



На правах рукописи

ЯКУНИНА МАРИНА НИКОЛАЕВНА

**КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
СПОНТАННОЙ ОСТЕОСАРКОМЫ У СОБАК**

16.00.02 – патология, онкология и морфология животных

Автореферат

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

МОСКВА - 2006

Работа выполнена в Клинике Экспериментальной терапии ГУ Российский Онкологический Научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН.

Научный руководитель:

доктор биологических наук Митин В.Н.

Официальные оппоненты:

Доктор биологических наук, профессор Поляков В. Ф.

Доктор медицинских наук Трещалина Е.М.

Ведущая организация – ФГУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росздрава

Защита состоится в 11⁰⁰ «27» 12 2006 года на заседании диссертационного совета Д 202.042.02 при ФГОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина» по адресу: 109472, Москва, ул. Акад. Скрябина, 23, тел. 377-93-83.

С диссертацией можно ознакомиться в ФГОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина».

Автореферат разослан «_____» _____ 2006 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Торба А.И.

Актуальность темы.

Опухоли опорно-двигательного аппарата являются одной из актуальных проблем клинической онкологии, поскольку они отличаются агрессивным течением, бурным развитием клинической картины болезни, ранним гематогенным метастазированием, что часто приводит к быстрому летальному исходу (Ишанходжаев У.У., 1993; Дроздов В.М., 1982; Dahlin D.C., 1975), и считаются достаточно трудным в диагностическом и лечебном плане разделом клинической онкологии (Соловьев Ю. Н. 1998). Частота возникновения остеосаркомы у собак составляет 80 – 90 % от всех опухолей кости. (Browne R.S., 1969).

В последние годы достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении первичных злокачественных опухолей костей. Разработаны эффективные схемы химиотерапии, как в адъювантном, так и в неадъювантном периоде лечения. (Дурнов Л.А., 1998; Трапезников Н.Н. 1968, Трапезников Н.Н., Алиев М.Д., 1998, Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., 1985, 1982; и др.) Однако, несмотря на разнообразие предоперационных методов лечения и схем химиотерапии, используемых при остеосаркоме, основным способом воздействия на первичный опухолевый очаг до сих пор является хирургическое лечение. Однако этот метод лечения нередко связан с достаточно сложным течением послеоперационного периода. Основными осложнениями в зависимости от тактики оперативного вмешательства являются нагноение, отторжение трансплантатов, послеоперационные переломы и множество других, которые приводят к сильному болевому синдрому пациента и временному ухудшению его качества жизни.

В настоящее время в доступной литературе имеются немногочисленные сообщения о том, что замена оперативного лечения консервативными методами воздействия в некоторых случаях позволяет существенно уменьшить объем первичной опухоли, исключить болевую реакцию, улучшить ортопедические показатели больных. При этом, продолжительность безрецидивного периода и общая продолжительность жизни этих пациентов существенно не отличается от таковых у больных, получивших хирургическое лече-

ние, при одновременном улучшении качества жизни. (N. Jaffe et al, 1985, 1987; G. Matchak et al, 1998.)

Таким образом, нельзя исключить, что в настоящее время намечается тенденция к разработке концепции в лечении остеосаркомы, суть которой заключается в проведении в отдельных случаях ее консервативного лечения.

Учитывая сходную картину биологического поведения, клинико-патологических данных и ответ на проводимое лечение остеосаркомы собаки и человека, данная патология у собак может быть использована как модель для изучения принципов и методов лечения данного заболевания у человека. (Owen L.N., 1969)

Все вышесказанное может свидетельствовать об актуальности выбранной темы. Она является фрагментом планового научного исследования, проводимого Клиникой Экспериментальной терапии КО ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН по разработке новых методов лечения спонтанной остеосаркомы.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – установить возможность консервативного лечения остеосаркомы у собак при наличии положительного ответа опухоли на индукционную терапию.

Задачи исследования:

1. Определить оптимальную схему индукционной химиолучевой терапии.
2. Проанализировать совокупность факторов, определяющих положительный прогноз при химиолучевой индукционной терапии.
3. Оценить продолжительность безметастатического периода и общую продолжительность жизни пациентов, получавших консервативное лечение.
4. Определить локальный эффект химиолучевой терапии в сравнении с химиотерапевтическим лечением.
5. Установить продолжительность локального эффекта химиолучевой терапии при консервативном лечении остеосаркомы.

Научная новизна

Впервые показана возможность консервативного лечения остеосаркомы у пациентов, изначально положительно отреагировавших на индукционное специфическое лечение.

При этом установлено сохранение качества жизни у пациентов, получивших консервативное лечение в сравнении с группой животных, перенесших хирургическое вмешательство.

Определена оптимальная схема индукционной химиолучевой терапии.

На основе математического анализа достоверно установлены факторы, определяющие прогноз различных видов индукционной терапии.

