

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ФИБРОЗНЫЕ ГИСТИОЦИТОМЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ ФОРМ

О.В. Сехина, М.Ю. Федянин, Е.С. Яковлева, А.А. Буланов, Б.Ю. Бохян

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: злокачественная фиброзная гистиоцитома, химиотерапия

Цель работы. Оценить влияние химиотерапии на риск возникновения прогрессирования у больных резектабельными формами злокачественными фиброзными гистиоцитомами.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 53 пациентов со ЗФГ, получавших лечение в РОНЦ с 2000-го по 2010 г. Всем пациентам выполнено радикальное хирургическое вмешательство. Неоадьювантную химиотерапию получили 7 (13%) пациентов, 5 (9%) пациентов получили адьювантную химиотерапию, 13 (24%) пациентов получили нео- и адьювантную химиотерапию, 28 (54%) пациентам химиотерапия не проводилась.

Результаты. Частота прогрессирования в группе пациентов, получавших только неоадьювантную ХТ, составила 6/7 (86%), при назначении нео- и адьювантной ХТ, прогрессирование наступало у 7/18 (39%) пациентов. При отсутствии ХТ прогрессирование отмечено у 17/28 (60%) пациентов.

Заключение. С целью снижения риска рецидива пациентам со злокачественной фиброзной гистиоцитомой следует назначать адьювантную химиотерапию.

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) составляют 0,5–2% всех злокачественных новообразований человека со встречаемостью 1,7 случая на 100 000 населения [1]. Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) относится к группе СМТ, которые по особенностям роста, клиническому течению и прогнозу относятся к числу наиболее агрессивных опухолей человека. Впервые ЗФГ, локализованную в мягких тканях, как самостоятельную нозологическую единицу выделили O'Brien, Stout в 1964 г. [2]. Данный вариант является одной из самых частых форм злокачественных опухолей мягких тканей (до 30%) [3]. Чаще всего локализуется в мягких тканях конечностей, туловища, реже в забрюшинном пространстве. Выделяют следующие гистологические разновидности ЗФГ: плеоморфную, гигантоклеточную и воспалительную [4]. Прогноз у взрослых больных зависит от ряда факторов, включающих возраст пациента, размер, степень злокачественности, локализацию опухоли и стадию заболевания. При опухолях с низкой степенью злокачественности чаще всего проводится только хирургическое лечение. Отмечено, что при саркомах с высокой степенью

злокачественности, определяемому по митотическому индексу, наличию кровоизлияний и некрозов, чаще развиваются рецидивы и отдаленные метастазы. В связи с чем больные с данным типом опухоли требуют комбинированного подхода в лечении. По данным метаанализа, опубликованного в 2008 г., адьювантная химиотерапия (ХТ), включавшая препараты доксорубицин и ифосфамид, уменьшает риск возникновения рецидива на 44% ($p=0,01$) [5]. В качестве показаний для неоадьювантной терапии рассматривают опухоли G2 (по French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC)) размером более 10 см и G3 (по FNCLCC) размером более 5 см [6, 7]. Нами была предпринята попытка оценить влияние адьювантной и неоадьювантной химиотерапии на риск возникновения прогрессирования у больных местнораспространенными ЗФГ.

Цель работы

Оценить влияние химиотерапии на риск возникновения прогрессирования у больных резектабельными формами ЗФГ.

Материалы и методы

Нами проведен анализ историй болезни 191 пациента с первичными СМТ. Из них 53 (28%) пациента имели ЗФГ. Больным проводилось лечение в клинике РОНЦ в период с 2000 г. по 2010 г. Подробная характеристика больных представлена в таблице.

