

О.В. Белоконь, В.Н. Нечваль, А.А. Дениско, Национальный институт рака, г. Киев

Хирургическое лечение детей с остеогенной саркомой с метастазами в легкие

Остеосаркома – одна из наиболее агрессивных злокачественных опухолей костей у детей – занимает 6-е место по частоте среди всех злокачественных новообразований детского возраста.

Опухоль происходит из примитивной костеформирующей мезенхимы, характеризуется продукцией остеоида при злокачественной пролиферации веретенклеточной стромы. Остеосаркома встречается главным образом у подростков, чаще поражает кости, формирующие коленный сустав. Развитие опухоли имеет некоторую связь с быстрым ростом кости. У детей с остеосаркомой рост, как правило, больше возрастной нормы, и болезнь поражает наиболее быстро растущие части скелета. Развитие костных опухолей часто ассоциируется с травмой, но, скорее, травма привлекает внимание врача и обуславливает проведение рентгенологического исследования. Единственный агент внешней среды, известный как стимулятор костных сарком, – ионизирующее излучение.

Остеосаркома обладает огромным потенциалом к развитию гематогенных метастазов. К моменту установления диагноза у 10-20% пациентов уже имеются макростазы в легких, выявляемые рентгенологически. В дальнейшем прогрессирование заболевания с развитием метастазов в легких диагностируется еще в 40% случаев. Поскольку кости не имеют развитой лимфатической системы, раннее распространение остеосаркомы – в регионарные лимфоузлы – встречается редко. Однако, если таковое имеет место, это является плохим прогностическим признаком. Другими зонами метастазирования являются кости, плевра, перикард, почки, центральная нервная система. Несмотря на накопленный большой научный и клинический опыт диагностики и лечения детей с остеогенной саркомой, выживаемость по-прежнему остается на крайне низком уровне: так, у пациентов с локальной формой указанной патологии она составляет 60-70%, с метастатической – всего 25-30%.

В настоящее время лечение остеогенной саркомы начинают с неoadъювантной полихимиотерапии. Основными направлениями этого терапевтического подхода являются подавление микрометастазов в легких; уменьшение объема первичного патологического очага, что расширяет возможности реконструктивных операций на конечностях; объективная оценка гистологического ответа опухоли на химиотерапию, что зачастую определяет прогноз заболевания и тактику дальнейшего лечения. В современных программах лечения остеосаркомы используются следующие препараты: высокодозный метотрексат, ифосфамид, цисплатин, доксорубин. При прогрессировании заболевания проводится 2-я линия терапии с применением таких лекарственных средств, как карбоплатин, эпозид, ифосфамид, циклофосфан, гемцитабин, оксалиплатин.

Внедрение в клиническую практику компьютерных томографов с высокой разрешающей способностью и позитронно-эмиссионной томографии позволило выявлять изменения в легких, плевре и внутригрудных лимфатических узлах, которые не определялись при стандартном рентгенологическом исследовании (рис. 1-2).

Выявление единичных и даже множественных очагов в легких на этапе начальной диагностики либо после излеченной первичной опухоли не всегда свидетельствует о метастатическом их поражении, и только оперативное вмешательство с последующим гистологическим исследованием удаленного препарата помогает установить правильный диагноз. С появлением видеоторакокопии стало возможным решать сложные дифференциально-диагностические задачи по верификации выявленных изменений в легких, плевре и внутригрудных лимфатических узлах с минимальной травмой для больного. Применение малоинвазивных технологий позволяет верифицировать диагноз и выбрать оптимальную лечебную тактику у этой многочисленной категории пациентов.

Метастазирование остеогенной саркомы в легкие осуществляется гематогенным путем. Микроэмболы, содержащие опухолевые клетки, оседают в мельчайших сосудах легкого и дают начало развитию метастазов, которые чаще всего локализируются в плащевой зоне легких.

