

ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ОСТЕОСАРКОМУ

В.Л. Кобись
Г.І. Климнюк
Т.О. Тарасова
Н.В. Рєпіна
Е.В. Шайда
Р.С. Гуменюк
Н.С. Парфенюк
О.І. Балахонов

Інститут онкології
АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: пухлини у дітей, остеогенна саркома, метотрексат, іфосфамід, надвисокі дози, цисплатин, доксорубіцин, корекція передопераційної хіміотерапії.

Резюме. У роботі представлено 5-річний досвід лікування хворих на остеогенну саркому дітей з використанням метотрексату у надвисокій дозі, іфосфаміду у надвисокій дозі, цисплатину, доксорубіцину та застосуванням принципу корекції передопераційної хіміотерапії з урахуванням ефективності проведеного курсу. З 1999 по 2005 р. проліковано 45 хворих з локальною формою та 10 — з метастатичною формою остеосаркоми. 2-річна виживаність становила 93% при локальній та 30% — при первиннометастатичній формах.

ВВЕДЕННЯ

Остеосаркома — досить рідке захворювання у дитячому віці, що займає 5 місце серед онкологічної захворюваності у дітей (приблизно 3%) [1, 2, 3]. Це високо злоякісне захворювання, що без лікування призводить упродовж декількох місяців до смерті. Комбіновану терапію з використанням оперативного методу (ампутація, екзартикуляція кінцівки) з променевою терапією застосовували до 70-х років минулого сторіччя, при цьому 2-річна виживаність становила до 20% при локальних формах остеосарком [4]. З 80-х років застосовують більш ефективне комбіноване лікування пацієнтів з остеосаркомою з використанням поліхіміотерапії (ПХТ), з включенням метотрексату у надвисоких дозах, згодом — доксорубіцину, цисплатину, а в 90-х роках — іфосфаміду у надвисоких дозах [5, 6, 7]. Концентрація хворих у спеціалізованих центрах та їх лікування за стандартизованим протоколом дозволили вибрати оптимальні хіміотерапевтичні режими, термін проведення оперативного втручання, визначити тривалість післяопераційної ПХТ. Так, за даними німецької дитячої об'єднаної групи остеосарком (COSS-96) виживаність дітей з локальними формами остеосарком підвищилась у період 1977–1991 рр. з 47 до 78% [8]. Токсичність хіміопрепаратів, що використовують при цьому високодозовому режимі, часто призводить до таких ускладнень як кардіоміопатія, погіршення слуху, зору, хронічна ниркова недостатність, хронічний гепатит, до розвитку вторинних пухлин. Це змушує дослідників знизити дози хіміопрепаратів, тривалість хіміотерапії (протокол COSS-96). Розробили і ефективно застосовують наступну тактику лікування хворих на первинно метастатичні остеосаркоми: проведення передопераційної та післяопераційної ПХТ як при лікуванні пацієнтів з локальними формами, операція з одномоментним видаленням первинного вогнища захворювання та метастазів.

У дитячій клініці Інституту онкології АМН України з 1999 р. розроблена та використовується хіміотерапевтична схема з використанням метотрексату у надвисокій дозі, іфосфаміду у надвисокій дозі, цисплатину у комбінації з доксорубіцином. Усього проведено лікування 89 хворих з локальною формою остеосаркоми та 10 — з первинно метастатичною формою. Мета даної роботи — аналіз та узагальнення результатів лікування цих груп хворих дітей.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження увійшли 89 пацієнтів з локальною формою остеосаркоми. 45 хворих (1-ша група), які отримували хіміотерапію за розробленим протоколом «УНДІОР-99». У 2-гу групу (10 хворих) включені пацієнти з первинно метастатичною остеосаркомою, які отримували лікування за тим же протоколом з видаленням одномоментно всіх осередків пухлини. Інші 44 пацієнти з локальною формою остеосаркоми отримували лікування за такими схемами: 16 хворих відмовились від продовження лікування після 1–3 блоків ПХТ, у 2 виконали первинну операцію — ампутацію кінцівки та проводили ад'ювантну терапію, 1 хвора після передопераційної ПХТ та операції відмовилась від ад'ювантного продовження ПХТ, 2 — отримували внутрішньоартеріальну ПХТ з кофеїном у надвисокій дозі, ще 2 — лікування за протоколом «ISG-SSG 1», 21 пацієнт отримував лікування з використанням метотрексату, цисплатину, доксорубіцину, іфосфаміду в іншій послідовності. В останній групі медіана виживаності становила 14 міс, 3 хворих залишаються живими.

