

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМЫ

Ф.Ю. Засульский, М.Ю. Зайцева

ФГУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий»,
директор – д.м.н. профессор Р.М. Тихилов
Санкт-Петербург

Исследованы послеоперационные материалы 31 больного с остеосаркомой, которым выполнены операции радикального удаления костного сегмента, пораженного опухолью. В 58,1% случаев выявлена низкая эффективность предоперационной химиотерапии остеогенной саркомы, что свидетельствует о необходимости поиска новых комбинированных и комплексных методов лечения данного патологического процесса. Результаты гистоморфометрии регресса опухоли послужили обоснованием для выработки тактики дальнейшего послеоперационного лечения с сохранением или заменой химиопрепаратов.

Ключевые слова: остеогенная саркома, морфометрия, выживаемость больных.

Postoperative materials of 31 patients with osteosarcoma after radical resection of bone segment were studied. The low efficacy of preoperative chemotherapy of osteogenous sarcoma was revealed in 58,1% that testifies to the need of retrieval of new combined and complex methods of treatment this pathology. The histomorphometric results of tumor regress gave occasion to delivery of tactics of further postoperative treatment with or without chematherapeutic agents.

Key words: osteogenous sarcoma, morphometry, survival rate.

В последние годы стандарт лечения больных с остеогенной саркомой предусматривает использование на предоперационном этапе химиотерапии чаще всего по схеме: доксорубин + цисплатин как в неoadьювантном, так и в адьювантном режиме. Такая схема лечения является методом профилактики диссеминации опухолевых клеток во время проведения операции и снижает риск частоты метастазирования в послеоперационном периоде [2, 4].

Многие исследователи утверждают, что существует прямая зависимость между объемом некротизированной и фиброзированной опухолевой ткани и результатами лечения больных с остеосаркомой. Следовательно, этот морфологический критерий может служить одним из показателей, определяющих прогноз. В частности, если остеосаркома после химиотерапии некротизируется примерно на 90%, пятилетняя выживаемость больных составляет 100% [3, 5].

До настоящего времени ведётся поиск оптимальных методов воздействия на опухоль. Непосредственную и объективную оценку результативности противоопухолевого лечения может дать морфолог, в распоряжение которого поступает операционный материал. Методические возможности оценки лечебного патоморфоза злокачественных опухолей базируются на каче-

ственно-количественном анализе изменений морфологического субстрата, среди которых решающим критерием эффективности терапии является девитализация как необратимое состояние опухолевой ткани в виде индуцированных лечением некрозов [1].

Целью исследования явилось определение чувствительности остеогенной саркомы к проведенной в предоперационном периоде химиотерапии по данным гистоморфометрии девитализации опухолевой ткани.

Исследованы послеоперационные материалы, взятые от 31 больного с остеосаркомой, которому в клинике РНИИТО им. Р.Р. Вредена выполнены операции радикального удаления (резекции) костного сегмента, пораженного опухолью. Мужчин было 16 (51,6%), женщин – 15 (48,4%). Возраст больных составил от 15 до 77 лет.

Опухоль локализовалась в большеберцовой кости у 14 (45,2%) больных, в бедренной – у 12 (38,7%), в плечевой – у 3 (9,7%) и по одному (3,2%) случаю в малоберцовой и лучевой костях. Всем больным в предоперационном периоде проводили 3–5 курсов химиотерапии по схеме: доксорубин в дозировке 25 мг/м², цисплатин – 120 мг/м².

Обработку и морфологическое исследование послеоперационного материала производили по следующей методике. После описания

макроскопической картины иссеченного на операции фрагмента производили макротомосъемку с наглядным обозначением масштаба. Микроскопию осуществляли с помощью светооптического микроскопа МИКМЕД 2 с различным увеличением.

Затем распиливали препарат по длиннику в проекции наибольшего объема поражения опухолью, определенного в соответствии с полученными до операции рентгенологическими данными (рис. 1). Для удобства составления гистотопограммы патологического процесса фотографировали спил толщиной 0,4 см с поверхности половины костного сегмента и на бумаге составляли его схематическое изображение. После фиксации в 10% растворе формалина спил делили на фрагменты

размером 2×2 см. Каждый отдельный блок нумеровали и отмечали его место на схеме.

Декальцинацию производили в трилоне Б. После традиционной проводки и заливки в парафин изготовленные срезы толщиной 8 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Лечебный патоморфоз оценивали под счетом полей зрения при малом увеличении очагов спонтанного и индуцированного некроза опухоли и участков жизнеспособной ткани (рис. 2).