Научно-практическая значимость

Научно обосновано положение о взаимозаменяемости консервативного и оперативного методов лечения спонтанной остеосаркомы в зависимости от индивидуальной чувствительности опухоли на проводимую индукционную терапию. Полученные результаты являются научным обоснованием для более широкого внедрения в клиническую онкологию консервативного метода лечения. На основании представленной математической модели разработаны объективные прогностические тесты течения остеосаркомы, позволяющие определить стратегию и тактику проводимой терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Консервативное лечение спонтанной остеосаркомы возможно при условии высокого ответа опухоли на проводимую терапию.
2. Продолжительность жизни пациентов, получавших консервативное лечение сходна с продолжительностью жизни животных, получавших оперативное лечение.
3. Прогнозирование результатов лечения и выбор тактики лечения возможны при первичном поступлении пациента.
4. Применение в индукционном периоде радиосенсибилизирующей химиолучевой терапии наиболее оптимально для достижения длительного локального эффекта над первичной опухолью.

Апробация результатов исследования.

Основные результаты исследований доложены на совместной конференции Клиники экспериментальной терапии, отдела общей онкологии и отдела радиационной онкологии НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 19 сентября 2006 года, второй всероссийской конференции по вопросам онкологии и анестезиологии мелких домашних животных в Москве, 2004, Третьей ветеринарной конференции, Тольятти, 2006.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, указателя литературы, содержащего 31 отечественных и 82 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 16 диаграммами, 36 таблицами и 33 рисунками.

Материалы и методы

Исследование проведено на 69 собаках крупных и гигантских пород, из них 43 (62,3%) самцов и 26 (37,7%) самок, только со 2 стадией опухолевого процесса. Для исследования были отобраны животные с преимущественной локализацией процесса в длинных трубчатых костях (85%), кроме того у 10% пациентов первичная опухоль локализовалась в костях таза и у 5% - в ребрах. По возрасту животные распределялись следующим образом: от 5 до 10 лет - 71%, 16% - более 10 лет и старше 5 лет - 13%. Средний возраст больных собак составил 7 лет. У 28 пациентов отмечен смешанный рентгенологический тип опухоли, у 20 собак - остеолитический тип и у 21 животного - остеопластический тип первичной опухоли.

Индукционное химиолучевое лечение получили 57 пациентов, полихимиотерапию без лучевого лечения - 12 собак.

После проведения индукционной терапии 16 собак взамен оперативного лечения в дальнейшем получали консервативную терапию, 39 собакам проведено оперативное вмешательство, из них: 25 животных подвергнуты

сохранным операциям, и 14 пациентов - калечащим операциям. 14 животных после проведения индукционной терапии отказались от дальнейшего лечения.

Обследование пациентов при первичном поступлении и после каждого курса лечения проводили на основании клинико-рентгенологического и морфологического исследования.

При физикальном обследовании обращали внимание на наличие хромоты конечности и ее припухлость, состояние кожных покровов над первичным опухолевым очагом, регионарных лимфатических узлов. Рентгенологическое исследование первичной опухоли проводили на аппарате ЕДР-95 в двух стандартных проекциях при фокусном расстоянии 100 см и грудной клетки - 120 см. Материал для морфологического исследования получали путем трепанбиопсии, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическую картину изучали под световым микроскопом при увеличении $\times 40$. Оценивали количественное и структурное состояние опухолевой ткани.

В качестве дополнительных методов использовали компьютерную томографию и сцинтиграфию.

Сканирование первичного очага и всего скелета проводили под общей анестезией в специальной счетной гамма-камере «Siemens medical systems». Для исследования использовали короткоживущие гамма-излучающие радионуклиды - технеций-99m (^{99m}Tc). Характерными для опухолевого и метастатического поражения костей считали накопление радионуклида в пределах 150-1200 %.

Компьютерную томографию проводили на аппарате «CT-Somatom plus 4», исследовали степень поражения опухолью кости конечности и наличие метастазов остеосаркомы в легких. Шаг сечения избирали 1-2 см.

Результаты исследований и их обсуждение

1 серия исследований.

Сравнительный анализ консервативного и оперативного методов лечения.

С целью установления возможности консервативного лечения остеосаркомы мы провели сравнительный анализ и оценили продолжительность безметастатического периода и общую продолжительность жизни животных, получавших консервативное и оперативное лечение.

Группа консервативного лечения. Состояла из 16 собак, получавших лечение по консервативному протоколу. В группу отбирали животных, с предположительно высоким ответом опухоли на индукционную химиолучевую терапию.

Терапевтический эффект после проведения индукционной терапии определяли на основании следующих критериев: исчезновение хромоты, уменьшение объема опухоли, изменение рентгенологических параметров первичного опухолевого очага, морфологическое подтверждение лечебного патоморфоза. В дальнейшем, группе пациентов, характеризующейся высоким ответом опухоли на проводимую терапию, оперативное лечение было заменено на лучевую терапию с последующей химиотерапией в адьювантном периоде.

В индукционном периоде 8 пациентов получили внутриартериальную и 8 – внутривенную химиотерапию. Полихимиотерапия (цисплатин, доксорубин) проведена 8 собакам и монохимиотерапия - 8 пациентам, из них – 5 животных получили цисплатин, и 3 собаки – доксорубин. Суммарная очаговая доза лучевой терапии у всех собак составила 60 Гр.