Дані розподілу хворих 1-ї та 2-ї груп за віком, статтю, локалізацією пухлини представлені у таблиці. Як бачимо, найчастіше при локальній формі остеосаркоми (1-ша група) пухлина локалізована у стегновій кістці, переважали у групі хлопчики. При первинно метастатичній формі (2-га група) переважали дівчатка, локалізовані пухлини у стегновій

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

та великогомілкової кістки. Середній вік у 1-й групі становив — 12,5, у 2-й — 13 років.

Таблиця

Розподіл хворих за статтю, первинною локалізацією пухлини, локалізацією рецидиву захворювання

Групи хворих	Стать		Первинна локалізація пухлини						Первинні метастази у легені		Всього
	Хлопчики	Дівчатка	Стегнова кістка	Велико-гомілкова кістка	Малогомілкова кістка	Плечова кістка	Проміньова кістка	Одно-стороннє враження	Двостороннє враження		
1	25	20	20	12	8	4	1	Відсутні	Відсутні	45	
2	3	7	7	2			1	1	9	10	

Хворі 1-ї та 2-ї групи отримували лікування за схемою, представленою на рис. 1. В основі розробленої схеми лікування застосовано принцип індивідуального вибору передопераційної ПХТ. Це повинно сприяти досягненню максимального ступеня лікувального патоморфозу пухлини, що є основним прогностичним фактором виживання хворих. Оцінку ефективності курсу ПХТ проводили за даними комплексного обстеження хворого (рис. 2) після першого курсу та перед операцією. Якщо результатами хоча б одного з методів (рентгенографія, комп'ютерна томографія, остеосцинтиграфія, доплер-УЗД, клінічне обстеження) визначали прогресування або стабілізацію пухлини, то проводили зміну хіміопрепаратів на лінію хіміотерапії з іфосфамідом у надвисокій дозі. Застосовували: метотрексат у дозі 12г/м², цисплатин — 120 мг/м², доксорубіцин — 75 мг/м², іфосфамід — 18г/м² (див. рис. 1). Операцію проводили на 10–11-му тиж від початку лікування: видалення первинного вогнища пухлини (при локальних формах) та видалення первинного вогнища з одночасною метастазектомією (при первинно метастатичних формах остеосаркоми).