Адрес для корреспонденции

Сехина Ольга Викторовна
E-mail: doc-sehina@mail.ru

Таблица. Характеристика пациентов

Признак	n=53 (100%)
Возраст (медиана лет)	51 (min 19 – max 83)
Пол	
муж	24 (45%)
жен	29 (55%)
T	
1a	1 (2%)
1b	8 (16%)
2a	3 (5%)
2b	40 (75%)
x	1 (2%)
N	
0	50 (94%)
1	2 (4%)
x	1 (2%)
M	
0	52 (98%)
x	1 (2%)
G	
2	16 (30%)
3	36 (68%)
x	1 (2%)
Стадия	
IIa	10 (18%)
IIb	8 (15%)
III	35 (65%)
X	1 (2%)
Размер опухоли (медиана, см)	21 (min 2 – max 40)
Вид операции	
широкая резекция	49 (92%)
ампутация	4 (8%)
Локализация	
Верхняя конечность	14 (27%)
Нижняя конечность	30 (57%)
Туловище	7 (13%)
Забрюшинное пространство	2 (3%)
Предоперационная ЛТ	
да	4 (8%)
нет	49 (92%)
Неoadьювантная ХТ	
да	20 (38%)
нет	33 (62%)
Схема неoadьювантной ХТ	
Доксорубицин-содержащие режимы	18 (90%)
Доксорубицин+ифосфамид-содержащие режимы	2 (10%)
Количество курсов неoadьювантной ХТ	3,5 (min 1 – max 6)
Эффект неoadьювантной ХТ	
Стабилизация	14 (70%)
Частичный эффект	6 (30%)
Лечебный патоморфоз	
1–2 ст.	15 (75%)
3–4 ст.	5 (25%)
Адьювантная ЛТ	
да	6 (12%)
нет	47 (88%)
Адьювантная ХТ	
да	18 (34%)
нет	35 (66%)
Схема адьювантной ХТ	
Доксорубицин-содержащие режимы	16 (88%)
Доксорубицин+ифосфамид-содержащие режимы	2 (12%)
Количество курсов адьювантной ХТ	4 (min 2 – max 6)
Только неoadьювантная ХТ	7 (13%)
Только адьювантную ХТ	5 (9%)
Неoadьювантная ХТ + адьювантная ХТ	13 (24%)
Без ХТ	28 (54%)

* ХТ – химиотерапия, ЛТ – лучевая терапия.

Всем пациентам было выполнено радикальное хирургическое вмешательство в объеме широкого иссечения или ампутации. В качестве комбинированного лечения они могли получать неoadьювантную и/или адьювантную ХТ (рис. 1). Предоперационную лучевую терапию (ЛТ) получили 4/49 (8%) пациента. Адьювантная ЛТ проведена 6/47 (12%) больным. Медиана наблюдения за больными составила 64 мес (min 1 – max 127). Для определения распространенности опухолевого процесса использовалась классификация AJCC (American Joint Committee On Cancer), версия 7 от 2010 г. Прогрессированием считалось возникновение рецидива и/или появление метастазов. Время до прогрессирования рассчитывалось со дня операции до возникновения рецидива и/или появления метастазов. Продолжительность жизни – со дня операции до даты смерти или даты последнего наблюдения. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана–Мейера и сравнивалась по лог-ранг тесту. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2×2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний p. Статистическая обработка производилась с использованием программы GraphPad Prism v4.0, пакета программ Statistical Package for Social Sciences software program (version 15.0; SPSS Inc. Chicago, IL).

Результаты

Нами проведен сравнительный анализ характеристик больных с ЗФГ и остальных больных с СМТ. В группе со ЗФГ достоверно чаще встречались опухоли высокой степени злокачественности (G3 по FNCLCC) у 36/53 (68%), в группе с СМТ у 56/138 (41%) (p=0,001). III стадия опухолевого процесса в группе больных со ЗФГ отмечена у 34/53 (64%), во всей группе больных СМТ у 54/138 (39%) (p=0,003). В группе больных со ЗФГ местный рецидив возник у 23/53 (43%), в группе с СМТ у 41/138 (30%) (p=0,07). Медиана времени до прогрессирования в группе больных со ЗФГ составила 32 мес, в группе больных с СМТ – 60 мес (p=0,1) (рис. 2). Медиана продолжительности жизни в обеих группах не достигнута (p=0,5) (рис. 3).

В группе больных со ЗФГ, не получавших ни один вид химиотерапии, единственным неблагоприятным признаком, влияющим на прогрессирование, является размер опухоли (T). У пациентов с T1 прогрессирование отмечено у 2/17 (12%), с T2 у 15/17 (88%) пациентов (p=0,04). При сравнении групп больных, получавших неoadьювантную + адьювантную ХТ и только адьювантную ХТ, с группой больных, не получавших ХТ, оказалось, что данные группы между собой по основным характеристикам достоверно не различаются. Также не наблюдалось

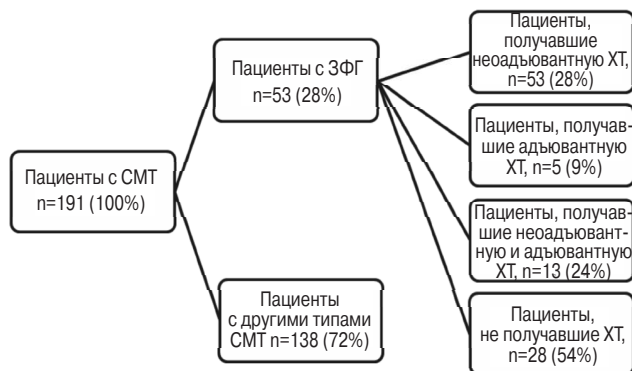


Рис. 1. Распределение пациентов на группы в зависимости от проводимой химиотерапии

* СМТ — саркомы мягких тканей, ЗФГ — злокачественная фиброзная гистиоцитома, ХТ — химиотерапия

