

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПРИВОДУ МЕТАХРОННИХ МЕТАСТАЗІВ ОСТЕОСАРКОМИ В ЛЕГЕНЯХ. КЛІНІЧНІ ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ

П. А. Ковальчук, А. Г. Дедков, Л. В. Бороров, Б. В. Максименко
Національний інститут раку, м. Київ

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS FOR METACHRONOUS METASTASES OF PULMONARY OSTEOSARCOMA. CLINICAL PROGNOSTIC FACTORS

P. A. Kovalchuk, A. G. Dedkov, L. V. Bororov, B. V. Maksymenko
National Institute of Cancer, Kyiv

Реферат

Вивчений вплив хірургічного методу на результати комплексного лікування хворих з приводу метакронних метастазів остеосаркоми (ОС) в легенях. Проаналізовані показники виживання 93 хворих, з них у 71 з приводу ОС проведене комплексне лікування з хірургічним втручанням в обсязі повного видалення всіх метастатичних вогнищ (показники трирічного виживання 34,2%), у 21 - комплексне лікування з паліативною променевою терапією (ПТ) (показники трирічного виживання 3,7%). Доведений достовірний вплив на показники трирічного виживання таких клінічних факторів, як строки появи метастазів (6 міс і менше, понад 6 міс) та кількість метастазів (до 5, 5 і більше).

Ключові слова: остеосаркома; метастази в легені; фактори прогнозу.

Abstract

The impact of surgical method on results of complex treatment in patients, suffering the osteosarcoma metachronous pulmonary metastases, was studied. The survival indices in 93 patients were analyzed, of them in 71, suffering osteosarcoma - with complex treatment, including surgical intervention of complete excision of all metastases (three-years survival - 34.2%), and in 21 - complex treatment with palliative radiation therapy (three-year survival 3.7%). Trustworthy impact on three-years survival indices was proved for such clinical factors, as the terms of the metastases occurrence (6 mo and lesser, and more, than 6 mo) and quantity of metastases (up to 5, 5 and more) present.

Keywords: osteosarcoma; pulmonary metastases; prognostic factors.

Первинні злоякісні пухлини кісток становлять 1% в структурі онкологічних захворювань, 60% з них — ОС. Незважаючи на відсутність збільшення захворюваності в останні 10 років, смертність від ОС висока: протягом першого року вмирають 30% хворих [1]. Усі хворі переважно молодого працездатного віку.

В останні роки досягнутий значний прогрес у комплексному лікуванні хворих з приводу первинної неметастатичної форми ОС. Агресивні схеми поліхіміотерапії (ПХТ) дозволяють виконувати органозберігальні хірургічні втручання у 90% хворих, досягти загального п'ятирічного виживання 55–65%. Проте, у 40% хворих, незважаючи на проведення повного комплексу лікування, виникають віддалені метастази в перші 2 роки після закінчення лікування, у 92% з них — метастази виявляють в легенях [2].

Відсутність чітких рекомендацій ускладнює спеціальне лікування. Використання найбільш ефективних цитостатиків першої лінії терапії значно обмежене ризиком досягнення кумулятивних доз.

За даними клінічних досліджень останнього десятиріччя, у пацієнтів за наявності легеневої метастазії ОС радикальна метастазектомія поліпшує віддаленні результати порівняно з такими у хворих, яким проведено тільки консервативне лікування [3]. Хірургічне лікування хворих з приводу ОС з метастатичним ураженням легень вперше пропонував N. Martini у 1971 р. [4], це дало змогу 15% хворих прожити 2 роки, проте, жоден з них не пережив 3 років. Дискутабельним є питання, чи починати лікування з ПХТ, щоб досягти ремісії, перед хірургічним втручанням, чи здійснити метастазектомію, а потім проводити кон-

сервативну терапію [3]. Комплексне лікування пацієнтів з приводу метастазів ОС в режимі ПХТ, хірургічне втручання дозволяє досягти п'ятирічного загального виживання 33%. Американські дослідники при виявленні метастазів ОС в легенях пропонують виконувати хірургічне втручання, а потім — ПХТ. Загальне п'ятирічне виживання при цьому досягає 35% [5]. В обох дослідженнях метастази в легенях виявлені більш ніж через 1 рік після закінчення лікування первинного вогнища.

В основі сучасних підходів до лікування пацієнтів з приводу злоякісних пухлин є вивчення факторів прогнозу перебігу захворювання (клінічних, імуногістохімічних тощо), що може забезпечити вищу ефективність терапії. На думку дослідників, при виборі тактики лікування пацієнтів з приводу метастазів ОС необхідно брати до уваги строки

появи метастазів, одно— чи двобічну локалізацію, кількість та розміри метастатичних вогнищ [6].