Етапи обстеження

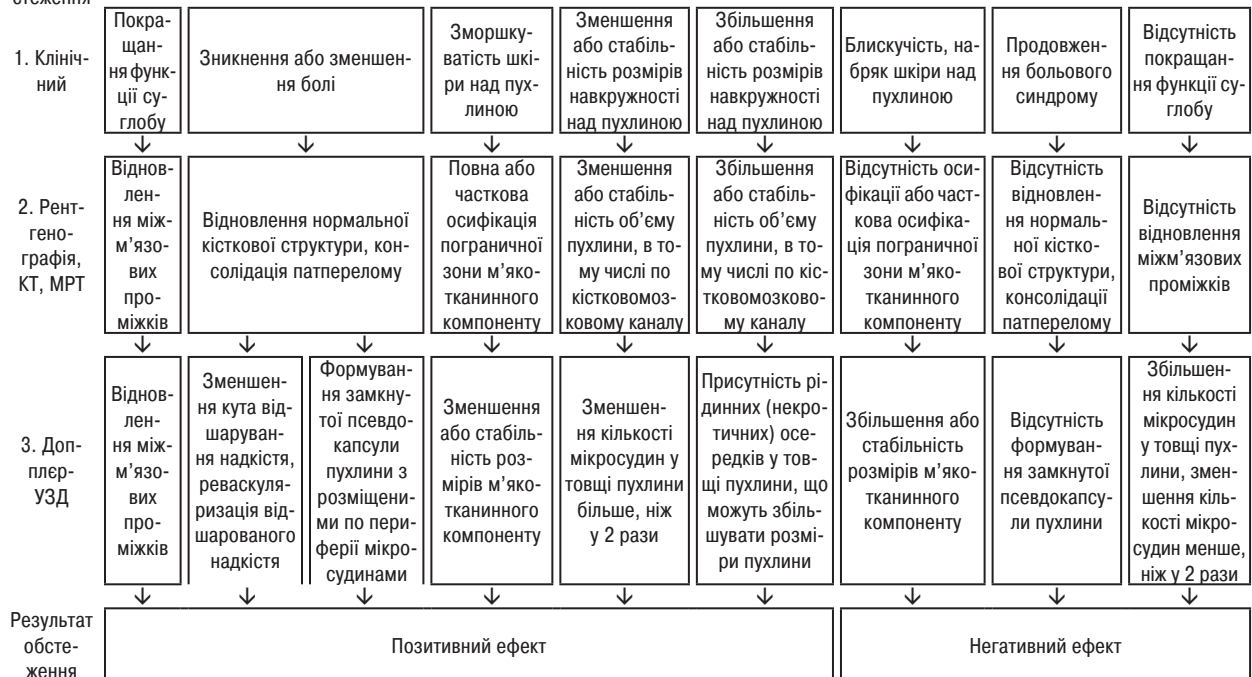


Рис. 2. Алгоритм визначення ефективності курсу ПХТ

Досліджували лікувальний патоморфоз інтраопераційного матеріалу. Післяопераційну терапію проводили протягом 20–26 тиж залежно від лінії післяопераційної хіміотерапії.

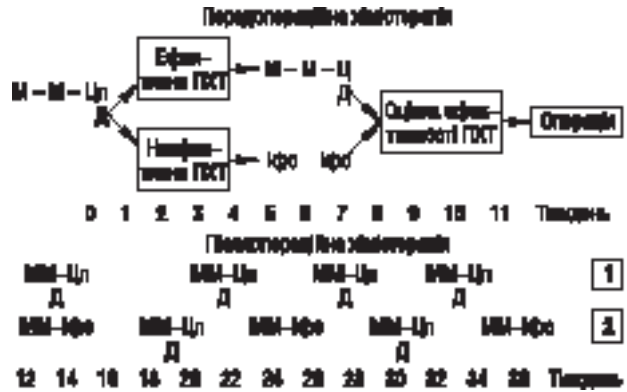


Рис. 1. Схема лікування дітей з остеосаркомою «УНДІОР-99» розроблена у дитячій клініці ІО АМН України: М — метотрексат у дозі 12 г/м² протягом 1,8 дня в/в; Цп — цисплатин у дозі 40 мг/м² протягом 1–3 дня в/в; Д — доксорубіцин у дозі 25 мг/м² протягом 1–3 дня в/в; Іфо — іфосфамід у дозі 3 г/м² протягом 1–6 дні в/в; ефективність ПХТ або неефективність ПХТ — висновок діагностичного алгоритму обстеження хворого на етапі передопераційної хіміотерапії; 1 — лінія хіміотерапії для пацієнтів, які отримували метотрексат, доксорубіцин, цисплатин, та досягли 3–4 ступеня патоморфозу за Navos; 2 — лінія хіміотерапії для пацієнтів з медікаментозним патоморфозом 1–2 ступеня за Navos, та пацієнтів, які отримували передопераційну хіміотерапію іфосфамідом

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними патогістологічного дослідження операційного матеріалу хворих 1-ї групи патоморфоз 3–4 ступеня (за Navos) відзначено у 27 хворих (60%). Залишились живими 40 (88%) хворих при терміні

ЛІТЕРАТУРА

1. Creutzig U, Henze H, Bielack S, *et al.* Krebserkrankungen bei Kindern. Deutsches Ärzteblatt Jg100 Heft 13 28. März 2003: 842–52.
2. Гуселетова НВ. Состояние и основные тенденции онкологической заболеваемости детской населения Украины. Показатели деятельности детской онкологической службы. Актуальні питання дитячої онкології. Матер наук-практ семінару 15–16 січня. К, 1998: 50–60.
3. Соловьев ЮН, Макданов НА. Опухоли и опухолеподобные поражения костей у детей. Рос онкол журн 1997; (3): 4–7.
4. Marcove RC, Mike V, Hajek JV, *et al.* Osteogenic sarcoma under the age of twenty-one. A review of one hundred and forty-five operative cases. J Bone Joint Surg Am 1970; 52: 411–23.
5. Jaffe N, Farber S, Traggis D, *et al.* Favorable Response of Metastatic Osteogenic Sarcoma to Pulse High Dose Methotrexate Citrovorum Administration (HDMC). Proc AACR 1972; 13: 27.
6. Rosen G, Caparros B, Huvos AG, *et al.* Preoperative chemotherapy for osteosarcoma. Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on response of primary tumor to preoperative chemotherapy. Cancer 1982; 49: 1221–39.
7. Pratt CB, Horowitz ME, Meyer WH, *et al.* Phase II trial of ifosfamide in children with malignant solid tumors. Cancer Treat Rep 1987; 71: 131–5.
8. <http://medweb.uni-muenster.de/institute/paedonc/lehre/index.html>.
9. Bacci G, Bertoni F, Longhi A, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. Cancer. 2003; 97 (12): 3068–75.

