолевый процесс был достаточно запущен. Для сравнения можно привести материалы Института ортопедии Риззоли- [2] и клиники Мейо [10]. В наблюдениях, описанных авторами, опухоли размеров свыше 10 см встречались только у 25 — 30% больных.

N.N. Trapeznikov, Yu.N. Soloviev, L.A. Eremina, A.T. Amirasanov, A.N. Fedenko, P.A. Sinyukov, T.M. Grigorova, Z.I. Tokareva, E.E. Kovalevsky, E.S. Gotko

New Developments in Treatment for Osteogenic Sarcoma

Research Institute of Clinical Oncology

Since 1955 the Clinic for Musculoskeletal Tumors has been in continuous search of the most efficient treatment modalities for osteogenic sarcoma. However, there had been no encouraging results until 1974 when adriamycin started to be used.

The combination of radical surgery and polychemotherapy with adriamycin (ADR), vincristine (VCR), cyclophosphane (CTX) and sarcolysin (PAM) increased the 5-year metastasis-free survival from 7.0% after surgery to 34.0% after amputation and to 35.0% after salvage surgery [1].

There has recently been a great rise in the number of chemotherapeutics used for osteogenic sarcoma. Administration of ADR, cisplatin (DDP), high doses of methotrexate (HdMTX) with leukovorin (CF) and ifosfamide has improved treatment outcomes in osteosarcoma patients [2, 4, 8, 11].

This study summarizes experience gained during 1982-1991 in management of 281 osteosarcoma cases using adjuvant and neoadjuvant chemotherapy regimens.

Materials and Methods. The treatment group consisted of 183 (65.1%) males and 98 (34.9%) females of age ranging from 14 to 60 (mean 18.5 ± 2.1 years). Knee joint bones were the most common site of the tumor to make 220 (78.2%) cases, metaepiphysis was the most typical disease localization within the long bone — 253 (90.0%) cases.

The chemotherapy effect was assessed by routine comparison with a group of patients receiving surgery alone. The treatment group and the so-called historical control group were well balanced with regard to general characteristics.

The diagnosis was verified histologically in all the cases; distribution of patients respective of tumor morphology is presented in table 1.

Diagnosis of osteogenic sarcoma like in other bone tumors leaves much to be desired. At least half of the patients in our study applied to the clinic 6.5 months or more after detection of the first symptoms of extensive tumor disease.

Therefore, prior to description of the therapy undertaken we should like to accentuate such characteristic as degree of local tumor advance. In 70% of the cases the tumor extent along the long bone was more than 10 cm, i.e. the tumor disease was locally advanced in most of the cases. These data may be compared with observations of the Rizzoli Orthopedia Institute [2] and the Mayo Clinic [10]. Tumors of more than 10 cm were observed in 25-30% of the patients only.

Surgery is at present the leading modality in combined treatment for osteogenic sarcoma. Taking into account the tumor extent along the long bone, limb amputation or exarticulation was performed in 186 (74.0%) of 252 surgery cases.

The patients with osteosarcoma were given chemotherapy according to three non-randomized protocols (table 2).

Хирургические методы лечения остеогенной саркомы занимают в настоящее время основное место в комбинированной терапии этого заболевания. С учетом степени распространенности опухоли по длине кости в большинстве случаев из 252 вмешательств можно было выполнить только операции в объеме ампутации или экзартикуляции конечности — 186 (74,0%) наблюдений.

Химиотерапевтическое лечение больных остеогенной саркомой проводилось по трем нерандомизированным протоколам (табл.2).

В первом протоколе радикальная операция в объеме ампутации или экзартикуляции конечности дополнялась химиотерапией ADR (30 мг/м² 3 дня, все 6 курсов с интервалом 3-4 нед) или по схеме CAP (DDR в дозе 40 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни; ADR 40-50 мг/м² в 1-й день; CTX 400-600 мг/м² на 2-й день; всего от 6 до 9 курсов с интервалом 3-4 нед).

Второй протокол подразумевал предоперационную внутриартериальную инфузию ADR в дозе 30 мг/м² в течение 3 сут (суммарно

90 мг/м²), дистанционную лучевую терапию (СОД 25-30 Гр) и последующую операцию в объеме или широкой сегментарной резекции пораженной кости, или же ампутации (экзартикуляции) конечности, дополненными послеоперационной химиотерапией ADR или по схеме CAP.

