

ОНКОЛОГІЯ

© В.Д. ЗАХАРЫЧЕВ, Е.В. ЗАХАРЫЧЕВА, 2013

*В.Д. Захарычев, Е.В. Захарычева***ПЕРВИЧНЫЕ АНГИОСАРКОМЫ СРЕДОСТЕНИЯ
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ****Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика**

Цель. Анализ результатов лечения находившихся в клинике Национального института рака (НИР), пациентов со злокачественными сосудистыми опухолями средостения.

Материалы и методы. Выполнен анализ результатов лечения 23 больных с первичной ангиосаркомой и 7 – с гемангиоперицитомой средостения. Первичные ангиосаркомы средостения являются редкими опухолями и для их распознавания необходимо проводить дифференциальную диагностику с опухолями с возможной локализацией в переднем средостении. Ангиосаркомы отличаются более агрессивным течением, соответственно – худшими результатами лечения и худшим прогнозом. Хирургическое лечение предпринято 15 пациентам, из которых радикальные операции выполнены у 13 (7 – с ангиосаркомой и 6 – гемангиоперицитомой), из них комбинированные у 4. Общая 3- и 5- летняя выживаемость после радикальных операций у больных с ангиосаркомой составила 57,1% и 28,6%, безрецидивная – 42,8% и 28,6% соответственно. Химиотерапия в качестве самостоятельного лечения проведена 11 больным, лучевая терапия – 4. После консервативного лечения 3- и 5- летняя выживаемость составила 26,6% и 7,1%. Использование таксанов при ангиосаркоме позволяет достичь лучших результатов лечения. Радиотерапия применяется при устойчивых к химиотерапии и рецидивирующих опухолях. Сделан вывод, что основным методом лечения при ангиосаркомах средостения является хирургический.

Вывод. Основным методом лечения при ангиосаркомах есть хирургический.

Ключевые слова: средостение, ангиосаркома, злокачественная гемангиоперицитома, лечение, хирургическое, химиотерапия, лучевая терапия, выживаемость.

ВВЕДЕНИЕ

Ангиосаркомы средостения являются редкими, быстро растущими опухолями [1]. В наблюдениях Мачаладзе З.О. и соавт. [2] злокачественные сосудистые опухоли средостения (ЗСОС) составили относительно большую (32,6%) группу среди мезенхимальных опухолей этой локализации. Weissferdt A. и соавт. [3] сообщили о 9 радикально оперированных пациентах с первичной ангиосаркомой переднего средостения. Это наблюдение наибольшего количества ангиосарком средостения в доступной нам литературе за последние годы.

Согласно классификации мезенхимальных опухолей ВОЗ (2002г.), среди сосудистых опухолей различают доброкачественные, локально агрессивные и злокачественные. К локально агрессивным относится гемангиоэндотелиома (типа Капоши), к злокачественным – эпителиоидная гемангиоэндотелиома и ангиосаркома [4]. В классификации сарком мягких тканей, приведенной Негдрих К. и Weinberger Н. в 2011г. [5], сосудистые опухоли представлены эндотелиальными саркомами кровеносных и лимфатических сосудов (ангиосаркома, лимфангиосаркома, саркома Капоши) и периваскулярными саркомами (гемангиоперицитомы).

Диагностика этих новообразований трудна, поскольку отсутствуют патогномичные клинические и рентгенологические симптомы. Клиническая и рентгенологическая семиотика сосудистых опухолей не отличается от семиотики опухолей иного генеза, локализирующихся преимущественно в переднем отделе средостения. На ранних этапах роста опухоли, как правило, у пациентов отсутствуют жалобы. Хорошая васкуляризация ангиосарком обуславливает их быстрый рост и метастазирование. Основными диагностическими методами для определения локализации, распространенности и операбельности опухоли в средостении остаются КТ, МРТ и ангиография. Наиболее характерными признаками ангиосаркомы является гипervasкулярность опухоли на КТ-ангиографии [6]. После оценки клинической и рентгенологической семиотики новообразования стандартным подходом в диагностике является морфологическая верификация материала опухоли, как правило, получаемого при тонкоигольной пункционной биопсии. При отрицательных результатах цитологического исследования показано выполнение торакоскопии или диагностической парастеральной медиастинотомии, позволяющих получить биоптат опухоли для гистологического и иммуногистохимического исследований.

