

Національний інститут раку, Київ

# САРКОМИ М'ЯКИХ ТКАНИН: ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ



В.В. Остафійчук, С.І. Коровін,  
А.Ю. Палівець, М.М. Кукушкіна,  
М.С. Кротевич

Адреса:  
Остафійчук Василь Васильович  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
Тел.: (044) 257-99-46  
E-mail: lugnik2007@gmail.com

**Ключові слова:** саркома м'яких  
тканин, хірургічне лікування,  
поліхіміотерапія.

Саркоми м'яких тканин являють собою групу злоякісних новоутворень, що за особливостями росту, клінічним перебігом і прогнозом належать до числа найбільш злоякісних пухлин людини. У зв'язку з низькою розповсюдженістю патології єдиної тактики й алгоритму лікування пацієнтів із цим захворюванням не існує. У представленій роботі викладено сучасні уявлення і стан розв'язання проблеми діагностики та лікування сарком м'яких тканин.

## ВСТУП

Саркоми м'яких тканин (СМТ) характеризуються низькою розповсюдженістю (1,0–2,5% усіх злоякісних новоутворень дорослого населення людей [1]), частим рецидивуванням, мультицентричним ростом, ранньою появою віддалених гематогенних метастазів і несприятливим прогнозом [2]. Рівень 5-річної виживаність досягає 87% для високодиференційованих сарком і 62% — для низькодиференційованих [3]. При діагностиці СМТ виникають проблеми з тим, що повільний ріст пухлини аж ніяк не доводить, що вона доброякісного характеру, хоча тільки одна із 200 пухлин м'яких тканин є злоякісною [4].

## ДІАГНОСТИКА СМТ І БІОПСІЯ ПУХЛИНИ

Візуально неможливо впевнено класифікувати пухлину м'яких тканин як доброякісну чи злоякісну, але є певні ознаки, які можуть свідчити про злоякісність пухлини, до них належать:

- діаметр пухлинного утворення (> 5 см);
- інтенсивне збільшення пухлини в розмірах;
- біль та набряк у ділянці пухлинного утворення;
- підфасціальне розташування пухлини.

Наявність цих ознак дає право розглядати пухлину як злоякісну (ймовірність такого діагнозу становить 86% [5]), поки не буде гістологічно продемонстрована її доброякісна природа. У діагностичному алгоритмі першочерговим кроком є фізикальне обстеження. Існує п'ять основних критеріїв оцінки фізикального обстеження:

- розташування пухлини;
- форма;
- розмір;
- відношення до оточуючих тканин;
- стан регіонарних лімфатичних вузлів.

Регіонарні лімфатичні вузли слід досліджувати з метою виключення

метастатичного ураження, хоча поширення саркоми переважно відбувається гематогенним шляхом [6]. Наступним кроком є ультразвукове дослідження ділянки локалізації пухлини. Проведення магнітно-резонансної томографії з контрастуванням забезпечує найбільш повну інформацію про пухлину [7]. Кожну пухлину, яка накопичує контрастну речовину, слід розглядати як злоякісну (рисунки), поки не буде доведено доброякісності процесу за допомогою гістологічної верифікації. Магнітно-резонансна томографія дозволяє провести точний просторовий анатомічний аналіз і правильне планування біопсії та наступного оперативного лікування.



**Рисунок.** Некласифікована СМТ правого стегна G4 T2bN0M0, стадія ІІВ

Та найважливішим моментом в діагностиці СМТ є проведення біопсії пухлини. Завдання, яке ставить перед собою біопсія, — це, зокрема, виявлення ознак злоякісності, визначення морфологічного підтипу СМТ та встановлення рівня гістологічного диференціювання пухлини.

При діагностиці СМТ біопсія може бути проведена декількома способами: відкритим методом (інцизійна біопсія), шляхом оперативного взяття матеріалу та пункційним методом (товстоголковою, тонкоголковою або трепан-біопсією).

Пункційний варіант біопсії є найкращим у зв'язку з малоінвазивністю цього методу. Однак відкрита інцизійна біопсія може розглядатися у хворих без остаточно встановленого діагнозу або після неінформативної попередньо проведеної пункційної біопсії через обмежену кількість забраного матеріалу.

## ГІСТОЛОГІЧНА ВЕРИФІКАЦІЯ

Після проведення біопсії пухлинної тканини виконують гістологічне дослідження отриманого матеріалу. Для можливості прогнозування клінічного перебігу захворювання та планування схеми лікування мають бути оцінені гістологічний тип саркоми та ступінь злоякісності. У дослідженні W.O. Russel та співавторів [8] гістологічна оцінка була вельми суб'єктивна на основі клітинної верифікації, клітинного плеоморфізму та мітотичної активності. Для отримання найбільш ефективної інформації гістологічні параметри слід вибирати за допомогою багатфакторного аналізу, щоб використовувати тільки необхідні критерії, узагальнюючи всю прогностичну гістоморфологічну інформацію. Згідно з дослідженнями [9–11], в яких використовували цю методологію, основними параметрами є:

- гістологічний тип та підтип СМТ;
- ступінь диференціювання пухлини;
- вираженість некрозу пухлини;
- мітотичний індекс.