Принципиальная схема неoadъювантной химиотерапии состояла из трех нерандомизированных режимов предоперационной химиотерапии:

1. Внутриартериальное введение DDP в дозе 150 мг/м² в течение 3 ч. В зависимости от ответа опухоли больные получают от 2 до 6 курсов с интервалом 2-4 нед, после чего следует операция.
2. Применение HdMTX (12 г/м² с CF в виде 2-3 курсов с интервалом 2-3 нед, после чего так же следует операция).
3. Внутриартериальное введение ADR в виде 72-часовой инфузии в дозе 90 мг/м² на курс. В зависимости от ответа опухоли больные получают 2-3 курса химиотерапии.

Таблица 1 / Table 1

Распределение больных остеогенной саркомой в зависимости от морфологического варианта опухоли
Distribution of osteosarcoma patients respective of tumor morphology

Морфологический вариант	Лечебная группа		Группа "исторического контроля"	
	абс.	%	абс.	%
Остеобластический / Osteoblastic	180	64,1	68	70,8
Хондробластический / Chondroblastic	27	9,6	7	7,3
Фибробластический / Fibroblastic	4	1,5	2	2,1
По типу злокачественной фиброзной гистиоцитомы / Malignant fibrous histiocyoma	13	4,6	7	7,3
Телеангиэктатический / Teleangiectatic	14	4,9	11	11,4
Анаплазированный / Anaplastic	14	4,9	1	1,1
На фоне болезни Педжета / Against the background of Peget's disease	2	0,7	-	-
По типу гигантоклеточной опухоли кости [3, 6] / Giant cell bone tumor	4	1,5	-	-
Не определен / Unknown	23	8,2	-	-
Всего ... / Total	281	100	96	100
Morphological type	abs.	%	abs.	%
	Treatment group		Historical control	

Таблица 2 / Table 2

Общая характеристика лекарственных методов лечения остеогенной саркомы
General characteristics of chemotherapeutic modalities for osteogenic sarcoma

Предоперационная терапия	Число наблюдений	Послеоперационная химиотерапия
Не проводилась / None	-	ADR-55; CAP-42
Внутриартериальная инфузия ADR+облучение / ADR intraarterial infusion + irradiation	102*	ADR-48; CAP-38
Внутриартериальная инфузия DDR / DDP intraarterial infusion	54**	ADR-22; CAP-28
Внутриартериальная инфузия ADR / ADR intraarterial infusion	21***	ADR-4; CAP-15
Высокие дозы HdMTX с CF / High dose MTX with CF	6	ADR-1; CAP-4; HAMTX-1
Всего/Total	183	258
Preoperative therapy	No of cases	Postoperative chemotherapy

* 16 больным профилактическая химиотерапия не проводилась в связи с появлением признаков генерализации процесса в ближайшем послеоперационном периоде. / 16 patients were not given preventive chemotherapy due to early postoperative signs of disease generalization/.

** То же 4-м больным. / The same concerning 4 patients.

*** То же 2-м больным. / The same concerning 2 patients.

После операции на основе гистологического изучения всей удаленной опухоли оценивались непосредственные результаты лечения по степени глубины регрессии первичной опухоли: I степень — незначительный эффект или полное его отсутствие; II степень — около 50% ткани опухоли в состоянии некроза; III степень — некротизировано более 90% ткани опухоли; IV степень — полное отсутствие жизнеспособности опухолевой ткани.

Общий принцип неoadъювантной химиотерапии заключался в следующем: если в ходе предоперационной терапии достигалась III-IV степень повреждения опухолевой ткани, адъювантная химиотерапия продолжалась с использованием того же препарата, в альтернативной ситуации лекарственное лечение проводилось другими препаратами (см. схему).

Отдаленные результаты исследований в виде показателей безметастатической и безрецидивной выживаемости (disease — free survival) оценивались по методике Г. Карпан и Р. Меер [5], а достоверность полученных результатов — по критерию Log Rank. Точкой начала отсчета продолжительности наблюдения являлось время начала лечения, т.е. хирургического вмешательства или предоперационной химиотерапии. Непосредственные результаты предоперационной химиотерапии определялись по степени выраженности лечебного патоморфоза.