Группа традиционного лечения состояла из 12 собак. Животные получали в индукционном периоде химиотерапию без дополнительного лучевого воздействия с последующим оперативным лечением и адьювантную химиотерапию.

Индукционную химиотерапию проводили препаратами цисплатин, доксорубин, 10 пациентам внутриартериально и 2 пациентам – внутри-

венно. При этом в качестве выбора тактики оперативного лечения трем пациентам ампутировали конечности и 9 выполнили сохрannую операцию.

Продолжительность безметастатического периода.

Сравнительный анализ продолжительности безметастатического периода в различных терапевтических группах проводили в течение 3, 6 и 10 месяцев от начала лечения.

Таблица 1

Продолжительность безметастатического периода

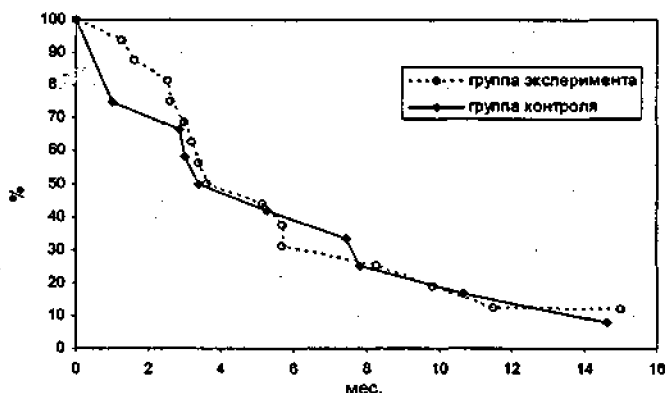
№	Вид лечения	3 месяца	6 месяцев	10 месяцев
1	Группа консервативного лечения	68,7%	31,3%	18,7%
2	Группа традиционного лечения	58%	36%	17%

$P > 0,05$

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, он в обеих группах практически не отличался. В группе консервативного лечения 31% животных пережили 6 месяцев без клинических метастазов и 18,7% - 10 месяцев. В группе контроля у 36% - 6 и у 17% - 10 месяцев без видимых признаков прогрессирования заболевания. Однако, следует отметить, что различия в обеих группах статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Рисунок 1

Кривая продолжительности безметастатического периода.



Средняя продолжительность безметастатического периода в группе консервативного лечения составила 3,6 месяца, в то время как в группе традиционного лечения данный показатель равнялся 3,4 месяца.

Обе группы (рис. 1) имеют одинаковую тенденцию к развитию прогрессирования заболевания и процессу метастазирования. Важно подчеркнуть, что в группе консервативной терапии наблюдается тенденция к достаточно длительному безметастатическому периоду: 6% (1/16) животных прожили 25 месяцев без признаков прогрессирования.

Общая продолжительность жизни.

Общая продолжительность жизни пациентов в группе консервативного лечения и в группе традиционного лечения оценивали в сроки 3, 6, 10 месяцев и более 1 года. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2
Общая продолжительность жизни.

	Вид лечения	3 месяца	6 месяцев	10 месяцев	>1 года
1	Группа консервативного лечения	93,7%	43,7%	12,5%	6,3%
2	Группа традиционного лечения	75%	50%	16,7%	8,3%

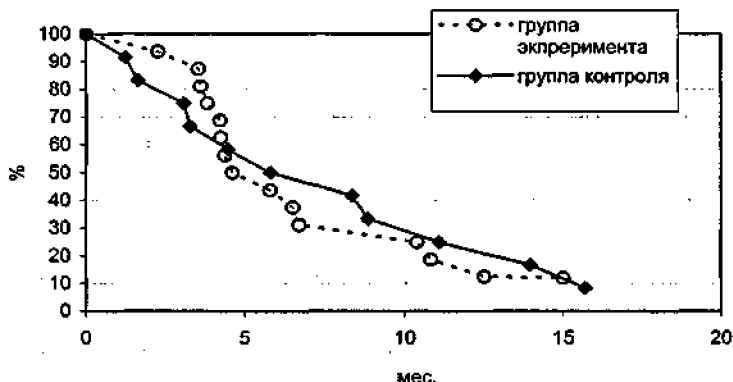
$P > 0,05$

Согласно данным, представленным в таблице 2, общая продолжительность жизни собак, получавших консервативное лечение, была практически равнозначной таковой у животных контрольной группы. У 12,5% животных из группы консервативного лечения она равнялась 10 месяцам и у 6,3% - более 1 года. В группе традиционного лечения 16,7 % животных прожили 10 месяцев и 8 % - более 1 года. ($p > 0,05$)

Как видно из рисунка 2, кривые продолжительности жизни у пациентов всех групп подчинена общим закономерностям.

Средняя продолжительность жизни в группе консервативного лечения равнялась 4,6 месяца, в группе традиционного лечения – 5,8 месяца.

Кривая продолжительности жизни.



