

Отдалённые результаты комбинированного лечения метастазов сарком опорно-двигательного аппарата в лёгких

СТАРОДУБЦЕВ А. Л., РАГУЛИН Ю. А., КУРИЛЬЧИК А. А., ЗУБАРЕВ А. Л., ИВАНОВ В. Е., УСАЧЁВ В. С., МЕДВЕДЕВ Ф. В.

С 2004 по 2014 годы в МРНЦ оперировано 46 больных саркомами опорно-двигательного аппарата с метастатическими поражениями лёгких. У 22 больных с саркомами костей первично метастазы были выявлено у 27%, а у 24 больных с саркомами мягких тканей у 29% метастазы были выявлены в момент установления диагноза. Оперированы 20 женщин и 26 мужчин в возрасте от 16 до 72 лет, средний возраст составил 39 лет. Метастазы располагались в большинстве случаев субплеврально. Солитарные метастазы наблюдались у 8 больных (17%), единичные - у 11 (24%) и множественные - у 27 (68%), из них у 18 больных было двустороннее поражение. Во всех случаях на первом этапе лечения проводилась полихимиотерапия согласно гистологическому варианту опухоли. В случае больших размеров метастаза и в случае близкого прилегания к корню лёгкого (27 больным), проводился предоперационный курс ДЛТ в режиме гиперфракционирования с дневным дроблением дозы (2 раза в день с интервалом 4 часа через день РОД 3Гр до СОД 30Гр (изоэффективно 42Гр)), после которой выполнялось удаление легочных метастазов. Всего выполнено 73 оперативных вмешательства у 46 больных. Чаще выполнялась прецизионная резекция легких с помощью хирургического неодимового ИАГ лазера MY 40 (длина волны 1318 нм). Одному больному выполнена пневмонэктомия. Видеоторакоскопическая техника применялась в 6 случаях. Одновременно удалялось от 1 до 103 метастазов. пневмонии с абсцедированием – у 3 больных, стойкий пневмоторакс – у 5 больных, все осложнения купированы консервативно. Послеоперационной летальности не было. Дважды оперированы 14 больных, трижды – 2, четыре вмешательства - у 2 больных, шесть раз оперирован 1 пациент. Срок наблюдения за больными составляет от 3 месяцев до 126 месяцев. 26 больных умерло от прогрессирования заболевания. Трёхлетняя и пятилетняя выживаемость после комбинированного лечения составила 46 и 41 % соответственно. Медиана выживаемости - 32 мес. Таким образом, комбинированное лечение генерализованных форм сарком опорно-двигательного аппарата позволяет в ряде случаев добиться длительной ремиссии и существенно продлить жизнь. Хирургический метод показан как при солитарных так и при множественных метастазах в лёгких и должен сочетаться с системным воздействием (ПХТ) и, по показаниям, с дополнительным локальным воздействием (ДЛТ) на метастазы. Прецизионная резекция является адекватным и функционально щадящим методом хирургического лечения метастазов в легких и не сопровождается тяжелыми послеоперационными осложнениями.

Ключевые слова: саркомы, метастазы, метастазэктомия

Контактная информация:

Стародубцев Алексей Леонидович, Рагулин Юрий Александрович, Курильчик Александр Александрович, Зубарев Алексей Леонидович, Иванов Вячеслав Евгеньевич, Усачёв Владимир Сергеевич, Медведев Фёдор Викторович. Starodubtsev Aleksei Leonidovich, Ragulin Yuri Aleksandrovich, Kurilchik Aleksandr Aleksandrovich, Zubarev Aleksei Leonidovich, Ivanov Vyacheslav Evgenievich, Usachev Vladimir Sergeevich, Medvedev Fedor Victorovich. Медицинский радиологический научный центр Минздрава России г. Обнинск.

Способность злокачественных опухолей к метастазированию остаётся основным препятствием для излечения онкологических больных. Метастатическое поражение легких является одним из основных путей прогрессирования злокачественных опухолей различных локализаций. Так как гематогенный путь метастазирования сарком костей и мягких тканей является основным, лёгкие занимают первое место по частоте поражения метастатическим процессом при данных нозологиях. Частота его достигает 80–90%, причём лишь у 15–20% больных диагностируют изолированное поражение лёгких [11,12,15]. Это может быть объяснено наличием в лёгких обширной, разветвлённой сети капилляров и тем, что лёгкое – первый орган, через который проходит венозная кровь после впадения в вены наиболее крупных лимфатических сосудов. Хирургическое лечение без системного воздействия при генерализации опухолевого процесса становится неэффективным. Многочисленные

ретроспективные исследования продемонстрировали, что удаление метастазов при изолированном поражении лёгких, может повысить выживаемость онкологических больных. Считается, что переход заболевания от локорегионарного к системному делает хирургическое лечение в самостоятельном виде бесполезным. Однако, правильно сформулированные показания и рационально проведенное лечение позволяют решать сложные задачи, преодолевая механизмы прогрессирования опухоли.

