

## ПРИМЕНЕНИЕ КОФЕИНА В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОСАРКОМОЙ

Изучены результаты лечения 64 больных остеосаркомой длинных костей конечностей. В схему предоперационной терапии входили цисплатин – 120 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин – 70 мг/м<sup>2</sup> и кофеин или метотрексат в высокой дозе – 12 г/м<sup>2</sup>. Уровень некроза ткани опухоли ниже 94% является пороговым для развития рецидива заболевания ( $p < 0,05$ ). Применение кофеина позволило достичь высокого уровня органосберегающих операций и некроза ткани опухоли при меньшей токсичности лечения. Эндопротезирование суставов при остеосаркоме является основным методом хирургического лечения больных.

**Ключевые слова:** остеосаркома, химиотерапия, кофеин, метотрексат, эндопротезирование, лечебный патоморфоз.

### Введение

Остеогенная саркома (ОС) – составляет 35-50% всех злокачественных опухолей костной ткани, поражает людей чаще в возрасте 10-25 лет, вдвое чаще болеют мужчины. В результате агрессивного течения и раннего гематогенного метастазирования в легкие [1] на протяжении первых 2-х лет от начала лечения умирает около 30-47% больных [2]. До внедрения химиотерапии пятилетняя выживаемость больных при только хирургическом лечении составляла лишь 7-20% [2]. Причем у 35-50% больных по характеру эти операции были калечащие изначально или при развитии рецидива, значительно ухудшали качество жизни [2, 3].

В настоящее время в традиционных схемах комбинированного лечения используют по 3-4 курса доксорубина в дозе 70-90 мг/м<sup>2</sup>, внутриартериального цисплатина в дозе 120 мг/м<sup>2</sup>, метотрексата в высокой дозе – 12 г/м<sup>2</sup>, что позволяет достичь ремиссии заболевания у большей половины больных (55-75%) на протяжении 5 лет и 90% органосохраняющих операций [4]. При морфологическом исследовании удаленной опухоли выделяют больных с плохим прогнозом и добавляют у них ифосфамид в дозе 8 г/м<sup>2</sup> или препараты 2-й линии терапии. Дальнейшее повышение доз химиопрепаратов привело к увеличению количества осложнений, ухудшение качества жизни без удлинения срока жизни [5].

Исследования японских ученых, выявили эффект угнетения кофеином восстановления молекулы ДНК опухоли, поврежденной химио-

препаратом *in vitro* [6] и *in vivo* [7]. Сообщается о улучшении лечебного патоморфоза и отдаленных результатов лечения в небольшой группе больных ОС, саркомами мягких тканей и метастазами рака, получавших кофеин при химиотерапии [8]. Авторы призывают к изучению эффекта усиления кофеином цитотоксичности химиопрепаратов.

Перспективным в усовершенствовании схемы лечения больных с ОС в рамках выше указанных суммарных дозировок является индивидуализация схем ПХТ в зависимости от факторов прогноза [9], применение модуляторов действия химиопрепаратов [7], угнетения циклооксигеназы-2, рецепторов андрогенов. Успех лечения больных с саркомами костной ткани также во многом зависит от своевременной клинической, морфологической диагностики заболевания в специализированных отделениях онкоортопедического профиля.

### Материалы и методы исследования

Схема лечения остеогенной саркомы второй стадии включала предоперационную химиотерапию с использованием метотрексата, цисплатина, доксорубина; хирургическое вмешательство, и послеоперационную терапию с использованием вышеуказанных препаратов.

Предоперационную ПХТ проводили по схеме 2-4 курса с интервалом 3 недели в течение  $3,2 \pm 0,8$  месяцев. Лечение начинали с внутриартериального введения в первые два дня цисплатина в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>, кофеина 1,5 г/м<sup>2</sup>. На 3-4 дни внутривенно вводили доксорубин в дозе 35 мг/м<sup>2</sup>. Динамику и степень токсичности оценивали по критериям ВОЗ, лечебный патоморфоз – по методике Автандилова Г.Г. [10], функцию прооперированной конечности – по Enneking'u W.F. [11]

Кофеин натрия бензоат использовали как модулятор действия цитостатиков, который угнетает репарацию ДНК опухоли больных с остеосаркомой. При нарушениях сна, вызванных кофеином, использовали транквилизатор хлорпромазан.