Оперативное вмешательство является единственно радикальным лечением пациентов с местнораспространенными ЗСОС. Удаление опухоли в пределах здоровых тканей является стандартом хирургического лечения. Лучевая терапия (ЛТ) не дает удовлетворительных результатов, однако, в случаях неоперабельной или рецидивирующей опухоли используют облучение с целью уменьшения ее размеров и метастазирования [7]. Было показано, что ЛТ увеличивает время до рецидива заболевания, но не общую выживаемость (ОВ).

Ангиосаркомы характеризуются плохим прогнозом. Даже после радикального хирургического удаления нередко развиваются метастазы и локальные рецидивы опухоли и, тем не менее, оперативное лечение ангиосарком считают оправданным и при возникновении рецидива [2,7]. По данным Мачаладзе З.О. и соавт.[2], некоторые пациенты с рецидивами злокачественных мезенхимальных опухолей средостения, включая ангиосаркомы, оперированы 3 – 4 раза. В ряде случаев после удаления рецидивной опухоли проводилась дополнительная химиолучевая терапия (ХЛТ).

В литературе существуют противоречивые данные о чувствительности злокачественных сосудистых опухолей к химиотерапии (ХТ) [8, 9]. Наряду с утверждениями о неэффективности ХЛТ при ангиосаркоме [2], проспективные

исследования показывают, что медиана ОВ пациентов с метастатической формой сарком мягких тканей улучшилась на 50% за последние два десятилетия. По мнению отдельных авторов [10], комбинированное лечение лучше начинать с ХТ; полученная, даже частичная, регрессия опухоли может облегчить оперативное вмешательство. Однако результаты клинических исследований противоречат друг другу. Убедительных данных об эффективности адьювантной ХТ недостаточно [9]. Поэтому адьювантная ХТ не является стандартом в лечении местнораспространенных сарком мягких тканей взрослого типа. При ангиосаркоме химиопрепаратами выбора в последние годы называют таксаны, демонстрирующие отчетливую противоопухолевую активность при данном гистологическом типе опухоли [11].

Целью настоящей работы является анализ результатов лечения, находившихся в клинике Национального института рака (НИР), пациентов с ЗСОС.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ

Мы располагаем данными наблюдения за 30 пациентами, получившими лечение в НИР с 1991 по 2010 гг по поводу ЗСОС. Возраст пациентов на момент начала лечения в клинике составлял от 4 до 72 лет, преимущественная возрастная группа (50%) – больные до 35 лет. Мужчин было 16, женщин 14.

При поступлении пациентов в клинику имевшиеся у них клинические симптомы заболевания можно объединить в симптомокомплекс компрессионного медиастинального синдрома различной степени выраженности. У 4 из них были проявления синдрома сдавления верхней полой вены (кава-синдрома). Локализацию и распространенность опухолевого процесса определяли рентгенологическим обследованием, включая КТ органов грудной и брюшной полостей (КТ ОГП, ОБП). КТ ОГП и ОБП выполняли с контрастированием сосудов. По показаниям назначали МРТ и остеосцинтиграфию. У 29 пациентов опухоль локализовалась в переднем средостении в верхнесредних его отделах. Такие сосудистые опухоли необходимо дифференцировать с опухолями вилочковой железы, герминогенными опухолями, более часто встречающимися, с преимущественной локализацией в этих же отделах средостения.

На трудность первичной диагностики указывает факт, что из числа поступивших в клинику в диагнозе направления ни в одном случае не была правильно установлена морфологическая форма опухоли. У 14 (46,6%) пациентов при обследовании в отделении диагностирована IV стадия опухолевого процесса. Во всех случаях диагноз был верифицирован до начала лечения цитологическим или гистологическим исследованием пунктата опухоли, материала эксцизионной биопсии опухоли средостения или надключичных лимфоузлов. Злокачественная гемангиоперцитомата диагностирована у 7, ангиосаркома у 23 пациентов, у 6 из них определена низкая степень дифференцировки и у 3 – недифференцированная ангиосаркома. Степень злокачественности устанавливали во всех случаях, в которых это возможно.

