

ANALÝZA 10-ROČNÉHO KLINICKÉHO SÚBORU MULTIMODÁLNEJ LIEČBY OSTEOSARKÓMOV

MULTIMODAL TREATMENT OF OSTEOSARCOMAS - ANALYSIS OF 10 YEARS OF CLINICAL COLLECTION

BAUMOHL J., KLIMO J., WÁGNEROVÁ M., ANDRAŠINA I.

KLINIKA RÁDIOTERAPIE A ONKOLÓGIE FN L. PASTEURA, KOŠICE

Súhrn: V rokoch 1987 - 1996 bolo liečených na Klinike rádioterapie a onkológie FN v Košiciach 20 chorých s diagnózou osteosarkóm (OS). Z toho bolo 14 mužov a 6 žien, priemerný vek celého súboru bol 28,7 rokov (interval 17 - 46 rokov) 16 prípadov OS bolo lokalizovaných na končatinách. Neoadjuvantná chemoterapia bola aplikovaná 11 chorým, následná operácia bola vykonaná u 8 chorých. Primárna operácia bola vykonaná u 9 chorých s následnou adjuvantnou chemoterapiou u 8 chorých. 2-ročné prežívanie celého súboru bolo 85 %, 5 ročné 50 %, 7 ročné 28 %. Medián prežitia bol 4,5 roka, dlhodobo prežíva 6 chorých v intervale 12 - 71 mesiacov. V práci sú uvedené literárne údaje liečebných výsledkov a prognostických faktorov OS.

Kľúčové slová: osteosarkóm, chemoterapia, prognostické faktory

Summary: In the years 1987 - 1996, 20 patients with osteosarcoma (OS) were treated at the Department of Radiotherapy and Oncology University Teaching Hospital Košice. There were 14 males and 6 females with median age 28.7 years (17 - 46 years) 16 cases had OS on limbs. Neoadjuvant chemotherapy was administered to 11 patients, followed by surgery in 8 patients. Primary surgery was performed in 9 patients with adjuvant chemotherapy to 8 patients. 2 year survival of the whole group of patients was 85%, 5 years 50% and 7 years 28%. Median survival was 4.5 years, 6 patients survived long-term in the interval 12 - 71 months. The authors have summarised the literature of treatment results and prognostic factors in OS.

Key words: osteosarcoma, chemotherapy, prognostic factors

Úvod

Incidenca osteosarkómov (OS) je nízka, sú to 2 prípady na 1 000 000 obyvateľov. U 6 ročných detí je to 1 prípad na 1 000 000 detí, 5 prípadov na 1 000 000 11 ročných detí a 11 prípadov na 1 000 000 14 ročných detí (17). Na Klinike Rádioterapie a onkológie FN v Košiciach bolo v rokoch 1987 až 1996 liečených 20 chorých s osteosarkómami. V práci analyzujeme tento klinický súbor ako aj uvádzame literárny prehľad liečby osteosarkómov.

Materiál a metodika

V rokoch 1987 - 1996 bolo liečených na Klinike Rádioterapie a onkológie FN v Košiciach 20 chorých s diagnózou osteosarkóm. Z toho bolo 14 mužov a 6 žien, priemerný vek celého súboru 28,7 rokov (interval 17 - 46 rokov) (tabuľka č. 1). Histologický typ OS bol: OS bez bližšej špecifikácie 11 prípadov, OS chondroplastický 3 prípady, OS teleangiektatický 2 prípady a po jednom prípade bol OS osteoplastický, OS juxta-kortikálny, OS fibroplastický a OS extraosseálny (tabuľka č. 2). Lokalizácia nádorov bola nasledovná: Femur 11 prípadov, tibia 3 prípady, humerus 2 prípady a po jednom prípade bol OS lokalizovaný v sinus frontalis, sinus maxillaris vpravo, os sacrum, retroperitoneu (tabuľka č. 3).

