

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОСАРКОМЫ

(ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ
ТОЛЬКО В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ЦЕНТРАХ)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ
ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ EESG

Цитирование: Феденко А. А., Бохян А. Ю., Горбунова В. А., Махсон А. Н., Тепляков В. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению остеосаркомы // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 175–179.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-175-179

Ключевые слова: остеосаркома.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение остеосаркомы требует комплексного подхода. Только хирургическое лечение дает неудовлетворительные результаты. Опухоль резистентна к лучевой терапии. Использование лучевой терапии в лечении неоперабельной первичной опухоли нецелесообразно вне клинических исследований. Применение химиотерапии в сочетании с оперативным пособием позволило улучшить выживаемость больных как с локализованным, так и метастатическим процессом. Стандартом хирургического пособия следует считать органосохранные вмешательства (эндопротезирование длинных костей, эндопротезирование мелких суставов, резекция костей таза с этапами восстановления целостности тазового кольца, вертебрэктомия с восстановлением целостности позвоночного столба, резекция грудной стенки с восстановлением каркостности и т.д.). Учитывая молодой возраст пациентов, особое внимание следует обратить на характер операций. Калечащая хирургия допустима в 10 и менее процентах случаев в лечении первичных опухолей при неудаче химиотерапии. Хирургическое лечение должно выполняться только в специализированных учреждениях с применением высокотехнологичных методов, направленных на максимальное сохранение пораженного отдела скелета, с дальнейшей последующей реабилитацией.

Локализованный опухолевый процесс

- Лечение больных с локализованной формой остесаркомы – комплексное и включает в себя предоперационную химиотерапию, операцию, послеоперационную химиотерапию. Только хирургическое лечение недопустимо: при

органосохранных операциях у 80-90% больных в течение 1,5 лет после операции диагностируются метастазы в легких и продолженный рост опухоли.

- Химиотерапия как часть комплексного лечения значительно улучшает 5-летнюю выживаемость у больных с локализованным процессом (с 20 до 60%).
- Преимущества предоперационной химиотерапии заключаются в возможности оценки *in vivo* активности химиотерапевтических препаратов и облегчении выполнения операции. Обычно проводится 3-4 цикла предоперационной химиотерапии. Степень некроза опухоли после предоперационной химиотерапии – надежный независимый прогностический фактор. При выраженном ответе опухоли на проводимое лечение (некроз опухоли 90% и более) имеется большая вероятность увеличения безрецидивной и общей выживаемости. У больных с отсутствием эффективности послеоперационная химиотерапия не приводит к улучшению выживаемости.
- Послеоперационная химиотерапия определяется степенью лекарственного патоморфоза. При III-IV степени повреждения опухоли (более 90% опухолевой ткани некротизировано в результате предоперационной химиотерапии) послеоперационно проводится 4 курса химиотерапии без замены цитостатиков, при меньшей степени некроза длительность лечения составляет около 12 месяцев с использованием альтернирующих схем, включающих 5-6 цитостатиков.
- При лечении локализованного опухолевого процесса используется интенсивная химиотерапия на основе комбинации доксорубицина и цисплатина. При явной низкой клинической и рентгенологической эффективности после 2 курсов схема лечения меняется и проводится 2 курса высокодозного ифосфамида. Многие центры включают в схему ифосфамид или высокие дозы метотрексата с лейковорином, при крайне низкой степени лечебного патоморфоза также используется комбинация гемцитабина и доцетаксела, а также дакарбазина и даксорубицина. Продолжительность химиотерапии варьирует от 7 до 12 месяцев. Обязательным условием проведения химиотерапии должно быть строгое соблюдение методики введения высоких доз метотрексата, ифосфамида, цисплатина. Использование метотрексата более оправдано у пациентов молодого возраста; считается, что эффективность у больных старше 25-30 лет сомнительна.
- В специализированных центрах операции с сохранением конечности удается выполнить у 80-90% больных. Широкое отступление от опухоли важно для профилактики местных рецидивов вне зависимости от опухолевого ответа.
- Изредка диссеминированные формы остеосаркомы морфологически ошибочно классифицируют как злокачественную гигантоклеточную опухоль кости, лечение которой принципиально отличается отсутствием чувствительности к цитостатикам и высокой эффективностью деносумаба (по 120 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й, 28-й дни и далее раз в 4 недели).

Режимы химиотерапии

- AP:
 - доксорубицин 90 мг/м² в/в, 96-часовая инфузия;
 - цисплатин 120 мг/м², в/в или в/а инфузия в 1-й день каждые 3 недели, 4 цикла.
- HD I (используется при низкой эффективности после 2 циклов AP):
 - ифосфамид (с уремитексаном) 2000 мг/м² в/в 1-й – 7-й дни, 2 цикла;
- КСФ-поддержка в 5-й – 15-й дни.