У теперішній час немає стандартного підходу до лікування таких хворих. Не визначені фактори, що впливають на перебіг захворювання.

Мета дослідження: визначити ефективність хірургічного методу лікування хворих з приводу метастатичних метастазів ОС в легенях та фактори, що впливають на перебіг захворювання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовані результати лікування 92 хворих з приводу ОС з метастатичними метастазами в легені. У 71 хворого (основна група) здійснене хірургічне видалення метастазів. Критерієм відбору хворих для хірургічного лікування вважали операбельність усіх метастатичних вузлів за даними комп'ютерної томографії (КТ). Окремо проаналізовані результати лікування 21 хворого (група порівняння), визнаних "неоперабельними", з значним ураженням паренхіми легень пухлиною, яких лікували консервативно.

Вік хворих на момент встановлення діагнозу від 6 до 60 років, у середньому 18,5 року. Усім хворим проведено комплексне лікування первинного вогнища за локальним протоколом Національного інституту раку: передопераційна ПХТ, хірургічне втручання в обсязі радикальної резекції ураженого сегмента кістки, заміщення дефекту ендопротезом, ад'ювантна ПХТ з застосуванням 3—компонентної або 4—компонентної схеми (цисплатин 120 мг/м², доксорубіцин 60 — 70 мг/м², метотрексат 12 г/м², іфосфамід 8 г/м²).

Строки виявлення метастазів у легенях після закінчення основного лікування від 6 до 118,8 міс, у середньому 20,3 міс. Медіана метастазування в легені — 16,2 міс.

Пацієнтам обох груп при виявленні метастазів ОС ПХТ 2—ї лінії проводили з використанням альтернуючих курсів (від 4 до 6) за схемою: карбоплатина 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. В основній групі здійснене хірургічне видалення всіх метастатичних вогнищ, у контрольній — проведена ПТ в сумарній (максимально можливої) дозі 15 Гр на кожен легень.

Виділяли метастатичні вогнища солітарні — 1 вузол, поодинокі — до 5, множинні — більше 5. У 24 (33,8%) пацієнтів виявлені до 5 метастатичних вузлів, у 49 (66,2%) — більше 5.

Тривалість спостереження від 1 до 178 міс, у середньому 28,7 міс.

Досліджений вплив на перебіг захворювання строків появи метастазів після закінчення лікування первинного вогнища та їх кількості. Для оцінки віддалених результатів лікування використовували показники загального виживання — строки від виявлення метастатичного ураження ОС легень (початок лікування) до смерті або останнього спостереження (візиту хворого на контрольне обстеження). Результати оцінювали станом на 28.08.16.

Достовірність у двох групових порівняннях визначали за t—критерієм Ст'юдента (за нормального розподілу) та непараметричним критерієм χ^2 Пірсона або T—критерієм Уїлкоксона (якщо розподіл даних не узгоджувався з нормальним). Показники виживання хворих аналізували за методом Каплана—Мейера. Розбіжності вважали істотними при $p < 0,05$. Для розрахунків використовували програми MS Excel та Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих основної групи за даними КТ виявлені 389 метастатичних вузлів, від 1 до 16 у кожного хворого, у середньому $8,25 \pm 0,48$. Однобічне ураження виявлене у 12 (16,9%) хворих, двобічне — у 59 (83,1%). Хірургічне втручання виконане у 71 пацієнта, в обсязі однобічної атипової резекції легень з пухлинним вогнищем — у 45 (63,4%), лобектомії — у 12 (16,9%).

За білатерального ураження одномоментна двобічна торакотомія виконана у 14 (19,7%) пацієнтів. Можливість такого обсягу оперативного втручання визначена діагностованими поодинокими метастазами в обох легенях. У решти пацієнтів за білатерального ураження операцію виконували з інтервалом 10 — 14 діб.

Встановлені деякі розбіжності результатів, отриманих після підрахунку метастатичних вогнищ за даними КТ, та отриманих хірургами під час торакотомії і пальпації паренхіми легень. У 71 оперованого пацієнта видалено 426 метастазів, морфологічно підтверджені — 407 (95,5%), за даними КТ — виявлені 389 (91,3%). Цей показник характеризує рівень чутливості КТ порівняно з мануальним обстеженням легень. Під час огляду та пальпації легень, як правило, виявляють додаткові новоутворення, не визначені за даними КТ, діаметром менше 0,5 см.

Тривалість спостереження в обох групах від 1,34 до 178,98 міс, у середньому $(28,76 \pm 3,73)$ міс.

