

Wyniki pilotażowego, jednośrodkowego badania klinicznego z naprzemiennym stosowaniem wysokodawkowanego metotreksatu oraz doksorubicyny z cisplatyną w neoadiuwantowym leczeniu mięsaka kościopochodnego u dzieci i młodocianych

Marek W. Karwacki, Wojciech Woźniak, Iwona Ługowska,
Magdalena Rychłowska-Pruszyńska

Dokonano podsumowania wyników leczenia mięsaka kościopochodnego, uzyskanych dzięki nowo wprowadzanemu protokołowi wielolekowej chemioterapii, wykorzystującej naprzemiennie podawanie wysokodawkowanego metotreksatu oraz cisplatyny z doksorubicyną. Skuteczność chemioterapii przedoperacyjnej oceniano odsetkiem martwicy komórek nowotworowych w guzie pierwotnym, a uzyskane wyniki porównywano ze skutecznością historycznej grupy chorych, leczonych wyłącznie skojarzeniem wysokodawkowanego metotreksatu i doksorubicyny (tzw. „protokół SFOP”) lub doksorubicyny i cisplatyny (tzw. „protokół EORTC”). Oceniano także toksyczność wprowadzanego obecnie protokołu, w porównaniu do wyników uzyskiwanych wcześniej. Pomimo braku istotności statystycznej stwierdzonych różnic wykazano, że skuteczność CHT neoadiuwantowej pilotażowego programu chemioterapii była większa niż uzyskana dzięki programowi SFOP i nie ustępowała programowi EORTC (odpowiednio: 48,5% vs 44% i 49% dobrych odpowiedzi histopatologicznych), przy czym w badaniu pilotażowym stosowano tylko dwie dawki kardiotoksycznej DOXO. Odsetek zabiegów oszczędzających kończyny w obecnym badaniu (82%) nie ustępował znacząco leczeniu SFOP (85%) i przewyższał wyniki uzyskane w grupie leczonych EORTC (48%). Do progresji choroby podczas neoadiuwantowej terapii doszło u 4% pacjentów w grupie EORTC, u 10% w grupie badanej oraz u 44% leczonych SFOP. Toksyczność cytostatyków powodująca konieczność przerwania leczenia występowała wyraźnie częściej w grupie SFOP (36%), niż w grupie badanej (2,5%) i EORTC (0%). Wyniki badania pilotażowego, prowadzonego w grupie chorych z mięsakiem kościopochodnym, wskazują na porównywalną lub wyższą skuteczność i bezpieczeństwo nowo wprowadzanego protokołu, w stosunku do wcześniej stosowanych schematów leczenia. Ostateczna ocena przydatności terapeutycznej tego protokołu wymaga całościowego badania, z długim czasem obserwacji i dużą grupą leczonych pacjentów

The results of a single center pilot study of combined high-dose methotrexate and doxorubicin with cisplatin in neo-adjuvant chemotherapy for osteosarcoma in children and adolescents

The study summarizes the treatment results of a newly introduced protocol for high-grade osteosarcoma, combining high dose of methotrexate alternating with doxorubicin and cisplatin. The efficacy of preoperative chemotherapy, evaluated as a proportion of necrotic cells assessed in a primary tumor map, was compared with results achieved in historical studies comprising two modalities: doxorubicin and high dose of methotrexate (the so-called “SFOP” protocol) or doxorubicin and cisplatin (the so-called “EORTC” protocol) only. Additionally, we performed a comparative analysis of early toxicity of all the three protocols. Apart from statistically insignificant differences between the results of all the three protocols, we have demonstrated that the efficacy of the currently introduces protocol exceeds that of the SFOP protocol and is comparable to the EORTC protocol (48.5% vs. 44% and 49%, respectively), with only two cycles of cardiotoxic doxorubicin applied in the current protocol. The proportion of limb saving procedures in the current protocol (82%) was comparable to SFOP (85%) and exceeded that achieved in the EORTC protocol (48%). Progression of tumor mass was observed in 4% of patients treated according to the EORTC protocol, in 10% of currently assessed patients and in 44% of patients treated according to the SFOP protocol. Acute toxicity of cytostatics requiring withholding ongoing chemotherapy was considerably less common in the SFOP group (36%), when compared to current protocol (2.5%) and the EORTC protocol (0%). The results of this pilot study demonstrate the comparable or even higher efficacy and safety of the currently introduced protocol as compared

to the historical treatment protocols in patients with high-grade osteosarcoma. The comprehensive results of the study and the final assessment of the safety and the efficacy of the currently introduced protocol calls for a long observation period and a larger patient group.