В группе консервативного лечения смерть у 9 пациентов наступила вследствие генерализации основного заболевания. Четыре пациента были эвтаназированы после окончания курса лечения, без патологоанатомического вскрытия, и 3 собаки погибли от сопутствующих заболеваний. В группе контроля у 7 пациентов при вскрытии были диагностированы метастазы остеосаркомы, 3 пациента эвтаназированы без проведения вскрытия и 2 пациента погибли вследствие развития вторичных заболеваний.

Следует отметить, что в группе животных, получавших консервативное лечение, время безметастатического периода и общая продолжительность жизни у одного пациента значительно превышали 24 месяца. Собака прожила более 2 лет без клинических и морфологических признаков рецидива или метастазов. Рецидивирование первичного опухолевого очага наступило через 2,5 года. В дальнейшем летальный исход у данного пациента был следствием прогрессирования основного заболевания. По данным аутопсии и гистологического исследования выявлены метастазы остеосаркомы в отдаленных органах.

Результаты настоящего исследования показывают, что использование как консервативного так и оперативного методов лечения остеосаркомы

практически не отличаются, что хорошо ассоциировано с данными других авторов. (Herberman R.B., 1984; G. Matchak et al., 1998; N. Jaffe et al., 1985, 1987) Не подлежит сомнению, что это обусловлено отбором в группу консервативного лечения животных, которые изначально имели высокую степень ответа первичной опухоли на проведенную индукционную терапию. Следовательно, консервативное лечение может являться альтернативой оперативной тактики только при условии высокой степени «залечивания» первичного опухолевого очага при индукционной терапии, не уменьшая при этом сроков жизни пациентов, что соответствует данным литературы.

Оценка степени терапевтического патоморфоза в зависимости от вида индукционного лечения.

Степень терапевтического патоморфоза устанавливали на основании анализа данных последовательных морфологических исследований у 7 пациентов в группе консервативного лечения в сравнении с 11 пациентами в группе традиционного лечения.

Таблица 3

Зависимость терапевтического патоморфоза от вида лечения.

№	Вид лечения	Степень патоморфоза / количество наблюдений			
		I	II	III	IV
1	Группа индукционного химиолучевого лечения	-	1/14,3%	4/57,1%	2/28,6%
2	Группа индукционной сочетанной химиотерапии	-	3/27,3%	6/54,5%	2/18,2%

Анализируя данные, представленные в таблице 3, можно отметить, что во всех группах ~50% пациентов достигали III степени терапевтического патоморфоза. При этом как в группе сочетанной индукционной химиотерапии, так и в группе химиолучевой индукционной терапии процент пациентов, достигших III степени патоморфоза, был сходен. Однако IV степень патоморфоза в группе химиолучевого лечения наблюдалась в 28,6% случаев, в то время как в группе сочетанной химиотерапии животные достигали IV степени патоморфоза не более чем в 18,2% случаев.

Рисунок 3
Зависимость степени терапевтического патоморфоза
от вида предоперационного лечения.



Как видно из сводной диаграммы (рис.3), применение в индукционном периоде химиолучевой терапии приводит к более высокому ответу первичной опухоли на проводимое лечение, чем применение сочетанной химиотерапии. Подобные результаты показаны в исследованиях S.J. Withrow at al. (1993), где внутриартериальное введение цисплатина в сочетании с лучевой терапией позволяло получить высокий химиолучевой патоморфоз опухоли. Процент животных, достигших высокой степени терапевтического патоморфоза (III – IV степень) в группе химиолучевого лечения, выше, чем в группе животных получавших сочетанную химиотерапию. Обоснованием такого результата может служить то обстоятельство, что в группу консервативного (химиолучевого) лечения изначально отбирались пациенты с высокой степенью чувствительности опухоли на индукционную терапию.

Известно, что выбор оперативной тактики лечения первичного опухолевого очага связана с необходимостью достижения локального контроля над опухолью. (Straff R.C., 1993; Трапезников Н.Н., Еремина Л.А, 1985; Brodey R.S. 1965, 1976) Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что комбинация химиотерапии с лучевой терапией позволяет так же достичь высокого уровня контроля над первичным опухолевым очагом. В соответствии с нашими данными продолжительность стабилизации роста первичной опухоли после окончания курса индукционной терапии положительно коррелировала с продолжительностью жизни пациентов. Стабилизация первичной опухоли отмечена в 83%, средняя продолжительность стаби-

лизации составила 3,4 месяца. Продолженный рост опухоли отмечен у 3 (23%) пациентов в среднем через 5 месяцев после завершения лучевой терапии. Полная регрессия первичной опухоли отмечена в одном случае (7%) и рецидив зарегистрирован через 31 месяц после окончания курса лучевой терапии.

