

А.Г. Дедков  
В.С. Черный  
Б.А. Толстопятов  
Г.И. Климяков  
С.И. Коровин  
А.Ю. Паливец  
Т.А. Тарасова

Институт онкологии  
АМН Украины, Киев, Украина

**Ключевые слова:** остеогенная саркома, метотрексат в высоких дозах, лечебный патоморфоз, выживаемость.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОТРЕКСАТА В ВЫСОКИХ ДОЗАХ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМОЙ

**Резюме.** Исследованы результаты лечения 27 больных остеогенной саркомой длинных костей конечностей в стадии IB, IIB. В схему терапии включен метотрексат в дозе 12 г/м<sup>2</sup>, цисплатин — 120 мг/м<sup>2</sup> (внутриартериально), доксорубицин — 75 мг/м<sup>2</sup>. Высокая степень лечебного патоморфоза достигнута у 81,5% больных. Безрецидивная 5-летняя выживаемость в этой группе составила 59,2%, а общая 5-летняя — 70,4%. Полученные результаты достоверно выше результатов лечения больных в контрольной группе, схема лечения которых отличалась курсовой дозой метотрексата — 125 мг/м<sup>2</sup> (35,7 и 40,5% соответственно).

### ВВЕДЕНИЕ

Прогресс, наметившийся в лечении больных остеогенной саркомой (ОС), в последние два десятилетия во многом обязан интенсификации химиотерапии (ХТ). Использование высоких доз метотрексата в лечении ОС позволило повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость с 20 до 60–70% [1, 2]. Метотрексат в высоких дозах (8 г/м<sup>2</sup> и выше) стали использовать в зарубежных схемах лечения с начала 80-х годов. Литературные данные по этому вопросу довольно обширные, а мнение исследователей однозначно: метотрексат при ОС эффективен только в высоких дозах [1].

Метотрексат в дозе 12–15 г/м<sup>2</sup> является препаратом первой линии в действующих протоколах лечения больных с ОС. По мнению некоторых авторов, его действие на лечебный патоморфоз в 1,7–2 раза выше, чем препаратов платины и антрациклиновых антибиотиков [3]. Основным условием эффективности препарата является достижение его концентрации в плазме крови сразу после введения — 1000 мкмоль/л и выше [4].

Учитывая высокую нефротоксичность и необходимость постоянного мониторинга за динамикой выведения метотрексата из организма больного, применение его невозможно без наличия анализатора для определения концентрации препарата в плазме крови.

В данной работе приводим результаты лечения больных с ОС, в схеме лечения которой использовали метотрексат в высоких дозах.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Схема лечения пациентов с нематастатической ОС (стадия IB, IIB) включала неoadьювантную химиотерапию с использованием метотрексата, цисплатина, доксорубицина в течение 12 нед; хирургическое вмешательство, адьювантную терапию с использованием вышеуказанных препаратов в течение 36 нед от начала лечения.

Лечение начинали с 4-часового эндовенозного введения метотрексата в дозе 12 г/м<sup>2</sup>, на фоне соответствующей инфузионной терапии с контролем уровня концентрации его в плазме крови сразу по окончании введения, а затем каждые 24 ч (при необходимости чаще).

Через сутки вводили кальций фолинат в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>, каждые 6 ч до снижения уровня концентрации метотрексата в плазме крови до 0,2 мкмоль/л. Инфузионную терапию проводили из расчета 2000 мл/м<sup>2</sup> жидкости в сутки (с учетом выпиваемой), начинали за 1 ч до введения метотрексата и продолжали в течение 72 ч с поддержанием электролитного баланса и постоянным ошелачиванием мочи (рН > 7). Инфузионное обеспечение корректировали индивидуально в зависимости от проявления токсичности и возникновения осложнений. Степень токсичности определяли по классификации ВОЗ. Измерение концентрации метотрексата в плазме крови проводили на анализаторе TDxFLx производства Abbot Laboratories (США).

На 7–8-й день неoadьювантную ХТ продолжали в виде внутриартериального введения цисплатина в курсовой дозе 120 мг/м<sup>2</sup> (2 введения по 60 мг/м<sup>2</sup>, в течение 2–3 ч) с пре- и постгидратацией. На 9–10-й день вводили доксорубицин в курсовой дозе 75 мг/м<sup>2</sup> (2 введения по 4 ч внутривенно).

Проводили 3 цикла ХТ с интервалом 3 нед с использованием 3 вышеуказанных препаратов. После хирургического, сберегающего конечность, вмешательства проводили адьювантную ХТ в режиме монокимиотерапии с чередованием метотрексата в той же дозировке и следующим — через 2 нед — цисплатином в курсовой дозе 150 мг/м<sup>2</sup> (48 ч непрерывное введение), и доксорубицином, вводимым через 21 день после цисплатина в дозе 90 мг/м<sup>2</sup> (двукратное 4-часовое введение). Циклы повторяли через каждые 3 нед. Количество циклов определяли степенью лечебного патоморфоза, определяемого по методике Автандилова и градацией степеней по Nuvos [5]. 2 цикла — при 4-й степени (100% некротизации), 3–4-й — при 3-й степени (91–99% некротизации опухоли). В случае плохого лечебного патоморфоза (90% и ниже) в схему лечения включали ифосфамид в дозе 15 г/м<sup>2</sup> (3 курса).

Основную группу составили 27 больных, у которых лечение по схеме начали в 1999–2002 гг. в возрасте от 14 до 42 лет (средний возраст — 19,7 года). Все больные имели стадию заболевания — IIB. Мужчин — 19, женщин — 8. Опухоль локализовалась в дистальном

отделе бедренной кости у 11 больных, в проксимальном отделе большеберцовой — 12, проксимальном отделе малоберцовой — 1, проксимальном отделе плечевой — у 3 больных.