Виды операций	Группа сравнения		Основная группа		Функция прооперированной конечности, % (Enneking)
	n = 29	%	n = 32	%	
Бедро					
Резекция н/3 бедра, эндопротезирование коленного сустава	16	55	11	34	82
Резекция в/3 бедра, эндопротезирование тазобедренного сустава	1	3	0	0	71
Резекция н/3 бедра, аутопластика, МОС, артродез коленного сустава	0	0	2	6	68
Ампутация бедра	2	7	2	6	-
Голень					
Резекция в/3 большеберцовой кости, эндопротезирование коленного сустава	6	21	10	31	73
Резекция н/3 большеберцовой кости, эндопротезирование голеностопного сустава	0	0	1	3	71
Резекция в/3 малоберцовой кости	0	0	1	3	95
Плечевая кость					
Резекция в/3 плечевой кости, эндопротезирование плечевого сустава	3	10	1	3	56
Резекция в/3 плечевой кости, аутопластика, МОС	0	0	2	6	59
Межлопаточно-грудная ампутация	0	0	1	3	-
Предплечье					
Резекция локтевой кости, эндопротезирование локтевого сустава	0	0	1	3	89
Резекция н/3 лучевой кости, аутопластика, МОС	1	3	0	0	71

Конечный отдел катетера устанавливали в магистральный сосуд ниже последней артерии, которая не принимает участия в кровоснабжении опухоли. Во время ангиографии уточняли количество аферентных сосудов, степень васкуляризации опухоли, равномерность ее контрастирования, ее локализацию, границы, распространенность на окружающие ткани, заинтересованность ближайшего сустава и магистральной артерии.

После предоперационной ПХТ больным проводили хирургическое вмешательство (таблица 1).

Затем в течение  $6,8 \pm 1,7$  месяцев проводили адьювантную монокимиотерапию теми же препаратами с чередованием доксорубина в дозе  $90 \text{ мг/м}^2$  (двукратное 4-часовое введение), метотрексата в дозе  $12 \text{ г/м}^2$ , цисплатина в курсовой дозе  $150 \text{ мг/м}^2$  (48 часовое непрерывное введение). Проводили 2-3 курса каждого препарата через каждые 2-3 недели. При плохом ответе на предоперационную ПХТ (менее 90% некрозов ткани опухоли – 1-2-ая степени лечебного патоморфоза) в схему лечения включали 3 курса ифосфамида в дозе  $8 \text{ г/м}^2$ .

Объектом исследования стали 32 больных основной группы начавших лечение в 2001-2004 гг., в возрасте  $18 \pm 1,8$  лет. Все больные имели стадию заболевания – II-B. Лиц мужского пола было 20, женского – 12. Опухоль локализовалась в дистальном отделе бедренной кости у 15 больных, в проксимальном отделе большеберцовой – у 10, проксимальном отделе малоберцовой – у 1, проксимальном отделе плечевой – у 4 больных, проксимальном отделе локтевой кости – у 1 больных.

Группу сравнения составили 32 больных остеогенной саркомой длинных костей конечностей II-B стадии, в возрасте  $17 \pm 2$  года, получав-

ших с 2000 по 2003 год химиотерапию с использованием в до- и послеоперационном периоде метотрексат, цисплатин, доксорубин, ифосфамид в вышеуказанных дозировках и тех же путях введения, хирургическое лечение и выполнивших запланированную программу лечения.