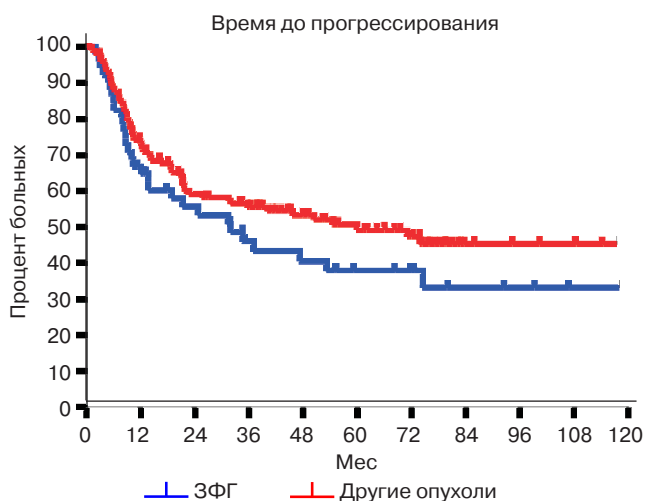


Рис. 2. Медиана времени до прогрессирования у больных с СМТ в зависимости от гистологического подтипа

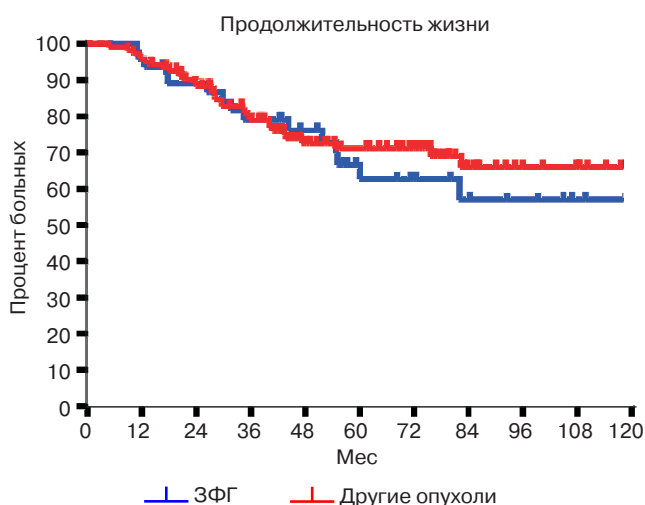


Рис. 3. Продолжительность жизни у больных с СМТ в зависимости от гистологического подтипа

различий по основным характеристикам в группе больных, получавших неоадъювантную ХТ и больных, находившихся под наблюдением. В связи с чем нами было принято решение разделить нашу выборку больных на 2 группы:

1. Получавших адъювантную ХТ (только адъювантная ХТ или нео- + адъювантная ХТ).

2. Не получавших адъювантной ХТ (получали только неоадъювантную ХТ или находились под наблюдением).

В группе больных, не получавших адъювантную ХТ, прогрессирование отмечено у 23/35 (66%), в группе больных, получавших адъювантную ХТ, — у 7/18 (39%) ($p=0,06$). Медиана времени до прогрессирования в группе больных, получавших адъювантную ХТ, не достигнута, двухлетняя выживаемость составила 60%. В группе больных, не получавших адъювантную ХТ, медиана времени до прогрессирования составила 24,7 мес, двухлетняя выживаемость — 40% ($p=0,06$) (рис. 4).

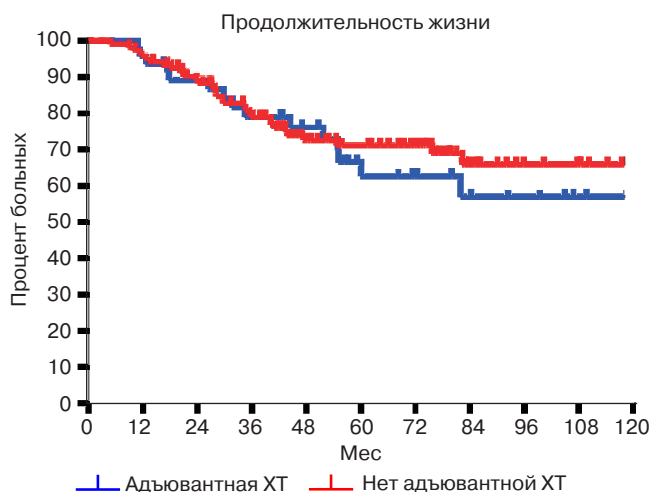


Рис. 4. Время до прогрессирования у больных со ЗФГ в зависимости от проведения адъювантной химиотерапии

Медиана продолжительности жизни в группе больных, получавших адъювантную ХТ, не достигнута. В группе больных, не получавших адъювантную ХТ, медиана продолжительности жизни составила 81,9 мес ($p=0,06$) (рис. 5).