У декількох дослідженнях ще одним критерієм був ступінь судинної інвазії [12].

Система градації злоякісності пухлини переважно вказує на ймовірність розвитку віддалених метастазів і прогнозування загальної виживаності [13], але має низьке значення для прогнозування місцевого рецидиву, який в основному пов'язаний з чистотою хірургічного краю. Крім того, відповідь на проведення хімотерапії краще простежується у пацієнтів із низькодиференційованими СМТ.

Двома найбільш широко використовуваними схемами градації СМТ є: градація Національного інституту раку США (National Cancer Institute — NCI) і система Французької федерації центру саркоми (French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group — FFCCSG).

Система градації NCI базується на сукупності таких показників, як:

- гістологічний тип СМТ;
- місце розташування пухлини;
- некроз пухлини;
- клітинний плеоморфізм;
- мітотична активність.

Система FFCCSG реалізується шляхом оцінки трьох параметрів (табл. 1, 2):

- диференціювання пухлини;
- мітотичний індекс;
- некроз пухлини.

## СТАДІЮВАННЯ

Наразі основною системою стадіювання СМТ є система TNM, розроблена Американським товариством клінічної

онкології (American Society of Clinical Oncology — ASCO) (табл. 3).

## ЛІКУВАННЯ ЛОКАЛІЗОВАНИХ ФОРМ СМТ

Основним методом лікування пацієнтів із СМТ залишається хірургічний. Головним чинником ефективності застосування операції є дотримання вимог абластичності, провідним критерієм якої є показник чистоти країв резекції рани. Важливість визначення чистоти країв резекції видаленої пухлини як предиктора рецидиву СМТ було доведено W.F. Enneking та співавторами і O. Berlin та співавторами [14, 15]. На сьогодні існує декілька систем визначення чистоти країв резекції, зокрема: Union for International Cancer Control (UICC), FFCCSG, Japanese Orthopaedic Association Musculoskeletal Tumor Committee (JOA). Найпоширенішою системою визначення чистоти країв резекції є FFCCSG, яка побудована на основі системи UICC. За чистотою краю резекції розподіляються на:

- R<sub>x</sub>: наявність залишкової пухлини не може бути оцінена;

- R<sub>0</sub>: залишкової пухлинної тканини не виявлено;
- R<sub>1</sub>: мікроскопічно виявлено елементи пухлини;
- R<sub>2</sub>: макроскопічно визначено залишкову пухлину.

R<sub>0</sub> (залишкової пухлинної тканини не виявлено) встановлюється тільки в тих випадках, коли залишкова пухлина не може бути виявлена за допомогою звичайних методів діагностики. Ця категорія відповідає ідеальним вимогам хірургічної резекції для лікування при СМТ.

Категорію R<sub>1</sub> присвоюють у випадках, коли в післяопераційному макропрепараті залишкову пухлину виявляють шляхом мікроскопічного дослідження в навколишніх здорових тканинах.

R<sub>2</sub> належить до випадків із макроскопічно видимими залишками пухлинної тканини, яку виявляють або клінічно, або патогістологічно в краях видаленого утворення.

Вплинути на прогноз перебігу СМТ після її видалення можуть і деякі інші морфологічні характеристики (табл. 4).

Таблиця 1. FFCCSG система оцінювання: визначення параметрів за рахунок сукупності балів

Диференціація пухлини	
1 бал	Саркоми дуже схожі на нормальну мезенхімальну тканину дорослих (наприклад чітко диференційована ліпосаркома)
2 бали	Саркоми із наявністю гістологічної схожості із певним типом мезенхімальної тканини дорослих (наприклад міксоїдна ліпосаркома)
3 бали	Ембріональна і недиференційована саркома та саркоми сумнівного типу, синовіальна саркома, остеосаркома, примітивна нейроектодермальна пухлина
Мітотичний індекс	
1 бал	0–9 мітозів у 10 досліджуваних полях*
2 бали	10–19 мітозів у 10 досліджуваних полях
3 бали	>20 мітозів у 10 досліджуваних полях
Некроз пухлини	
0 балів	Немає некрозів
1 бал	<50% некрозу пухлини
2 бали	>50% некрозу пухлини
Гістологічна градація	
Градація 1	Сукупність балів – 2, 3
Градація 2	Сукупність балів – 4, 5
Градація 3	Сукупність балів – 6, 7, 8

\*Поле дорівнює 0,1734 мм<sup>2</sup>.

