

## ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ИФОСФАМИДОМ И ЦИСПЛАТИНОМ ПРИ РЕЦИДИВНОМ ОСТЕОСАРКОМЫ

*Саломова Мурада суннатуллаевича - к.м.н. заведующего кафедрой  
оториноларингологии, офтальмологии, онкологии и медицинской радиологии  
Термезский филиал Ташкентского государственного медицинского  
университета (Термез, Узбекистан)  
E-mail: m.salomov28@gmail.com +99890 3492536*

**Аннотация.** При сравнение трех групп (IPE, IPA и удаление метастазы после адьювантной ПХТ) наблюдалось стабилизация у 6 больных из 12 при IPA (схема) и у 10 больных из 17 больных при IPE (схема), что ожиданий эффективность в данных группах больных схем одинаковы. Общее 5-летнее выживаемость больных после хирургическом удаленного отдаленных метастазов составило 51.2%.

**Ключевые слова:** Остеосаркома, химиотерапия, метастаз остеосаркома, рецидив

**Аннотация.** Рецидивланган остеоген саркомаларда ифосфамид ва цисплатин билан даволаш эффективлигини баҳолашда текширишлар шуни кўрсатадики IPE, IPA ва кечки метастазларни олиб ташлаш амалиётидан кейинги ўтказилган ПХТ (IPE, IPA схемада) беморлар умумий олганда бир хил эффективликни кўрсатди. IPA схема ўтказилган беморларда 12 бемордан 6 та беморда стабилизация, IPE схема бўйича 17 бемордан 12 беморда стабилизация кузатилди. Кечки метастазларни олиб ташлаш амалиётидан кейинги ўтказилган ПХТ (IPE, IPA схемаларда) да 5 йиллик яшовчанлик 13 бемордан 51.2% ни ташкил этди.

**Калит сўзлар:** Остеосаркома, химиотерапия, метастаз остеосаркома, рецидив

**Annotation.** When comparing the three groups (IPE, IPA and removal of metastases after adjuvant ChTh) showed stabilization in 6 of 12 patients with IPA (scheme) of treated and 10 of 17 of patients with IPE (Scheme), which is expected effectiveness in these groups of patients at all of the schemes is the same. 5 year survival rate after surgical removal of metastases at the 13 patients were 51.2%.

**Key words:** Osteosarcoma, chemotherapy, osteosarcoma metastasis, relapse

**Введение.** Сочетание химиотерапии с хирургическим удалением опухоли — общепризнанный метод лечения больных с высокозлокачественными саркомами костей. Однако при использовании современных схем, включающих доксорубицин, цисплатин, высокие дозы метотрексата и ифосфамид, в 30-40% случаев прогрессирования опухоли избежать не удастся. Выживаемость после наступления рецидива, согласно публикациям последних лет, не превышает 30% [1-3, 4, 5]. Стандартных рекомендаций по лечению рецидива заболевания не существует. Тем не менее исследования ряда крупных кооперированных групп и центров показали, что только достижение второй и последующих полных хирургических ремиссий продлевает жизнь больного и даже дает шансы на излечение [19, 1, 4]. В рамках комбинированных подходов удаление всех видимых на (компьютерной томографии) КТ и во время операции метастатических очагов приводит к улучшению выживаемости [7, 8, 9, 4, 5]. Наиболее благоприятен прогноз при солитарных или единичных метастазах, выявленных в сроки, превышающие два года [4, 1]. В то же время, при ранних рецидивах, множественных очагах в легких, сочетании метастазов с местным рецидивом, т.е. при чрезвычайно агрессивном течении заболевания, значение и место хирургического метода остаются до конца не выясненными.

Что касается роли химиотерапии при рецидивах сарком костей, то до сих пор единого мнения нет. В ряде исследований показано, что после достижения второй хирургической ремиссии она не даёт преимуществ в отношении выживаемости [8 4,5]. В то же время, при невозможности удаления метастазов, химиотерапия достоверно увеличивает продолжительность жизни [11,1,4]. Эффективность стандартных режимов невысока, поскольку опухолевые клетки нередко устойчивы к лекарственной терапии. Определенные надежды связывают с такими схемами, как гемцитабин — доцетаксел [12], ифосфамид—цисплатин —этопозид [13, 14, 15], высокие дозы ифосфамида [12, 1, 16].