Liečba

Neoadjuvantná chemoterapia bola aplikovaná 11 chorým, následná amputácia bola vykonaná u 6 chorých a operácia s aplikáciou endoprotézy bola u 2 chorých. Adjuvantná chemoterapia po operácii bola aplikovaná 4 chorým. Primárna operácia bola vykonaná u 9 chorých s následnou adjuvantnou chemoterapiou u 8 chorých (tabuľka č. 4).

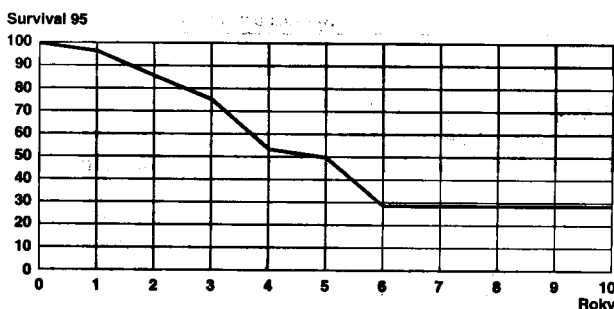
Typ neoadjuvantnej chemoterapie bol nasledovný: vysoko-

dávkový metotrexat (HD MTX) s cisplatinou, Rosenova schéma T7, T10, T12, HD MTX s doxorubicinom a onkovi-
nom, resp. cisplatina s metotrexatom a doxorubicinom.

V adjuvantnej chemoterapii boli používané schémy: Rosenova T12, doxorubicin - cisplatina, HD MTX s doxorubicinom a cyklofosfamidom, bleomycin s cyklofosfamidom a dactinomycinom resp. cisplatina s doxorubicinom a ifosfamidom (tabuľka č. 5).

Toxicita liečby bola prijateľná, neboli pozorované závažné febrilné neutropénie s exitom. Efektivitu neoadjuvantnej chemoterapie nemôžeme hodnotiť, pretože histopatologicky nebolo určené percentuálne zastúpenie nekroz v resekte. O úspešnosti multimodálnej liečby možno usudzovať z krivky prežívanie celého súboru chorých (vypočítané podľa Kaplan - Meierovej metódy). 2 ročné prežívanie bolo 85 %, 5 ročné 50 % a 7 ročné 28% (graf č. 1). Medián prežitia bol 4,5 roka. Dlhodobo prežíva 6 chorých (30 %) v intervale 12 - 71 mesiacov.

Graf č. 1



Tabulka č. 1: INCIDENCIA

Rok	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Počet prípadov	1	4	3	0	3	3	4	0	1	1

Počet pacientov	20
mužov	14
žien	6
Priemerný vek	28,7 rokov (17-46 rokov)

Tabulka č. 2: TYP OSTEOSARKÓMU

Osteosarcom	11
OS chondroplastický	3
OS teleangiectatický	2
OS osteoplastický	1
OS juxtakortikálny	1
OS fibroplastický	1
OS extraosseálny	1

Tabulka č. 3: LOKALIZÁCIA

Lokalita		Počet pacientov
Femor		11
	pravý prox. dist.	1
	ľavý dist.	6
Tibia		3
	pravá prox. ľavá prox.	2
Humerus		2
	pravý prox. ľavý prox.	1
Sinus frontalis		1
Sinus maxillaris vpravo		1
Os. Sacrum		1
Retroperitoneum		1

Tabulka č. 4: APLIKOVANÁ LIEČBA

Neoadjuvantná chemoterapia	11
Amputácia	6
Operácia s endoprotézou	2
Adjuvantná chemoterapia po operácii	4
Primárna operácia	9
Adjuvantná chemoterapia	8

Tabulka č. 5: TYP CHEMOTERAPIE

Neoadjuvantná chemoterapia	Adjuvantná chemoterapia
HD MTX-cisplatina	Rosen T 12
Rosen T 7, T 10, T 12	doxorubicin-cisplatina
HD MTX-doxorubicin-onkovin	HD MTX-doxorubicin-cyklofosfamid
doxorubicin-cisplatina	bleomycin-cyklofosfamid-dactinomycin
	cisplatina-doxorubicin-ifosfamid

Diskusia

Od 80 tých rokov sa liečebné výsledky OS výrazne zlepšili hlavne v dôsledku aplikácie HD MTX (1,2). Sú známe prognostické faktory, ktoré ovplyvňujú výsledok liečby. Sú to hlavne: lokalizácia nádoru (horšie výsledky v oblasti hlavy a krku), veľkosť nádora, percento chemoterapiou indukovanej nádorovej nekrózy, hladina sérovej LDH pred liečbou, použitie HD MTX (4,5,8,9,10,16).