Таблиця 2. FFCCSG система оцінювання: диференціація пухлини, оцінка відповідності гістологічному типу СМТ

Добре диференційована ліпосаркома	1
Міксоїдна ліпосаркома	2
Круглоклітинна ліпосаркома	3
Плеоморфна ліпосаркома	3
Добре диференційовані фібросаркоми	1
Звичайні фібросаркоми	2
Погано диференційовані фібросаркоми	3
Міксофібросаркома	2
Плеоморфна міксофібросаркома з візерунком	2
Плеоморфна міксофібросаркома без візерунка	3
Гігантоклітинна міксофібросаркома	3
Добре диференційована лейоміосаркома	1
Звичайна лейоміосаркома	2
Слабо диференційована/плеоморфна/епітеліоїдна лейоміосаркома	3
Ембріональна/альвеолярна/плеоморфна рабдоміосаркома	3
Мезенхімальна хондросаркома	3
Остеосаркома	3
Примітивна нейроектодермальна пухлина	3
Злоякісна шваннома	3
Синовіальна саркома	3
Добре диференційована/ангіосаркома	2
Слабо диференційована/епітеліоїдна ангіосаркома	3
Епітеліоїдноподібні саркоми	3
Світлоклітинна саркома	3

Таблиця 3. Стадіювання СМТ за TNM

Градація СМТ за TNM	Опис
G1	Високодиференційована та помірнодиференційована
G2	Низькодиференційована
G3	Недиференційована
T1	Пухлина не більше 5 см в найбільшому вимірі
T1a	Пухлина розташована над фасцією та не проникає через неї
T1b	Пухлина залягає під фасцію або проникає через неї
T2	Пухлина більше 5 см в найбільшому вимірі
T2a	Пухлина розташована над фасцією та не проникає через неї
T2b	Пухлина залягає під фасцію або проникає через неї
N0	Метастази в регіонарних лімфовузлах відсутні
N1	Метастази в регіонарних лімфовузлах
M0	Віддалені метастази
M1	Віддалені метастази
<b>Стадії СМТ</b>	
IA	T1aN0, NxM0, G1 T1bN0, NxM0, G1
IB	T2aN0, NxM0, G1 T2bN0, NxM0, G1
IIA	T1aN0, NxM0, G2–G3 T1bN0, NxM0, G2–G3 T2aN0, NxM0, G2–G3
IIB	T2bN0, NxM0, G2–G3
III	Tбудь-якеN1M0, Gбудь-яке
IV	Tбудь-якеNбудь-якеM1, Gбудь-яке

Існує доведена корелятивна залежність між показником чистоти країв резекції і частотою місцевих рецидивів (табл. 5).

Проте, за даними деяких авторів, виникнення локального рецидиву не має прямого впливу на ймовірність розвитку віддалених метастазів [16] і, таким чином, не зумовлює погіршення показника загальної виживаності [17–19]. Інші дослідники стверджують, що місцевий рецидив завжди знижує відсоток як безметастатичної, так і загальної виживаності [20–22].

Починаючи з 80-х років минулого сторіччя з метою запобігання місцевому рецидиву онкологи почали застосовувати комбінований підхід в лікуванні пацієнтів із СМТ [24].

Спочатку це було поєднання хірургічного лікування з променевою терапією, що дозволило покращити показники як локального контролю, так і загальної виживаності. Кількість рецидивів вдалося зменшити з 50 до 25% [25]. Перші рандомізовані дослідження з використанням оперативного лікування та курсу післяопераційної променевої терапії наведено в табл. 6.

Важливим етапом у становленні використання променевої терапії в лікуванні при СМТ було проведення дослідження із застосуванням оперативного втручання у пацієнтів із СМТ кінцівок в обсязі ампутації ураженої кінцівки однієї групи та використанням органозберігаючої операції із додаванням курсу післяопераційної променевої терапії. Так, в травні 1975 р. представлено рандомізоване дослідження [29], ініційоване NCI, результати якого представлено в табл. 7.

Предметом подальших наукових досліджень стала послідовність використання цих двох методів. Передопераційна променева терапія дозволяє збільшити кількість органозберігаючих операцій за рахунок:

- зменшення загального об'єму пухлини та перифокального набряку;

- формування псевдокапсули навколо новоутворення;
- більш чіткого відокремлення пухлини від навколишніх здорових тканин;
- впливу на субклінічні прояви пухлини в зоні ураження.

За даними літератури, неоад'ювантна променева терапія найбільш доцільна при місцево-розповсюджених формах захворювання, особливо при розмірах пухлини >8–10 см [30]. Безумовно, передопераційна терапія поліпшує результат дії хірурга під час операції, проте негативно впливає на післяопераційний перебіг. Післяопераційне опромінення не викликає таких загроз,

однак не впливає на ефективність хірургічного етапу.

Проведено клінічні дослідження, які встановили перевагу рівня виживаності серед пацієнтів із застосуванням неоад'ювантної променевої терапії порівняно з хворими, що отримали ад'ювантну терапію [31–33]. Водночас використання передопераційного опромінення суттєво збільшує кількість післяопераційних ускладнень. Так, у роботі, ініційованій Національним інститутом раку Канади [34–36], де проводилося проспективне рандомізоване дослідження із порівняльною оцінкою до- та післяопераційного курсу променевої терапії, доведено, що відсоток ускладнень з боку рани при неоад'ювантному опроміненні досягає 35%, а при ад'ювантному — 17%.

Особливе місце в лікуванні пацієнтів із СМТ кінцівок займає брахітерапія [37]. Вона володіє низкою безсумнівних переваг:

- опромінюється безпосередньо ложе пухлини;
- ймовірність пошкодження навколишніх здорових тканин зведена до мінімуму;
- курс опромінення короткий (5–6 днів);
- кількість ускладнень досить мала (2%).