Słowa kluczowe: mięsak kościopochodny, chemioterapia neo-adiuwantowa, wysokodawkowany metotreksat, doksorubicyna, cisplatyna

Key words: osteosarcoma, neo-adjuvant chemotherapy, high-dose methotrexate, doxorubicin, cisplatin

Wstęp

Mięsak kościopochodny (OSSA – *osteosarcoma*) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym kości zarówno u dzieci, jak i u młodych dorosłych (ponad 35% wszystkich guzów kości) [1, 2]. Występuje z częstością około 2-3/1 mln ludności (Tab. I), częściej u mężczyzn (1,4:1) i najczęściej u osób młodych, ze szczytem zachorowalności pomiędzy 12 a 24 r.ż. (ponad 60% chorych) oraz drugim, w 7. dekadzie życia (około 20% pacjentów z OSSA). Rocznie w Polsce notuje się około 100 nowych rozpoznania OSSA u osób w wieku poniżej 30 r.ż. Guz rozwija się najczęściej na podłożu zdrowej, szybko rosnącej kości (okres skoku pokwitaniowego), ale może również powstać w miejscu wcześniejszych zmian łagodnych: dysplazji włóknistej, zawału kostnego, wyrosła chrzęstno-kostnej lub choroby Paget'a (zwłaszcza u osób w starszym wieku) [3]. Mięsak kościopochodny występuje najczęściej obwodowo: u ponad 50% pacjentów guz wychodzi z kości tworzących staw kolanowy. Pozostałe z najczęstszych lokalizacji OSSA obejmują: przynasadę bliższą kości udowej, kość ramienną, kości miednicy i łopatkę. Guz rzadko powstaje w tzw. lokalizacji osiowej (kręgosłup). Ma to znaczenie nie tylko diagnostyczne, ale warunkuje możliwość wykonania radykalnego zabiegu operacyjnego, w tym również oszczędzającego zajęta procesem kończynę (np. endoprotezoplastyka z zastosowaniem wydłużalnych implantów). Rozpoznając chorobę, już u około 20% pacjentów stwierdza się przerzuty, najczęściej do płuc. Poza płucami, nowotwór przerzutuje drogą krwi do kości i wyjątkowo do innych narządów (m.in. mózgu) [1, 2]. Czasami przy rozpoznaniu stwierdza się wieloogniskową postać nowotworu (tzw. *skip lesions*) [1, 2].

W około 85% przypadków histopatologicznie rozpoznaje się podtyp klasyczny OSSA. Lepiej rokują podtypy *osteosarcoma parosteale (juxtacortical OSSA)* (10% przypadków), *osteosarcoma periosteale* (1%) i *osteosar-*

coma medullare (1%), a do gorzej rokujących zalicza się postacie o wysokiej złośliwości: *osteosarcoma microcellulare* (<1%) i *osteosarcoma telangiectaticum* (1-2%). Najgorsze rokowanie dotyczy guzów rozwijających się na podłożu choroby Paget'a oraz wtórnych OSSA w polu po uprzednim napromienianiu (około 1% wszystkich przypadków) [3].

Do najważniejszych czynników prognostycznych w chwili rozpoznania należą: wielkość i lokalizacja guza, typ złośliwości histologicznej (tzw. *grading*) oraz brak lub obecność odległych przerzutów (Tab. II). Obecnie ważniejsze od nich czynniki złego rokowania ustalane są po ostatecznym wycięciu guza. Należą do nich: nieradykalna resekcja i mały odsetek komórek guza, ulegających martwicy po chemioterapii neoadiuwantowej [1]. Pacjenci, u których odsetek martwicy wynosi ponad 90% (<10% aktywnych komórek nowotworowych), zaliczani są do grupy o znacząco lepszym rokowaniu (określanej jako HP-LR-OSSA) w stosunku do tych, u których stwierdzono $\geq 10\%$ żywych komórek (stygmat złej prognozy – HP-HR-OSSA). Szansa na 5-letnie przeżycie dla grupy o korzystnym rokowaniu wynosi obecnie 75-80%, w odróżnieniu od grupy złego rokowania, w której szansę określa się na 45-55% [4].

