

УДК 616.71 - 006.04 - 085.277.3 - 089.843

© Коллектив авторов, 2009.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВОБРАЗОВАНИЙ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

А. Г. Дедков, В. С. Чёрный, И. Б. Волков, С. И. Бойчук*Национальный институт рака, г. Киев.*

MODERN APPROACHING OF CANCER TREATMENT OF LIMB'S BONES

A. G. Dedkov, V. S. Chornyy, I. B. Volkov, S. I. Boichuk

SUMMARY

The effectiveness of combined treatment with preserving and reconstructive surgery on bones and joints are presented in this article in 45 patients with osteogenic sarcoma. There was approved that taking of high-dose methotrexate increases the survival of patients with osteogenic sarcoma without metastasis. In case of local or metastatic recurrence of the disease the another scheme of therapy is recommended which increase survival to 64,4±8,22% (carboplatinum 150mg/m² 3 days and etoposidum 100 150mg/m² 3 days; three cycles before the surgical treatment and three cycles after surgery). The preserving reconstructive treatment with endoprosthesis in bone cancer don't lead for local recurrent cancer increasing in bone cancer.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ КІСТОК КІНЦІВОК

А. Г. Дедков, В. С. Чорний, І. Б. Волков, С. І. Бойчук

РЕЗЮМЕ

У 45 хворих з остеогенною саркомою вивчена ефективність комбінованого лікування з органозберігаючими і реконструктивними хірургічними втручаннями на кістках і суглобах. Доведено, що схема хіміотерапії з використанням високодозного метотрексату суттєво збільшує безрецидивну виживаність хворих з остеогенною саркомою. У випадку локального або метастатичного рецидиву захворювання хворим рекомендується 2-га лінія хіміотерапії, яка дозволяє збільшити загальну виживаність до 64,4±8,22% (карбоплатин 150 мг/м² 3 дні і етопозид в дозі 100 мг/м² 3 дні; 3 цикли до хірургічного лікування локального рецидиву чи метастазектомії і 3 цикли після хірургічного лікування). Органозберігаючі реконструктивні операції у вигляді ендопротезування суглобів при пухлинах кісток кінцівок не приводять до збільшення локальних рецидивів навіть в порівнянні з калічащими операціями.

Ключевые слова: остеогенная саркома, химиотерапия, метотрексат, реконструктивные вмешательства, рецидивирование, выживаемость.

Успехи в лечении злокачественных новообразований костей начиная с 70-х годов прошлого столетия, в основном связаны с применением комбинированного лечения. Было убедительно продемонстрировано, что по сравнению с группами больных, которым было применено только хирургическое лечение, при комбинированном лечении выживаемость увеличилась с 7-20 % до 45-65 %, что подтвердило ключевую роль системного воздействия в лечении этой патологии [11, 4].

Существенную роль в развитии органосохраняющей хирургии при саркомах костей конечностей сыграло включение в протоколы лечения неoadъювантной химиотерапии. Это позволило существенно увеличить количество радикально прооперированных больных с сохранением конечности с 45?50 до 80?98 % [9]. Для восстановления функции оперированной конечности потребовалось применение реконструктивных методик. Ампутации конечностей уступили место резекции пораженной кости и заменой дефекта эндопротезом или ауто-аллотрансплантатом с максимальным сохранением функции сустава [7]. При лечении метастатических форм заболевания используется комбинация полихимиотерапии и метастазектомии. Оперативное лечение в виде атипичной резекции легких или лобэктомии, выполня-

ется в случае позитивного ответа на химиотерапию первой (1V В стадия) или второй линии (метастатический рецидив в легких). По данным некоторых авторов, пятилетняя выживаемость даже при метастатическом проявлении опухолевого процесса может достигать 40 % после химиотерапии и хирургического лечения [9].

Одной из опухолей, на примере которой можно было продемонстрировать преимущества неoadъювантной стратегии в лечении больных злокачественными новообразованиями костей, стала остеосаркома [5]. В течение последних 30 лет лечение больных с остеогенной саркомой претерпело существенные изменения. Химиотерапия эволюционировала от одно-, двух- или трехкомпонентных схем средней интенсивности к агрессивной полихимиотерапии, которая включает все активные препараты в максимальных дозах, иногда и с применением трансплантации стволовой клетки [5].