Анализ данных литературы и собственных исследований показал, что качество жизни пациентов, получающих консервативное лечение значительно выше, чем у животных, подвергшихся оперативному вмешательству. Это связано с тем, что все пациенты, получавшие консервативное лечение изначально имеют сохранный динамический стереотип. Процент осложнений не превышает 25% и связан преимущественно с развитием лучевого дерматита. Перелом конечности, отмечен в одном случае - через 24 месяца после завершения курса индукционной терапии. При проведении сохранного оперативного лечения восстановление опороспособности происходит на 1-2 день, однако в 50% случаев (Митин В.Н., 1998) в раннем послеоперационном периоде отмечено инфицирование реплантата. В поздний послеоперационный период многие исследователи отмечают нагноение и переломы реплантата (Зацепин С.Т., 1984; Митин В.Н., Саутин Е.Н., 1987, 1991; Rodl R.W., Ozaki T., 2000; Morello E. 2003). Лечение подобных осложнений различно, и может включать в себя как длительные курсы антибиотикотерапии, так и хирургическое лечение вплоть до ампутации конечности (Митин В.Н., 1998; Бизер В.А., 1998), что приводит к страданию пациента.

2 серия исследований.

Сравнительные аспекты различных схем предоперационной терапии.

Как известно из литературы, лучевая терапия в монорежиме неэффективна в отношении остеосаркомы и показана только для предотвращения болевого симптома (Тихомиров Г.К., 1973; Еремина Л.А., 1973; Kraegel S.A., 1991; Banks W.C., 1975). Однако как следует из предыдущей главы нашего исследования и по мнению S.J. Withrow at al. комбинация в индукционном

периоде химиотерапии с лучевой терапией часто приводит к высокому терапевтическому ответу первичной опухоли на проводимое лечение. В ряде случаев данный вид индукционной терапии по своему действию превосходит эффективность полихимиотерапии. Однако в литературе отсутствуют сведения о том, какая схема индукционной химиолучевой терапии является наиболее оптимальной при лечении остеосаркомы.

Исходя из полученных данных, мы сочли целесообразным проанализировать различные схемы индукционной терапии и определить наиболее оптимальные режимы индукционного химиолучевого лечения.

Все животные, получавшие в индукционном периоде химиолучевую терапию, были разделены в зависимости от схемы лечения на 4 группы.

1 – схема высокодозной сенсibilизирующей химиолучевой индукционной терапии - 11 собак. Пациенты в предоперационном периоде получали лучевую терапию через 30 минут после введения цитостатического агента. Курс системной химиотерапии начинали с введения полной терапевтической дозы цисплатина (РД 70 мг/м^2) с последующим введением низких доз препарата (РД 10 мг/м^2) 3 раза в неделю всего 8 курсов.

2 - схема комбинированной химиолучевой индукционной терапии – 9 собак. Животные получали системно 2-3 курса доксорубина в расчетной дозе 30 мг/м^2 с интервалом 21 день. На фоне химиотерапии проводили лучевую терапию РОД 5 Гр фракциями 2 раза в неделю до достижения СОД – 50-60 Гр.

3 – схема сенсibilизирующей химиолучевой индукционной терапии – 21 собака. Химиолучевое лечение проводили по следующей схеме: цисплатин вводили системно (РД 10 мг/м^2), лучевую терапию начинали через 30 минут после введения цитостатика. Лучевую терапию проводили 3 раза в неделю РОД 3,2 ГР, до достижения СОД 28-52 ГР

4 – схема последовательной химиолучевой индукционной терапии – 16 собак. В предоперационном периоде пациенты получали сочетанную химиотерапию препаратами цисплатин РД - 60 мг/м^2 и доксорубин РД - 25 мг/м^2 всего 2 курса и далее лучевую терапию в монорежиме РОД – 4 Гр до СОД - 60 -70 Гр.

Определение эффективности различных схем индукционной химиолучевой терапии.

Эффективность различных схем химиолучевого лечения в индукционном периоде оценивали в зависимости от степени терапевтического патоморфоза, полученного после проведенного лечения. Терапевтическую эффективность определяли на основании данных последовательных морфологических исследований. Степень терапевтического патоморфоза определена нами у 33 собак, получивших лечение по различным протоколам предоперационной терапии. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

Оценке терапевтического патоморфоза в зависимости от схемы индукционной терапии.

№	Группа лечения	Степень патоморфоза / количество наблюдений			
		I	II	III	IV
1	Схема высокодозной сенсibilизирующей индукционной терапии	0	0	5 /83%	1/7%
2	Схема комбинированной индукционной терапии	2/25%	2/25%	4/50%	0
3	Схема сенсibilизирующей индукционной терапии	1/9%	3/27,3%	5/45,4%	2/18,3%
4	Схема последовательной индукционной терапии	1/12,5%	3/37,5%	2/25%	2/25%

Как видно из данных представленных в таблице, наиболее эффективным в отношении остеосаркомы оказалась схема высокодозной сенсibilизирующей индукционной терапии: 83% животных имели III степень терапевтического патоморфоза, и 7% – IV степень. При использовании сенсibilизирующей химиолучевой терапии в индукционном периоде III степень патоморфоза была отмечена в 45,4% случаев, IV степень - в 18,3% случаев, и 36,3% животных оказались малочувствительными к проводимому лечению. У пациентов, получавших лечение по схеме последовательной индукционной химиолучевой терапии, 50% имели I - II степень патоморфоза и 50% - III – IV.

