

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАХРОННИМИ МЕТАСТАЗАМИ ОСТЕОСАРКОМИ: ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНОГО АЛГОРИТМУ



А.Г. Дедков, П.А. Ковальчук

Адреса:

Дедков Анастасій Григорович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: an.dedkov@gmail.com

Проведено рандомізоване дослідження для вибору оптимального лікувального алгоритму у хворих з метакхронними метастазами остеосаркоми (ОС) в легенях. 73 пацієнтів розподілено на 2 групи залежно від передопераційної хіміотерапії (ХТ) 2-ї лінії. Запропоновано оригінальний режим ХТ 2-ї лінії з використанням іфосфаміду, карбоплатину, етопозиду. Встановлено, що оптимальною тактикою лікування пацієнтів з метастазами ОС в легені є хірургічне втручання в обсязі видалення усіх метастатичних вузлів із подальшою ХТ альтернуючими блоками: карбоплатини/етопозид та іфосфамід/етопозид. Загальна 3-річна виживаність хворих у цій групі становила 41,9% з медіаною 24,6 міс проти 26,5% з медіаною 15,2 міс у групі хворих з перед- та післяопераційною ХТ за тією самою схемою. Аналіз рівня ускладнень показав зі статистичною достовірністю нижчі показники токсичності терапії 2-ї лінії в ад'ювантному режимі при збереженні її високої ефективності.

ВСТУП

За останні роки досягнуто значного прогресу в комплексному лікуванні хворих з первинною неметастатичною формою остеосаркоми (ОС). Агресивні схеми поліхіміотерапії дозволяють досягти 55–65% загальної 5-річної виживаності. Однак у 40% хворих розвиваються віддалені метастази у перші 2 роки після закінчення лікування, у 92% з них метастази виявляють у легенях.

Найактивнішими цитостатиками в лікуванні рецидивів ОС є іфосфамід, етопозид та карбоплатин [1–3]. Дослідження в рамках робочої групи Children's Cancer Group показало, що використання таких цитостатичних агентів виявилось ефективним у 51% хворих, а у 27% пацієнтів відмічено повний терапевтичний ефект. У групі повних та часткових відповідей 2-річна виживаність досягла 40% [2].

Аналогічні результати представлені Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. У роботі викладено результати лікування 43 пацієнтів з метастазами ОС в легенях: у 22 випадках отримано стійку ремісію з медіаною спостереження 15,2 міс. Але автор описує 3 випадки смерті під час проведення хіміотерапії (ХТ) через виражені цитотоксичні ускладнення [4].

Широкою популярністю в світі користується схема гемцитабіну з доцетакселом у лікуванні рецидиву ОС. Доказом цього є наявність вказаної комбінації цитостатиків в оновлених настановах ESMO та NCCN [5, 6]. Більшість повідом-

лень про результати із застосуванням схеми гемцитабін + доцетаксел базуються на незначній кількості включених пацієнтів, що, на думку деяких авторів, свідчить про недостовірність отриманих результатів досліджень [7]. Х. Хіао та співавтори (2014) системно класифікували опубліковані дані різних схем ХТ 2-ї лінії (іфосфамід + етопозид, циклофосфамід + топотекан, гемцитабін + доцетаксел) за показниками часткової або повної відповіді та рекомендували використовувати комбінації на основі іфосфаміду та етопозиду (режим у пацієнтів з метастатичними, рецидивуючими та рефрактерними ОС) як найбільш ефективні [8].

Дискусійними залишаються також питання щодо застосування тільки хірургічного методу або комбінації ХТ та хірургічного видалення метастатичних вогнищ з легень. У дослідженні R. T. Schaller та співавторів (1982) із залученням 60 пацієнтів із метастазами ОС в легенях показали 5-річну загальну виживаність у 50% з використанням комбінації ХТ та метастазектомії порівняно з 24% — при використанні тільки хірургічного лікування [9]. Також за комбінацію ХТ та хірургії в лікуванні метастатичного рецидиву ОС висловлюються італійські автори: у спостереженні серед 162 хворих з метастазами 5-річної загальної виживаності досягли 40% пацієнтів, які одержували комбіноване лікування, і 12% хворих, у яких застосовували тільки хірургічне втручання [10].