**Цель исследования:** В данной статье обобщить опыт применения комбинаций на основе ифосфамида-цисплатина при рецидивных остеосаркомах.

#### Материалы и методы исследования:

В исследование вошли 29 больных (20 лиц мужского и 9 женского пола в возрасте от 15 до 36 лет, средний возраст 20 лет) с морфологически доказанной остеогенной саркомой длинных трубчатых костей, которые получали лечение в РОНЦ с января 2004 по декабрь 2012 г. Распределение по стадиям, согласно классификации Enneking [1980г][17], было следующим: ПВ — 24 больных, ПВ — 5 больных. Индукционная химиотерапия включала доксорубицин 90 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин 300 мг/м<sup>2</sup>. После удаления первичной опухоли или облучения по

радикальной программе проводили адъювантную химиотерапию, предполагавшую чередование комбинаций доксорубицин — цисплатин в редуцированных дозах и ифосфамид ( $7,5 \text{ г/м}^2$ ) — этопозид ( $500 \text{ мг/м}^2$ ). Сроки наступления рецидива после достижения первой хирургической ремиссии составили от 2 до 38 мес. (среднее-13 мес)

При рецидиве заболевания использованы два режима химиотерапии : IPE – ифосфамид в курсовой дозе от 5 до  $10 \text{ мг/м}^2$  (медиана  $7.5 \text{ мг}$ ) + цисплатин в дозе от 60.0 до  $120 \text{ мг/м}^2$  (медиана 100) + этопозид в дозе 300 до  $500 \text{ мг/м}^2$  (медиана 450) или доксорубицин в дозе от 50 до  $80 \text{ мг/м}^2$  (медиана 60 мг) (режим IPA). Всего проведено 93 курса химиотерапии (от 1 до 5, среднее -3). Некоторые больные ранее получали другие режимы химиотерапии по поводу рецидива : ифосфамид – этопозид (2), цисплатин – доксорубицин – циклофосфамид (1), циклофосфамид – винкристин-доксорубицин-дакарбазин (1), гемцитабин-доцетаксел (1). Хирургическое лечение заключалось в выполнении атипичных резекций легкого или перцизионном удалении метастазов, определяемых на КТ или при интраоперационной пальпации легких. В случае двустороннего поражения операции выполняли с интервалом в 2-3 нед. Одной пациентке выполнена повторная торакотомия и удаление метастазов по поводу второго рецидива. Средний срок наблюдения после наступления рецидива составил 18 мес. При оценке непосредственной эффективности лечения учитывалась частота объективных ответов согласно RECIST [18]. Выживаемость рассчитывали по методу Kaplan –Meier. Срок с момента начала лечения рецидива до даты последнего обследования в онкологическом учреждении (РОНЦ МЗРУз. )

### Результаты и обсуждение

У 8 пациентов метастазы выявлены синхронно с местным рецидивом, у 2 вначале был рецидив, а потом появились отдаленные метастазы, а у 19 были только метастазы в легких. Химиотерапия по схеме IPE проведена 17 больным. Количество курсов составило 52. Частичный эффект отмечен у 3 (17,6%), стабилизация — у 10 (58,8%), а прогрессирование — у 4 пациентов (23,5%). Режим IPA получили 12 больных (39 курс химиотерапии). Эффективность была следующей: частичные эффекты 3 (25%), стабилизация 6 (50%), прогрессирование – 3(25%). Таким образом, клиническая эффективность указанных режимов химиотерапии в виде объективных ответов и стабилизации процесса составила 75.9%. Серьезных побочных эффектов после химиотерапии не отмечено. При явлениях миелотоксичности использовали стандартные подходы к сопроводительной терапии, включающей антибиотики широкого спектра действия, противогрибковые препараты, переливание компонентов крови и введение колониестимулирующих факторов.