Выбор метода лечения определялся главным образом распространенностью опухоли. Стандартным лечением пациентов с местнораспространенными (локализованными) ЗСОС является оперативное вмешательство.

Из 15 больных с локализованными опухолями, которым было предпринято хирургическое лечение, при морфологическом исследовании у 9 диагностирована ангиосаркома и у 6 – гемангиоперицитома. Радикальные операции выполнены 13 пациентам, из них у четырех – комбинированные операции. У 2 пациентов с ангиосаркомой операция закончилась пробной торакотомией. 2 пациента оперированы повторно по поводу рецидива опухоли.

Назначение и выбор адьювантной ХТ или предоперационной ЛТ обуславливался гистологической формой опухоли и ее распространением в средостении. Консервативное лечение: ХТ, ЛТ или их сочетание, – проведено 15 пациентам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 7 пациентов с ангиосаркомой после радикальных операций без пролонгации заболевания наблюдаются 2 (более 3 и 5 лет). Прогрессирование опухоли выявлено у 5 в сроки от 5 мес. до 8 лет. Локорегионарный рецидив и отдаленные метастазы явились причиной смерти 3 пациентов после комбинированных операций через 5, 12 и 17 мес. 2 из них до или после операции получали лучевую терапию в режиме мелкого фракционирования, которая не повлияла на выживаемость; одной пациентке проводили внутриартериальную ХТ до и после операции. Еще у 2 пациентов локальные рецидивы опухоли выявлены через 3,5 года и 8 лет. Первому из них на рецидив проведена ЛТ, больной умер через 10 месяцев от прогрессирования опухолевого роста; второй был оперирован повторно по поводу рецидива, прожил еще 1 год. После пробной торакотомии 1 больная с ангиосаркомой, прорастающей в корень легкого и полость перикарда, после проведенной интенсивной ЛТ в суммарной дозе 42 Гр, прожила 19 мес. Еще 1 пациент, который после пробной торакотомии получил курс ХТ, умер через 2 мес. от метастазирования опухоли. В сообщении Weissferdt A. и соавт. [3] из 9 радикально оперированных пациентов с первичной ангиосаркомой средостения прослежены 6; 4 – живы в интервалах от 6 до 36 мес. без пролонгации опухоли после установления диагноза, 1 умер через 10 мес. и 1 был жив с рецидивом опухоли на 48-м месяце.

Всем 6 оперированным больным с гемангиоперицитомой выполнены радикальные хирургические вмешательства. Без пролонгации опухолевого роста прослежены 3 (50%) пациентов в интервалах от 5 до 11 лет. На момент операции все они были в возрасте старше 66 лет. Среди больных с прогрессированием опухолевого роста локальный рецидив опухоли выявлен у 1 пациента через 3,5 года после комбинированной операции, предпринятое хирургическое вмешательство по поводу рецидива закончилось пробной торакотомией. 2 больных умерли вследствие множественных метастазов, прожив 63 и 94 мес. Пациент (15 лет), которому после трех циклов регионарной ХТ с внутриартериальной эмболизацией выполнено радикальное комбинированное удаление опухоли с последующими тремя циклами ХТ, умер от прогрессирования процесса через 15 мес после окончания лечения.

Таким образом, после радикального хирургического лечения 1-й год без рецидива из 7 больных с ангиосаркомой прожили 5 (71,4%), из 6 больных с гемангиоперицитомой – 5 (83,3%). Безрецидивная 3- и 5-летняя выживаемость (БРВ) после радикальных операций у больных с ангиосаркомой составила 42,8 и 28,6%, у больных с гемангиоперицитомой – 66,7 и 50,0% соответственно.