Мета дослідження — на основі порівняльного аналізу двох режимів ХТ 2-ї лі-

Ключові слова: остеосаркома, метастази в легені, хіміотерапія 2-ї лінії.

нії виявити оптимальний алгоритм в лікуванні пацієнтів з метакронними метастазами ОС.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 73 хворих на ОС з метакронними метастазами в легені. Усі пацієнти шляхом рандомізації розподілені на дві групи залежно від схеми лікування. Перша група пацієнтів (n=34) отримала передопераційну ХТ альтернуючими курсами за схемою: карбоплатин 600 мг/м² (по 300 мг/м² — 2 дні), етопозид 300 мг/м² (по 150 мг/м² — 2 дні) — 1-й та 3-й курс; іфосфамід 9 г/м² (по 3 г/м² — 3 дні, месна 4 г/м² — 4 дні), етопозид 300 мг/м² (по 150 мг/м² — 2 дні) — 2-й курс з інтервалом 21 день з подальшим хірургічним лікуванням та післяопераційною ХТ за аналогічною схемою. Друга група (n=39) — без передопераційної ХТ, а тільки хірургічне лікування та післяопераційна ХТ зазначеними препаратами.

Після завершення передопераційної ХТ пацієнтам першої групи проведено комп'ютерну томографію та оцінку відповіді на терапію згідно зі стандартними критеріями RECIST 1.1 [11].

Чоловіків було 45 (61,64%), жінок — 28 (38,36%). Середній вік хворих на момент встановлення діагнозу становив 18,58 року (від 6 до 60 років) (табл. 1). Середній термін виявлення метастазів в легенях після закінчення основного лікування становив 20,37 міс (6–118 міс). Медіана метастазування в легені — 16,2 міс.

Середній термін спостереження в обох групах сягав 28,76±3,73 міс (1–178 міс).

У дослідженні оцінено частоту та вираженість токсичних проявів після проведення ХТ 2-ї лінії лікування згідно з критеріями Американської асоціації онкологів — Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v 4.0).

Аналіз показників виживаності хворих проводили за методом Каплана — Мейера. Достовірність у двох групових порівняннях визначали за t-критерієм Стьюдента (якщо дані були розподілені нормально) та непараметричним критерієм χ² Пірсона або Т-критерієм Вілкоксона (у разі, якщо розподіл даних не узгоджувався з нормальним). Розбіжності вважали істотними при рівні p<0,05. Для розрахунків використовували програми MS Excel та Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 28 (82,36%) хворих першої групи заереєстровано стабілізацію процесу. Повного рентгенологічного ефекту не досягнуто у жодного з пацієнтів. Після двох курсів ХТ у 4 (11,76%) хворих першої групи на фоні ХТ 2-ї лінії відмічено прогресування у вигляді появи нових вогнищ пухлинного процесу та збільшення розміру попередніх. Частковий ефект виявлено у 2 (5,88%) пацієнтів у вигляді зменшення діаметра

Таблиця 1. Порівняльна характеристика пацієнтів у групах

Показники, що аналізуються	Перша група (з передопераційною ХТ), n=34		Друга група (без передопераційної ХТ), n=39	
	п	%	п	%
Вік, років	19,4		22,5	
Стать:				
• чоловіки	18	52,94	27	69,23
• жінки	16	47,06	12	30,77
Стадія процесу ІІВ	34	100,00	39	100,00
Локалізація пухлини, кістка:				
• стегнова	18	52,94	19	48,72
• великогомілкова	6	17,65	7	17,95
• плечова	5	14,71	8	20,51
• кістки таза	3	8,82	0	0,00
• інші	2	5,88	5	12,82
Кількість метастазів:				
• ≤5	9	26,47	14	35,90
• >5	25	73,53	25	64,10
Локалізація метастазів у легені:				
• білатеральні	30	88,24	31	79,49
• монолатеральні	4	11,76	8	20,51

метастатичних вузлів більш ніж на 30% порівняно з попередніми зображеннями комп'ютерної томографії (табл. 2).