16 (59.2%) после химиотерапии выполнено хирургическое удаление

отдаленных метастазов, в результате которого была достигнута вторая хирургическая ремиссия. На момент проведения анализа (апрель 2010 г.) 16 пациентов были живы, из них 8 во второй ремиссии, один со стабилизацией процесса и 7 — с прогрессированием. 13 больных умерло от основного заболевания. 3-летняя и 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составили  $51,6 \pm 11\%$  и  $34,4 \pm 16\%$  соответственно, а медиана — 38 мес [95% доверительный интервал (ДИ), 23-50%] (рис. 1). Анализ прогностических факторов показал, что более благоприятное течение, отмечено при наступлении рецидива заболевания, в срок более чем через 12 мес после удаления первичной опухоли (рис. 2). Пятилетняя ОВ составила  $64 \pm 18\%$ , а медиана достигнута не была. При раннем рецидиве этот показатель был лишь  $22 \pm 17\%$ , медиана — 18 мес (95% ДИ, 15-46%). В этой же группе вероятность пережить 3-летний срок без прогрессирования составила  $10,5 \pm 7\%$ , медиана 5 мес (95% ДИ, 5-17%), а в альтернативной —  $51,4 \pm 19\%$ , медиана не достигнута (95% ДИ, 16-42%). Сочетание местного рецидива и отдаленных метастазов существенно ухудшало прогноз.

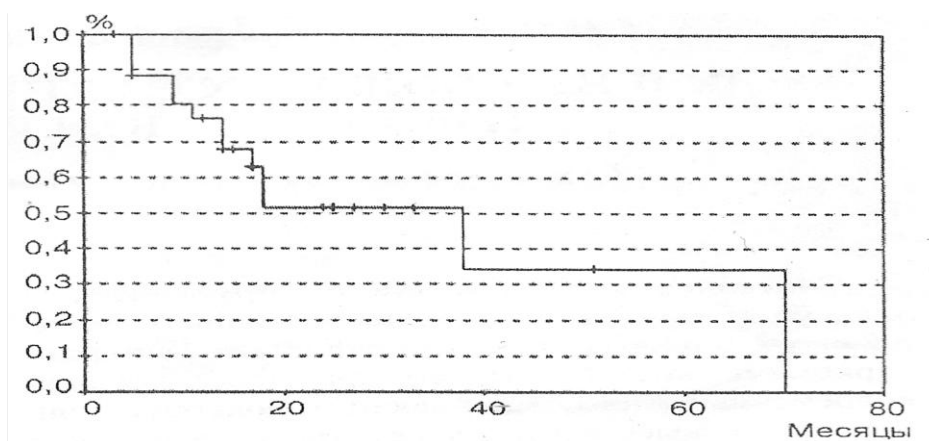
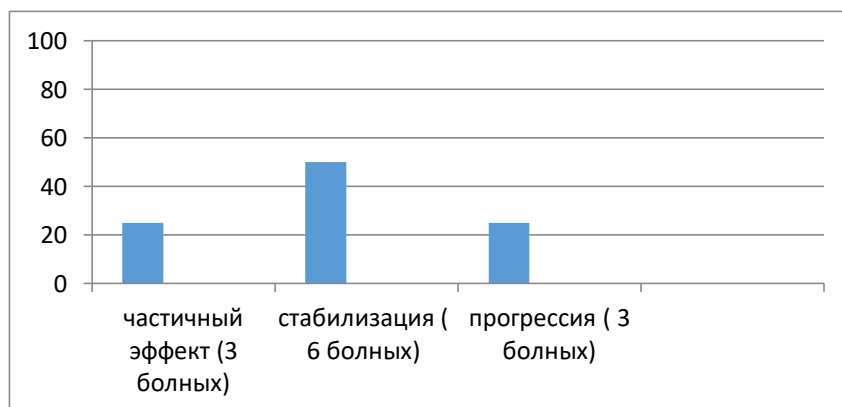
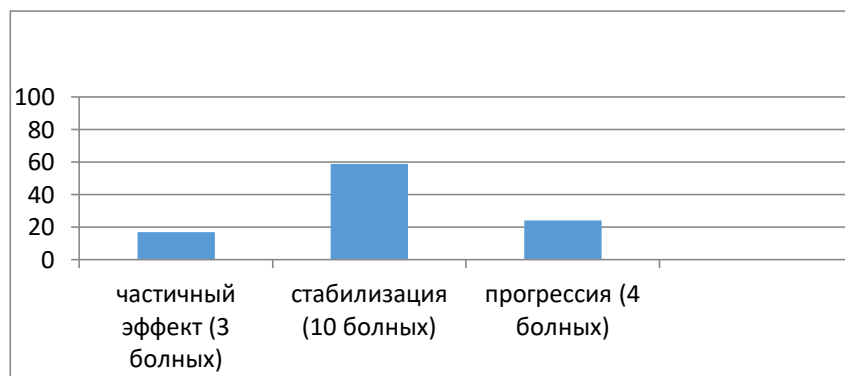