На первых этапах развития метастазы обычно хорошо ограничены от окружающей легочной ткани. В дальнейшем распространение опухолевых клеток по направлению от субплевральных отделов к корню легкого по лимфатическим сосудам, периваскулярной и перибронхиальной клетчатке приводит к развитию метастатического поражения лимфатических узлов бронхопульмональных, корня легкого и средостения, т. е. источником лимфогенных метастазов являются гематогенные. При тотальном поражении легких развивается картина ортоградного саркоматозного лимфангита.

Проблема диагностики и дифференциальной диагностики метастатических опухолей легких широко освещена в литературе. На начальных этапах развития метастазы в легких протекают бессимптомно, их выявляют случайно при рентгенологическом исследовании. В большинстве случаев они локализируются в плащевой зоне легкого и не поражают бронхи. Клинические симптомы наблюдаются у половины больных, чаще при развитии осложнений. Наиболее частые симптомы метастатического процесса в легких – кашель, одышка, боли в груди, повышение температуры тела; реже отмечаются кровохарканье, слабость, снижение массы тела.

Следует отметить, что, поскольку клинические проявления солитарного метастаза в легком скудны и непатогномичны для данного заболевания, диагноз устанавливается на основании компьютерной томографии легких с внутривенным контрастированием.

История хирургического лечения метастазов в легких насчитывает более 100 лет. Первые попытки удаления метастаза из легкого были предприняты Kronlein и Gross еще в конце XIX в. До сих пор среди исследователей нет единого мнения относительно лечебной тактики при метастазах в легких, особенно единичных и множественных.

В последнее время расширяют критерии отбора больных для хирургического лечения. Учитывая то, что лишь удаление всех опухолевых очагов является залогом выздоровления, хирургическое лечение легочных метастазов показано всем функционально операбельным больным с потенциальной возможностью удаления всех выявленных метастазов.

Для систематизации имеющихся данных, корректного научного анализа и оценки эффективности терапии метастаза в легкие подразделяют на одиночные (солитарные; рис. 3), единичные (2-3) и множественные, односторонние или двусторонние. Чаще всего рецидив в виде метастазов в легкие происходит через 2-3 года, однако может выявляться и через 10-25 лет.

Использование хирургического метода в лечении больных с внутрилегочными метастазами менялось с течением времени. Если первоначально преимущественно оперировали больных с солитарными метастазами, то в последние 15 лет отмечается тенденция к увеличению количества оперативных вмешательств у пациентов с единичными и множественными метастазами.

Оперативное вмешательство при метастазах в легких предусматривает радикальное удаление всех выявленных метастазов; паллиативную резекцию с целью предупреждения или устранения угрожающих жизни осложнений (кровотечения, болей, стеноза бронха, пневмоторакса). При метастазах в легких применяют следующие оперативные доступы: одностороннюю и двустороннюю торакотомию, срединную стернотомию.

В настоящее время срединная стернотомия является рутинным доступом и при одностороннем, и при двустороннем поражении легких. При ее применении возможна ревизия обоих легких, средостения и даже брюшной полости путем продления разреза (верхняя лапаротомия). При этом интубацию обязательно проводят двухпросветной трубкой для поочередного отключения легких.

При субплевральной локализации одиночных метастазов выполняют видеоторакокопическую экономную резекцию легкого (Е.И. Сигал, Р.Г. Хамидуллин, 1998; К. Kodama et al., 1991; С.Л. Snyder et al., 1991;