Результаты и обсуждение. Дополнение радикальной операции в первом протоколе химиотерапией ADR позволило добиться 5-летней выживаемости у 59,6% больных. При применении схемы CAP этот показатель составил 44,7%. Представленные данные выше, чем в группе "исторического контроля", где этот показатель составляет лишь 12,5% ($p=0,0001$).

In protocol 1 the radical surgery consisting of limb amputation or exarticulation was supplemented with chemotherapy with ADR (30 mg/m^2 for 3 days, 6 cycles at a 3-4-week interval) or by the CAP schedule (DDP 40 mg/m^2 days 1, 2 and 3; ADR $40\text{-}50 \text{ mg/m}^2$ day 1; CTX $400\text{-}600 \text{ mg/m}^2$ day 2, 6-9 cycles at a 3-4 week interval).

Protocol 2 involved preoperative intraarterial infusion of ADR at a dose of 30 mg/m^2 for 3 days (total 90 mg/m^2) and distant radiotherapy (total tumor dose 25-30 Gy) to be followed by surgery consisting of either wide segmental resection of the affected bone or limb amputation (exarticulation) and postoperative chemotherapy with ADR or by the CAP schedule.

The neoadjuvant chemotherapy consisted of three non-randomized regimens of preoperative chemotherapy, as follows:

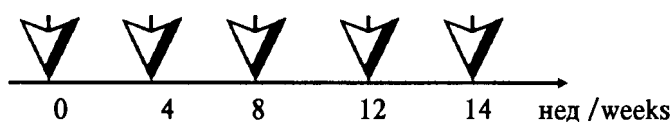
1. DDP at 150 mg/m^2 by a 3-h intraarterial infusion. Depending upon the tumor response the patients were given from 2 to 6 cycles at a 2-4-week interval with surgery to follow.
2. HdMTX at 12 g/m^2 with CF in 2-3 cycles at a 2-3-week interval to be followed by surgery.
3. ADR at 90 mg/m^2 per cycle by a 72-h intraarterial infusion. Depending upon the tumor response the patients received 2-3 chemotherapy cycles.

Based on histological study of the whole tumor mass removed the immediate treatment results were estimated by degree of primary tumor destruction, as follows: grade 1 — inconsiderable or no response, grade II — about 50% tumor necrosis, grade III — more than 90% necrosis of the tumor tissue, grade IV — completely unviable tumor tissue.

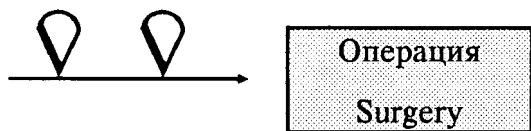
The general principle of the neoadjuvant chemotherapy was to continue the adjuvant chemotherapy with the same drug if the preoperative therapy had resulted in grade III-IV tumor destruction or otherwise to continue the chemotherapy with other drugs (see the scheme).

Неоадъювантная химиотерапия остеогенной саркомы Neoadjuvant Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma

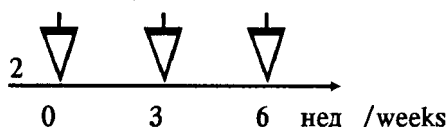
в/а инфузия DDP в дозе 150 mg/m^2
i. a. infusion of DDP at 150 mg/m^2



в/а инфузия ADR в дозе 30 mg/m^2 3 дня
i. a. infusion of ADR at 30 mg/m^2 3 days



HdMTX 12 g/m^2



Деструкция опухоли
Tumor destruction

Степень
Grade

III-IV CAP x 6

I-II ADR x 6

HdMTX + ADR

Степень
Grade

III-IV CAP x 6; ADR x 6

I-II DDP + HdMTX

Степень
Grade

III-IV HdMTX + ADR

I-II CAP x 6; ADR x 6

Предоперационная химиотерапия
Preoperative chemotherapy

Послеоперационная химиотерапия
Postoperative chemotherapy

Результаты, полученные после применения предоперационной внутриаартериальной инфузии ADR в сочетании с облучением, можно разделить на непосредственные и отдаленные.