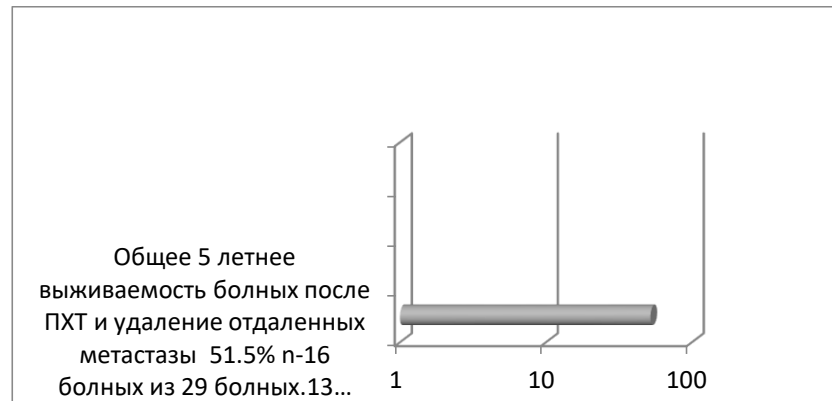
Рис. 1. Общая выживаемость больных, получавших химио терапию на основе ифосфамида—цисплатина (n=29).



( IPA схема после 39 курсов ПХТ n-12 больных)



( IPE схема после 52 курсов ПХТ n-17 больных)



Двухлетняя ОВ у этих больных составила 0%, а медиана выживаемости — 18 мес (95% ДИ, 14-18%). У пациентов только с метастазами этот показатель к 3 годам составил  $39,7 \pm 18\%$ , а медиана 38 мес (95% ДИ, 23-56%). Критерий влиял и на выживаемость без прогрессирования (ВБП). Трехлетняя ВБП только при метастазах составила  $28,9 \pm 11\%$ , медиана 16 мес (95% ДИ, 11-28%). При сочетании с местным рецидивом показатель составил 0%, а медиана лишь 4 мес (95% ДИ, 3-10%). Не менее значимым фактором, оказывающим влияние на исход, оказался характер лечения рецидива. Если после химиотерапии достигалась вторая хирургическая ремиссия, ОВ составляла  $32,7 \pm 24\%$ , медиана 38 мес (95% ДИ, 24-44%), (рис. 4). В то же время, в группе неоперированных больных этот показатель был ниже и составил  $22,9 \pm 18\%$ , медиана 11 мес (95% ДИ, 3-46%). Данный фактор достоверно влиял и на выживаемость без прогрессирования. Трехлетняя выживаемость при достижении второй хирургической ремиссии прогнозировалась на уровне  $30,9 \pm 13\%$ , медиана 16 мес (95% ДИ, 12-31%). В альтернативной группе этот показатель был достоверно ниже и составил лишь  $11,5 \pm 10\%$ , медиана 4 мес (95% ДИ, 2-19%)