При порівнянні хірургічного лікування та комбінації хірургічного лікування + брахітерапії у пацієнтів із пухлинами з високим ступенем злоякісності 5-річна безрецидивна виживаність становила 65 та 90% відповідно (p=0,013) [38]. Проте використання цієї методики можливо лише в післяопераційний період.

Таблиця 4. Характеристики, які використовуються в системі при прогнозі перебігу СМТ

Система	Характеристики, які використовуються в системі при прогнозі перебігу СМТ						
	Межа рецидивуальної пухлини	Інвазія в судини	Некроз пухлини	Розмір пухлини	Проліферація клітин пухлини	Оцінка впливу передопераційного лікування	Primitive vs recurent
За Enneking	Так	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi
UICC	Так	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi
FFCCSG	Так	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi
SIN	Hi	Так	Так	Так	Hi	Hi	Hi
Engellau	Hi	Hi	Так	Так	Так	Hi	Hi
AJCC	Hi	Hi	Так	Так	Hi	Hi	Hi
JOA	Так	Hi	Hi	Hi	Hi	Так	Так

Таблиця 5. П'ятирічна безрецидивна виживаність хворих на СМТ залежно від чистоти краю резекції пухлини [23]

Дослідження	Кількість хворих	Чистота країв резекції		Локальні рецидиви за 5 років спостереження, %
		Системи визначення	Результат	
Stefanovski P., 2002	395	FFCCSG	Негативний	68
			Позитивний	32
Stojadinovic A., 2002	2084	FFCCSG	Негативний	78
			Позитивний	22
Koea, 2003	951	FFCCSG	Негативний	83
			Позитивний	17
Zagars G. et al., 2003	1225	Не вказано	Негативний	66
			Сумнівний	19
			Позитивний	15
McKee M. et al., 2004	111	Патологоанатомічний край, 1 мм	>10 мм	47
			1–9 мм	41
			0 мм	12
Gronchi P., 2005	642	FFCCSG	Негативний	87
			Позитивний	13

**Таблиця 6.** П'ятирічна безрецидивна виживаність хворих на СМТ із використанням операції та курсу післяопераційної променевої терапії

Дослідження	Кількість пацієнтів	Безрецидивна виживаність (локальний контроль)	Роки дослідження
McNeer G.P., 1968 [26]	94	62/94 (66%)	1968
Spittle M.F., 1970 [27]	49	38/49 (80%)	1970
Suit H.D., 1973 [28]	57	50/57 (87%)	1973

**Таблиця 7.** Результати рандомізованого дослідження лікування пацієнтів із СМТ кінцівок із використанням операції, що призводять до каліцтва, та органозберігаючих операцій і курсу післяопераційної променевої терапії

Групи	Ампутація	Органозберігаюча операція + курс післяопераційної терапії
Безрецидивна виживаність (локальний контроль)	100%	85%
Безметастатична виживаність	Немає даних	78%
Загальна виживаність	88%	83%

У подальшому до схем лікування хворих на СМТ були залучені протоколи хіміотерапії, які часто використовуються як в неoad'ювантній формі [39], так і в ад'ювантному режимі. У 1997 р. проведено метааналіз всіх відомих рандомізованих клінічних випробувань [40]. Результати цього мультицентрового метааналізу показали, що протоколи, які включали доксорубіцин, збільшують терміни від видалення пухлини до маніфестації місцевих і віддалених рецидивів, а також підвищують показники загальної виживаності.

Найбільш поширеними схемами системної хіміотерапії при СМТ є:

- **SyVADIC:** циклофосфамід 500 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно (в/в), 1-й день; вінкрисин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в, 1-й день; доксорубіцин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в, 1-й день; ДПС: дакарбазин 250 мг/м<sup>2</sup> в/в, 1–5 дні. Повторення циклу поліхіміотерапії через 21 день.
- Доксорубіцин 75–90 мг/м<sup>2</sup> + іфосфамід 10 000 мг/м<sup>2</sup>. Цитостатики вводять у режим тривалої (до 72 год) в/в інфузії.
- **MAID:** месна 2500 мг/м<sup>2</sup>, доксорубіцин 20 мг/м<sup>2</sup>, іфосфамід 2500 мг/м<sup>2</sup>, дакарбазин 300 мг/м<sup>2</sup>.
- **CDC:** циклофосфамід 750 мг/м<sup>2</sup> в/в, 1-й день; доксорубіцин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в, 1-й день; цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, впродовж 1–5 днів.
- **CDVC:** цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, 1-й день; доксорубіцин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в,

протягом 2–4 днів; вінкрисин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в на 5-й день; циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> в/в на 6-й день.

- Епірубіцин 160 мг/м<sup>2</sup> в/в, кожні 3 тиж (до 8 циклів) на фоні підтримки гемопоезу гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором.

На відміну від кісткових сарком, при яких гістологічна оцінка некрозу пухлини після проведеного хіміотерапевтичного лікування затверджена як дуже важливий прогностичний фактор [41], не існує стандартизованого підходу до гістологічної оцінки реакції СМТ на проведену неoad'ювантну хіміотерапію [42]. Тільки останніми роками проводяться дослідження з визначення змін в мітотичному індексі [43], що дає можливість точного визначення реакції пухлинної тканини на проведення неoad'ювантної хіміотерапії.