Частота метастазирования злокачественных опухолей в лёгкие по данным различных авторов варьирует от 6,5% до 30% и более [1,4,14]. Пациенты с остеосаркомой особенно склонны к развитию легочных метастазов. В общей сложности 10–20% пациентов имеют определяемые легочные метастазы при первичном обращении и в 70% случаев легочные метастазы могут развиваться в процессе наблюдения [18–20]. Невозможность контроля внутрилегочного прогрессирования является основной причиной

смерти больных с метастатической остеосаркомой [21]. Саркомы мягких тканей (СМТ) представляет собой гетерогенную группу злокачественных опухолей с более чем 50 гистологическими подтипами [22]. При метастазировании СМТ, легкие являются наиболее часто поражаемым органом, что наблюдается у 20% пациентов [23], это меньше, чем при остеосаркоме.

В 70–90% случаев метастазы располагаются в «плащевой» зоне лёгких [5,15]. Эндобронхиальные метастазы встречаются значительно реже – в 2–10% случаев [16]. Ранее больные с метастазами сарком в лёгкие считались инкурабельными в связи с высокой резистентностью опухоли к лучевой и химиотерапии. Современные подходы к лечению позволяют добиться у части больных не только положительного эффекта, но и выздоровления. Таким образом, наличие метастазов в лёгкие не является основанием суждения о неизлечимости больного.

Для лечения легочных метастазов используются все виды противоопухолевого воздействия (хирургическое, лучевое, химиотерапия и их комбинации). В последние годы имеется тенденция к более широкому использованию оперативного лечения солитарных и единичных метастазов, а также определяются и систематизируются показания к хирургическому удалению множественных вторичных опухолевых очагов.

Теоретической основой удаления метастазов является каскадная теория метастазирования [10]. Лёгкие играют роль первичного фильтра для тех органов и тканей, из которых венозная кровь поступает непосредственно в систему верхней и нижней полой вены. Считается, что после циркуляции, адгезии и экстравазации при первом формировании метастаза происходит селекция опухолевых клеток, способных к дальнейшему метастазированию. Из первичных метастазов последовательно происходит распространение опухоли на другие органы.

Эффективность существующих методов противоопухолевого лечения сарком и их метастазов различна. Наибольшей чувствительностью к химиопрепаратам обладает остеогенная саркома, в то время как хондросаркома, злокачественный вариант остеобластокластомы и большинство морфологических типов сарком мягких тканей резистентны или характеризуются невысокой чувствительностью к указанному лечению. Внедрение в клиническую практику адьювантной химиотерапии доксорубицином, метотрексатом, цисплатином, ифосфамидом позволило снизить частоту развития метастазов остеогенной саркомы в лёгких до 31%, а 5-летнюю выживаемость после их удаления увеличить до 35–50% [6,8,9,13]. В случае сомнительной резектабельности больным проводят лекарственное противоопухолевое лечение, по завершении которого решают вопрос о целесообразности операции по поводу «остаточной опухоли». Применение только химиотерапии для лечения метастазов сарком в лёгких не даёт повода для оптимизма – 5 лет переживают не более 10% больных. Billingsley [24] и Casson [25] показали, что гистологический вариант первичных СМТ является важным прогностическим фактором послеоперационной выживаемости. Злокачественная фиброзная гистиоцитома, рабдомиосаркома и синовиальная саркома считаются более благоприятными, в то время как липосаркома или злокачественная опухоль оболочек периферических не-

рвов имеют худший прогноз. Метастатические СМТ менее чувствительны к химиотерапии, чем остеосаркома, и результаты лечения больных, получающих только химиотерапию, остаются неудовлетворительными. Хирургия легких остается основой лечения в случае прогрессирования остеосаркомы, а при отсутствии метастазов, химиотерапия играет важную роль в увеличении выживаемости [26]. Добавление нео- и адьювантной химиотерапии к метастазэктомии положительно влияет на выживаемость, это особенно значимо, когда при гистологическом исследовании выявляется лечебный патоморфоз. Тем не менее, больные, получающие только химиотерапию, имеют очень плохой прогноз [27], а хирургическая резекция метастазов в легких остается наиболее эффективным методом лечения. Всё вышесказанное говорит о необходимости комплексного подхода в лечении метастазов сарком опорно-двигательного аппарата в легкие, включающего полихимиотерапию, лучевую терапию и хирургическое лечение.