## Обсуждение

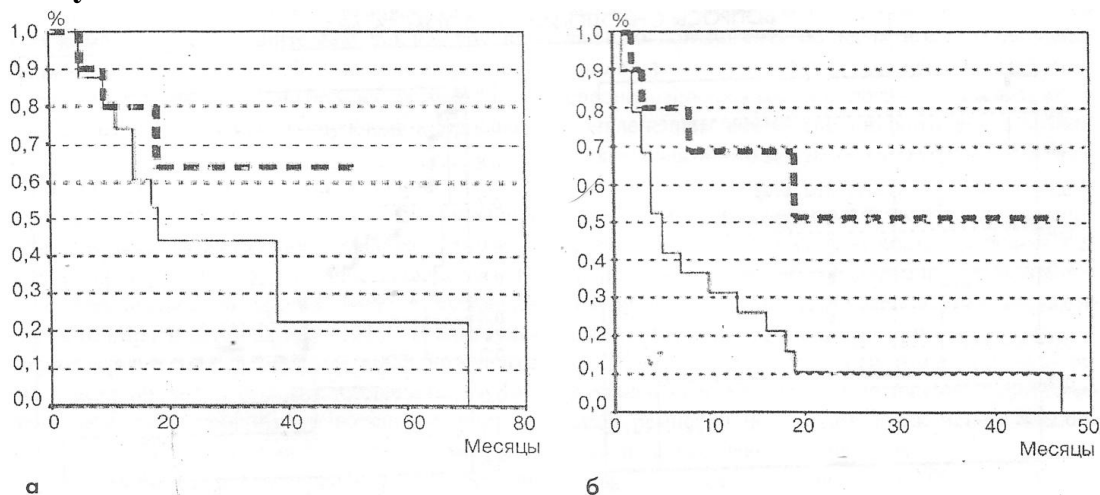


Рис. 2. Выживаемость больных, получавших химиотерапию на основе ифосфамида—цисплатина с учетом срока возникновения рецидива. Сплошная линия — срок прогрессирования <12 мес (n=19), пунктир — срок прогрессирования >12 мес (n=10). а — общая выживаемость  $p=0,27$ , б — выживаемость без прогрессирования,  $p=0,015$ .

Терапия больных с рецидивом сарком костей высокой степени злокачественности остается сложной клинической задачей. Алгоритм лечебных воздействий, их оптимальное сочетание и последовательность до конца не определены, а отдаленные результаты неутешительны. Согласно минимальным клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) при рецидивах остеосаркомы показаны полихимиотерапия и метастазэктомия, в том числе повторные [18]. При этом подчеркивается целесообразность активной тактики выявления (КТ, торакотомия с пальпацией легких) и удаления всех видимых метастатических узлов (степень доказательности IIIВ). В случае повторного рецидивирования также рекомендуется активная хирургическая тактика (IIIВ). Удаление всех видимых метастазов в сочетании с полихимиотерапией может способствовать достижению 5-летней выживаемости в пределах 40-45% [19, 4, 10].

Роль химиотерапии продолжает обсуждаться, особенно при ранних (до 12 мес) рецидивах, мно-