Таблиця 2. Відповідь на ХТ 2-ї лінії за критеріями RECIST

Критерій ефекту за RECIST	Кількість пацієнтів (n=34)	
	п	%
Прогресування	4	11,76
Стабілізація	28	82,36
Частковий ефект	2	5,88
Повний ефект	0	0,00

Серед 4 хворих, у яких зафіксовано прогресування після проведення передопераційної ХТ, хірургічне лікування виконано у двох. Два пацієнти були визнані неоперабельними через значне ураження паренхіми легень метастатичним процесом, надалі проходили курс променевої терапії та одержували альтернативні схеми ХТ. Жоден пацієнт, у якого виявлено прогресування на фоні ХТ 2-ї лінії, не залишився живим до закінчення дослідження, а середній термін спостереження становив 8,6 міс.

Усі пацієнти першої групи, у яких відбулася регресія або стабілізація патологічного процесу на фоні ХТ, пройшли хірургічне лікування в обсязі метастазектомії (атипова резекція легень). Усього в дослідженні в обох групах виконано хірургічне лікування у 71 пацієнта з приводу метастатичного ураження легень ОС, із них у 32 (45,07%) хворих першої групи та у 39 (54,93%) — другої.

3-поміж усіх прооперованих (n=71) пацієнтів у 26 (36,62%) виявлено повторний розвиток метастазів у легенях через 9–14 міс. Їх прооперували повторно.

58 (81,70%) хворих перебували в ремісії більш ніж 12 міс: 26 (36,62%) пацієнтів з першої групи та 32 (45,08) — з другої.

Аналіз результатів лікування 73 пацієнтів показав, що рівень тяжких проявів токсичності після ХТ не перевищував 29,4%. Найбільш значущими проявами токсичності були гематологічні. При порівнянні частоти токсичних побічних ефектів ХТ у двох групах виявлено достовірну різницю: лейкопенія та гранулоцитопенія ІІІ–ІV ступеня розвинулися у 70,59% пацієнтів першої групи та 38,46% — другої. Фебрильну нейтропенію у першій групі виявлено у 29,41%, а в другій — у 15,38% осіб. Частота тромбоцитопенії ІІІ ступеня становила 52,94 та 30,77% відповідно. Кровотеч на фоні тромбоцитопенії не діагностовано в жодного пацієнта. Явища анемії відмічено у 26,47 та 17,95% випадків в обох групах з рівнем гемоглобіну <80 г/л. У табл. 3 представлено прояви гематологічної токсичності ІІІ–ІV ступеня в обох групах.

Співвідношення найважливіших проявів токсичності ІІІ–ІV ступеня у хворих обох груп упродовж лікування відображено на рис. 1.

Загальна 3-річна виживаність у групі з передопераційною ХТ сягала 30,3% з медіаною виживаності 15,2 міс, у групі без передопераційної ХТ — 41,9% з медіаною виживаності 24,4 міс (p=0,02) (рис. 2).

Таким чином, порівнюючи результати лікування пацієнтів з метастазами ОС в легенях, яким проведено передопераційну ХТ, з групою без передопераційної ХТ, ми отримали достовірну різницю в 3-річній виживаності хворих.

Таблиця 3. Порівняння проявів токсичності ІІІ–ІV ступеня у досліджуваних групах

Критерій токсичності	Ступінь токсичності ІІІ–ІV				χ ²	p
	Перша група		Друга група			
	п	%	п	%		
Анемія	9	26,47	7	17,95	0,77	0,19
Лейкопенія	24	70,59	15	38,46	7,535	0,003
Нейтропенія	24	70,59	15	38,46	7,535	0,003
Тромбоцитопенія	18	52,94	12	30,77	3,689	0,027
Стоматит	24	70,59	15	38,46	7,535	0,003
Гіпертермія	24	70,59	15	38,46	7,535	0,003
Інфекція	19	55,87	15	38,46	2,215	0,06