Наиболее активные цитостатики при остеосаркоме ? это метотрексат в высоких дозах, антрациклины (доксорубин), производные платины и ифосфамид. Эффективность метотрексата в режиме монохимиотерапии может достигать 40?50%. Токсичность метотрексата при соблюдении методики введения относительно невысокая даже в режиме еже-

недельного применения, хотя возможно развитие миелосупрессии, стоматита, гастроэнтероколита, нефротоксичности. В некоторых клиниках дозу метотрексата адаптируют с учетом возраста: детям от 5 до 9 лет - 18 г/м², от 10 до 15 лет ? 15 г/м², старше 15 лет ? 12 г/м², старше 40 лет ? 8 г/м² [10, 2]. Эффективность доксорубицина в дозе 90 мг/м² в режиме монокимиотерапии составляет около 30%. Чаще доксорубин входит в разные комбинации. При метастатической остеосаркоме эффект после использования цисплатина в режиме монокимиотерапии (120-150 мг/м²) наблюдается только в 20% больных. При локализованной форме цисплатин, как единственный агент, используется только внутриаартериально [10].

Большинству исследователей не удалось доказать, что изменение режима химиотерапии позволяет улучшить прогноз течения заболевания у больных, опухоли которых не ответили на неoadьювантную химиотерапию. В современных протоколах в таких случаях предлагается добавлять новые препараты, например – ифосфамид и этапозид. Но большее распространение получила идея применения максимальных суммарных доз препарата на весь курс лечения, в частности доксорубицина и метотрексата [2]. Те же препараты были с успехом применены и в адьювантном режиме в зависимости от лечебного патоморфоза опухоли, что является неотъемлемой частью прогнозирования течения заболевания при остеосаркоме [8, 12].

Современный подход к лечению больных с остеосаркомой непосредственно зависит от изучения факторов прогноза [12]; оптимизации лечебно-диагностического алгоритма; соблюдения доз химиопрепаратов и стандарта лечения [6]. Дальнейшее улучшение результатов лечения больных, по мнению исследователей, зависит от выявленных прогностически неблагоприятных факторов при данном заболевании и применения таргетной терапии [3].

Целью исследования было изучение эффективности комбинированного лечения больных с остеогенной саркомой с сохранными и реконструктивными хирургическими вмешательствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали 45 больных (мужчин ? 25, женщин ? 20), начавших лечение по схеме в 1999 ? 2004 гг., в возрасте от 14 до 26 лет (средний возраст - 17,8±2,34 года) со стадией опухоли II-Б. Опухоль локализовалась в дистальном отделе бедренной кости у 25 больных, в проксимальном отделе большеберцовой – у 13, проксимальном отделе плечевой – у 7 больных.

Контрольную группу составили 42 больных с остеогенной саркомой длинных костей конечностей в той же стадии (II-Б), получавших комбинированное лечение с использованием метотрексата в дозе 125 мг/м², цисплатина и препаратов антрациклиновой

группы в вышеуказанных дозировках и тех же путях введения, и хирургическим лечением в виде калечащих операций (6 больных) либо лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 60?65 Гр вместо хирургического лечения. Эти пациенты лечились в нашем отделении с 1990 по 1998 год.

Схема лечения больных неметастатической остеогенной саркомой включала: неoadьювантную химиотерапию с использованием метотрексата, цисплатина, доксорубицина (адриабластина) в течение 12 недель; хирургическое вмешательство, и адьювантную терапию с использованием вышеуказанных препаратов в течение 36 недель от начала лечения .

Лечение начинали с 4-часового эндовенозного введения метотрексата в дозе 12 г/м², на фоне соответствующей инфузионной терапии с контролем уровня концентрации его в плазме сразу по окончании введения, а затем каждые 24 часа (при необходимости ? чаще). Через сутки вводили кальциумфолинат (лейковорин) в дозе 15 мг/м² каждые 6 часов до снижения уровня концентрации метотрексата в плазме до 0,2 микромоляр/л. Инфузионная терапия проводилась из расчета 2000мл/м² жидкости в сутки (с учетом выпиваемой) начиналась за 1 час до введения метотрексата и продолжалась в течении 36 часов, с поддержанием электролитного баланса и постоянным ощелачиванием мочи (уровень pH>7). Инфузионное обеспечение корректировалось индивидуально в зависимости от проявления токсичности и возникновения осложнений. Степень токсичности определялась по рекомендациям ВОЗ. Измерение концентрации метотрексата в плазме проводилось на анализаторе TDx (Германия).

На 7?8-ой дни неoadьювантная химиотерапия продолжалась эндо-артериальным введением цисплатина в курсовой дозе 120 мг/м² (2 введения по 60мг/м кв. в течение 2-3 часов) с пре- и пострегидратацией. 9 - 10-ый дни вводился доксорубин в курсовой дозе 75 мг/м² (2 введения по 4 часа ? эндовенозно).