Kassir a kol. vykonali metaanalýzu nerandomizovaných štúdií liečby OS lokalizovaných v oblasti hlavy a krku. Analyzovali 173 chorých liečených chirurgicky a niektorí aj adjuvantnou chemoterapiou. 5 ročné prežitie bolo len 37 % (7).

Provisor a kol. liečili 268 detí v rokoch 1983 - 1986 4 cyklami HD MTX a jedným cyklom chemoterapie s použitím bleomycínu, cyklofosfamidu a dactinomycínu. Sledovali histologickú odpoveď na chemoterapiu. Chorí s dobrou histologickou odpoveďou (menej ako 5% vitálnych malígnych buniek) boli následne liečení metotrexátom, dactinomycinom a doxorubicinom. Chorí so slabou odpoveďou boli liečení dactinomycinom, doxorubicinom a Cisplatinou. 8 ročné prežívanie celého súboru bolo 60 %. 28 % malo dobrú histologickú odpoveď a 8 rokov preživalo 87 %, chorí so zlou histologickou odpoveďou preživali 8 rokov len 52 %. Táto práca dokazuje, že prežívanie závisí od histologickej odpovede na neoadjuvantnú chemoterapiu (6). Babin a kol. liečili 20 chorých s OS s lokalizáciou na dolných končatinách. Priemerný vek chorých bol 19 rokov. Aplikovali neoadjuvantnú chemoterapiu Rosenovu schému T 10, alebo francúzsky protokol OS 87 7 ročné prežívanie bolo 76 % (3) Bieling a kol. retrospektívne analyzovali 128 chorých liečených v osteosarkómovej štúdií intenzívnou chemoterapiou. Veľkosť nádoru merali trojdimenzionálnym meraním pri rtg vyšetrení. Zistili, že u nádorov väčších ako 150 cm³ je zvýšená incidencia metastazovania. Potvrdili, že veľkosť nádoru je dôležitým prognostickým faktorom (4).

Jaffe a kol. z M.D. Anderson Cancer Centre v Houstone považujú intraarteriálnu aplikáciu cisplatiny za štandardný postup, ktorým dosahujú objektívnu liečebnú odpoveď v 57 % (hlavne parciálne remisie). 5 rokov prežíva 65 - 75 % chorých (5) Bramwellová v rozsiahlom článku analyzuje dosiahnuté liečebné výsledky u OS a uvádza nasledovné závery (8):

1. Intraarteriálna chemoterapia zvyšuje liečebnú odpoveď, ale nezvyšuje prežívanie chorých.
2. U histologicky slabej odpovede na neoadjuvantnú chemoterapiu následná zmena typu pooperačnej chemoterapie nevedla k zlepšeniu prognózy. Táto koncepcia bola zavedená Rosenom, zatiaľ sa však nepotvrdilo ovplyvnenie prežívania u chorých, ktorým bola zmenená chemoterapia.
3. Neoadjuvantná versus pooperačná chemoterapia: Neoadjuvantná chemoterapia umožňuje vykonať amputáciu s aplikáciou protézy, podľa histologického vyšetrenia resekátu (% nekrotických buniek) možno odhadnúť prognózu
4. Dĺžka neoadjuvantnej chemoterapie: Aplikujú sa 2-4 cykly, chirurgická liečba medzi 6 - 15 týždňom

Prognóza chorých s progresiou po primárnej chemoterapii je zlá. Patel a kol. aplikovali paclitaxel v dávke 175 mg/m² v 24 hod. infúzií každé 21 dní 15 chorým priemerného veku 31 rokov s progresiou po primárnej štandardnej chemoterapii (HD MTX, doxorubicin, ifosfamid, cisplatina). U jedného chorého pozorovali stabilizáciu ochorenia, ale 14 chorých malo progresiu choroby. Štúdia potvrdila, že paclitaxel v tomto dávkovaní je neúčinný (9).