Путем математических расчетов получали процентное соотношение некротизированной и жизнеспособной опухолевой ткани к общей площади опухоли. На фотоизображении спила с костного сегмента составляли топографическую схему, помечая локализацию некроза синим цветом, а живой опухолевой ткани – красным.

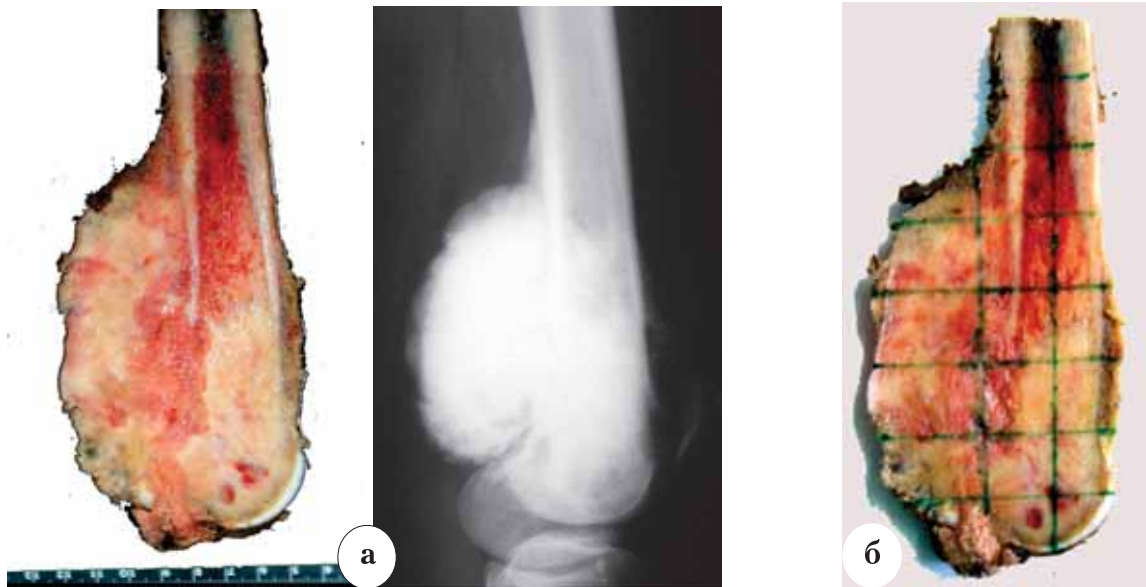


Рис. 1. Подготовка материала к исследованию: а – распиленный в сагиттальной плоскости дистальный отдел бедренной кости и сопоставление макроскопических границ опухоли с рентгенологическими; б – разметка макропрепарата

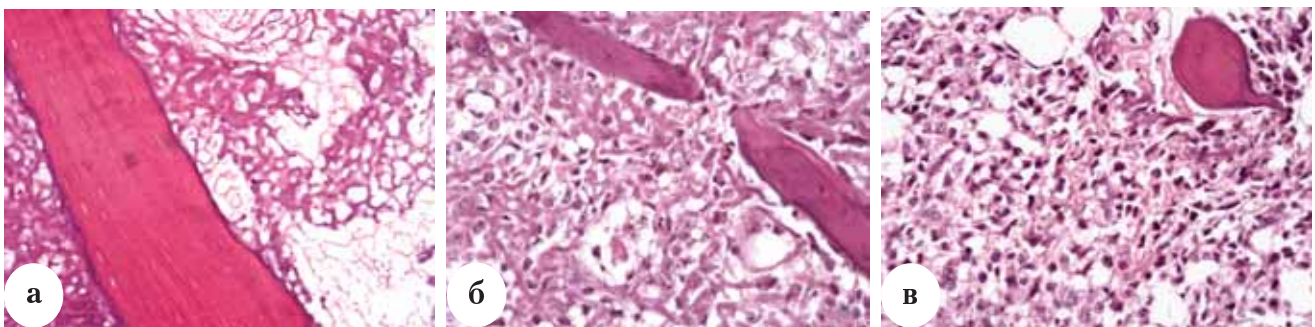


Рис. 2. Гистологическая картина патологического процесса: а – некроз опухолевой ткани; б, в – жизнеспособная опухолевая ткань. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×10 (а), ×20 (б, в)



Морфометрия регресса опухоли



Некротизированная опухоль (85,7 %)



Жизнеспособная опухолевая ткань (14,3%)

Низкая эффективность химиотерапии – II ст. по Nuvos

Рис. 3. Топографическая схема девитализации опухолевой ткани

Составление топографической схемы позволяло отличить спонтанный (центральный) некроз, присущий опухолевому процессу, от индуцированного некроза, расположенного преимущественно по периферии очага повреждения.