Из 99 оперированных больных IV степень повреждения опухоли отмечена у 4 (4,1%), III — у 52 (52,5%), II — у 34 (34,3%), I — у 9 (9,1%).

Отдаленные результаты лечения данной группы больных в некоторой степени зависели от объема выполненной операции. Так, использование в послеоперационном периоде ADR при сохранных операциях увеличило 5-летнюю выживаемость до 64,7%, а при ампутациях — только до 57,3%. Аналогичные показатели при использовании схемы CAP составили 60,0 и 53,3% соответственно. Как и в предыдущей группе, результаты выше, чем при чисто хирургическом лечении ($p=0,0005$ и $p=0,0001$). Кроме того, следует подчеркнуть, что ни в одном случае выполнения сегментарных резекций не было отмечено рецидивов опухоли.

Наиболее репрезентативную группу в исследовании по изучению неoadъювантной химиотерапии составили больные, которым проводилась внутриаартериальная инфузия DDP, — 76 наблюдений, у 54 из них могут быть оценены 5-летние результаты лечения, а у 50 радикально оперированных больных могут быть определены и непосредственные результаты терапии.

У этой группы оперированных больных распределение по степени повреждения опухоли было следующим: IV степень — 7 (14%), III — 13 (26%), II — 23 (46%), I — 7 (14%).

Отдаленные результаты в этой группе больных могут быть представлены с нескольких позиций.

Так, если рассматривать всю группу в целом, включая даже тех больных, у которых метастазы были выявлены в ходе предоперационного лечения, общая выживаемость составит 44,4%.

С другой стороны, из 50 радикально оперированных больных наилучшие результаты получены при III-IV степени повреждения опухоли — 20 (40,0%) наблюдений; 5-летняя выживаемость в этой группе больных составила 74,2%. Что же касается случаев с I-II степенью патоморфоза, у них могут быть оценены только 3-летние показатели — они составили 26,3% ($p=0,0062$).

Изучение степени повреждения опухоли после внутриаартериальной инфузии ADR было возможно у 20 больных. Выраженные изменения были отмечены только у 3 (15,0%) больных (у 2 — IV степень, у 1 — III степень).

Анализ динамики метастазирования во всей исследуемой группе больных показал, что на уровне 3 лет 55,6% больных живет без каких-либо признаков генерализации процесса. Среди больных, которым выполнены радикальные операции, этот показатель несколько выше — 71,4%. Представленные результаты лучше,

The follow-up results as disease-free survival were assessed by the technique of G. Kaplan and P. Meier [5], with significance of the data estimated by the log rank test. The start-point of the follow-up term was beginning of treatment, i.e. operation or preoperative chemotherapy. The immediate results of preoperative chemotherapy were evaluated by degree of curative pathomorphosis.

Results and Discussion. The combination of radical surgery and chemotherapy with ADR in protocol I resulted in a 59.6% 5-year survival. In the CAP schedule this rate was 44.7%. These data were much better than the rate of 12.5% in the historical control group ($p = 0.0001$).

The outcomes of preoperative intraarterial infusion of ADR in combination with irradiation may be divided into immediate and follow-up results.

Out of 99 patients undergoing surgery grade IV tumor destruction was observed in 4 (4.1%), grade III — in 52 (52.5%), grade II in 34 (34.3%) and grade I in 9 (9.1%) cases.

The follow-up results of treatment in this patient group to a certain degree depended upon the surgery extent. Thus, postoperative chemotherapy with ADR after salvage surgery increased the 5-year survival to 64.7%, while after amputation the survival rate rose to 57.3% only. These parameters in the CAP schedule were 60.0 and 53.3%, respectively. As in the previous group the results were better than after surgery alone ($p = 0.0005$ and $p = 0.0001$). Of note, that no relapsing was observed in any of the segmental resection cases.

The most representative group (76 cases) in this study of neoadjuvant therapy consisted of patients receiving DDP by intraarterial infusion. In this group the 5-year treatment results were evaluable in 54 patients and immediate therapy results were evaluable in 50 patients undergoing radical surgery.