## Результаты и их обсуждение

После неoadьювантной ПХТ позитивный клинический ответ по результатам проведенного клиничко-рентгенологического обследования отмечен в основной группе у 62,1% больных в виде частичной или полной регрессии опухоли, в 34% – стабилизация опухоли. Токсичность неoadьювантной химиотерапии 3-4 степени в виде лейкопении, тромбоцитопении, диспепсии привела у 18% больных к коррекции доз цитостатиков.

Программу лечения закончили 32 больных основной группы. Количество органосохранных операций составило 91%. Все больные основной группы наблюдаются более 3-х лет. У 4 больных (14%) достигнут 100% некроз опухоли, что на 4,3% выше, чем в группе сравнения. У 12% больных выявлен местный рецидив опухоли, метастазы в легкие выявлены в 28% случаев в сроки в среднем –  $24 \pm 7$  месяцев. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в исследуемой группе составила  $66,3 \pm 8,2\%$ , а общая  $74,7 \pm 8,4\%$ . В группе сравнения безрецидивная трехлетняя выживаемость составила –  $49,4 \pm 7,4\%$ , общая –  $53,2 \pm 9,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

Среди 32 больных из группы сравнения токсичность химиотерапии 3-4 степени привела у 34% больных к удлинению сроков ХТ в связи с чем 3 больных (9,4%) не закончили запланированную программу лечения. Из 29 больных закончивших лечение органосохранные опера-

ции проведены в 93%, местный рецидив опухоли развился в 17%.

При анализе данных лечебного патоморфоза у 61 больного средняя величина лечебного патоморфоза у больных с рецидивом заболевания составила  $90 \pm 3\%$ , у больных без рецидива –  $95,4 \pm 1,9\%$ . Другими словами рецидив заболевания встречался в диапазоне от 87 до 93%, а при уровне от 93,5 до 97 рецидива не было ( $p < 0,05$ ).

Больным были выполнены следующие виды хирургических вмешательств (таблица 1): эндопротезирование сустава индивидуальным онкологическим имплантатом фирмы «Инмед» у 50 больных (82%), аутопластика малоберцовой кости и металлоостеосинтез или дистракционный метод “5 (8,2%), резекция кости – 1(1,6%), ампутация 5(8,2%). После эндопротезирования у 4 больных возникли воспалительные осложнения и у 4 перелом ножки эндопротеза, которые ассоциировались с 3-4 степенью токсичности химиотерапии. Время до полной нагрузки на конечность после эндопротезирования колебалось в пределах 1,3-3,5 месяцев. При наблюдении за больными в течение первого года после операции функция пораженной конечности у пациентов улучшилась от исходного уровня на  $9,2 \pm 2,1\%$  до  $10,6 \pm 1,8$  месяцу. В дальнейшем функция сустава незначительно медленно снижалась с 10 по 26 месяц на  $3,4 \pm 1,4\%$ .

Период реабилитации после аутопластики длился 4-6,5 месяцев и 9-11 месяцев при дистракционной методике зависел от процесса ремоделирования костной ткани на фоне адьювантной химиотерапии, и осложнился ложным суставом и лизисом аутотрансплантата у 2 из 5 больных. Можно заметить, что эндопротезирование коленного, локтевого, тазобедренного суставов давало высокий функциональный результат сравнительно с костно-пластическими операциями (таблица 1). При вмешательствах на плечевом, голеностопном суставах функциональный результат операций был близким.

## Выводы

1. Модуляция кофеином предоперационной ХТ исследуемой группы (цисплатин, доксорубин) позволила при меньшей токсичности лечения достичь количества органосберегающих операций и результатов лечебного патоморфоза аналогичных применению метотрексата в высокой дозе с цисплатином и доксорубином в группе сравнения. Данный эффект кофеина требует дальнейшего изучения в схемах адьювантной ПХТ.

2. Уровень лечебного патоморфоза ниже 94% является пороговым для развития рецидива заболевания ( $p < 0,05$ ).
3. Данные функции прооперированной конечности, количество осложнений, продолжительность периода реабилитации свидетельствуют о более высокой эффективности эндопротезирования у онкологических больных сравнительно с костно-пластическими операциями.