В соответствии с полученными гистоморфологическими данными опухоли присваивали одну из четырех степеней регресса по классификации Nuvos (1977) (табл.).

Стадии I и II свидетельствуют о неудовлетворительном действии химиотерапии, при III и IV стадиях положительное действие химиотерапии было налицо.

Анализ гистоморфометрического исследования регресса опухоли показал, что доля остеогенных сарком с высокой чувствительностью к проводимой полихимиотерапии (ПХТ) была крайне мала – 3 (9,7%), в то время как процент опухолей с умеренной чувствительностью к проведенному лечению был больше – 10 (32,3%).

В остальных 18 (58,1%) случаях была определена слабая чувствительность опухоли к химиотерапии, из которых в 7 (22,6%) эффект лечения полностью отсутствовал – доля некротизированной опухоли составляла от 3,5% до 25,8%.

Результаты лечения прослежены у всех пациентов в сроки до 7 лет. Общая 5-летняя выживаемость составила 54,9% (рис. 4). Однако показатель выживаемости в разных группах пациентов существенно различался. В группе пациентов с III и IV степенями регресса опухоли (хорошая и умеренная чувствительность опухоли к проведенной ПХТ) у 13 человек не зарегистрировано ни одного летального исхода.

От прогрессирования заболевания умерло 10 (32,3%) больных в сроки от года до 4 лет. Из этих пациентов III степень регресса опухоли была определена у 7 пациентов, а IV – у 4.

Классификация стадии морфологической регрессии по Nuvos

Таблица

Стадия регресса	Характеристика изменений
I	Некротизировано менее 50% опухоли, эффект от химиотерапии очень мал или отсутствует
II	Некротизировано 10–50% опухоли
III	Менее 10% живых опухолевых клеток
IV	Отсутствие живых опухолевых клеток



Рис. 4. Выживаемость пациентов в исследуемых группах

Морфологический метод определения стадии регрессии опухолей костей на сегодняшний день является единственной возможностью такого рода исследования. Прогноз пациента во многом зависит от установленной путём гистологического исследования стадии лечебного патоморфоза.

Существующий опыт показывает, что при исследовании необходимо проанализировать весь объём опухоли на двух уровнях: в длину – продольный срез, а также несколько горизонтальных сечений. Оценка результатов двумя специалистами-патологами независимо друг от друга обеспечивает большую объективность исследования. При наличии определённого навыка суждения двух независимых специалистов, как правило, в подавляющем большинстве случаев совпадают.

В результате нашего исследования в 58,1% случаев выявлена низкая эффективность предоперационной химиотерапии остеогенной саркомы, что свидетельствует о необходимости поиска новых комбинированных и комплексных методов лечения данного патологического процесса.

Результаты гистоморфометрии регресса опухоли служат обоснованием для выработки тактики послеоперационного лечения с сохранением или заменой химиопрепарата.

Метод может быть использован для исследования эффективности усовершенствованных и модифицированных методов лечения опухолей костей.

Литература

1. Василенко, И.В. Предрак и рак желудка: этиология, патогенез, морфология, лечебный патоморфоз / И.В. Василенко. — Киев : Книга Плюс, 2001. — 232 с.
2. Галахин, К.А. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта / К.А. Галахин, Е.Г. Курик. — Киев : Книга Плюс, 2000. — 176 с.
3. Нейштадт, Э.Л. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей / Э.Л. Нейштадт, А.Б. Маркочев. — СПб. : Фолиант, 2007. — 344 с.
4. Семикопов К.В. Комплексное лечение местно-распространенного рака прямой кишки / К.В. Семикопов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — № 2. — С. 72–75.
5. Bjornsson, J. Prognostic significance of spontaneous tumor necrosis in osteosarcoma / J. Bjornsson [et al.] // Virchows Arch. — 1993. — Vol. 423-A. — P. 195–199.

Контактная информация:

Засульский Филипп Юрьевич – к.м.н. ведущий научный сотрудник отделения нейроортопедии и костной онкологии
 Зайцева Марина Юрьевна – к.м.н. научный сотрудник экспериментально-морфологического отделения
 e-mail: marzai56@yandex.ru

THE MORPHOMETRIC ASSESSMENT OF CHEMOTHERAPY EFFICACY IN PATIENTS WITH OSTEOGENIC SARCOMA

Ph.Yu. Zaslusky, M.Yu. Zaytseva