Усім пацієнтам групи порівняння проведена палативна ПТ, а також 6 блоків ПХТ другої лінії. Після ПХТ у 5 (23,8%) хворих відзначене прогресування у вигляді появи нових вогнищ пухлини та збільшення попередніх за критеріями RECIST. Частковий ефект виявлений у 4 (19,1%) хворих у вигляді зменшення діаметра метастатичних вузлів більш ніж на 30% порівняно з таким за попередніх досліджень. У 12 (57,1%) хворих спостерігали стабілізацію процесу. Повний рентгенологічний ефект не досягнутий у жодного пацієнта.

Показники трирічного виживання у групі порівняння становили $(3,7 \pm 1,5)\%$, в основній групі — $(34,25 \pm 7,8)\%$ ($p < 0,01$). Можливо, дані в групах не можна порівнювати, оскільки у пацієнтів групи порівняння на момент виявлення метастази визнані "неоперабельними", відзначений особливо несприятливий прогноз, проте, на нашу думку, це дає уявлення про значення терміну "операбельність" для прогнозу у хворих при ОС з метастазами в легені.

Строки виникнення та кількість метастазів як фактори прогнозу перебігу захворювання досліджені у хворих основної групи. За даними аналізу, кількість метастазів у паренхімі легень впливає на показники виживання пацієнтів. За наявності до 5 вогнищ в обох легенях показники загального трирічного виживання становили $(60,6 \pm 1,5)\%$, медіана 46,2 міс. Прогностично несприятливою вважали наявність множинних метастазів, у них показники загального трирічного виживання не перевищували $(27,4 \pm 6,8)\%$, медіана 18,6 міс ($p < 0,05$). До 5 років спостереження різниця між групами зменшилась, проте, була у межах статистичної достовірності.

Аналогічні результати наводять й інші дослідники, проте, всі автори

вивчали залежність показників виживання від кількості метастатичних вузлів 1 — 2 або 3. Так, показники чотирирічного загального виживання хворих за наявності більше одного метастаза становили 23%, за одного метастатичного вузла — 40% [7].

В нашому дослідженні також виявлено залежність показників виживання від строків появи метастатичного рецидиву ОС в легенях. У 30 пацієнтів, у яких метастази діагностовані у строки до 6 міс після закінчення лікування, показники трирічного виживання становили $(12,5 \pm 6,1)\%$, у 41 пацієнта — $(62,9 \pm 7,5)\%$ ($p < 0,05$).

В дослідженні COSS доведено, що при виникненні рецидиву у строки до 18 міс спостереження показники

загального дворічного виживання становили 21%, п'ятирічного — 11%; пізніше 18 міс — відповідно 53 та 34% [8], тобто, чим довший безрецидивний період у пацієнтів за первинної ОС, тим кращі показники виживання.

Узагальнюючи результати дослідження, можна стверджувати, що "операбельність" метастатичних вогнищ ОС в легенях є найважливішим фактором, що дає можливість більш як 33% пацієнтів прожити 3 роки. Крім того, встановлений статистично значущий вплив на показники виживання хворих строків появи метастазів та кількості метастатичних вузлів. Аналіз цих факторів дозволяє в майбутніх дослідженнях індивідуалізувати лікування з призначенням ПХТ другої лінії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2011—2012. Бюл. Нац. канцер—реєстру України. 2012;(14).
2. Heaton T, Hammond W, Farber B, et al. A 20—year retrospective analysis of CT—based pre—operative identification of pulmonary metastases in patients with osteosarcoma: A single—center review. *J Pediatr Surg.* 2017;52(1):115—9.
3. Bacci G, Briccoli A, Longhi A, et al. Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: Experience at Rizzoli in 235 patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acta Oncol.* 2005;44:748—55.
4. Martini N, Huvos A, Mike V, et al. Multiple pulmonary resection for metastatic osteogenic sarcoma. *J Bone Joint Surg. (Am).* 1971;12:271—80.
5. Chou AJ, Merola PR, Wexler LH, et al. Treatment of osteosarcoma at first recurrence after contemporary therapy: The Memorial Sloan—Kettering experience. *Cancer.* 2005;104:2214—21.
6. Bacci G, Longhi A, Versari M. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15—year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer.* 2006;106:1154—61.
7. Hawkins DS, Arndt CA. Pattern of disease recurrence and prognostic factors in patients with osteosarcoma treated with contemporary chemotherapy. *Cancer.* 2003;98:2447—56.
8. Bielack S, Jurgens H, Jundt G, et al. Osteosarcoma: the COSS experience. *Cancer Treat Res.* 2009;152:289—308.