Для лечения распространенных опухолевых процессов применяли ЛТ или ХТ (системную и регионарную внутриартериальную). Всего консервативное лечение проведено 14 больным с ангиосаркомой и 1 – с гемангиоперицитомой. У 13 пациентов до начала лечения диагностирована IV стадия заболевания. ЛТ в качестве самостоятельного лечения получили 4 пациента, продолжительность жизни которых варьировала от 7,5 до 126,0 мес. ХТ проведена 11 больным, из них регионарная внутриартериальная – 5. Наибольшая безрецидивная продолжительность жизни (48мес.) отмечена у пациента после ХТ таксанами. После консервативного лечения у 9 (60%) больных с ангиосаркомой выявлен продолженный рост опухоли. Больной с гемангиоперицитомой получил 4 курса системной ХТ, умер от прогрессирования процесса через 5 мес от начала лечения.

1-, 3- и 5-летняя ОВ больных после хирургического лечения составила соответственно 85,7; 57,1 и 28,6% при ангиосаркоме и 100,0; 83,3 и 66,6% при гемангиоперицитоме. При консервативном лечении 1 год пережили 53,3%, 3 года – 26,6% пациентов, 5 лет – 1(7, 1%) больной с ангиосаркомой.

ВЫВОДЫ

- Ангиосаркомы представлены гетерогенной группой, различающейся по степени дифференцировки. Ангиосаркомы отличаются от гемангиоперицитом более агрессивным течением, соответственно – худшими результатами лечения, худшим прогнозом.

- КТ, МРТ – высокоинформативные методы диагностики, дающие полную ценную информацию о регионарной и общей распространенности опухолевого процесса, а инвазивные методы исследования необходимы для уточнения гистогенеза, характера поражения и определения тактики лечения.

- Основным методом лечения ангиосарком средостения является хирургический.

- Стандартные схемы ХТ в лечении больных ангиосаркомами мало эффективны; внутриартериальная регионарная ХТ отличается большей результативностью, однако продолжительность жизни пациентов не увеличивается. Предпочтительной опцией являются таксаны, которые обладают более высокой противоопухолевой активностью при данном гистологическом типе.

- ЛТ может использоваться в лечении больных с ангиосаркомой с паллиативной целью при неоперабельных состояниях, при рецидивах и нечувствительных к химиотерапии опухолях.

Литература

1. Бирюков Ю.В., Чарнецкий Р.И., Годжелло Э.А. Сосудистые новообразования средостения. Хирургия. 1993, 9: 70–76.

2. Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. и др. Хирургическое лечение мезенхимальных опухолей средостения. Хирургия. Ж им. Н.И. Пирогова. 2008, 4: 43-47.

3. Weissferdt A., Kalthor N., Suster S., Moran C.A. Primary angiosarcomas of the anterior mediastinum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 9 cases. *Hum Pathol.* 2010, 41 (12): 1711 –1717.
4. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Ed. CDM Fletcher, K Unni, F Mertens. WHO Classification of Tumors. Lyon: IARC PRESS, 2002.
5. Herdrich K., Weinberger H. Selected Schedules in the Therapy of Malignant Tumors (Soft tissue sarcomas) 16th Edition. Baxter Oncology. 2011.
6. Coldwell D.M., Baron R.L., Charnsangavej C. Angiosarcoma. Diagnosis and clinical course. *Acta Radiol.* 1989, 30 (6): 627–631.
7. Давыдов М.И., Мачаладзе З.О., Полоцкий Б.Е. и др. Мезенхимальные опухоли средостения (обзор литературы). *Сибирск. онкол. ж.* 2008, 1 (25): 64–74.
8. Keiser L.R., Urmacher C. Primary sarcoma of the superior pulmonary vein. *Eur. J. Cancer.* 2010, 46: 261 – 269.
9. Krikelis D., Judson I. Role of chemotherapy in the management of soft tissue sarcomas. *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2010, 10: 249–60.
10. Patrikidou A, Krybill WG, Kasper B. Treating soft tissue sarcomas with adjuvant chemotherapy. *Curr. Treat. Options. Oncol.* 2011, 12: 21–31.
11. Reynoso D. Neoadjuvant treatment of soft tissue sarcomas in a multimodality approach. *J. Surg. Oncol.* 2010, 101: 327–333.
12. Penel N., Bui B.N., Bay J.O. et al. Phasa II trail of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX study. *J. Clin. Oncol.* 2008, 26: 5269–5274.