In the group of patients with surgery the results of treatment by degree of tumor response were as follows: grade IV — 7 (14%), III — 13 (26%), II — 23 (46%), I — 7 (14%) cases.

The follow-up results in this group may be presented in several respects.

In the group as a whole including patients with metastases detected during preoperative therapy the total survival was 44.4%.

On the other hand, of 50 patients undergoing radical surgery the best results were achieved in grade III-IV tumor destruction cases that made up 20 (40.0%); the 5-year survival in this group was 74.2%. Cases of grade I-II pathomorphosis allowed estimation of 3-year survival only, it was 26.3% ($p=0.0062$).

The tumor response to intraarterial infusion of ADR was evaluable in 20 patients. There were just 3 (15.0%) cases of considerable tumor destruction (2 grade IV and 1 grade III cases).

чем в группе "исторического контроля" ($p = 0,007$ и $p = 0,0001$ соответственно).

Небольшое количество наблюдений в группе больных, получавших в предоперационном периоде HdMTX+CF, позволяет лишь констатировать, что только в 1 случае была отмечена III степень повреждения опухоли, в 4 наблюдениях были выявлены метастазы в легких; двое больных живут без каких-либо признаков заболевания 46+ и 62+ мес соответственно.

Все перечисленные химиотерапевтические режимы были вполне переносимы больными и не сопровождалась выраженной токсичностью.

Представленные данные по применению дополнительной химиотерапии свидетельствуют, что лекарственное лечение достоверно улучшает отдаленные результаты хирургического вмешательства.

При анализе времени генерализации и выживаемости больных на фоне адьювантной химиотерапии выявлены определенные тенденции. Приведем их на примере первого протокола.

Прежде всего это касается изменения характера метастазирования. Если в группе "исторического контроля" в 91,6% случаев метастазы в легких носили множественный характер, то в лечебной группе у 37,5% больных их количество не превышало двух (в 28,1% наблюдений они были солитарными). Кроме того, несколько изменилась локализация метастазов. Так, стали отмечаться изолированные поражения костей скелета, регионарных лимфатических узлов, головного мозга и мягких тканей. Более того, в условиях адьювантной химиотерапии первым признаком метастатического поражения легких может явиться спонтанный пневмоторакс. В представленных наблюдениях лечебной группы данная клиническая ситуация наблюдалась у 4 (4,1%) больных. Она характеризовалась отсутствием рентгенологических и томографических признаков метастатического процесса, которые, впрочем, все-таки появлялись через 2-3 мес. Возможность возникновения спонтанного пневмоторакса на фоне химиотерапии у 14,3% больных не исключают В. Smewik и соавт. [9], которые описывают спонтанные пневмотораксы в 7,1% случаев после только хирургического лечения, однако в наших наблюдениях "исторического контроля" подобного отмечено не было.

Изучение средних сроков генерализации и показателей выживаемости показало, что среднее время появления метастазов примерно совпадает как в группе "исторического контроля" ($7,8 \pm 1,6$ мес), так и у больных, получавших адьювантную химиотерапию ($12,1 \pm 1,8$ мес), в то время как в лечебной группе этот показатель значительно и достоверно ниже. Неблагоприятный исход лечения наиболее часто отмечается в первые 24 мес. При этом в группе хирургического лечения к

Study of metastasizing in the entire group under consideration showed that 55.6% of the patients survived 3 years with no evidence of disease generalization. This value was somewhat higher in the patients after radical surgery—71.4%. These results were better than in the historical control group ($p=0.007$ and $p=0.0001$, respectively).

As a few patients received HdMTX+CF preoperatively, the only conclusion is that in group there were 1 case of grade III tumor pathomorphosis and 4 cases of lung metastases; two patients have been living with no evidence of disease for 46+ and 62+ mo, respectively.

All the above-mentioned chemotherapeutic regimens were tolerated satisfactorily and did not induce severe toxicity.

Our data prove that adjuvant chemotherapy improves significantly follow-up results of surgery.

The analysis of disease generalization and patient's survival against the background of adjuvant chemotherapy has revealed certain tendencies. Let us consider them on the example of protocol 1.