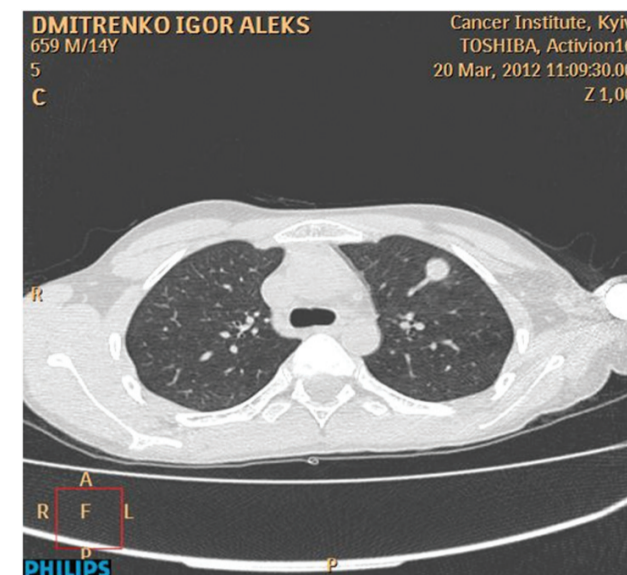


Рис. 1. Солитарный метастаз в левом легком

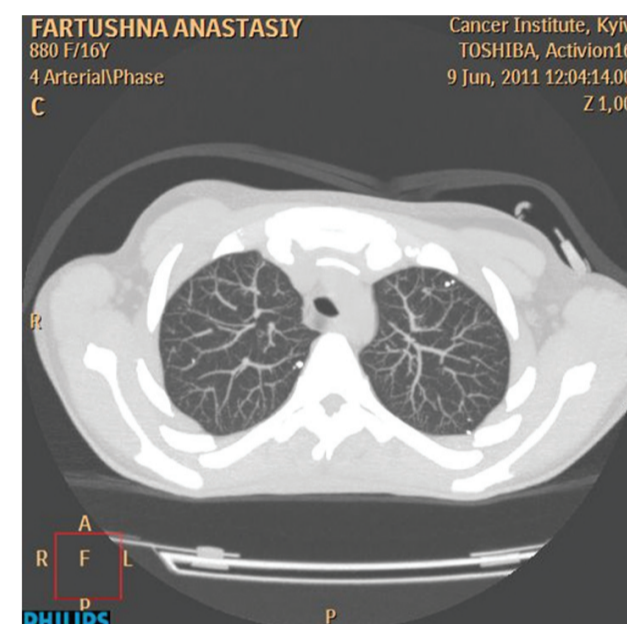


Рис. 2. Множественные метастазы в обоих легких



Рис. 3. Солитарный метастаз в S6 правого легкого



Рис. 4. Атипичная резекция легкого

R.J. Donnelly et al., 1992; R.J. Lewis et al., 1992; D.L. Miller et al., 1992). Однако R. Landreneau и соавт. (1991), E.C. Holmes (1996) утверждают, что метастазы в паренхиме легкого не следует удалять с использованием этого метода. Маленькие узелки не видны и их нельзя «пальпировать» с помощью инструментов, поэтому чрезвычайно высока (до 30%) вероятность локального рецидива в области скрепок.

Общепринятым является щадящий подход при хирургическом лечении метастатических опухолей легких: 60--70% операций составляют экономная сублобарная резекция и сегментэктомия, реже выполняют лоб- и пневмонэктомию. Мы также отдаем предпочтение