Останнім часом проходять також дослідження із використанням таргетних препаратів при лікуванні пацієнтів із СМТ (табл. 8).

Доведено, що комплексне використання променевої терапії, поліхіміотерапії та хірургічного лікування сприяє більш суттєвому підвищенню ефективності терапії порівняно з комбінацією лише поліхіміотерапії та хірургічного лікування [49]. Дискусійним залишається питання, чи проводити неoad'ювантну променево та поліхіміотерапію з метою покращення локального контролю, чи застосовувати в неoad'ювантному режимі тільки полі-

хіміотерапію з подальшою ад'ювантною променевою та поліхіміотерапією [50, 51].

## ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНИХ ТА НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНИХ ФОРМ СМТ

Медіана виживаності після виникнення віддалених метастазів у хворих на СМТ становить близько 11–15 міс, лише 20–25% цих пацієнтів переживають 3 роки спостереження [52, 53]. Одним із прогностичних факторів, що впливають на тривалість життя пацієнтів, є відповідь пухлини на хіміотерапію [53].

Вибір системної поліхіміотерапії є індивідуальним і ґрунтується на декількох факторах, включаючи гістологічний підтип СМТ та біологічну поведінку хвороби, а також стан здоров'я пацієнта.

Усе частіше повідомляється, що різні гістологічні підтипи СМТ проявляють хіміочутливість до різних схем поліхіміотерапії. Як приклад, синовіальна саркома і міксоїдна ліпосаркома входять до числа більш хіміочутливих різновидів [54–57]. Зокрема, міксоїдна ліпосаркома, як правило, чутлива до доксорубіцину. Синовіальна саркома особливо чутлива до алкілюючих агентів, таких як іфосфамід [57]. Ангіосаркома є хіміочутливою при застошуванні таксану та паклітакселу [58–63].

Лейоміосаркома, міксоїдна фібросаркома, дедиференційована ліпосаркома та злоякісна шваннома є низькочутливими до поліхіміотерапії, однак реєструють відповіді на антрацикліновмісні схеми: доксорубіцин у комбінації з іфосфамідом [64, 65].

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Шугабейкер П.Х., Малауэр М.М. (1996) Хирургия сарком мягких тканей. М.: Медицина: 440 с.
2. Shukla N.K., Deo S.V.S. (2011) Soft tissue sarcoma — review of experience at a Tertiary Care Cancer Centre. Indian J. Surg. Oncol., 2 (4): 309–312.
3. Lahat G., Tuvin D., Wei C. et al. (2008) New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcomas. Ann. Surg. Oncol., 15: 2739–2748.
4. Lahat G., Lazar A., Lev D. (2008) Sarcoma epidemiology and etiology: potential environmental and genetic factors. Surg. Clin. N. Am., 88: 451–481.
5. Johnson C.J., Pynsent P.B., Grimer R.J. (2001) Clinical features of soft tissue sarcomas. Ann. R. Coll. Surg. Engl., 83: 203–205.

**Таблиця 8.** Дослідження застосування таргетних препаратів при лікуванні хворих на СМТ

Дослідження	Рік	Фаза	Вид СМТ	Механізми активації	Застосовувані препарати	Кількість пролікованих пацієнтів	Результати
NCT01524926 [44]	–	II	Альвеолярна, світлоклітинна СМТ і альвеолярна рабдоміосаркома (старше 15 років)	Alk/MET	Кризотиніб	582	Іде підбір пацієнтів
NCT00093080 [45]	2004	II	Метастатична/нерезектабельна СМТ	mTOR inhibitor	Ридафоролімус	212	28,8% Клінічна відповідь
NCT01614795 [46]	2012	II	СМТ (1–30 років)	IGF-1R 1 mTOR	Циксугумумаб + темсіролімус	43	Клінічної відповіді не було
NCT01189253 [47]	2011	III	Місцево-розповсюджена чи метастатична СМТ	Невідомо	Трабектедин проти доксорубіцинівмісної терапії	121	Жодних істотних відмінностей не було. Клінічна відповідь вища при доксорубіцинівмісній терапії
NCT00217620 [48]	–	II	СМТ	Інгібітор тирозинкінази	Пазопаніб	148	Не було клінічної відповіді. Медіана загальної виживаності становила 17 міс