First of all this concerns divergencies in the manner of metastasizing. In the historical control group lung metastases were multiple in 91.6% of patients, while in the treatment group 37.5% of patients had two metastases or less (28.1% of solitary metastasis cases). Besides, there were some differences in metastasis sites. Isolated lesions were found in the skeleton bones, regional lymph nodes, brain and soft tissues. Moreover, spontaneous pneumothorax may be the first evidence of lung metastases in patients receiving adjuvant chemotherapy. This event was observed in 4 (4.1%) patients of the treatment group with no X-ray or tomographic signs of metastasizing that appeared 2-3 mo later. Occurrence of spontaneous pneumothorax against the background of chemotherapy was suspected in 14.3% of patients by В. Smewik et al. [9] who also described spontaneous pneumothorax in 7.1% of cases after surgery alone. There were no such cases in our group of historical control.

The study of mean term of disease generalization and survival rates showed that the mean term of metastasizing was about the same in the historical control group (7.8 ± 1.6 mo) and in patients receiving chemotherapy (12.1 ± 1.8 mo), while in the treatment group this parameter was considerably and significantly lower. Poor treatment outcomes were the most common in the first 24 months. Patients after surgery alone developed metastases by month 7 in 50% of cases, and by month 24 the disease generalization took place in 83.9% of cases. In the treatment group there were 58.4% of metastasis-free patients within this term. Late metastases were rather rare and mainly occurred in patients receiving adjuvant chemotherapy. The last consideration proves necessary a longer, 5-year or more follow-up of this cohort of patients.

7 мес метастазы выявляются у 50% больных, а к 24 мес генерализация процесса происходит в 83,9% случаев. В лечебной группе без метастазов в этом интервале живет 58,4% больных. Появление метастазов в более поздние сроки встречается достаточно редко и характерно преимущественно для больных, получавших адьювантную химиотерапию. Последнее свидетельствует о необходимости длительного, не менее 5 лет, срока диспансеризации данного контингента больных.

Аналогичные данные прослеживаются при всех перечисленных протоколах. Они позволяют предположить, что к моменту хирургического этапа лечения у 83,9% больных остеогенной саркомой имеются микрометастазы в легких и эффективность химиотерапии зависит от их чувствительности к применяемому лекарственному лечению.

Проведенный анализ показал, что наиболее существенным прогностическим признаком в данной группе наблюдений является распространенность опухоли по длине кости. Увеличение размера опухоли свыше 10 см достоверно снижает уровни безметастатической выживаемости как в группе "исторического контроля", так и в лечебной. При оценке влияния других факторов на прогноз заболевания выявлены определенные корреляции, однако их не удалось обосновать статистически.

Аналогичные данные можно найти в работе W.F. Taylor и соавт. [10], в которой авторы изучили данные о 543 больных остеогенной саркомой из 13 институтов (Centralized Cancer Patient Data, Seattle, USA). Наиболее существенным прогностическим признаком явились размеры опухоли. При длине менее 10 см вероятность прожить 5 лет без метастазов приближается к 50-55%, при 10-19 см и более — к 15-35%.

Следует подчеркнуть, что данный прогностический фактор являлся одним из ведущих и при использовании неoadьювантной химиотерапии.

Обсуждая особенности результатов предоперационного химиолучевого лечения, необходимо отметить, что наиболее важными являются сведения, полученные в ходе изучения взаимосвязи прогноза заболевания и степени лечебного патоморфоза. Было отмечено, что при остеобластическом варианте больные с III-IV степенью повреждения опухоли имеют более высокий шанс прожить 2 года и 5 лет — 67,7% по сравнению с теми больными, у которых явления лечебного патоморфоза были менее выражены или отсутствовали вообще, — 42,1 и 30,7% соответственно ($p=0,0424$).

Таким образом, проведенное исследование показало определенную взаимосвязь между эффективностью воздействия ADR на первичную опухоль и его послеоперационным применением, направленным на подавление субклинических метастазов. Конечно, так же нельзя быть абсолютно уверенным и в том, что степень лечебного патоморфоза обусловлена только внутриартери-

Similar data were obtained in all the other protocols. They allowed the supposition that by time of surgery 83.9% of osteosarcoma patients had lung micrometastases and the effect of chemotherapy depended upon their sensitivity to the drug administered.