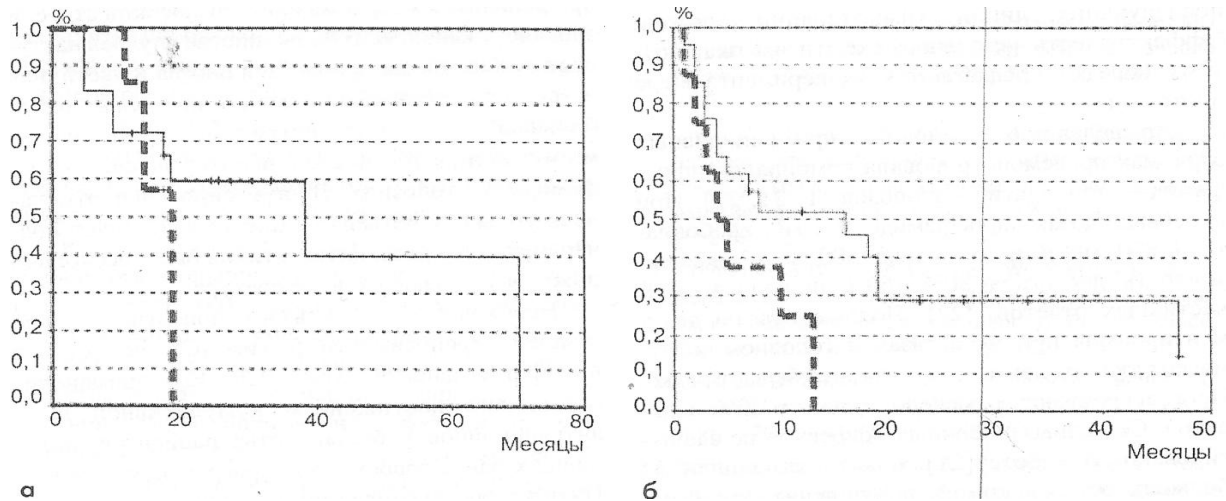


Рис. 3. Выживаемость больных, получавших химиотерапию на основе ифосфамида—цисплатина с учетом вида рецидива. Пунктир — больные с местным рецидивом и метастазами (n=8); сплошная линия — больные только с метастазами (n=21) а — общая выживаемость,  $p=0,42$ , б — выживаемость без прогрессирования,  $p=0,07$

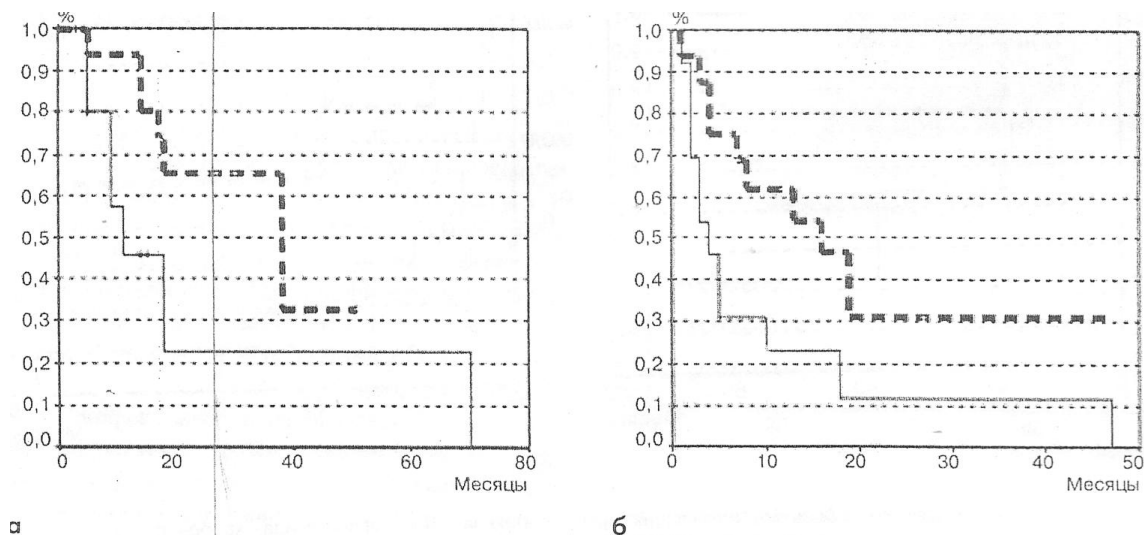


Рис. 4. Выживаемость больных, получавших химиотерапию на основе ифосфамида—цисплатина с учетом вида лечения. Пунктир — больные, достигшие второй хирургической ремиссии (n=16); сплошная линия — больные, не достигшие второй хирургической ремиссии (n=13). а — общая выживаемость,  $p=0,07$ , б — выживаемость без прогрессирования,  $p=0,026$ .

жественных метастазах, а также при их сочетании с местным рецидивом. Этот контингент больных относится к группе крайне высокого риска. В ряде клиник лечение начинается с химиотерапии с последующим удалением резидуальных опухолевых узлов [10, 1]. После проведения современных программ, изначально включающих все активные при саркомах костей цитостатики, выбор второй и последующих линий химиотерапии сложен. Эффективность, резервных схем невысока, поэтому нередко предлагаются