Ferrari a kol. analyzovali dlhodobé prežívanie u chorých s OS končatín liečených neoadjuvantnou chemoterapiou (16). 127 chorých bolo liečených v rokoch 1983 - 1986 v randomizovanej štúdií s HD MTX 7,5g/m² versus MTX v dávke 750 mg/m². V oboch ramenách bola ešte aplikovaná cisplatina 120 mg/m² v 72 hod. infúzií intraarteriálne. Boli aplikované 2 cykly neoadjuvantnej chemoterapie a operácia vykonaná v 6 týždňoch. U chorých s dobrou histologickou odpoveďou (viac ako 90% nekroz) boli aplikované pooperačne 2 cykly s MTX a cisplatinou.

U zlej histologickej odpovedi (nekroz v 60 - 89 %) bola aplikovaná pooperačná chemoterapia s použitím doxorubicínu, cisplatiny, MTX v trvaní 33 týždňov. U chorých so slabou histologickou odpoveďou (nekroz menej ako 60 %) bola aplikovaná chemoterapia s použitím doxorubicínu, bleomycínu, cyklo-

fosfamidu, dactinomycinu v celkovej dĺžke 45 týždňov. 12-ročné celkové prežitie bolo 53 %, bezrelapsové prežitie 46 %.

Dobrá histologická odpoveď sa dosiahla u 62 % chorých, ktorým aplikovali HD MTX, ale iba u 42 % s nižšou dávkou MTX. 12-ročné bezrelapsové prežitie u dobrej histologickej odpovedi bolo 61 %, u zlej odpovedi 35 % a u slabej odpovedi 13 %. 12-ročné bezrelapsové prežitie chorých liečených HD MTX bolo 52 %, u chorých liečených nízkou dávkou MTX bolo len 38 %. Najdôležitejšími prediktívnymi faktormi bezrelapsového prežitia bolo dosiahnutie nádorovej nekrózy viac ako 90 %, sérová hladina LDH a dávka MTX.

Takisto Delepin a kol (10) metanalýzou potvrdili vplyv HD MTX na prežívanie chorých. Význam HD MTX bol spochybnený po publikácii prvej EOI štúdie v ktorej sa porovnávali 6 cyklov chemoterapie s použitím cisplatiny a doxorubicinu oproti štyrom cyklom cisplatiny s doxorubicinom a štyrom cyklom HD MTX. Bezrelapsové prežitie prvej modality liečby bolo 57 % oproti druhej 41 % (11).

Druhá štúdia EOI (12) porovnávala chemoterapiu s cisplatinou a doxorubicinom oproti chemoterapii s HD MTX, onkoinom, cisplatinou, doxorubicinom, bleomycinom, cyklofosfamidom a dactinomycinom. Celkové prežitie obidvoch schém bolo rovnaké (55 %), bezrelapsové prežitie tiež (39 % versus 40 %) Použitie ifosfamidu u chorých so slabou histologickou odpoveďou na neoadjuvantnú chemoterapiu s HD MTX, cisplatinou a doxorubicinom umožňuje dosiahnuť rovnakú pravdepodobnosť bezrelapsového prežitia ako chorým s dobrou histologickou odpoveďou na neoadjuvantnú chemoterapiu (13). Sľubná aktivita vysokodávkovaného ifosfamidu bola popísaná u recidívy osteosarkómu (14,15).