Our investigation showed that tumor extent along the long bone was a prognostic factor of the most value. The presence of a tumor 10 cm or more in size decreased significantly the rates of metastasis-free survival both in the historical control and the treatment groups. We established some correlations of other factors and disease prognosis, but failed to prove their statistical significance.

Similar data can be found in W.F. Taylor et al. [10] describing 543 cases of osteogenic sarcoma from 13 institutions (Centralized Cancer Patient Data, Seattle, USA). Tumor size was the most significant prognostic factor. In tumors less than 10 cm the 5-year metastasis-free survival approached 50-55%, while in tumors 10-19 cm or more in size the survival was 15-35%. It should be noted that this prognostic factor is of great value in neoadjuvant chemotherapy.

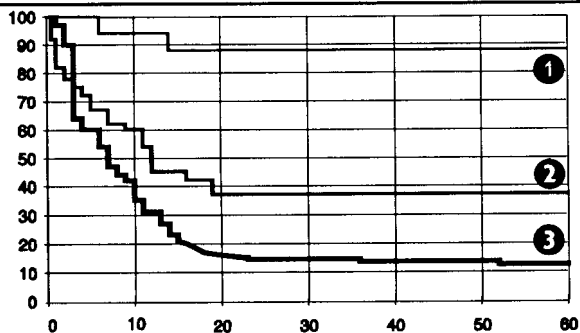
As concerns results of the preoperative chemotherapy the established relationship of disease prognosis and pathomorphosis degree is of note. The osteoblastic tumor patients with grade III-IV pathomorphosis were found to have a higher (67.7%) probability to survive 2 and 5 years, as compared to patients with a less marked (42.1%) or no (30.7%) pathomorphosis ($p=0.0424$).

Thus, the treatment undertaken showed certain interrelation of the ADR effect on the primary tumor and the drug postoperative administration for suppression of subclinical metastases. The degree of the curative pathomorphosis can hardly be considered depending solely on the intraarterial administration of ADR, but rather on the combined effect of the chemo- and radiotherapy. Nevertheless, our investigation is a basis to application of neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma.

The comparison of different neoadjuvant chemotherapy regimens is conventional, as the study was not randomized, and therefore our conclusions are just of a limited probability. DDP was found the most efficient against the primary tumor. Besides, 74.2% of patients receiving DDP and presenting grade III-IV tumor pathomorphosis had a chance to survive 5 years with no evidence of disease. In the alternative situation this rate was 26.3% ($p=0.0062$), i.e. practically the same as in the historical control ($p=0.1815$).

The intraarterial administration of ADR resulted in 3 cases of marked pathomorphosis only, but the intensification with DDP of the postoperative chemotherapy gave a 71.4% 5-year survival in the whole patient group irrespective of the degree of tumor destruction.

All the above-considered observations suggest that administration of ADR after DDP chemotherapy fails to improve the treatment outcomes.



альным применением ADR, а не сочетанным воздействием этого фактора и лучевой терапии. И тем не менее данный этап работы явился обоснованием к переходу к неoadъювантной химиотерапии остеогенной саркомы.

Сопоставление результатов различных режимов неoadъювантной химиотерапии в какой-то мере носит условный характер, поскольку исследование было нерандомизированным. Поэтому лишь с определенной долей вероятности можно утверждать, что в отношении воздействия на первичную опухоль наибольшая эффективность получена при использовании DDP. Кроме того, можно отметить тот факт, что 74,2% больных, у которых в ходе предоперационной химиотерапии DDP наблюдалась III-IV степень повреждения опухоли, имели шанс прожить 5 лет без каких-либо признаков заболевания. В альтернативной ситуации этот показатель составлял 26,3% ($p=0,0062$), т.е. практически не отличался от "исторического контроля" ($p=0,1815$).

В то же время при внутриаартериальной инфузии ADR наблюдалось лишь 3 случая с выраженными явлениями патоморфоза, однако усиление послеоперационной химиотерапии DDP позволило добиться 71,4% уровня 5-летней выживаемости во всей группе больных, т.е. независимо от степени повреждения опухоли.

Все вышеперечисленное может косвенно свидетельствовать, что при применении после DDP с поддерживающей целью ADR не позволяет рассчитывать на благоприятный исход заболевания.