Наименее эффективной оказалась схема комбинированного лечения. Только 50% животных достигли III степень терапевтического патоморфоза, при этом 50% - оказались мало чувствительными к проводимой терапии.

Рис. 4

Оценка терапевтического патоморфоза в зависимости от схемы индукционной терапии.



Анализируя данные сводной диаграммы (рис. 4), можно сделать вывод, что схемы, включающие в себя сенсибилизирующий режим облучения, являются наиболее эффективными при лечении спонтанной остеосаркомы. Учитывая радиомодулирующее действие цисплатина, есть основание полагать, что в дальнейшем он приводит к усилению радиологического воздействия на первичный опухолевый очаг. Добавление на первом этапе лечения к сенсибилизирующей терапии цисплатина в полной терапевтической дозе ведет к повышению ответа опухоли на проводимую терапию. Можно полагать, что это связано с суммарной дозой цисплатина, полученного животными в индукционном периоде, которая в 2 раза превышает дозу препарата в схемах сенсибилизирующей химиолучевой терапии. Известно, что цисплатин является препаратом первой линии в лечении остеосаркомы и увеличивает срок жизни пациентов в 3 раза по сравнению с группой животных, получавших только оперативное лечение. (Henness A.M. et. all., 1977; Kraegel S.A., 1999).

Схемы комбинированной и последовательной индукционной терапии оказались менее эффективными в отношении остеосаркомы. Низкая эффективность схемы, включающей в себя комбинацию доксорубицина с лучевой терапией может быть обусловлена тем, что он обладает меньшим радиомоду-

лирующим эффектом, чем цисплатин и кратность его введения реже, чем кратность введения цисплатина (1 раз и 21 день). Низкая эффективность последовательной схемы химиолучевой терапии может быть связана с выбором хронологической последовательности используемых методов лечения. Установлено, что полихимиотерапия сама по себе оказывает высокий терапевтический эффект (Maulding G.N., 1988), однако проведение лучевой терапии в монорежиме после химиотерапии снижает эффективность предыдущего лечения. Кроме того, химиотерапия приводит к снижению степени поверхностной васкуляризации опухоли, вследствие чего она становится менее чувствительной для лучевого воздействия.

3-я серия исследований

Определение факторов прогноза при химиолучевом лечении.

Разработка системы прогноза и поиска наиболее информативных для этого признаков была основана на решении задачи "Распознавания образов"

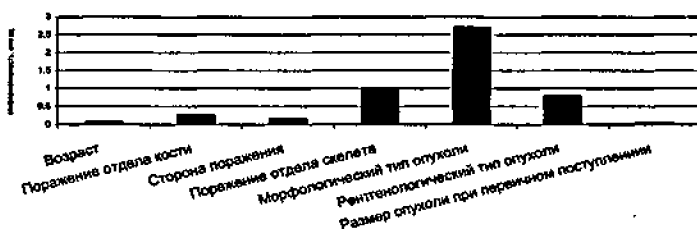
Учитывая основные признаки из совокупности определяемых при первичном поступлении, мы попытались выявить наиболее информативные для прогнозирования положительного результата лечения. Для этого на основании 33 наблюдений был проведен многофакторный анализ признаков, приводящих к высокой степени ответа в опухоли без дифференцирования схемы лечения. Факторы оценивали на основании степени терапевтического патоморфоза, полученного в результате проводимого лечения.

Учитывая оценку информативности каждого признака при классификации наблюдений на 2 класса, основанную на мере Шеннона, было отобрано 7 основных признаков и построено решающее правило, позволяющее прогнозировать результат лечения с достоверностью 91% (3 ошибки классификации). К основным признакам мы отнесли: возраст животного (> 5 лет, 5-10 лет, < 5 лет), пораженный отдел кости (проксимальный, дистальный, средняя треть, вся кость), сторона поражения (правая, левая), поражение отдела скелета (длинные трубчатые кости, кости таза, ребра), морфологический

тип опухоли, рентгенологический тип опухоли, размер опухоли при первичном поступлении (< 125 см, $125-700$ см, >700 см). Индивидуальная информативность признаков, отобранных нами, подтверждены исследованиями других авторов. (Ling G.V., Morgan J.P., 1974; Gleiser C.A. et al., 1981; Goidanich I.F., 1966; Misdorp W., Hart A.M., 1979; Feeney D.A. et al., 1982; Трапезников Н.Н., 1998; Bundza A., 1979; Brodey R.S., 1979) Относительные значения информативности каждого признака внутри совокупности семи первичных признаков приведены в диаграмме (рис. 5).

Рис. 5

Информативность первичных признаков



Для уменьшения количества признаков, необходимых для прогноза в задаче классификации, были использованы только три наиболее информативных признака: локализации первичной опухоли, гистологический и рентгенологический тип опухоли. Построение решающего правила на основании этих трех признаков показало возможность построения прогноза с достоверностью 87,8% (4 - ошибок классификации). Такое незначительное ухудшение достоверности прогноза указывает на то, что внутри совокупности различных первичных признаков, признанных информативными для определения чувствительности опухоли к химиолучевому лечению, наиболее достоверным является сочетание рентгенологического, морфологического варианта опухоли и ее локализация в скелете.