В.Д. Захаричев, Е.В. Захаричева

Первинні ангіосаркоми середостіння.

Діагностика та лікування

**Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика**

Мета. Аналіз результатів лікування пацієнтів зі злоякісними судинними пухлинами середостіння, що знаходилися в клініці Національного інституту раку (НІР).

Матеріали та методи. Виконано аналіз результатів лікування 23 хворих на первинну ангіосаркому та 7 – на гемангіоперіцитому середостіння. Первинні ангіосаркоми середостіння є рідкісними пухлинами, для їх розпізнання необхідно проводити диференційну діагностику з пухлинами, які можуть бути локалізовані у передньому середостінні. Ангіосаркоми відрізняються більш агресивним перебігом, відповідно – гіршими результатами лікування та гіршим прогнозом. Хірургічне лікування виконано 15 хворим, з яких радикальні операції виконано 13 (7 – з ангіосаркомою, 6 – гемангіоперіцитомою), з них комбіновані – 4. Загальна 3-х та 5-ти річна виживаемість після радикальних операцій у хворих з ангіосаркомою склала 57,1% та 28,6%, безрецидивна – 42,8% та 28,6% відповідно. Хіміотерапія, як самостійне лікування, проведена 11 хворим з ангіосаркомою, променева терапія – 4. Після консервативного лікування загальна виживаемість склала 26,6% та 7,1%. Використання таксанів при ангіосаркомі дозволяє досягнути кращих результатів лікування. Променева терапія використовується при стійких до хіміоте-

рапії та рецидивуючих пухлинах. Зроблено висновок, що основним методом лікування при ангіосаркомах середостіння є хірургічний.

Висновок. Основним методом лікування при ангіосаркомах є хірургічний.

Ключові слова: середостіння, ангіосаркома, лікування, хірургічне, хіміо-терапія, променева терапія, виживаємість.

V.D. Zakharychev, E.V. Zakharycheva
Primary angiosarcomas of the mediastinum: diagnosis and treatment

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Aim. To analyze outcomes of treatment of patients with malignant vascular tumors of the mediastinum who received treatment in the clinic of the National Cancer Institute (NCI).

Material and methods. Primary angiosarcomas of the mediastinum are rare tumors requiring differential diagnosis with other anterior mediastinal neoplasms. Angiosarcomas have more aggressive course and worse outcomes and worse prognosis. The analysis of treatment results of 23 patients with primary angiosarcomas and 7 patients with hemangiopericytomas of the mediastinum was carried out. 7 patients with angiosarcomas and 6 patients with hemangiopericytomas were treated by complete surgical resection. Overall 3- and 5- year survival rates after surgical treatment of patients with angiosarcomas were 57.1% and 28.6%, relapse-free – 42.8% and 28.6%, respectively. Chemotherapy as the only treatment was carried out in 11 patients, radiation therapy – in 4 ones. Overall 3- and 5- years survival rates after chemotherapy or radiation therapy were 26.6% and 7.1%. The use of taxanes for angiosarcomas allows achieving better outcomes. Radiation therapy is applied in resistant to chemotherapy or recurrent cases of the disease. Surgery is concluded to be the main treatment technique in mediastinal angiosarcomas.

Conclusion: the surgical intervention is the main method of treatment of angiosarcomas.

Key words: mediastinum, primary angiosarcomas, surgical treatment, chemotherapy, radiotherapy, survival.

© А.Н. КОВАЛЕНКО, И.Н. МУРАВЬЕВА, 2013

А.Н. Коваленко, И.Н. Муравьева

**РАДИОГЕННОЕ СНИЖЕНИЕ СИНТЕЗА
ХОЛЕСТЕРИНА, КАК БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЯВЛЕНИЕ
И МАРКЕР РАЗВИТИЯ ОНКОПАТОЛОГИИ
ГУ «Национальный научный центр радиационной
медицины НАМН Украины»**

Введение. В последние годы произошло увеличение заболеваемости от онкологической патологии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

36. наук. праць співробіт. НМАПО
імені П.Л.Шупика 22 (1)/2013