Таким образом, подчеркивая неоспоримые достоинства данной методики лечения остеогенной саркомы, нельзя исключить вероятности ошибочного выбора препарата и возможности генерализации процесса в ходе предоперационного лечения, обусловленного, например, селекцией лекарственно-резистентных опухолевых клеток, на что в свое время справедливо указывали G. Rosen и соавт. [7].

Завершая обсуждение неoadъювантной химиотерапии остеогенной саркомы, следует привести предварительные данные, резюмирующие результаты лечения всей группы больных (DDP, ADR, HdNTX+CF) в зависимости от проявлений лекарственного патоморфоза (см. рисунок). Как видно, при правильном проведении указанного метода терапии можно надеяться на $87,3 \pm 8,3\%$ 5-летней выживаемости.

Показатели 5-летней безметастатической выживаемости больных остеогенной саркомой на фоне неoadъювантной химиотерапии DDP — ADR — HdMTX.

- 1 — при III-IV степени патоморфоза (32 больных, 87,3%);
- 2 — при I-II степени (34 больных, 37,1%) ($p=0,0063$);
- 3 — "исторический контроль" (96 больных, 12,5%) ($p=0,0001$).

По вертикали — выживаемость, %;

По горизонтали — продолжительность наблюдения, мес.

5-year metastasis-free survival in patients with osteosarcoma against the background of neoadjuvant chemotherapy with DDP—ADR—HdMTX

1, grade III—IV pathomorphosis (32 patients, 87.3%);

2, grade I—II pathomorphosis (34 patients, 37.1%) ($p=0.0063$);

3, historical control (96 patients, 12.5%) ($p=0.0001$).

Numbers on the vertical represent survival, %;

Numbers on the horizontal represent follow-up duration, mo.

Thus, when focussing on the undoubtful benefit of the proposed treatment modality for osteogenic sarcoma, one should keep in mind the possibility of erroneous choice of the drug to be used, which can lead to preoperative disease generalization, e.g. due to selection of drug-resistant tumor cells, as was pointed out by G. Rosen et al. [7].

In conclusion of the discussion on neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma let us summarize interim treatment results for the entire group of patients (DDP, ADR, HdMXT+CF) respective of the curative pathomorphosis degree (see the figure). As is seen the correct performance of the therapy in question can lead to a 5-year survival of $87.3 \pm 8.3\%$

Литература / References

1. Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Амирасланов А.Т., Сидюков П.А. // New Developments for Limb Salvage in Musculoskeletal Tumors / Ed. T.Yamamuro. — Tokyo, 1989. — P. 175-182.
2. Bacci G., Picci P., Ruggieri P. et al. // Cancer (Philad.). — 1990. — Vol.65. — P. 2539-2553.
3. Dahlin D.C., Unni K.K. Bone Tumors. — New York, 1986.
4. Jaffe N., Raymond A., Ayala A. et al. // Recent Concepts in Sarcoma Treatment / Eds J.R. Ryan, L.O. Baker. — New York; London; Gamburg, 1988. — P. 275-282.
5. Kaplan G., Meier P. // J. Amer. Stat. Ass. — 1958. — Vol.53 — P. 457-481.
6. Mirra J.M. Bone Tumors: Clinical, Radiologic and Pathologic Correlations. — New York; London; Gamburg, 1989.
7. Rosen G., Marcove R., Caparros B. et al. // Cancer (Philad.). — 1979. Vol. 43, №6. — P.2163-2177.
8. Rosen G. // Ann. Oncol. — 1991. — Vol. 2, №7. — P.456-459.
9. Smevik B., Liepp O. // Cancer (Philad.). — 1982. — Vol.49, № 8. — P. 1734-1737.
10. Taylor W.F., Ivins J.C., Unni K.K. et al. // J. nat. Cancer Inst. — 1989. — Vol. 81, №1. — P.21-30.
11. Winkler K., Jurgens H. // Recent Concepts in Sarcoma Treatment / Eds J.R. Ryan, L.O. Baker. — New York; London; Gamburg, 1988. — P.296-300.

Поступила 20.05.92. / Submitted 20.05.92