Vivien Bramwell (18) analyzovala články publikované v rokoch 1991 - 1996 o úlohe chemoterapie v liečbe nemetastazujúcich OS končatin, s cieľom dať odpovede na nasledujúce otázky:

1. Adjuvantná chemoterapia zlepšuje prežívanie?
2. Sú výsledky Rosenovho T10 protokolu reprodukovateľné?
3. Je chemoterapia s dvoma najúčinnějšími liekmi (doxorubicin - cisplatina) tak efektívna v adjuvantnej liečbe ako iné režimy polychemoterapie?
4. Histologická odpoveď na neoadjuvantnú chemoterapiu koreluje so znížením lokálnych recidív a zvýšením prežitia?
5. Zmena schémy chemoterapie u chorých so slabou histologickou odpoveďou na neoadjuvantnú chemoterapiu zlepšuje prežitie?
6. Neoadjuvantná chemoterapia pred chirurgickou liečbou zlepšuje prežitie?
7. Sú niektoré cytostatiká alebo ich spôsob podania (i.a., i.v., dĺžka podania, celková dávka, dávková intenzita, farmakokinetika) rozhodujúce pre efekt liečby?
8. Môžu niektoré nové lieky ako napr. ifosfamid byť inkorporované do polychemoterapeutických schém a takto zvýšiť histopatologický response rate a prežitie?
9. Môže sa dávková intenzita zvýšiť pridaním rastových faktorov?

Stručná odpoveď na otázky 1,2,3, a 7,8,9 je áno, na otázku 4 áno ale s výhradami a na otázky 5, 6 zatiaľ nie sú jednoznačné dôkazy. Budúce zlepšenie liečby osteosarkómov vidí autorka v zavedení nových cytostatík, v intenzifikačnej chemoterapii, znížení chemorezistencie, imunoterapii.

Následne v práci autorka analyzuje výsledky publikovaných triálov a udáva nasledujúce závery:

1. Randomizované štúdie MIOS a UCLA priniesli dostatočné dôkazy efektivity polychemoterapie v prevencii, alebo oddialení relapsov.
2. T 10 protokol bol opakovaný vo viacerých štúdiách, ale výsledky nikdy neboli také dobré ako v Rosenových publikáciách.
3. Priame randomizované porovnanie medzi chemoterapiou s použitím doxorubicinu - cisplatiny a modifikovaným T 10 protokolom nedokázali rozdiel v bezrelapsovom prežití a celkovom prežití.
4. Viaceré štúdie dokázali predĺžené prežitie u chorých s dobrou histologickou odpoveďou na chemoterapiu.
5. Rozporné údaje sú pre salvage chemoterapiu u chorých so slabou histologickou odpoveďou na indukčnú chemoterapiu.
6. Neoadjuvantná chemoterapia má jasný benefit u chorých s následnou chirurgickou liečbou a zavedením endoprotézy, nedokázalo sa však, že zvyšuje prežívanie.
7. Pre HD MTX farmakokinetika je dôležitá pre efektivitu. Nie sú presvedčivé dôkazy, že intraarteriálne podanie cisplatiny zlepšuje liečebné výsledky. V metaanalýze dávková intenzita doxorubicinu koreluje s dobrou histologickou odpoveďou na neoadjuvantnú chemoterapiu. Predpokladá sa, že kontinuálna infúzia doxorubicinu je menej efektívna ako bolus podanie.
8. Predbežné výsledky triálov v ktorých sa pridal ifosfamid ku iným cytostatikám sú povzbudzujúce.

Ďalej máme k dispozícii konsensus liečby osteosarkómov, ktorý vypracovali experti European School of Oncology a je k dispozícii na internetovej adrese (19).

Kapitola 6 - pojednáva o liečbe osteosarkómov na 11 stranách. (chirurgická liečba, výber chemoterapie, postup u inoperabilného ochorenia, solitárne metastázy v pľúcach, extrapulmonárne metastázy, lokálna recidíva).

V kapitole výber chemoterapie sa uvádza: predoperačne sa najviac používa doxorubicin, cisplatina, HD MTX a ifosfamid. Výber liečebného protokolu je rôzny v jednotlivých onkologických centrách. V súčasnosti režim s použitím dvoch najviac aktívnych liekov (cisplatina a doxorubicin) sa môže považovať za štandardnú liečbu. Dokázala sa dôležitosť dávkovej intenzity. Je potrebné sa vyhnúť akejkolvek redukcii dávok alebo predĺžením prestávky medzi cyklami. Predoperačná chemoterapia sa dáva v 3-4 cykloch. V chirurgickej vzorke by sa mal určiť stupeň nekrózy a následná chemoterapia sa vyberie podľa tohto výsledku. Nedokázalo sa, že zmena chemoterapie ovplyvňuje prežívanie. Liečba obyčajne trvá niekoľko mesiacov, od 6 cyklov (rozdelených na predoperačnú a pooperačnú) až do 1 roka.