На основании полученного решающего правила был создан алгоритм, позволяющий по сочетанию трех признаков спрогнозировать результат лечения. Коэффициенты решающего правила отражены в таблице 5.

Таблица 5

Признак	Градация признака	Вес	-	+
Локализация первичной опухоли	1-перидие конечности	-0,5216		
	2-длинные конечности	-1,036		
	3-плоские кости	0,9612		
	4-ребра	0,8364		
Гистологический тип опухоли	1- мелкоклеточная	-0,6094		
	2-остеобластическая	-0,3149		
	3- остеопластическая	-0,6236		
	4-остеоцитическая	0,7847		
	5-смешанная	-0,1857		
	6- телеангиоэпителиома	0,4283		
	7- хондриобластическая	0,2429		
	8- нет данных	0,2951		
Рентгенологический тип опухоли	1- смешанный	0,1894		
	2- остеолитический	0,1248		
	3- остеопластический	-0,3112		

Порог -0,548

В основу алгоритма прогноза заложен следующий принцип: для пациента с установленной локализацией, верифицированным гистологическим типом и рентгенологическим типом опухоли рассчитывают значение, представляющее собой сумму численного веса конкретной градации признака. Полученное значение сравнивают с порогом -0,548. Превышение порога полученной суммы является прогностическим тестом положительного результата лечения, в противном случае исход считают неблагоприятным.

Как видно из данных, представленных на диаграмме, высокий ответ опухоли на проводимую терапию с большей вероятности можно ожидать при локализации процесса в плоских костях и ребрах, изначально ниже он в длинных трубчатых костях. Данные литературы свидетельствуют об агрессивном течении и развитии заболевания при опухоли ребер. (Feeney D.A. et al., 1982). Хороший ответ опухолей данной локализации на химиолучевое воздействие может быть обусловлен степенью ее васкуляризации, которая здесь выше, чем в длинных трубчатых костях, а эффективность химиолучевой терапии напрямую связана с сосудистым руслом опухолевого очага. При локализации первичной опухоли в костях тазовых конечностей, по нашим наблюдениям, прогноз более неблагоприятный, чем при локализации в грудных конечностях.

На основании построенного нами алгоритма, остеолитический морфологический тип опухоли является благоприятным в плане прогноза при химио-

лучевом лечении. Так же прогностически-благоприятными зарекомендовали себя телеангиоэктотический и хондробластический гистологический тип опухоли. Такие морфологические типы остеосаркомы, как мелкоклеточный, остеопластический и остеобластический оказались малочувствительными к проводимой терапии, при этом наиболее агрессивными явились мелкоклеточный и остеопластический варианты опухоли. Общеизвестно, что телеангиоэктотический вариант считается наиболее злокачественным морфологическим типом остеосаркомы. (Gleiser C.A. et al, 1981; Misdorp W., 1979). В нашем исследовании лечение телеангиоэктотического типа опухоли носило единичный характер. В этой связи мы не вправе опровергать литературные данные. Этот вопрос требует дальнейших углубленных научных изысканий.

Учитывая рентгенологический тип опухоли, можно предполагать, что наименьшей эффект от химиолучевого лечения можно ожидать при остеопластическом рентгенологическом варианте первичного опухолевого очага. При смешанном и остеолитическом рентгенологическом варианте опухоли с большей степенью вероятности можно рассчитывать на высокую степень терапевтического патоморфоза. Данное наблюдение так же не согласуется с мнением авторов, которые остеолитический рентгенологический тип опухоли рассматривают как прогностически неблагоприятный при химиотерапевтическом лечении. (Bundza A., Greig A.F., 1979; Brodey R.S., 1979). Нельзя исключить, что полученные нами результаты вносят дополнение в оценку механизма химиотерапевтического эффекта и лучевого воздействия на опухолевый очаг.

Вместе с тем результаты настоящего исследования свидетельствуют о необходимости полифакторного анализа при разработке прогностических тестов о развитии опухолевого процесса и оптимальных схем лечебной коррекции.

Выводы

1. Консервативное лечение спонтанной остеосаркомы может являться альтернативой оперативному лечению только в случае достижения III – IV степени терапевтического патоморфоза после проведения индукционной хи-

миолучевой терапии.

2. Общая продолжительность жизни пациентов со спонтанной остеосаркомой в группе консервативного лечения (12,5% животных пережили 12 месяцев и 6% - более 1 года) аналогична продолжительности жизни пациентов, получавших оперативное лечение (16,7% пациентов пережили 12 месяцев и 8% - более 1 года), что свидетельствует о взаимозаменяемости предложенных методов в зависимости от индивидуальной чувствительности опухоли на индукционную терапию.

3. Продолжительность стабилизации первичного опухолевого очага при консервативном лечении спонтанной остеосаркомы соответствует общей продолжительности жизни пациентов данной группы, продолженный рост опухоли зарегистрирован у 23% пациентов в период 5 месяцев после окончания индукционной терапии.