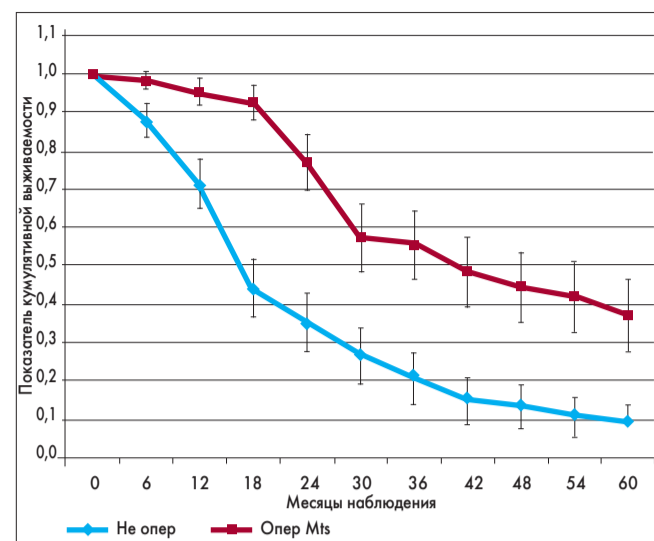


Рис. 5. Выживаемость детей с легочными метастазами остеосаркомы

щадящим оперативным вмешательствам: атипичной резекции легкого (рис. 4), классической сегментэктомии, прецизионному удалению метастаза. Некоторые исследователи операцией выбора при метастатической опухоли легкого считают лобэктомию с лимфаденэктомией независимо от размеров и локализации новообразования в паренхиме легкого. Авторы мотивируют такой объем оперативного вмешательства высокой частотой метастазирования во внутригрудные лимфатические узлы, которая достигает 10-17%.

Пневмонэктомию при внутригрудных метастазах большинство исследователей характеризуют как операцию отчаяния, когда меньший объем вмешательства технически не возможен или легкое поражено множественными метастазами.

При метастазах остеосаркомы в легких оправданно выполнение повторных торакотомий по поводу рецидивных опухолей, что способствует увеличению продолжительности жизни пациентов. Показания к выполнению повторного оперативного вмешательства по поводу рецидивных метастазов те же, что и к первой операции.

В отделении детской онкологии Национального института рака в период 2000-2011 гг. под наблюдением находились 224 пациента в возрасте от 5 до 18 лет с гистологически подтвержденным диагнозом остеогенной саркомы. Нами было проведено ретроспективное изучение медицинской документации 86 пациентов с метастатическим поражением легких, что составляет 38% от общего количества детей с остеогенной саркомой. Первичная опухоль была расположена в бедренной кости у 41 пациента (47,7%), в большеберцовой кости у 22 больных (25,6%), в плечевой кости у 14 детей (16,2%), в малоберцовой кости у 6 обследованных (7%); зарегистрировано по 1 случаю локализации первичной опухоли в таранной кости, лопатке, седалищной кости (3,4%). Интервал от момента окончания лечения первичной опухоли до выявления метастазов в легкие варьировал от 0 до 114 мес (медиана — 31мес).

Основным диагностическим методом выявления метастазов в легких являлась компьютерная томография органов грудной клетки. Первичное поражение легких выявлено в 38 случаях (16,96%), прогрессирование заболевания с метастазами в легкие — в 48 случаях (21,42%).

Нами выполнено 65 оперативных вмешательств у 35 пациентов, из них в 11 (31%) случаях выполнялась односторонняя двухсторонняя торакотомия. Повторные операции по поводу новых метастазов выполнены у 14 пациентов. Лобэктомию выполнили у 6 пациентов, в 2 случаях проведена пульмонэктомия. У одного пациента оперативное вмешательство закончилось пробной торакотомией в связи с канцероматозом висцеральной плевры, не диагностированной лучевыми методами исследования.

Проанализирована выживаемость больных, которым проводилось хирургическое удаление метастазов. Получены следующие результаты: у неоперированных пациентов 2-летняя выживаемость составила 35,42%, у оперированных — 76,96%. Относительно 5-летней выживаемости получены такие цифры: 8,86 и 37,09% соответственно (рис. 5)

Несмотря на большой мировой опыт хирургического лечения детей с остеогенной саркомой с метастазами в легкие и решение многих аспектов этой проблемы, до сих пор окончательно не изучена или не известна прогностическая значимость ряда факторов, таких как интервал с момента излечения первичной опухоли до появления метастазов; состояние внутригрудных лимфатических узлов; роль химиотерапии при лечении больных с резистентной и рецидивной формой остеогенной саркомы; роль диагностической торакотомии при первично-метастатической форме остеогенной саркомы.

Список литературы находится в редакции.

Эрлотиниб по сравнению со стандартной химиотерапией в качестве первой линии лечения у европейских пациентов с немелкоклеточным раком легких поздних стадий, положительным по мутациям EGFR (EURTAC): многоцентровое открытое рандомизированное исследование III фазы

У европейских пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМКРЛ) поздних стадий, опухоли которых несут мутации, активирующие рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), эрлотиниб продемонстрировал значительно более высокую эффективность по влиянию на выживаемость без прогрессирования (ВБП), чем химиотерапия, и при этом лучше переносился [10].