Контрольную группу составили 42 пациента с ОС длинных костей конечностей, получавших лечение в отделении опухолей опорно-двигательного аппарата с 1990 по 1998 г. (исторический контроль). В схеме лечения использовали: метотрексат в дозе 125 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин и препараты антрациклиновой группы в вышеуказанных дозировках и такими же путями введения, а также хирургическое лечение.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Программу лечения выполнили в запланированном объеме у 27 из 30 пациентов, начавших лечение по схеме с использованием метотрексата в высоких дозах. У 3 больных развились осложнения на этапе неoadъювантной терапии. Двое из них умерли вследствие развившейся антрациклиновой кардиопатии. У 1 пациентки отмечали осложнение непосредственно на первое введение метотрексата в виде развития острой почечной недостаточности и острого панкреатита с последующим развитием миелодепрессии 4-й степени. В дальнейшем больной было отказано в лечении с использованием метотрексата.

По результатам проведенного исследования у 17 больных (73,9%) отмечено снижение интенсивности болевого синдрома уже сразу после первого курса метотрексата, что расценивали как позитивный клинический ответ. У 21 пациента (91,3%) отмечено объективное уменьшение размеров опухоли после первого курса химиотерапии. Общие проявления токсичности метотрексата представлены в таблице.

Таблица  
Количество случаев (%) проявления токсичности при использовании метотрексата в дозе 12 г/м<sup>2</sup>

Симптом	Степень токсичности				
	0	1	2	3	4
Тошнота, рвота	6,2	37,5	21,9	—	3,3
Стоматит	53,1	28,1	12,1	4,7	1,6
Нейтропения	21,9	43,8	31,2	1,6	1,6
Тромбоцитопения	18,7	68,7	9,4	3,2	—
Гиперферментемия	18,7	21,9	25,0	28,1	6,3

Диспепсию 4-й степени (многократная рвота в течение нескольких суток) отмечали в двух случаях (3,3%) при первом введении, причем у одного из этих больных последующие курсы протекали с меньшими проявлениями токсичности. В целом токсические проявления после введения метотрексата были значительно меньше, чем после введения цисплатина.

Незначительное нарушение выведения метотрексата на фоне отсутствия исходных признаков почечной недостаточности отмечено еще в двух случаях, что обусловило повышение дозы кальция фолината в 2–4 раза.

Из 27 пациентов, закончивших лечение по предложенной программе, метастазы в легких выявлены у 9 (33,3%) в сроки от 12 до 37 мес (в среднем — 25,0 мес). 8 больных (29,6%) умерло вследствие прогрессирования заболевания. У 2 (7,4%) пациентов выявлен рецидив в послеоперационном рубце. Лечебный пато-

морфоз исследован у всех больных основной группы: в 22 случаях (81,5%) достигнута высокая степень лечебного патоморфоза (свыше 90% некрогизации опухоли), из них у 20 (74,1%) — 3-я степень и у 2 (7,4%) — 4-я степень по Nuvos. Все больные наблюдаются более 5 лет. 5-летняя общая выживаемость в этой группе составила 70,4 ± 8,8%, а безрецидивная — 59,2 ± 9,4%. В контрольной группе эти же показатели составили 40,5 ± 7,5% и 35,7 ± 7,4% (0,1 > p > 0,05) соответственно. Полученные результаты вполне сопоставимы с результатами лечения больных остеосаркомой ведущих зарубежных клиник.

### ВЫВОДЫ

Включение в схему неoadъювантной и адъювантной терапии метотрексата в дозе 12 г/м<sup>2</sup> позволяет достичь высокой степени патоморфоза опухоли у 81,5% больных ОС, а также достоверно повысить выживаемость пациентов по сравнению с контрольной группой.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bielack S, Beron G, Winkler K. Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteogenic osteosarcoma: analysis of the literature. *Cancer* 1997; **80** (3): 516–8.
2. Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, et al. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: an analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *An Oncol* 2001; **12** (8): 1145–50
3. Schwartz S, Müller K, Fischer L, et al. Favorable outcome in excessive methotrexate (MTX) intoxication after high-dose (HD) MTX therapy by early use of carboxypeptidase G2 (CPG2). *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO. An Meet Proc 2005; **23** (16S): (Suppl) 825S.
4. Bacci G, Longhi A, Versari M, et al. 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** (5): 1154–61.
5. Автандилов ГГ. Медицинская морфометрия. Москва: Медицина, 1990. 383 с.

### HIGH DOSES OF METHOTREXATE IN TREATMENT OF OSTEOGENIC SARCOMA PATIENTS

A.G. Dedkov, V.S. Cherny, B.A. Tolstopyatov, G.I. Klimnyuk, S.I. Korovin, A.Y. Palivets, T.A. Tarasova

**Summary.** Reported are findings from treatment of 27 patients with long bone osteogenic sarcoma, stage IIB. The treatment scheme included: 12 g/m<sup>2</sup> of methotrexate, 120 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin (intraarterially), and 75 mg/m<sup>2</sup> of doxorubicin. A high degree of therapeutic pathomorphosis was achieved in 81.5% patients. In this group, relapse-free 5-year survival rate was 59.2% and total 5-year survival rate was 70.4%. These results are considerably better compared to the control group which received methotrexate in a lower dose of 125 mg/m<sup>2</sup> (35.7% and 40.5% respectively).

**Key Words:** osteogenic sarcoma, high dose methotrexate, therapeutic pathomorphosis, survival.

#### Адрес для переписки:

Дедков А.Г.  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Институт онкологии АМН Украины