Проводилось 3 блока химиотерапии с интервалом 3 недели с использованием 3-х вышеуказанных препаратов. После органосберегающей операции проводилась адьювантная химиотерапия в режиме монокимиотерапии с чередованием метотрексата в той же дозировке, цисплатином через 1 неделю в курсовой дозе 150 мг/м² (48-часовое непрерывное введение) и доксорубицином, вводимым через 21 день после цисплатина, в дозе 90 мг/м² (двукратное 4-часовое введение). Циклы повторялись через каждые 3 недели. Количество циклов определялось степенью лечебного патоморфоза, определяемого по методике Автандилова и градацией степеней по Nivovs [1]. 2 цикла ? при 1-ой степени (100% некрозов), 3-4 - при 2-ой (от 91% до 99,9% некрозов в опухоли). В случае плохого лечебного патоморфоза (90% и ниже - 3 - 4-ая степени) в схему лечения включался ифосфамид в дозе 15 г/м² (3 курса).

В случае рецидивирования заболевания (локального или метастатического) проводилась химиотерапия 2-й линии, которая включала в себя карбоплатин 150 мг/м² – 3 дня и этопозид в дозе 100 мг/м² – 3 дня. Проводилось 3 цикла химиотерапии до хирургического лечения локального рецидива (либо метастазэктомии) и 3 цикла после хирургического лечения.

Хирургический этап лечения заключался в удалении суставного конца пораженной кости и реконструктивного вмешательства в виде эндопротезирования сустава онкологическим имплантатом НПО «Инмед».

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с учетом определения нормальности распределения вариационных. Значимость различий между выборками устанавливалась при помощи параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (T-критерий Вилкоксона, U-критерий Манна-Уитни) методов для зависимых и независимых выборок. Многофакторный корреляционный анализ проводили при помощи прикладного пакета программ «Stat-Graph».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования у 33 больных (73,3%) отмечено снижение интенсивности болевого синдрома уже сразу после первого курса метотрексата, что было расценено как позитивный клинический ответ. У 41 больного (91,1%) отмечено объективное уменьшение размеров опухоли после первого блока химиотерапии. Токсичность метотрексата проявлялась в виде диспептического синдрома 1-2 степени практически у всех больных, относительной гиперферментемией и лейкопенией 1-2 степени. У 20% больных наблюдались стоматиты. Диспепсия 4 степени (многократная рвота в течении нескольких суток) наблюдалась в двух случаях (4,4%) при первом введении, причем у одного из этих больных последующие курсы протекали гладко. В целом токсические проявления после введения метотрексата были значительно меньше, чем после введения цисплатина.

Из 45 больных, начавших лечение по схеме, 3 пациентов были сняты с протокола ввиду развившихся осложнений химиотерапии (6,67%) до хирургического этапа лечения. Из них двое умерли на фоне антрациклиновой кардиопатии с последующим развитием токсического шока и сердечной недостаточности. А одна больная имела осложнение непосредственно на первое введение метотрексата в виде развития острой почечно-печеночной недостаточности, миелодепрессии 4-й степени и острого панкреатита. В последующем больной было отказано в лечении с использованием метотрексата. Незначительное нарушение выведения метотрексата на фоне отсутствия исходных признаков почечной недостаточности

отмечено еще в двух случаях, что побудило увеличить дозу лейковорина в 2-4 раза.

Программу лечения закончили 42 больных. В дальнейшем 4-е больных (9,52%) умерло от прогрессирования заболевания. У 2-х (4,76%) больных выявлен рецидив в послеоперационном рубце. Метастазы в легкие выявлены у 12 больных (28,57%) в сроки от 12 до 37 месяцев (в среднем 25,0±4,37 месяцев). Лечебный патоморфоз исследован у всех пролеченных больных исследуемой группы после хирургического вмешательства. В 40 случаях (95,2%) достигнута высокая степень лечебного патоморфоза (свыше 90% некрозов опухоли), из них в 36 (85,71%) – 3-я степень и в 4 (9,52%) случаях – 4-я степень.

Локальные рецидивы выявлены у 2 (4,76%) больных в сроки 18 и 16 месяцев с момента операции. В этих случаях локальный рецидив располагался в виде объемного образования до 3-х см в диаметре в послеоперационном рубце. Хирургическое лечение выполнено в виде широкого иссечения с сохранением имплантата. Обоим пациентам проведено химиотерапия 2-й линии. Эти два пациента после лечения локального рецидива наблюдались более 3-х лет без признаков прогрессирования заболевания. В контрольной группе локальные рецидивы были выявлены у 12 пациентов (23,81%), причем у одного из них – после ампутации конечности, а у остальных – после лучевой терапии.

Кроме локальных рецидивов отмечено развитие метастазов в легких у 18 пациентов (45,0%) легких в среднем через 16,4±2,46% от начала лечения. У 6 из них лечение по поводу метастазов не проводилось из-за общего тяжелого состояния на момент обнаружения метастазов. Остальным 12 больным в пред- и послеоперационном режимах проведена химиотерапия 2-й линии и метастазэктомия.