6. Harbitz F. (1909) Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). Arch. Int. Med., 3: 32–65.
7. Misra A., Mistry N., Grimer R., Peart F. (2009) The management of soft tissue sarcoma. JPRAS, 62: 161–174.
8. Russell W.O., Cohen J., Enzinger F. et al. (1977) A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. Cancer, 40: 1562–1570.
9. Trojani M., Contesso G., Coindre J.M. et al. (1984) Soft tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of histopathological grading system. Int. J. Cancer, 33: 37–42.
10. Costa J., Wesley R.A., Glatstein E., Rosenberg S.A. (1984) The grading of soft tissue sarcomas: results of a clinicopathological correlation in a series of 163 cases. Cancer, 53: 530–541.
11. van Unnik J.A., Coindre J.M., Contesso G. et al. (1993) Grading of soft tissue sarcomas: experience of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Eur. J. Cancer, 29: 2089–2093.
12. Gustafson P., Akerman M., Alvegard T.A. et al. (2003) Prognostic information in soft tissue sarcoma using tumour size, vascular invasion and microscopic tumour necrosis: the SIN-system. Eur. J. Cancer, 39: 1568–1576.
13. Krishnan Uni K. (2000) Grading of tumors. Chapter-1. Proceedings of the Fifth International CME and Update in Surgical Pathology. Hyderabad: CME.
14. Enneking W.F., Spanier S.S., Malawer M.M. (1981) The effect of the Anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. Cancer, 47(5): 1005–1022.
15. Berlin O., Stener B., Angervall L. et al. (1990) Surgery for soft tissue sarcoma in the extremities. A multivariate analysis of the 6–26-year prognosis in 137 patients. Acta Orthop. Scand., 61(6): 475–486.
16. Gustafson P., Rooser B., Rydholm A. (1991) Is local recurrence of minor importance for metastases in soft tissue sarcoma? Cancer, 67: 2083–2086.
17. Evans R.A. (1993) Soft tissue sarcoma: The enigma of local recurrence. J. Surg. Oncol., 53: 88–91.
18. Brennan M.F. (1997) The enigma of local recurrence. The Society of Surgical Oncology. Ann. Surg. Oncol., 4: 1–12.
19. Ueda T., Yoshikawa H., Mori S. et al. (1997) Influence of local recurrence on the prognosis of soft tissue sarcomas. J. Bone Joint Surg. Br., 79: 553–557.
20. Sabolch A., Feng M., Griffith K. et al. (2012) Risk factors for local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas of the extremity. Am. J. Clin. Oncol., 35: 151–157.
21. Lewis J.J., Leung D., Heslin M. et al. (1997) Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. J. Clin. Oncol., 15: 646–652.
22. Novais E.N., Demiralp B., Alderete J. et al. (2010) Do surgical margin and local recurrence influence survival in soft tissue sarcomas? Clin. Orthop. Relat. Res., 468: 3003–3011.
23. Satoshi Tsukushi, Yoshihiro Nishida, Hiroshi Urakawa (2014) Prognostic significance of histological invasion in high grade soft tissue sarcomas. Springerplus, 3: 544.
24. Ramesha G.K., Kumara A.V., Muralidhara H.B., Sampath S. (2011) Graphene and graphene oxide as effective adsorbents toward anionic and cationic dyes. J. Colloid Interface Sci., 361(1): 270–277.
25. Strander H., Turesson I., Cavallin-Ståhl E. (2003) A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. Acta Oncol., 42(5–6): 516–531.
26. McNeer G.P., Cantlin J., Chu F., Nickson J.J. (1968) Effectiveness of radiation therapy in the management of sarcoma for the soft somatic tissues. Cancer, 22: 391–397.
27. Spittle M.F., Newton K.A., Mackenzie D.H. (1970) Liposarcoma: a review of 60 cases. Br. J. Cancer, 24: 696–704.
28. Suit H.D., Russell W.O., Martin R.G. (1973) Management of patients with sarcoma of soft tissue in an extremity. Cancer, 31: 1247–1255.
29. Rosenberg S.A., Tepper J., Glatstein E. et al. (1982) The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluation of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. Ann. Surg., 196: 305–315.
30. Suit H.D., Mankin H.J., Wood W.C. et al. (1988) Treatment of the patient with stage M0 soft tissue sarcoma. J. Clin. Oncol., 6(5): 854–862.
31. Cheng E.Y., Dusenbery K.E., Winters M.R., Thompson R.C. (1996) Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy. J. Surg. Oncol., 61(2): 90–99.
32. Midis G.P., Pollock R.E., Chen N.P. et al. (1998) Locally recurrent soft tissue sarcoma of the extremities. Surgery, 123(6): 666–671.
33. Roberge D., Skamene T., Nahal A. et al. (2010) Radiological and pathological response following preoperative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. Radiother. Oncol., 97(3): 404–407.
34. O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R. et al. (2002) Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. Lancet, 359(9325): 2235–2241.
35. Davis A.M., O'Sullivan B., Turcotte R. et al. (2005) Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. Radiother. Oncol., 75(1): 48–53.
36. Dickie C.L., Parent A.L., Griffin A.M. et al. (2009) Bone fractures following external beam radiotherapy and limb-preservation surgery for lower extremity soft tissue sarcoma: relationship to irradiated bone length, volume, tumor location and dose. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 75(4): 1119–1124.