экспериментальные протоколы. Определенную активность при рецидивных саркомах продемонстрировала комбинация ифос- фамид—цисплатин — этопозид [20, 21, 22]. При курсовых дозах ифосфамида 9 г/м<sup>2</sup>, цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> и этопозид 500 мг/м<sup>2</sup> эффективность достигала 80% (60% полных и 20% частичных ответов) [15]. Полные ответы документированы при метастазах в головном мозге, мягких тканях, легких и костях, что бывает редко. Прогрессирование отмечено только у 20% пациентов. Серьезных побочных эффектов не зафиксировано. В работе [21], в которую вошли 34 больных остеосаркомой, получивших аналогичное лечение, эффективность составила 51%, при этом у 27% больных отмечены полные эффекты. В группе полных и частичных эффектов 2-летняя выживаемость превысила 40%. С целью усиления эффекта к схеме IPE добавляли паклитаксел, при этом получено 39% объективных ответов [22]. Схема IPE обладает выраженной гематологической токсичностью. Наряду с G-CSF с целью профилактики тромбоцитопении вводили фактор роста тромбоцитов ИЛ-11 [20].

Наше исследование в целом подтвердило данные литературы и показало, что химиотерапия на основе ифосфамида и цисплатина обладает выраженной непосредственной эффективностью при рецидивных саркомах костей высокой степени злокачественности. В большинстве случаев наступает стабилизация процесса, а иногда и частичная регрессия. Это особенно важно, поскольку ранее больные получали неоднократные курсы полихимиотерапии, в том числе с использованием ифосфамида и этопозид. Прогрессирование отмечалось только у четверти пациентов. Следует подчеркнуть, что дозы цитостатиков были несколько ниже, чем указанные в литературе.

Необходимо отметить, что при относительно лучшей переносимости режим IРА не уступал по эффективности схеме IРЕ. Его применение ограничено достижением кумулятивной дозы антрациклинов у большинства пациентов, получивших ранее современное программное лечение. Пятилетняя выживаемость после наступления рецидива заболевания приблизилась к 35%, а медиана составила 38 мес. Этот показатель отражает в целом плохой прогноз у этих больных. В то же время, очевидно, что примерно одна треть этих, считавшихся ранее безнадежными пациентов, может достичь длительной ремиссии.

Высказаться окончательно об эффективности этих комбинаций затруднительно, так как группы были немногочисленными. Тем не менее полученные данные позволяют считать их активными и требующими дальнейшего изучения в проспективных исследованиях. Факторный анализ выделил группы с более благоприятным прогнозом. Большое значение для исхода имел срок выявления рецидива. При поздних рецидивах общая 5-летняя



выживаемость прогнозировалась на уровне 64%, а выживаемость без прогрессирования — 51%. В альтернативной группе эти показатели были ниже, что было показано и в других исследованиях [1, 4]. Фактором, оказывающим отрицательное действие на прогноз, было сочетание метастазов с местным рецидивом. Как и в других работах [11], течение заболевания у этих больных отличалось крайне высокой агрессивностью, при этом шансов пережить 2-летний срок не было. Для данного контингента особенно актуальным становится поиск новых классов лекарственных препаратов. Помимо биологических особенностей, исход заболевания зависел от тактики лечения. Благодаря химиотерапии, активной хирургической тактике и улучшению качества визуализации более, чем у половины генерализованных пациентов удалось достичь второй хирургической ремиссии. Это сопоставимо с показателями ведущих специализированных центров и кооперированных групп [19, 1,4].

Сочетание химиотерапии с удалением всех метастатических очагов ассоциировалось с более благоприятным течением. Общая и выживаемость без прогрессирования, а также медиана выживаемости были выше при достижении второй хирургической ремиссии, при этом различия приближались к статистически достоверным. Аналогичные результаты представили и американские исследователи [19]. Из 22 пациентов, у которых после химиотерапии была достигнута вторая ремиссия, выжили 8 (36%), а из 8 больных, получивших только химиотерапию, умерли все. Из 9 пациентов, подвергнутых нерадикальному хирургическому лечению, все умерли от прогрессирования. Это показывает, что при рецидивной остеосаркоме циторедуктивные операции не оправданы.

**Выводы:** Определение оптимальной тактики лечения рецидивов заболевания при саркомах костей — задача на ближайшую перспективу. Хорошо спланированные рандомизированные исследования должны ответить на вопрос, какая последовательность методов лучше: операция — химиотерапия или химиотерапия — удаление резидуальных метастазов. Не вызывает сомнений, что лечение данного контингента больных носит мультидисциплинарный характер и должно проходить в специализированных онкологических центрах, с привлечением диагностов, онкоортопедов, химиотерапевтов, торакальных онкологов, радиологов и функциональных диагностов.