4. Использование при лечении остеосаркомы в индукционном периоде комбинированного химиолучевого лечения приводит к повышению эффективности противоопухолевой терапии (III, IV степень терапевтического патоморфоза отмечена в 80% случаев) в сравнении с применением только полихимиотерапии (III-IV степень терапевтического патоморфоза отмечена в 70% случаев).

5. Сравнительный анализ различных режимов индукционного химиолучевого лечения спонтанной остеосаркомы показал, что наиболее эффективной при консервативном лечении спонтанной остеосаркомы является радиосенсибилизирующая химиолучевая терапия, при этом III степень терапевтического патоморфоза отмечена в 45,4% и IV – 18,3% случаев.

6. Включение в схему радиосенсибилизирующей химиолучевой терапии спонтанной остеосаркомы полной терапевтической дозы цисплатина усиливает эффективность индукционной терапии, при этом III степень патоморфоза наблюдается в 83% случаев и IV – в 7%.

7. Основными прогностическими факторами в выборе рационального метода лечения при спонтанной остеосаркоме является комплексная оценка

рентгенологического типа опухоли, локализации первичного опухолевого очага и морфологического типа опухоли, что является базой для построения исхода заболевания с достоверностью 87,8% (4 - ошибок классификации).

8. Качество жизни пациентов со спонтанной остеосаркомой после проведения консервативного лечения выше, чем пациентов, получавших оперативное лечение: осложнения легкой степени в группе консервативного лечения отмечены у ~ 25% животных, в группе оперативного лечения ~ 50% имели осложнения тяжелой степени, требующие длительной коррекции.

9. Определение эффективности терапевтического лечения спонтанной остеосаркомы основано на комплексном мультифакторном исследовании животных, включающем в себя клинико-рентгенологические и морфологические методы диагностики.

Сведения о практическом использовании научных результатов

Результаты исследований отражены в научных публикациях в российских журналах и тезисах. Материалы работы представлены на научных конференциях (Вторая всероссийская конференция по вопросам онкологии и анестезиологии мелких домашних животных, Москва, 2006 год), и лекционном материале (Школа постдипломного образования Москва, 2004, Ветеринарная конференция, Тольятти, 2006).

Рекомендации по использованию научных выводов.

Полученные нами данные могут быть использованы для выбора тактики лечения пациентов со спонтанной остеосаркомой, получивших высокую степень противоопухолевого ответа на терапию, проводимую в индукционном периоде. Существует возможность увеличить количество пациентов, которые могут рассчитывать только на консервативное лечение без сложной хирургической операции.

На основании разработанной нами математической информационной системы возможно определение тактики лечения и построение прогноза заболевания при первичном поступлении пациента.

Эффективность различных схем химиолучевого индукционного лечения, может быть использована при выборе индукционной терапии остеосаркомы в зависимости от локализации первичного опухолевого очага и статуса пациента.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Митин В.Н., Соловьев Ю.Н., Гаранин Д.В., Фролов В.И., Якунина М.Н. «Двадцатилетний опыт использования экстракорпорально облученных реплантатов кости при лечении спонтанной остеосаркомы длинных трубчатых костей у собак.» – «Вестник ветеринарной медицины», т. 1, 2001, с. 12-15.

2. Митин В.Н., Соловьев Ю.Н., Ягников С.А., Гаранин Д.В., Якунина М.Н. «Послеоперационные рецидивы остеогенной саркомы у собак при дистракции кости по методу Илизарова.» Архив патологии, М., «Медицина», 1998, том 60, №4, 44-47.

3. Митин В.Н., Ягников С.А., Гаранин Д.В., Якунина М.Н. «Сохраняющие операции на конечностях при опухолях костей у собак». 6-ая Международная Конференция по Проблемам Ветеринарной Медицины Мелких Домашних Животных, М., 1998, 54.

4. Mitin V.N., Solovjev Yu.N., Garanin D.V., Frolov V.I., Yakunina M.N. «The treatment of the dogs with osteosarcoma; 20-years experience of extracorporeal irradiation & reolantation of bones». 45. Jahrestagung, Giessen, 07-10.10. 1999, p. 50.

6. Митин В.Н., Швед В.С., Якунина М.Н., Козловская Н.Г., Ягников С.А. «Изменение степени злокачественности первичной остеосаркомы у ирландского сеттера в процессе консервативного химиолучевого лечения.» Российский ветеринарный журнал 2005., № 3, стр. 9 – 12

7. Якунина М.Н., Швед В.С., Пирогова Н.А. «Опыт консервативного лечения спонтанной остеосаркомы у собак.» Российский ветеринарный журнал., 2005, №4, стр. 12 - 15

8. Якунина М.Н. «Сравнительные аспекты различных схем химиолучевой индукционной терапии при консервативном лечении спонтанной остеосаркомы собак» Ветеринарная патология., 2006, № 4 (20), стр. 145-146.

Подписано в печать 21.11.06 г. Формат 60×84/16. Тираж 100 экз. Заказ № 630

Отпечатано в службе множительной техники ГУ РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина РАМН

115478, Москва, Каширское ш., 24