Двум пациентам выполнено реэндопротезирование по поводу развившейся нестабильности эндопротеза через 4,5 и 6 лет после его установки. Одному пациенту через 3,5 года выполнена ампутация конечности по причине инфекционного осложнения в области эндопротеза.

5-летняя безрецидивная выживаемость составила – 59,3±7,63% и общая выживаемость – 64,4±8,22% с медианой наблюдения 46 месяцев. В контрольной группе больных 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 35,7±7,88% и общая 5-летняя выживаемость – 40,5±8,14%.

Сравнение результатов лечения больных с остеогенной саркомой основной и контрольной групп подано в табл. 1, из которой следует, что у больных основной группы локальные рецидивы развивались существенно ($p < 0,01$) реже, показатели общей 5-летней выживаемости и безрецидивной 5-летней выживаемости были статистически значимо ($p < 0,05$) выше.

Таблица 1

Результаты лечения больных с остеогенной саркомой

Показатели	Группы больных		Статистическая значимость различий (p)
	Основная (n=45)	Контрольная (n=42)	
Локальные рецидивы, частота в %	4,76	23,81	<0,01
5-летняя общая выживаемость, %	64,4±8,22	40,5±8,14	<0,05
5-летняя безрецидивная выживаемость, %	59,3±7,68	35,7±7,88	<0,05

ВЫВОДЫ

1. Схема химиотерапии с использованием высокодозового метотрексата существенно увеличивает безрецидивную выживаемость больных с остеогенной саркомой.

2. В случае локального или метастатического рецидива заболевания больным необходимо проведение 2-й линии химиотерапии, которая позволяет увеличить общую выживаемость до 64,4±8,22%.

3. Сохранные реконструктивные операции в виде эндопротезирования суставов при опухолях костей конечностей не приводят к увеличению локальных рецидивов даже по сравнению с калечащими операциями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. – 383 с.
2. Использование метотрексата в высоких дозах в лечении больных остеогенной саркомой / А.Г. Дедков, Б.А. Толстопятов, В.С. Чёрный [и др.] // Онкология. – 2007. ? Т.9, №4. – С.262?264.
3. Кушлинский Н.Е. Новые подходы к противоопухолевой терапии различных морфологических вариантов первичных сарком костей / Н.Е. Кушлинский, Ю.Н. Соловьев // Архив патологии. — 1999. ? Т. 61, вып. 3. – С. 9?15.
4. Попередні результати оптимізації комбінованого лікування хворих на саркоми кісток / В.С. Чорний, В.Ф. Коноваленко, Т.С. Головки, А.Г. Дедков [та ін.] // XI з'їзд онкологів України : матеріали з'їзду. 29 травня – 02 червня 2006 р., Судак, АР Крим. — К., 2006. ? С. 229.
5. Современные взгляды на проблему лечения остеосаркомы конечностей / Н.Н. Трапезников, М.Д.

Алиев, Г.Н. Мачак [и др.] // Казан. мед. журн. — 2000. — Т. 81, № 4. — С. 317?318.

6. Стандарти діагностики і лікування онкологічних хворих / В. С. Процик, В.Л. Ганул, І.І. Смоланка, І.Б. Щепотін [та ін.]. ? К., 2007. ? 200 с.

7. Эндопротезирование при новообразованиях костей нижних конечностей / Б.А. Толстопятов, А.Г. Дедков, В.Ф. Коноваленко, В.С. Чёрный // XI з'їзд онкологів України: матеріали з'їзду, 29 травня – 02 червня 2006 р., Судак, АР Крим. — К., 2006. ? С.228?229.

8. Improvement in Histologic Response But Not Survival in Osteosarcoma Patients Treated With Intensified Chemotherapy: A Randomized Phase III Trial of the European Osteosarcoma Intergroup / J. I. Lewis, M.A. Nooij, J.C. Whelan // Journal of the National Cancer Institute. ? 2007. ? Vol. 99, №2. ? P.112?128.

9. Late side effects of osteosarcoma neoadjuvant chemotherapy: The experience at Rizzoli institute / A. Longhi, S. Ferrari, C. Ferrari [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 9508?9513.

10. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli / Osteosarcoma-2 protocol: an updated report / G. Bacci, S. Ferrari, F. Bertoni [et al.] // J. Clinical Oncol. ? 2000. ? Vol. 18, № 24. ? P. 4016?4027.

11. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: an analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute / S. Ferrari, F. Bertoni, M. Mercuri [et al.] // Annals of Oncol. ? 2001. ? Vol. 12, № 8. ? P. 1145-1150.

12. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution / G. Bacci, A. Longhi, M. Versari [et al.] // Cancer. ? 2006. ? Vol. 106, №5. ? P. 1154?1161.