1. При сравнение трех групп (IPE, IPA и удаление метастазы после адювантной ПХТ ) наблюдалось стабилизация у 6 больных из 12 при IPA (схема) и у 10 болных из 17 больных при IPE (схема), что ожиданий эффективность в данных группах больных схем одинаковы. Общее 5 летнее выживаемость больных после хирургическом удаленного отдаленных метастазов составило 51.2%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Angiolillo Krailo M., Laver J. et al. A comparison of TPO and rhIL-11 following iphosphamide (I), carboplatin (C) and etoposide (E) (ICE) in pediatric patients with recurrent solid tumors or lymphoma // Proc. ASCO.— 2004.™Abstr. 8535.
2. Bacci G., Longhi A., Cesari M. et al. F. Influence of local recurrence on survival in patients with extremity osteosarcoma treated with non adjuvant chemotherapy // Cancer (Philad.).-2006.-Vol. 106.-P. 2701-2706.
3. Berrak S.G., Pearson M., Berbero lu S. et al. High- dose iphosphamide in relapsed pediatric osteosarcoma: therapeutic effects and renal toxicity // Pediatr. Blood. Cancer.-2005.-Vol. 44.-P. 215-219.
4. Bielack S., Kempf-Bielack B. Branscheid D. et.al. Relapsed osteosarcoma: an analysis of 576 cooperative osteosarcoma study group (pOSS) patients // Proc. ASCO.-2003.-Abstr. 3305. I
5. Bielack S., Carrie D and Jost L. Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for d follow-up // Ann. Oncol.—2008 P. ii94-ii96.
6. Chou A.J., Merola PR., Wexler L.H. et al. Treatment of osteosarcoma at first recurrence after contemporary therapy : The Memorial Sloan-H experience // Cancer (Philad P. 2214-2221.
7. Crompton B.D., Golds by R.E Survival after recurrence of O! experience at a single institute Cancer.-2006.-Vol. 47.-P. 2
8. Divisi D., Gizzonio D., Crisci R. osteosarcoma lung metastases Surg.-2006.-Vol. 54.-P. 328'
9. Donfrancesco A., Jenkner A., line topotecan and high-dc followed by ICE in high-risk ASCO.—2004.—Abstr. 8536.
10. Ferrari S., Briccoli A., Mercut survival in osteosarcoma of the prognosis, treatment and -Vol. 19 (Suppl. 2).- ettering Cancer Center ).-2005.-Vol. 104.- Weinberg V.K. et al. osteosarcoma: a 20-year ion // Pediatr. Blood. 5-259. Multimodal treatment of // Thorac. Cardiovasc. 331. Oastellano I. et al. Front- se cyclophosphamide neuroblastoma // Proc. Hawkins D.S., Arndt C.A. Pattern of disease recurrence and prognostic factors in patients with osteosarcoma treated with contemporary chemotherapy // Cancer (Philad.).-2003.-Vol. 98.-P. 2447-2456
11. Jordan K., Kechel T., Mueller L.P. et al. Feasibility of a combination of high dose chemotherapy iphosphamide, carboplatin, etoposide (ICE) plus stem and bevacizumab in refractory sarcoma and germ cell tumors // Proc. ASCO.-2005.-Abstr. 9070.
12. Kempy-Bielack B., Bielack S., Jurgens H. et al. Osteosarcoma relapjse after combined modality therapy: an analysis of |unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) // J. Clin. Oncol.— 2005.-Vol. 23|-R 559-568.
13. Kudawara M., Aono K., Ohzono. et al. Efficacy of ifosfamide, carboplatinum and etoposide (ICE) with or without paclitaxel in the second-line treatment of advanced or relapsed bone and soft tissue sarcomas // Proc. ASCO.—2005. f-Abstr. 9075.
14. Leu K.M., L.J., Shewach D. et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma // J. Clin. Oncol.- 2004.—Vol. 22.-P. 1706-1712.