Обсуждение

По современным литературным данным, химиотерапию больным со ЗФГ или СМТ следует назначать пациентам с наихудшим прогнозом. Пациентам с благоприятным прогнозом рекомендуется проводить только оперативное лечение. Отсутствуют исследования, где всем пациентам с опухолью более 5 см было бы назначено лекарственное лечение. Известные метаанализы имеют ряд недостатков: в них объединены пациенты с различными локализациями, гистологическими

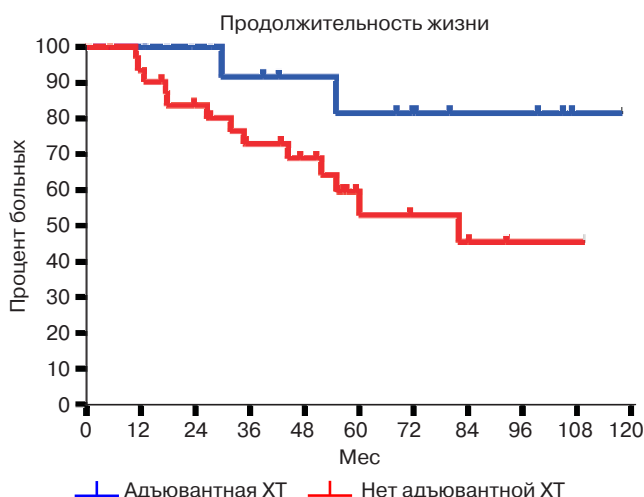


Рис. 5. Продолжительность жизни у больных со ЗФГ в зависимости от проведения адьювантной химиотерапии

видами СМТ, проводились различные режимы химиотерапии. Однако в некоторых из этих исследований рассматривается подгрупповой анализ, где и прослеживаются различия в результатах лечения. Следовательно, делать выводы об эффективности неоадьювантной и адьювантной ХТ при СМТ по данным литературы не представляется возможным. В нашей работе приведен анализ больных с высокозлокачественной опухолью — ЗФГ. Как мы видим из нашего исследования, неоадьювантная ХТ назначалась пациентам с большими и глубокими опухолями с целью уменьшения первичного очага и выполнения радикального хирургического вмешательства. В группе пациентов, получавших только предоперационную ХТ, прогрессирование возникало достоверно чаще, чем в группе пациен-

тов, получавших адьювантную ХТ. В нашем исследовании прослеживается преимущество продолжения ХТ после выполнения радикального хирургического вмешательства.

Количество пациентов, включенных в анализ, невелико, но позволяет сделать ряд практических выводов. Проведение адьювантной ХТ может быть предложено больным с резектабельными формами ЗФГ в не зависимости от наличия или отсутствия неоадьювантной ХТ, так как это позволяет улучшить результаты лечения данной группы пациентов — достоверно ниже риск развития прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009, т. 20 (3), приложение 1.
2. O'Brien J.E., Stout A.P. Malignant fibrous xanthomas. Cancer. 1964, No. 17, p. 1445-1455.
3. Алиев М.Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2004, т. 5, № 4, с. 250-255.
4. Франк Г.А. Проблемы морфологической классификации диагностики опухолей мягких тканей. Практическая онкология. 2004, т. 5, № 4.
5. Pervaiz N., Colterjohn N. et al. A Systematic Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Adjuvant Chemotherapy for Localized Resectable Soft-Tissue Sarcoma. Cancer. 2008, v. 113, p. 573-581.
6. Ferrari A., Gronchi A., Casanova M. et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. Cancer. 2004, v. 101 (3), p. 627-634.
7. Eilber F.C., Eilber F.R. et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. Ann. Surg. 2004, v. 240 (4), p. 686-695.

Статья поступила 20.11.2011 г., принята к печати 10.01.2012 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Бояханом

MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA. THE RESULTS OF COMBINED TREATMENT OF RESECTABLE FORMS

Sekhina O.V., Fedyanin M.U., Yakovleva E.S., Bulanov A.A., Bokhyan B.Y.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Key words: malignant fibrous histiocytoma, adjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy

Background. We studied the patients' outcome with respectable forms of malignant fibrous histiocytoma according to the type of chemotherapy.

Methods. We performed a retrospective analysis of 53 patients with malignant fibrous histiocytoma treated in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center from 2000 to 2010. All patients underwent radical surgery. Neoadjuvant chemotherapy was administered in 7 (13%) patients, adjuvant chemotherapy — in 5 (9%), neo and adjuvant chemotherapy — in 13 (24%) patients, chemotherapy was not done in 28 (54%) patients.

Result. Progression of the disease was revealed in 6/7 (86%), 7/18 (39%), 17/28 (60%) respectively.

Conclusion. Patients with MFH should be prescribed adjuvant chemotherapy for reducing the risk of relapse.