Tab. II. Kliniczna klasyfikacja mięsaka kościopochodnego

Stopień zaawansowania klinicznego	Opis stanu klinicznego
I	Każdy guz o niskim stopniu złośliwości histopatologicznej (G1 i niektóre G2)
II	Każdy zlokalizowany guz o wysokim stopniu złośliwości histopatologicznej (G3 i większość G2)
III	Guz z przerzutami, niezależnie od stopnia złośliwości histopatologicznej

Tab. I. Zachorowalność na mięsaka kościopochodnego w zależności od wieku

Grupa wiekowa	Zachorowalność na 1 mln populacji wiekowej na rok
<5 lat	<1
5–9 lat	2
10–14 lat	7
15–19 lat	8–11
Średnio w populacji ogólnej	2–3

Ze względu na wysoki stopień złośliwości histologicznej OSSA wymaga skojarzonego leczenia onkologicznego, na które składają się standardowo: chemioterapia neoadiuwantowa, zabieg chirurgiczny i chemioterapia adiuwantowa [5, 6]. Poza eksperymentem, radioterapia nie znajduje zastosowania w radykalnym leczeniu. Jakkolwiek udowodniono, że skuteczność kompleksowego leczenia jest porównywalna ze skutecznością wyłącznie chemioterapii adiuwantowej, stosowanej po radykalnej resekcji guza, to jednak wstępna chemioterapia przedoperacyjna (neo-adiuwantowa) najczęściej zapewnia

uzyskanie regresji lub przynajmniej stabilizacji wielkości guza oraz umożliwić przeprowadzenie radykalnej operacji oszczędzającej u większości chorych [2, 6]. Z tego względu obecnie nie dąży się do wycięcia guza bezpośrednio po rozpoznaniu choroby, bowiem z reguły wiązałoby się to z koniecznością przeprowadzenia zabiegu okaleczającego (amputacje lub wyluszczenie kończyny w stawie) [1, 2, 6]. Pomimo podejmowanych wielokrotnie prób z nowymi metodami leczenia, od wielu lat złoty standard stanowią schematy chemioterapii, wykorzystujące skojarzone podanie dokсорubicyny i cisplatyny (DOXO/CDDP; stosowane głównie przez grupę badawczą EORTC) lub wysokich dawek metotreksatu (DOXO/Hd-MTX; wprowadzone przez grupy badawcze w USA i Europie – COG, COSS, SFOP [1, 5, 7]. Inne, zarówno nowo wprowadzane, jak i starsze leki oraz skojarzenia lekowe, a także terapie celowane i immunomodulacja nie doprowadziły do oczekiwanego przełomu w leczeniu i od ponad 15 lat odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby nie ulega zmianie [4, 6, 8, 9].