Результаты исследования EURTAC усиливают доказательную базу, указывающую на целесообразность рутинного определения мутаций EGFR в опухолевом материале пациентов с НМКРЛ, и поддерживают применение ингибиторов тирозинкиназ EGFR в качестве оптимальной первой линии терапии у пациентов с заболеванием, положительным по мутациям EGFR.

EURTAC — открытое рандомизированное исследование III фазы, проводившееся в Испании, Франции и Италии, в котором впервые осуществлялось прямое сравнение эрлотиниба и химиотерапии на основе препарата платины в качестве первой линии лечения у европейских пациентов с НМКРЛ поздних стадий, положительным по мутациям EGFR.

Опухоли пациентов подвергались скринингу на наличие мутаций, активирующих EGFR (например, делеции в экзоне 19 или мутации L858R в экзоне 21); 174 пациента с опухолями, положительными по таким мутациям, были рандомизированы для получения эрлотиниба (n=86) или химиотерапии (n=87). Первичной конечной точкой была ВБП в ПТТ-популяции (от intention-to-treat — пациенты, получавшие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата).

Анализ эффективности

«Окончательный анализ, проведенный по состоянию на 26 января 2011 г., продемонстрировал показатель медианы ВБП 9,7 мес (95% доверительный интервал — ДИ — 8,4-12,3) у пациентов, принимавших эрлотиниб, по сравнению с 5,2 мес (95% ДИ 4,5-5,8) у больных, которые получали химиотерапию (отношение шансов — ОШ — 0,37; 95% ДИ 0,25-0,54; p<0,0001)».

Экспертный комментарий. EURTAC — первое проспективное рандомизированное исследование III фазы, в котором проводилось прямое сравнение эффективности и безопасности эрлотиниба и химиотерапии на основе препарата платины, назначаемых в качестве первой линии лечения, у неазиатских пациентов с НМКРЛ поздних стадий, положительным по мутациям EGFR. По сравнению с химиотерапией эрлотиниб ассоциировался со снижением относительного риска прогрессирования опухоли на 63%. Показатель ОШ прогрессирования в исследовании EURTAC составил 0,37; при объединении результатов четырех исследований препарата, проведенных в Азии, показатель ОШ прогрессирования равнялся 0,23 (95% ДИ 0,19-0,27). Таким образом, результаты исследования EURTAC показали, что ингибиторы тирозинкиназы EGFR обеспечивают сопоставимое увеличение ВБП у азиатских и европейских пациентов с опухолями, положительными по мутациям EGFR.

«Польза от лечения эрлотинибом наблюдалась в большинстве подгрупп пациентов, включенных в анализ. Исключением, заслуживающим внимания, стали бывшие курильщики. Имеющиеся данные указывают на то, что по сравнению с бывшими курильщиками курящие пациенты получают больше пользы от лечения эрлотинибом; тем не менее небольшой размер этих подгрупп не позволяет сделать окончательные выводы».

Экспертный комментарий. Подгруппы бывших курильщиков и пациентов, курящих во время проведения исследования, действительно были небольшими (32 и 19 больных соответственно), вследствие чего нельзя сделать окончательные выводы. Кроме того, это наблюдение может объясняться различиями по другим характеристикам (например, по общему состоянию здоровья) между группами терапии, и к тому же оно не согласуется с результатами, полученными ранее у пациентов с НМКРЛ поздних стадий. Так, в исследовании OPTIMAL пользу от лечения эрлотинибом получали как текущие, так и бывшие курильщики [1], а в исследовании Испанской группы по раку легких (Spanish Lung Cancer Group) [5] у бывших курильщиков наблюдалась тенденция к лучшему показателю ВБП по сравнению с никогда не курившими.