37. Le O.T., Phillips T.L., Leibel S.A. (1998) Soft Tissue Sarcoma. Textbook of Radiation Oncology — Philadelphia: W.B. Saunders company: 1047–1066.
38. Harrison L.B., Franzese F., Gaynor J.J. et al. (1993) Long term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 27: 259–304.
39. Eilber F.C., Rosen G., Eckardt J. et al. (2001) Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. J. Clin. Oncol., 19(13): 3203–3209.
40. Sarcoma Meta-analysis Collaboration (1997) Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet, 350: 1647–1654.
41. Plicci P., Rougraff B.T., Bacci G. et al. (1993) Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's sarcoma of the extremities. J. Clin. Oncol., 11(9): 1763–1769.
42. Lucas D.R., Kshirsagar M.P., Biermann J.S. et al. (2008) Histologic alterations from neoadjuvant chemotherapy in high-grade extremity soft tissue sarcoma: clinicopathological correlation. Oncologist, 13(4): 451–458.
43. Andreou D., Werner M., PINK D. et al. (2015) Prognostic relevance of the mitotic count and the amount of viable tumour after neoadjuvant chemotherapy for primary, localised, high-grade soft tissue sarcoma. Brit. J. Cancer, 112(3): 455–460.
44. Schöffski P. (2015) CREATE: Cross-tumoral phase 2 with crizotinib. ClinicalTrials.gov Identifier NCT01524926. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01524926?term=NCT01524926&rank=1>.
45. Chawla S.P., Staddon A.P., Baker L.H. et al. (2015) Study of AP23573/MK-8669 (Ridaforolisum), a mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor, in participants with advanced sarcoma (MK-8669-018 AM1).
46. Yoo C., Lee J., Rha S.Y. et al. (2013) Multicenter phase II study of everolimus in patients with metastatic or recurrent bone and soft-tissue sarcomas after failure of anthracycline and ifosfamide. Invest. New Drugs, 31(6): 1602–168.
47. Butrynski J.E. (2015) Doxorubicin hydrochloride or trabectedin in treating patients with previously untreated advanced or metastatic soft tissue sarcoma. ClinicalTrials.gov Identifier NCT01189253. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189253?term=NCT01189253&rank=1>.
48. von Mehren M., Demetri G.D. (2015) S0505 Sorafenib in treating patients with advanced soft tissue sarcomas. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00217620. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00217620?term=500217620&rank=1>.
49. Shapira O.M., Korach A., Izhar U. et al. (2013) Radical multidisciplinary approach to primary cardiac sarcomas. Eur. J. Cardio-Thorac. Surg., 44(2): 330–335.
50. Eilber F.C., Rosen G., Eckardt J. et al. (2001) Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. J. Clin. Oncol., 19(13): 3203–3209.
51. Davis L., Ryan C. (2015) Preoperative therapy for extremity soft tissue sarcomas. Curr. Treat. Options Oncol., 16(6): 1–12.
52. Billingsley K.G., Burt M.E., Jara E. et al. (1999) Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. Ann. Surg., 229: 602.
53. van Glabbeke M., van Oosterom A.T., Oosterhuis J.W. et al. (1999) Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first line regimens — a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. J. Clin. Oncol., 17: 150.
54. Rosen G., Forscher C., Lowenbraun S. et al. (1994) Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide. Cancer, 73: 2506.
55. Spillane A.J., A'Hern R., Judson I.R. et al. (2000) Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. J. Clin. Oncol., 18: 3794.
56. Jones R.L., Fisher C., Al Muderis O., Judson I.R. (2005) Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. Eur. J. Cancer, 41: 2853.
57. Vienterrie M., Litière S., Rizzo E. et al. (2016) Outcome of chemotherapy in advanced synovial sarcoma patients: Review of 15 clinical trials from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; setting a new landmark for studies in this entity. Eur. J. Cancer, 58: 62.
58. Fata F., O'Reilly E., Ison D. et al. (1999) Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. Cancer, 86: 2034.
59. Nagano T., Yamada Y., Ikeda T. et al. (2007) Docetaxel: a therapeutic option in the treatment of cutaneous angiosarcoma: report of 9 patients. Cancer, 110: 648.
60. Penel N., Bui B.N., Bay J.O. et al. (2008) Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. J. Clin. Oncol., 26: 5269.
61. Schlemmer M., Reichardt P., Verweij J. et al. (2008) Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Eur. J. Cancer, 44: 2433.
62. Fury M.G., Antonescu C.R., van Zee K.J. et al. (2005) A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. Cancer J., 11: 241.
63. Young R.J., Brown N.J., Reed M.W. et al. (2010) Angiosarcoma. Lancet Oncol., 11: 983.
64. Kroep J.R., Ouall M., Gelderblom H. et al. (2011) Firstline chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. Ann. Oncol., 22: 207.
65. Widemann B.C., Reinke D., Helman L. et al. (2013) SARC006: Phase II trial of chemotherapy in sporadic and neurofibromatosis-associated high-grade malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs) (abstract 10522). J. Clin. Oncol., 31: abstr 10522.