Próba wprowadzenia skuteczniejszych metod leczenia OSSA i przełamania obserwowanej od lat stagnacji doprowadziła do powstania międzynarodowego konsorcjum badawczego EURAMOS (*the EUROpean and AMerican OSteosarcoma Study Group*), skupiającego badaczy czterech największych organizacji zajmujących się leczeniem OSSA: (1) niemiecko-austriacko-szwajcarskiej (*the Cooperative Osteosarcoma Study Group – COSS*); (2) północnoamerykańskiej oraz australijskiej i nowozelandzkiej (*the Childrens Oncology Group – COG*); (3) *the European Osteosarcoma Group (EOI)* oraz (4) *the Scandinavian Sarcoma Group (SSG)*. Konsorcjum wypracowało podstawy nowego protokołu leczniczego o kryptonimie Euramos-1, którego istotę stanowi połączenie najskuteczniejszych metod leczenia OSSA w dotychczas niestosowanej sekwencji. Protokół zakłada naprzemienne stosowanie DOXO/CDDP i Hd-MTX zarówno w chemioterapii przed-, jak i pooperacyjnej (ramię MAP protokołu) dla chorych o dobrej odpowiedzi histopatologicznej guza na chemioterapię neoadiuwantową (HP-LR-OSSA) oraz znacznego stopnia intensyfikację leczenia adiuwantowego w grupie o złym rokowaniu (ramię MAPIE dla HP-HR-OSSA). Eksperyment medyczny protokołu Euramos-1 polega na wprowadzeniu immunomodulacyjnego leczenia podtrzymującego interferonem w grupie HP-LR-OSSA oraz randomizacji w grupie HP-HR-OSSA do podgrupy leczonej metodą „klasyczną” (ramię MAP) lub otrzymującej zintensyfikowaną chemioterapię (ramię MAPIE) [10]. Klinika nasza otrzymała od EURAMOS zaproszenie do uczestnictwa w badaniu, jednak zmiana przepisów prawnych dotyczących badań klinicznych w Polsce (nowa ustawa „Prawo Farmaceutyczne” po *vacatio legis* i Dyrektywa 2001/20/EC), jaka nastąpiła podczas negocjacji oraz konieczność wniesienia licznych aportów finansowych i samofinansowania polskiego badania uniemożliwiły nasz udział w projekcie Euramos-1. Niemniej za zgodą twórców programu oraz po otrzymaniu zgody Komisji Etycznej przy IMD (*patrz metoda*) zdecydowano o podjęciu próby leczenia chorych

z OSSA, hospitalizowanych w naszej Klinice, zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem leczniczym, stworzonym w oparciu o podstawowe założenia Euramos-1. W niniejszej pracy pragniemy przedstawić wyniki pilotażowego badania, oceniającego skuteczność chemioterapii neoadiuwantowej, prowadzonej zgodnie z proponowanym schematem (Ryc. 1), w porównaniu do wcześniej stosowanych programów leczniczych, wykorzystujących skojarzone podanie wyłącznie DOXO z CDDP lub DOXO z Hd-MTX.

Cele pracy

Celem głównym pracy była ocena odsetka martwicy komórek nowotworowych w guzie pierwotnym po zastosowaniu chemioterapii neoadiuwantowej, zgodnej z proponowanym protokołem, w porównaniu do poprzednio stosowanych schematów chemioterapii wielolekowej.

Oceniano także toksyczność obecnie wprowadzanego protokołu, w porównaniu do wyników uzyskiwanych wcześniej dzięki stosowaniu programów leczniczych z zastosowaniem wyłącznie wysokodawkowanego metotreksatu i dokсорubicyny (tzw. „protokół SFOP”) lub dokсорubicyny i cisplatyny (tzw. „protokół EORTC”). Ze względu na pilotażowy charakter badania i małą liczebność badanej grupy nie analizowano ostatecznego wyniku przeciwnowotworowego leczenia kompleksowego.

Metoda badania

Skuteczność nowego sposobu neoadiuwantowego leczenia oceniano na podstawie odsetka martwicy komórek nowotworowych w tzw. mapie guza, uzyskanej podczas badania histopatologicznego kości, po ostatecznym wycięciu pierwotnego ogniska nowotworowego. Leczenie neoadiuwantowe (Ryc. 1) polegało na podaniu choremu dwóch, stosowanych po sobie, 5-tygodniowych cykli chemioterapii wielolekowej (ogółem 10 tygodni leczenia).

Poza charakterystyką opisową uzyskanych wyników terapii, do porównawczej analizy statystycznej zastosowano test chi-kwadrat oraz test względnego ryzyka (RR) wystąpienia zdarzenia medycznego. Ocena dotyczyła pacjentów z mięsakiem kościopochodnym, hospitalizowanych w Klinice Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Nowo wprowadzany protokół, stanowiący uproszczoną modyfikację międzynarodowego programu leczniczego Euramos-1, został dopuszczony do stosowania przez Komisję Etyczną Instytutu Matki i Dziecka (KE-IMD) w Warszawie w 2006 r. W zastosowanym schemacie leczenia zmodyfikowano wyłącznie kolejność stosowanych leków cytostatycznych i nie dokonywano znaczącej modyfikacji dawek oraz nie wprowadzono żadnych innych leków poza stosowanymi dotychczas rutynowo w terapii OSSA, a zgodę KE-IMD uzyskano w okresie obowiązywania poprzedniej ustawy „Prawo Farmaceutyczne”, dlatego nowy protokół nie został jeszcze zgłoszony do Centralnego Rejestru Badań Klinicznych.