Záverom možno konštatovať, že v našich podmienkach vzhľadom na nízku incidenciu OS chorí by mali byť liečení v špecializovaných onkologických centrách, kde im môže byť poskytnutá optimálna multimodálna liečba. Z farmakoekonomického pohľadu je výhodnejšia chemoterapia s použitím cisplatiny a doxorubicinu, ktorá má rovnakú efektivitu ako schéma s použitím HD MTX. Na našej klinike od roku 1998 používame v neoadjuvantnej liečbe kombináciu cisplatiny s doxorubicinom.

Literatúra:

1. Rosen G., Marcove R. C., Capparos B., et al.: Primary osteogenic sarcoma: The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979, 43, s.2163 - 2177.
2. Jaffe N., Robertson R., Takue Y. et al.: Control of primary osteosarcoma with chemotherapy. *Cancer* 1985, 56, s.461 - 466.
3. Babin S. R., Simon P.: High grade osteosarcoma of the lower limb. *Rev.chir.ortop.* 1996, 82, s.14 - 21.
4. Bieling P., Rehan N.: Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. *J.Clin.Oncol.* 1996, 14, s.848 - 858.
5. Jaffe N., Shreyaskumar R. P., Benjamin R. S.: Chemotherapy in osteosarcoma. *Haematology Oncology* 9, 1995, s.825 - 840.
6. Provisor A. J., Eitinger L. J. et al.: Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's cancer group. *J.Clin.Oncol.* 1997, 15, s.76 - 84.
7. Kassir R. R., Rassekh V. H.: Osteosarcoma of the head and neck: meta-analysis of nonrandomized studies. *Laryngoscope*, 1997, 107, s.56 - 61.
8. Bramwell V. H. C.: The role of chemotherapy in osteogenic sarcoma. *Critical Rev.Oncology Hematology* 1995, 20, s.61 - 85.
9. Patel S. R., Papadopoulos N. E.: Phase II study of paclitaxel in patients with previously treated osteosarcoma and its variants. *Cancer* 1996, 78, s.741 - 744.
10. Delepine N., Delepine G., Bacci G. et al.: Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteogenic osteosarcoma. *Cancer* 1996, 78, s.2127 - 2135.
11. Bramwell V. H. C., Burgers M., Sneath R. et al.: A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: The first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J.Clin.Oncol.* 1992, 10, s.1579 - 1591.
12. Souhami R. L., Nooy M., van der Eijken J. et al.: A randomized trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: A study of the European osteosarcoma Intergroup (EOI). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 1996, 15, s.520 (Abstr 1676).
13. Benjamin R. S., Patel S. R., Armen T. et al.: The value of ifosfamide on postoperative chemotherapy in osteosarcoma. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 1995, 14, s.516 (abstr 1690).
14. Chawla S. P., Rosen G., Lowenbraun S. et al.: Role of high-dose ifosfamide in recurrent osteosarcoma. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 1990, 9, s.310 (abstr 1201).
15. Picci P., Bacci G., Ferrari S. et al.: Salvage treatment with high-dose ifosfamide and surgery for osteosarcoma patients relapsed with lung metastases. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 1996, 15, s.459 (abstr 1438).
16. Ferrari S., Bacci G., Picci P. et al.: Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Annals Oncol.* 1997, 8, s.765 - 771.
17. Wilson C., Mertens M. D., Bramwell V. H. C.: Osteosarcoma and other tumors of bone. *Current Opinion in Oncology*, 1996, 8, s.299 - 304.
18. Bramwell V. H. C.: The role of chemotherapy in operable nonmetastatic limb osteosarcoma. *Seminars Oncol.* 1997, 24, s.561 - 571.
19. Anonymous.: The treatment of osteosarcoma <http://www.oncosep.com/start/index1.htm>