## Саркомы мягких тканей: диагностика и лечение

V.V. Остафийчук, С.И. Коровин, А.Ю. Паливец, М.Н. Кукушкина, М.С. Кротевич

Национальный институт рака, Киев

**Резюме.** Саркомы мягких тканей представляют собой группу злокачественных новообразований, по особенностям роста, клиническому течению и прогнозу относящихся к числу наиболее злокачественных опухолей человека. В связи с низкой распространенностью патологии единой тактики и алгоритма лечения пациентов с этим заболеванием не существует. В представленной работе изложены современные представления и состояние решения проблемы диагностики и лечения сарком мягких тканей.

**Ключевые слова:** саркома мягких тканей, хирургическое лечение, полихимиотерапия.

## The soft tissue sarcoma: diagnosis and treatment

V.V. Ostafychuk, S.I. Korovin, A.U. Palivets, M.M. Kukushkina, M.S. Krotевич

National Cancer Institute, Kyiv

**Summary.** The soft tissue sarcomas are a group of the malignancies which for the peculiarities of growth, the clinical course and the prognosis are among the most malignant human tumors. Due to the low prevalence of this disease, a common tactics algorithm and treatment of this disease does not exist. This paper presents the current understanding and the state of the problem solution of soft tissue sarcomas diagnosis and treatment.

**Key words:** soft tissue sarcoma, surgical treatment, chemotherapy.

# 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

26

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/м<sup>2</sup> (по 300 мг/м<sup>2</sup> — 2 дні), етопозид 300 мг/м<sup>2</sup> (по 150 мг/м<sup>2</sup> — 2 дні) — 1-й та 3-й курс; іфосфамід 9 г/м<sup>2</sup> (по 3 г/м<sup>2</sup> — 3 дні, месна 4 г/м<sup>2</sup> — 4 дні), етопозид 300 мг/м<sup>2</sup> (по 150 мг/м<sup>2</sup> — 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  $\chi^2$  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 зареєстровано 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	
	n	%	n	%
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)	
	n	%
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 III–IV 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 III 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 III–IV ступеня в обох групах.

Співвідношення найважливіших проявів токсичності III–IV 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 III–IV ступеня у досліджуваних групах

Критерій токсичності	Ступінь токсичності III–IV				$\chi^2$	p
	Перша група		Друга група			
	n	%	n	%		
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

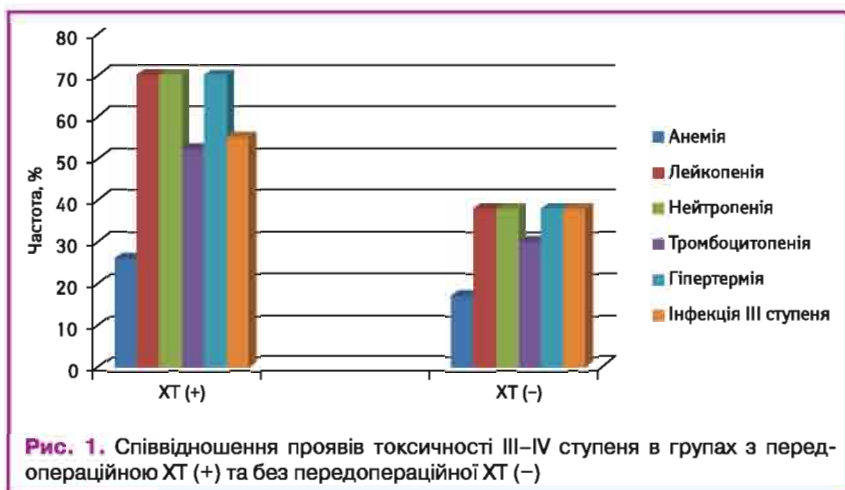


Рис. 1. Співвідношення проявів токсичності III–IV ступеня в групах з передопераційною ХТ (+) та без передопераційної ХТ (-)

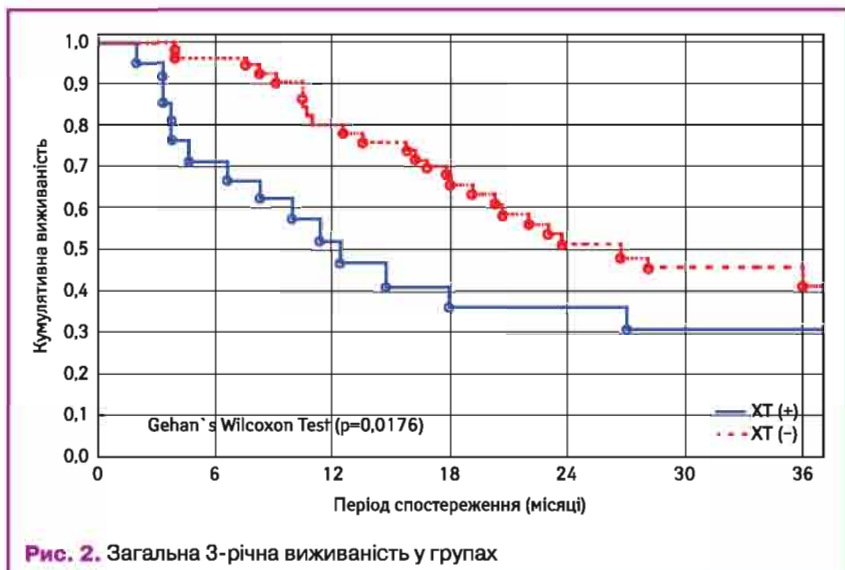


Рис. 2. Загальна 3-річна виживаність у групах

## 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., Bogaert J. et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline. *Eur. J. Cancer*, 45: 228–247.