С 2004 года в МРНЦ при выявлении легочных метастазов злокачественных опухолей на различных этапах комбинированного лечения, а также в процессе последующего наблюдения за больными, проводят комбинированное лечение при наличии соответствующих показаний. В плане комплексного лечения, в случае сомнения в возможности радикального органосохранного хирургического лечения (большой размер очага, близкое расположение к корню лёгкого), применяется предоперационная дистанционная лучевая терапия на метастаз с целью циторедукции и абластики. При одновременном выявлении первичной опухоли и метастазов в лёгких проводится предоперационная дистанционная лучевая терапия на первичный очаг и на наиболее крупные метастазы, а также на очаги расположенные близко к корням лёгких, 2–3 цикла ПХТ 1-й линии с последующими одномоментными или последовательными оперативными вмешательствами в адекватном объёме на первичном очаге и на паренхиме поражённого лёгкого.

У большинства больных в различные сроки после удаления метастазов в лёгких диагностируют новые метастазы. При прогрессировании заболевания производится смена ПХТ на 2 или 3 линии препаратов. Отдельные исследования, в которых выполнялась метастазэктомия в легких при СМТ, продемонстрировали 5-летнюю выживаемость в диапазоне от 25% до 43% [24,25,28,29]. В исследованиях Tsuchiya [30], Kager [31], и Suzuki [32] 5-летняя выживаемость составила от 29% до 43% при лечении метастазов остеосаркомы в лёгких. Достаточно хорошие результаты лечения позволили осуществлять длительное наблюдение за больными, часть которых прогрессировали в виде рецидивирования легочных метастазов. Именно по поводу метастазов сарком в лёгких стали впервые выполнять повторные их резекции [7]. Существуют наблюдения, когда больным по поводу «рецидивных» метастазов выполняли до 9 торакотомий [5]. В связи с этим необходимо по возможности отдавать предпочтение щадящим оперативным вмешательствам. Появление новой медицинской техники, в частности лазерного скальпеля, позволяет увеличить число щадящих оперативных вмешательств.

В МРНЦ прецизионная резекция легких выполняется хирургическим неодимовым ИАГ лазером МУ 40

(длина волны 1318 нм). Применение данной лазерной техники на легком обеспечивает ряд преимуществ перед классическими оперативными вмешательствами. К ним следует отнести: 1) уменьшение объёма резецируемых тканей, что в некоторых случаях множественного удаления позволяет отказаться от лобэктомии, пульмонэктомии; 2) меньшая травматизация легочной ткани и более благоприятные условия заживления не вызывают значительной деформации и фиброзных изменений с последующим снижением функциональных возможностей легкого, это особенно важно в случае аналогичного оперативного вмешательства с противоположной стороны; 3) одновременная герметизация легочной паренхимы и коагуляция кровеносных сосудов (до 2 мм в диаметре) упрощают хирургическую манипуляцию, тромбоз окружающих сосудов способствует аблации и препятствует диссеминации процесса; 4) лазерное воздействие обеспечивает высокий уровень асептики. Данные преимущества реализуются генерируемой лазером длиной волны, которая наилучшим образом проявляет свой потенциал в хорошо аэрируемой и кровоснабжаемой ткани, в первую очередь – легочной.

Показанием к операции является изолированное метастатическое поражение легких, в том числе двустороннее. Противопоказанием для операции считали: 1) местный рецидив заболевания, исключающий возможность радикального удаления опухоли; 2) метастатические поражения других органов; 3) дыхательная, сердечная, почечная недостаточность.