спостереження від 3 міс до 5 років, без ознак захворювання — 36 (90%) хворих. Рецидиви захворювання відзначено у 9 (20%) хворих, у 2 (4%) — прогресування захворювання на фоні лікування. Рецидиви захворювання: одиничні метастази у легені у 5 хворих (термін виникнення від 1,5 до 5 років), місцевий рецидив у 4 хворих у термін 2, 17, 23 та 34 міс. Загальна дворічна виживаність у 1-й групі хворих становила 93% (рис. 3).

У 2-й групі хворих, яких прооперовано, визначено патоморфоз 3 ступеня — у 2 пацієнтів, 2 ступеня — у 2 також. Виживаність дітей з метастатичною формою остеосаркоми представлена на рис. 4: 1 хвора жива без ознак захворювання протягом 48 міс, інші померли внаслідок прогресування захворювання.

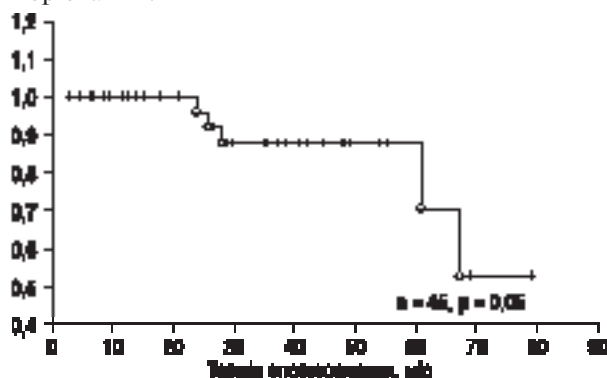


Рис. 3. Виживаність хворих 1-ї групи, які отримували лікування за протоколом «УНДІОР-99»

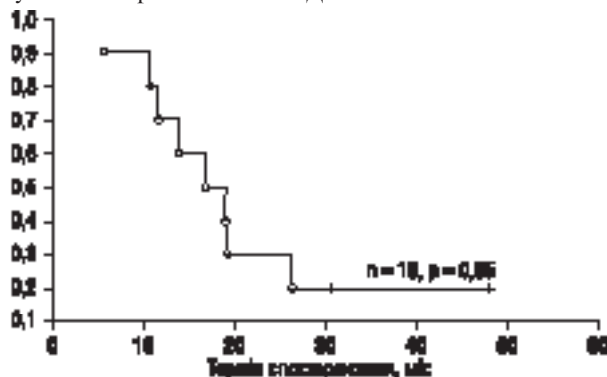


Рис. 4. Виживаність хворих 2-ї групи, які отримували лікування за протоколом «УНДІОР-99»

ВИСНОВКИ

1. Досягнутий рівень лікувального патоморфозу у групі хворих з локальною формою остеосарком є порівнянний з даними авторів провідних онкологічних центрів: 59,0% — Інститут ортопедії Ріццолі (Болонья, Італія) [9], 48,0% — Меморіальний інститут Sloan (Вашингтон, США) [6], 55,6% — Інститут дитячої онкології (Мюнстер, Німеччина) [8].

2. Розроблений у клініці протокол лікування дітей з остеосаркомою з використанням індивідуалізованого вибору передопераційної ПХТ є досить перспективним за даними 2-річної виживаності хворих. Мала кількість хворих та обмежений час спостережень потребують подальшої роботи.

TREATMENT OF CHILDREN WITH OSTEOSARCOMA

V.L. Kobys, G.I. Klymnyuk, T.O. Tarasova,
N.V. Ryepina, E.V. Shayda, R.S. Gumenyuk,
N.S. Parfenyuk, O.I. Balakhonov

Summary. The paper presents a five-year experience of treating children with osteogenic sarcoma with the administration of methotrexate in super-high doses, iphosphamide in super-high doses, cisplatin, doxorubicin, and application of the principle of adjusting the regimes of pre-surgery chemotherapy with account for the efficacy of the course applied. Between 1999 and 2005, 45 patients with a local form and 10 patients with metastatic osteosarcoma were treated. The 2-year survival rates were: 93% in the local form and 30% in the primary metastatic disease.

Key Words: tumors in children, osteogenic sarcoma, methotrexate, iphosphamide, super-high doses, cisplatin, doxorubicin, correction of pre-surgery chemotherapy.

Адреса для листування:

Кобись В.Л.
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Інститут онкології АМН України,
клініка дитячої онкології