## Литература:

1. Справочник по онкологии / Под ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гринвича, Д.В. Мясоедова // Изд. 2-е – Киев: “Здоров’я”, 2008. – 576 с.
2. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities: 27 year experience at Rizzoli Institute, Italy /G. Vacci, A. Longhi, F. Fagioli et al. //Cancer. – 2005. – Vol. 41, № 18. – P. 2836-45.
3. 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.
4. Мачак Г.Н. Комбинированное лечение первичных сарком костей: возможности химиотерапии / Г.Н.Мачак // VII Рос. онколог. конф. : материалы. – М, 2003. – С. 78-81.
5. 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.
6. Tomita K., Tsuchiya H. Enhancement of cytotoxic and antitumor effect of cisplatin by caffeine in human osteosarcoma. //J. Clin. Therapeutics. – 1998. – Vol. 11, № 1. – P. 43-52.
7. Tomita K., Tsuchiya H. Caffeine-assisted chemotherapy and minimized tumor excision for nonmetastatic osteosarcoma // J. Anticancer Res. – 1998. – Vol. 18. – P. 657-666.
8. Caffeine-potentiated chemotherapy for metastatic carcinoma and lymphoma of bone and soft tissue /M. Hayashi, H. Tsuchiya, N. Yamamoto et al. //J. Anticancer Res. – 2000. – Vol. 20. – P. 2137-2143.
9. Патент на корисну модель UA, 7МПК G 01 N 33/50 /Спосіб прогнозу раннього метастазування остеогенної саркоми // Чорний В.С., Новак О.М., Югринова Л.Г., Югринов О.Г., Дедков А.Г.. – № 44239; заявл. 23.04.09; опубл. 25.09.09., Бюл. 18
10. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Москва: Медицина, 1990. 383с.
11. Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C., et

al.: A Sistem for the Functional Evaluation of Reconstructive Procedures after Surgical Treatment of Tumors of the Musculoskeletal System // Clinical Orto-paedics – 1993. – №286. – P.241–246.

## Резюме

*Чорний В.С., Бур'янов О.А., Тарасова Т.А., Проценко В.В.*

### **Застосування кофеїну у комбінованому лікуванні хворих на остеосаркому**

Вивчено результати лікування 64 хворих на остеосаркому довгих кісток кінцівок. До схеми передопераційної терапії входили цисплатин – 120 мг/м<sup>2</sup>, доксорубіцин – 70 мг/м<sup>2</sup> і кофеїн або метотрексат у великому дозуванні – 12 г/м<sup>2</sup>. Рівень некрозу тканини пухлини нижче 94% є пороговим для розвитку рецидива захворювання (p<0,05). Застосування кофеїну дозволило досягти високого рівня органосберігаючих операцій і некрозу тканин пухлини при меншій токсичності лікування. Ендопротезування суглобів при остеосаркомі є основним методом хірургічного лікування хворих.

**Ключові слова:** остеосаркома, хіміотерапія, кофеїн, метотрексат, ендопротезування, лікувальний патоморфоз.

## Resume

*Chyornyj V.S., Burjanov A.A., Tarasova T.A., Protsenko V.V.*

### **Application of caffeine in the combined treatment of patients osteosarcoma**

Results of treatment 64 sick osteosarcoma long bones of finitenesses are studied.

Into the preoperative therapy entered cisplatin – 120 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicin – 70 mg/m<sup>2</sup> and caffeine or methotrexat in a high doze – 12 g/m<sup>2</sup>. The level of tumor necrosis below 94% is threshold for progress of relapse of disease (p <0,05).

Application of caffeine has allowed to reach a high level limb saving operations and tumor necrosis at smaller toxicity of treatment. Replacement arthroplasty at osteosarcoma is the basic method of surgical treatment of patients.

**Keywords:** osteosarcoma, chemotherapy, caffeine, methotrexat, replacement arthroplasty, tumor necrosis.