С 2004 по 2014 годы в МРНЦ оперировано 46 больных саркомами опорно-двигательного аппарата с метастатическими поражениями легких. Из 22 больных с саркомами костей первично метастазы были выявлены у 27%, а из 24 больных с саркомами мягких тканей метастазы были выявлены в момент установления диагноза у 29%. Оперированы 20 женщин и 26 мужчин в возрасте от 16 до 72 лет, средний возраст составил 39 лет. В большинстве случаев метастазы располагались субплеврально. Солитарные метастазы наблюдались у 8 больных (17%), единичные – у 11 (24%) и множественные – у 27 (68%), из них у 18 больных было двустороннее поражение. Во всех случаях на первом этапе лечения проводилась полихимиотерапия согласно гистологическому варианту

опухоли. В случае больших размеров метастаза и в случае близкого прилегания к корню лёгкого (27 больным), проводился предоперационный курс ДЛТ в режиме гиперфракционирования с дневным дроблением дозы (2 раза в день с интервалом 4 часа через день РОД 3Гр до СОД 30Гр (изоэффективно 42Гр)), после которой выполнялось удаление легочных метастазов. Всего выполнено 73 операций у 46 больных. Чаще выполнялась прецизионная резекция легких с помощью хирургического неодимового ИАГ лазера МУ 40 (длина волны 1318 нм). Одному больному выполнена пневмонэктомия. Видеоторакоскопическая техника применялась в 6 случаях. Одновременно удалялось от 1 до 103 метастазов. Количество определяемых в ходе оперативного вмешательства очагов на 23% превышало число определяемых при спиральной компьютерной томографии. Из послеоперационных осложнений отмечено: пневмония с абсцедированием – у 5 (11%) больных, стойкий пневмоторакс – у 7 (15%) больных, все осложнения купированы консервативно. Послеоперационной летальности не было. Дважды оперированы 14 больных, трижды – 2, четыре вмешательства – у 2 больных, шесть раз оперирован 1 пациент. Срок наблюдения за больными составляет от 3 месяцев до 126 месяцев. 26 больных умерло от прогрессирования заболевания. Трёхлетняя и пятилетняя выживаемость после комбинированного лечения составила 46 и 41% соответственно. Медиана выживаемости – 32 мес.

Таким образом, комбинированное лечение генерализованных форм сарком опорно-двигательного аппарата позволяет в ряде случаев добиться длительной ремиссии и существенно продлить жизнь. Хирургический метод показан как при солитарных так и при множественных метастазах в лёгких и должен сочетаться с системным воздействием (ПХТ) и, по показаниям, с дополнительным локальным воздействием (ДЛТ) на метастазы.

Прецизионная резекция является адекватным и функционально щадящим методом хирургического лечения метастазов в легких и не сопровождается тяжелыми послеоперационными осложнениями. Возможность неоднократного проведения оперативного лечения позволит расширить арсенал методов для улучшения выживаемости и качества жизни больных с метастатическим поражением легких.

Литература:

1. Ахмедов Б. П. Метастатические опухоли. – М.: Медицина, 1984.
2. Пирогов А. И., Смулевич В. Б. Повторные оперативные вмешательства по поводу метастатических опухолей легких // Хирургия. – 1967. – № 9. – С. 32–35.
3. Поддубный Б. К. Хирургическое лечение солитарных метастатических опухолей легких: Дис. канд. мед. наук. – М., 1969.
4. Самсонов В. А. Метастазы рака почки (по данным аутопсий) // Вопросы онкологии. – 1986. – № 32. – С. 78–81.
5. Чиссов В. И., Трахтенберг А. Х., Пикин О. В., Паршин В. Д. Метастатические опухоли легких // М: Гэотар-Медиа – 2009. – С. 101–109.
6. Antunes M., Bernardo J., Saletе M., Prieto D., Eugenio L., Tavares P. Excision of pulmonary metastases of osteogenic sarcoma of the limbs // Eur J Cardiothorac Surg. – 1999. – Vol. 15. – № 5. – P. 592–596.
7. Billingsley K. G., Burt M. E., Gara E., Ginsberg R. J., Woodruff J. M. Pulmonary metastases of soft tissue sarcoma: analyses of patterns diseases and postmetastases survival // Ann Surg. – 1999. – Vol. 229. – № 5. – P. 602–610.
8. Briccoli A., Ferrari S., Picci P. et al. Surgical treatment of pulmonary metastases of osteosarcoma. Apropos of 206 operated cases // Ann Chir. – 1999. – Vol. 53. – № 3. – p. 207–214.
9. Briccoli A., Rocca., Ferrari S. et al. Surgery for lung metastases in Ewings sarcoma of bone // Eur J Surg Oncol. – 2004. – Vol. 30. – № 1. – P. 63–67.
10. Bross & Blumenson // Oncology. – 1976. – V. 12. – P. 538–542.
11. Ellis P. V., Tattersall M. H., McCaughan B., Stalley P. Osteosarcoma and pulmonary metastases: a 15-year experience from a single institution // Aust N Z J Surg. – 1997. – Vol. 67. – № 9/– P. 625–629.
12. Greelish J., Friedberg J. Secondary pulmonary malignancy // Surg Clin N Am., 2000. – Vol. 80. – № 2. – P. 633–657.
13. van Geel AN., Pastorino U., Jauch KW. et al Surgical treatment of lung metastases: the European Organization for research and treatment of cancer – soft tissue and bone sarcoma group study of 255 patients // Cancer. – 1996/– Vol. 77. – № 4. – P. 675–682.
14. Muller K. M. Pulmonary metastases. Pathological anatomy // Thorac and Cardiovasc. Sur. – 1986. – V. 34. – P. 115–119.
15. Nielsen O. Role of systemic treatment in adult soft tissue sarcomas // Eur. J. Cancer Suppl. – 2003. – Vol. 1. – № 6. – p. 249–259.
16. Piacenza G., Mantellini E., Cremonte L. G., Salio M. Metastasi Endobronchiali isolate // G. Chir. – 1986. – V. 7. – P. 1330–1332.
17. Vogt-Myokopl I., Meyer J., Bulzebruck H. Lungmetastasen, Therapieindikation und chirurgische. Munch. med. Wochenschr. – 1986. – V. 128. – P. 295–300.
18. Goorin AM, Shuster JJ, Baker A, Horowitz ME, Meyer WH, Link MP. Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: results from the multiinstitutional osteosarcoma study. J ClinOncol 1991; 9:600–5.
19. Huth JF, Eilber FR. Patterns of recurrence after resection of osteosarcoma of the extremity. Strategies for treatment of metastases. Arch Surg 1989; 124:122–6.
20. Meyers PA, Heller G, Healey JH, Huvos A, Applewhite A, Sun M, LaQuagliaM. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. J ClinOncol 1993; 11:449–53.
21. Sternberg DI, Sonett JR. Surgical therapy of lung metastases. SeminOncol 2007; 34:186–96.
22. van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, Judson IR, van Coevorden F, BuesaJM, Nielsen OS, Boudinet A, Tursz T, Schmitz PI. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. Cancer 1996; 77:675–82.
23. van Geel AN, van CF, Blankensteijn JD, Hoekstra HJ, Schuurman B, Bruggink ED, Taat CW, Theunissen EB. Surgical treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas: a retrospective study in The Netherlands. J SurgOncol 1994; 56:172–7.
24. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. Ann Surg 1999; 229:602–10.
25. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, Johnston DA, Mountain C, McMurtreyM, Roth JA. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. Cancer 1992; 69:662–8.
26. Bacci G, Briccoli A, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Faggioli F, Versari M, Picci P. Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: experience atRizzoli in 235 patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy. ActaOncol 2005; 44:748–55.
27. van VM, Kliffen M, Krestin GP, van Dijke CF. Soft tissue sarcomas at a glance: clinical, histological, and MR imaging features of malignant extremity soft tissue tumors. EurRadiol 2009; 19:1499–511.
28. Chen F, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Sakai H, Miyahara R, BandoT, Okubo K, Hirata T, Date H. Significance of tumor recurrence beforepulmonary metastasis in pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. Eur J SurgOncol 2009; 35:660–5.
29. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Pulmonary metastasectomy in patients with soft tissue sarcomas: experiences in 50patients. ThoracCardiovascSurg 2006; 54:489–92.
30. Tsuchiya H, Kanazawa Y, Abdel-Wanis ME, Asada N, Abe S, Isu K, Sugita T, Tomita K. Effect of timing of pulmonary metastases identification on prognosis of patients with osteosarcoma: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. J ClinOncol 2002; 20:3470–7.
31. Kager L, Zoubek A, Potechger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Winkelmann W, Jundt G, Kabisch H, Reichardt P, Jürgens H, Gadner H, Bielack SS. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. J ClinOncol 2003; 21:2011–8.
32. Suzuki M, Iwata T, Ando S, Iida T, Nakajima T, Ishii T, Yonemoto T, TatezakiS, Fujisawa T, Kimura H. Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas. J CardiovascSurg (Torino) 2006; 47:603–8.