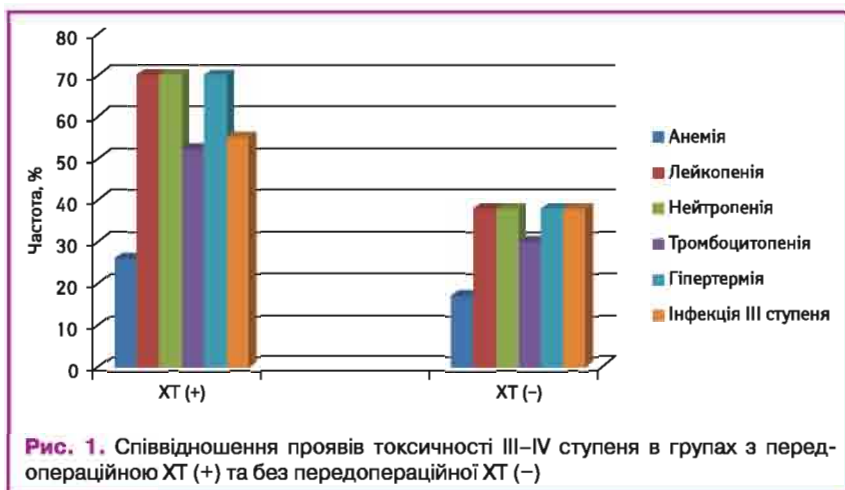


Рис. 1. Співвідношення проявів токсичності III–IV ступеня в групах з передопераційною ХТ (+) та без передопераційної ХТ (-)

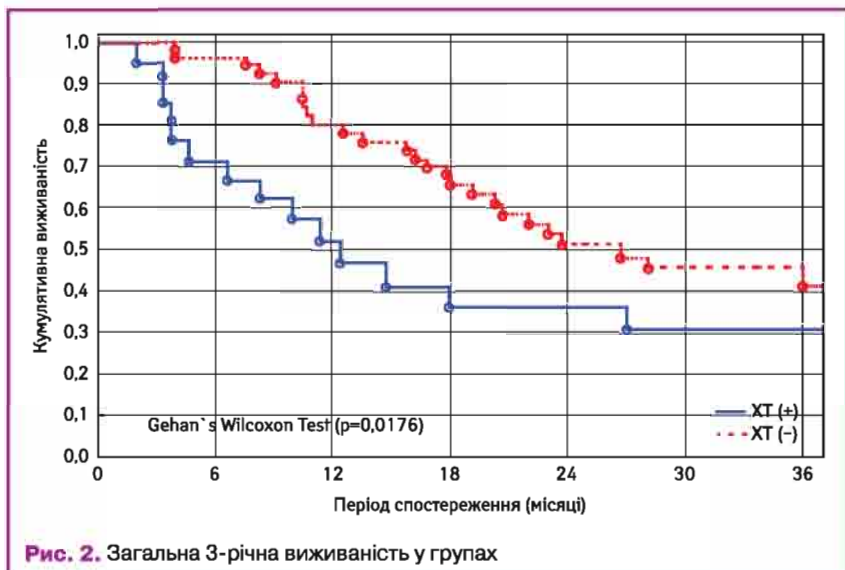


Рис. 2. Загальна 3-річна виживаність у групах

ВИСНОВКИ

1. Оптимальним алгоритмом комбінованого лікування пацієнтів із метастазуючою

метастазами ОС в легенях є хірургічне лікування з подальшою післяопераційною ХТ (загальна 3-річна виживаність 41,9%

Комплексное лечение пациентов с метастазами остеосаркомы: оптимизация лечебного алгоритма

А.Г. Дедков, П.А. Ковальчук

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Проведено рандомизированное исследование для выбора оптимального лечебного алгоритма у больных с метастазами остеосаркомы (ОС) в легких. 73 пациента разделены на 2 группы в зависимости от предоперационной химиотерапии (ХТ) 2-й линии. Предложено оригинальный режим ХТ 2-й линии с использованием ифосфамида, карбоплатина, етопозида. Установлено, что оптимальной тактикой лечения пациентов с метастазами ОС в легкие является хирургическое вмешательство в объеме удаления всех метастатических узлов с последующей ХТ альтернирующими блоками: карбоплатин + етопозид и ифосфамид + етопозид. Общая 3-летняя выживаемость больных в данной группе составила 41,9% с медианой 24,6 мес против 26,5% с медианой 15,2 мес в группе больных с пред- и послеоперационной ХТ по той же схеме. Анализ уровня осложнений показал со статистической достоверностью низкие показатели токсичности терапии 2-й линии в адьювантной режиме при сохранении высокой эффективности.