«В ПТТ-популяции у двух (2%) из 86 пациентов группы эрлотиниба был зафиксирован полный ответ; частичный ответ наблюдался у 48 (56%) из 86 пациентов группы эрлотиниба и у 13 (15%) из 87 больных группы стандартной химиотерапии».

Экспертный комментарий. В более раннем исследовании Испанской группы по раку легких с участием больных НМКРЛ, положительным по мутациям EGFR, частота ответа на эрлотиниб составила 70,6% (139 из 197) [6]. В исследовании EURTAC ответ был подтвержден у 50 из 86 пациентов (58%),

принимавших эрлотиниб, и только у 13 из 87 больных (15%) группы химиотерапии. Частота ответа в группе химиотерапии в исследовании EURTAC была значительно ниже соответствующего показателя, который наблюдался в азиатских исследованиях III фазы (31-47%) [1-4]. Тем не менее в нескольких исследованиях III фазы, в которых сравнивались различные схемы химиотерапии на основе препарата платины в неазиатских популяциях больных НМКРЛ поздних стадий, частота ответа варьировала от 15 до 30,6% [7].

«По общей выживаемости группы существенно не различались: медиана общей выживаемости составила 19,3 мес (95% ДИ 14,7-26,8) в группе эрлотиниба и 19,5 мес (нижняя граница 95% интервала 16,1; верхняя граница не определена) в группе стандартной химиотерапии (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,65-1,68; p=0,87)».

Экспертный комментарий. Статистически значимые различия в общей выживаемости между группами терапии отсутствовали. Недавно было установлено, что пациенты с НМКРЛ, положительные по мутациям EGFR, после прогрессирования заболевания могут успешно получать химиотерапию в рамках второй линии лечения [8, 9]. В исследовании EURTAC точно оценить общую выживаемость затруднительно вследствие того, что большинство пациентов группы химиотерапии после клинического прогрессирования заболевания были переведены на терапию эрлотинибом, что, очевидно, повлияло на выживаемость этих больных.

Анализ безопасности

«Наиболее частыми неблагоприятными событиями в группе эрлотиниба были сыпь (у 11 пациентов из 84, или у 13%, 3 степени выраженности) и повышение уровней аминотрансферазы (у 2 пациентов из 82, или у 2%, 3 степени выраженности). В группе стандартной химиотерапии такими событиями были анемия (у 3 пациентов, или у 4%, 3 степени выраженности) и нейтропения (у 18 пациентов, или у 22%, 3 степени выраженности). Повышение частоты пневмонита в группе эрлотиниба не наблюдалось».

Экспертный комментарий. У пациентов, получавших эрлотиниб, лечение было более переносимым, чем у больных, которым назначалась стандартная химиотерапия, при этом профили безопасности в обеих группах соответствовали таковым в предыдущих клинических исследованиях. Наиболее частыми неблагоприятными событиями в группе эрлотиниба были кожная сыпь и диарея, которые в большинстве случаев имели легкую или среднюю степень тяжести. Тяжелые неблагоприятные события, связанные с терапией, в группе эрлотиниба встречались реже, чем в группе химиотерапии.

Литература

- Zhou C., Wu Y.-L., Chen G. et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 735-42.
- Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362(25):2380-8.
- Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.
- Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121-8.
- Rosell R., Moran T., Queralt C., Porta R., Cardenal F., Camps C. et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361(10):958-67.
- Rosell R., Molina M.A., Costa C. et al. Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2011;17(5):1160-8.
- Goldstraw P., Ball D., Jett J.R., Le Chevalier T., Lim E., Nicholson A.G. et al. Non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2011;378:1727-40.
- Chmielecki J., Foo J., Oxnard G.R. et al. Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling. *Sci Transl Med* 2011;3(90):90ra59.
- Sequist L.V., Waltman BA, Dias-Santagata D et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3(75):75ra26.
- Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar; 13(3):239-46. Epub 2012 Jan 26.

Подготовил Алексей Терещенко