Как альтернативный вариант после операции может быть использован следующий режим:

Некроз опухоли более 90%:

- HD AI (75/10):
 - доксорубицин 25 мг/м² в 1-й – 3-й дни в/в в виде 72-часовой непрерывной инфузии;
 - ифосфамид 2500 мг/м² в 1-й – 4-й дни в/в с уремитексаном;
- КСФ-поддержка в 5-й – 15-й дни.
- 4 цикла.

Некроз опухоли от 50 до 90%:

- HD I:
 - ифосфамид 2 г/м² (с уремитексаном), в/в инфузия в 1-й – 7-й дни, КСФ-поддержка с 8-го по 15-й дни, 2 цикла с интервалом 3 недели.Через 3 недели:
- HD МТХ:
 - метотрексат 12 г/м², в/в инфузия с лейковорином, 4 введения с интервалом в 14 дней.Через 21 день (здесь и далее):
- HD AI (75/10):
 - доксорубицин 25 мг/м² в 1-й – 3-й дни в/в в виде 72-часовой непрерывной инфузии;
 - ифосфамид 2500 мг/м² в 1-й – 4-й дни в/в с уремитексаном;
 - КСФ-поддержка в 5-й – 15-й дни.2 цикла.

Все три схемы повторяются 3 раза.

Некроз опухоли менее 50%:

Применяются те же схемы трижды, но с заменой режима HD AI на режим

- GemTax:
 - гемцитабин 900 мг/м² в 1-й, 8-й дни в виде 90-минутной инфузии;
 - доцетаксел 100 мг/м² в 8-й день;
 - КСФ-поддержка п/к в 9-й – 19-й дни, интервал 21 день.
- 2 цикла.

Метастатический и рецидивный опухолевый процесс

- При одновременном выявлении первичной опухоли и метастазов в легкие проводится предоперационная химиотерапия. В случае ответа опухоли на лечение возможно выполнение органосохранного оперативного лечения с последующей послеоперационной химиотерапией и рассмотрением вопроса о возможной метастазэктомии.
- При лечении метастатических форм заболевания используется комбинированная химиотерапия в сочетании с возможным оперативным лечением. Выбор второй линии химиотерапии зависит от первичного лечения. Чаще всего используются высокие дозы метотрексата, ифосфамид. Использование этопозида не оправдано, так как пока не доказана его эффективность в лечении остеосарком. Если метастазы появились более чем через 6 месяцев после комплексного лечения, возможно повторение ранее используемого режима химиотерапии. При более раннем прогрессировании следует применять другие комбинации цитостатиков.
- При метастатическом поражении легких следует обсудить возможность оперативного вмешательства: метастазэктомии, повторной торакотомии в комплексе с химиотерапией.
- При рецидивах, ограниченных метастазами в легких, полное хирургическое удаление метастазов может обеспечить достижение 40%-ной 5-летней выживаемости.

Режимы химиотерапии

Используются те же режимы химиотерапии в такой же последовательности, как и для лечения первичной опухоли. При наличии только легочных метастазов у нелеченных больных химиотерапия должна проводиться не с паллиативной, а лечебной целью с соблюдением режимов, сроков и дозировок, так как в 20% случаев можно достичь 5-летней выживаемости без признаков заболевания. Кроме стандартных режимов, в качестве третьей и более линий терапии возможно применение сорафениба (Нексавар) по 400 мг 2 раза в сутки per os ежедневно.

Рисунок 1. Лечение остеосаркомы.

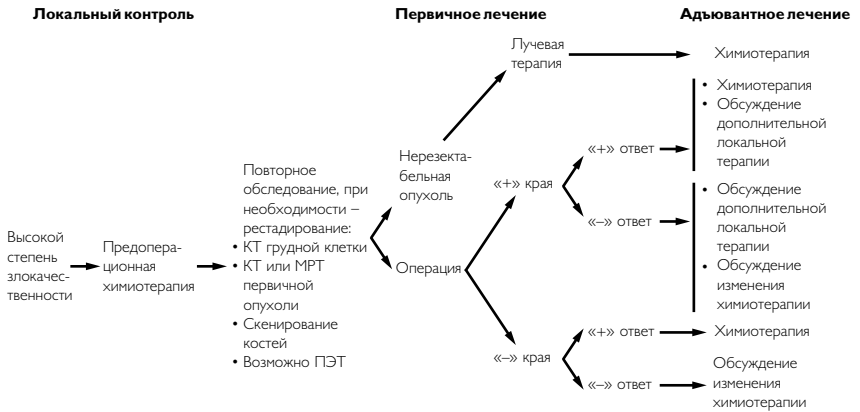


Рисунок 2. Тактика лечения при рецидиве остеосаркомы.