Ключевые слова: остеосаркома, метастазы в легкие, химиотерапия 2-й линии.

Complex treatment of patients with metastatic osteosarcoma, optimization of treatment algorithm

A.G. Diedkov, P.A. Kovalchuk

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The randomized trial to select the optimal treatment algorithm for patients with metastasis of osteosarcoma (OS) in lungs was carried out. 73 patients were divided into 2 groups based on preoperative of second-line chemotherapy in patients with metastases of OS. Was proposed the original regimen of chemotherapy with application of ifosfamide, carboplatin, etoposide. The optimal treatment strategy for this group of patients is surgical removal of metastatic nodes followed by second-line chemotherapy with alternating blocks carboplatin + etoposide and ifosfamide + etoposide. Three-year overall survival in this group was 41.9% with a median of 24.6 months versus 26.5% and a median of 15.2 months in patients with preoperative and postoperative chemotherapy in the same way. Analysis of complications showed with statistically significantly lower rates of toxicity of second-line chemotherapy while maintaining its high efficiency.

Key words: osteosarcoma, lungs metastases, second-line chemotherapy.

проти 30,3% у хворих з передопераційною ХТ ($p=0,02$) та медіаною виживаності 24,4 та 15,2 міс відповідно).

2. Альтернуючі блоки ХТ 2-ї лінії карбоплатин + етопозид та іфосфамід + етопозид мають помірну токсичність, що дозволяє виконувати увесь запланований обсяг лікування. Доведено достовірну різницю в проявах гематологічної токсичності запропонованих режимів ХТ: 44,52% — у передопераційному режимі проти 25,6% — в післяопераційному ($\chi^2=10,81$; $p<0,05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Angiolillo L., Krailo M., Laver J. et al. (2004) A comparison of rTPO and rIL-11 following ifosfamide (I), carboplatin (C) and etoposide (E) (ICE) in pediatric patients with recurrent solid tumors or lymphoma. Proc. ASCO: Abstr. 8535.
2. Van Winkle P., Angiolillo A., Krailo M. et al. (2005) Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr. Blood. Cancer*, 44: 338–347.
3. Weigel B.J., Thompson R.C., Clohisey D. et al. (1998) Successful treatment of high risk relapsed osteogenic sarcoma with ifosfamide, carboplatin and etoposide. Proc. ASCO: Abstr. 2015.
4. Chou A.J., Merola P.R., Wexler L.H. et al. (2005) Treatment of osteosarcoma at first recurrence after contemporary therapy: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer (Phila.)*, 104: 2214–2221.
5. Bone Cancer. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, Inc. Version 2.2015; 2015.
6. Hogendoorn PCW, Athanasou N., Bielack S. et al. (2010) Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 21 (Suppl. 5): v204–213.
7. Navid F., Willert J.R., McCarville M.B. et al. (2008) Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer*, 113: 419–425.
8. Xiao X., Wang W., Wang Z. et al. (2014) The role of chemotherapy for metastatic, relapsed and refractory osteosarcoma. *Paediatr. Drugs*, 16: 503–512.
9. Schaller R.T. Jr., Haas J., Schaller J. et al. (1982) Improved survival in children with osteosarcoma following resection of pulmonary metastases. *J. Pediatr. Surg.*, 17: 546–550.
10. Ferrari S., Briccoli A., Mercuri M. et al. (2003) Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: Prognostic factors for long-term survival. *J. Clin. Oncol.*, 21: 710–715.
11. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline. *Eur. J. Cancer*, 45: 228–247.