Charakterystyka ocenianej grupy

Badanie pilotażowe prowadzono od listopada 2006 r. do lutego 2009 r. Oceną objęto 41 pacjentów, u których na podstawie otwartej biopsji diagnostycznej rozpoznano OSSA. Wśród nich było 20 kobiet oraz 21 mężczyzn.

OSSA-PL-2009

DIAGNOSTYKA STAGING

Otwarta biopsja diagnostyczna guza
Open diagnostic tumor biopsy

Choroba zlokalizowana
Localized diseases

Przerzuty do płuc
Pulmonary mets

CYKL PROGRAMU
PROGRAM CYCLE

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	A	M	M	A	P			M	M

TYDZIEŃ LECZENIA
WEEK OF TREATMENT

Chirurgiczne wycięcie guza pierwotnego +/- endoprotezoplastyka
Surgical excision of the tumor +/- endoprosthesis

Dobra odpowiedźhp
(10% żywych)
Good histopathological
response (10% viable tu cells)

Zła odpowiedźhp (10% żywych komerek guza)
wszyscy z meta do płuc i chorobą rozsianą
Poor histopathological response (10% of viable tumor cells)
all patients with primary disseminated disease

M A P

3	4	5	6
C	P	R	O
Y	K	L	P
R	O	G	R
A	M	A	M
M	A	M	A
U	E	L	E

12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
A	A	M	M	A	P			M	M	A	M	A	M	A	M	M	M

TYDZIEŃ LECZENIA
WEEK OF TREATMENT

A	- dokсорubicyna	75 mg/m ² /kurs	E	- etopozyd	500 mg/m ² /kurs
	- doxorubicin	75 mg/m ² /course		- etoposide	500 mg/m ² /course
P	- cisplatyna	120 mg/m ² /kurs	I	- ifostamid	14 g/m ² /kurs
	- cisplatin	120 mg/m ² /course		- ifostamide	14 g/m ² /course
M	- metotreksat	12 g/m ² /kurs	i	- ifostamid	9 g/m ² /kurs
	- methotrexate	12 g/m ² /course		- ifostamide	9 g/m ² /course

M A P I E

3	4	5	6	7	8	9
C	P	R	O	G	R	A
Y	K	L	P	R	A	M
R	O	G	R	A	M	U
A	M	A	M	A	M	E
M	A	M	A	M	A	E
U	E	L	E	L	E	

12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
A	A	M	M	A	P			M	M	A	M	A	M	A	M	A	M	A	M	A	M	A	M	A	M	M	M	M

TYDZIEŃ LECZENIA
WEEK OF TREATMENT

Ryc. 1. Schemat protokołu pilotażowego

Średnia wieku chorych wynosiła 14 lat (mediana: 15 lat; SD: 3,02 roku), przy czym najmłodszy pacjent objęty badaniem miał 9, a najstarszy – 22 lata. Guz pierwotny zlokalizowany był najczęściej w kości udowej (20/41, 49%). Kolejne lokalizacje dotyczyły kości piszczelowej (15/41, 37%), strzałki (3/41, 7%) oraz kości ramiennej (3/41, 7%). U większości badanych stwierdzono zlokalizowaną postać choroby (27/41, 66%). Jednak u 14 pacjentów (34%) przerzuty do płuc wykryto już podczas wstępnych diagnostycznych badań stopniujących.

Wyniki

Jeden z chorych, który w chwili rozpoznania miał ukończone 18 lat, bezpośrednio po 1. cyklu chemioterapii odrzucił możliwość leczenia w ogóle. Z tego powodu ostatecznej ocenie poddano 40 pacjentów. Spośród nich, u 35 pacjentów zabieg chirurgiczny wykonano zgodnie z protokołem, po podaniu ogółem 6 cykli chemioterapii neoadiuwantowej.

U 4 chorych (4/40; 10%) doszło do progresji choroby we wstępnej fazie CHT przedoperacyjnej (nowe ogniska przerzutowe w płucach), a u jednego (2,5%) przerwano leczenie z powodu nietolerancji Hd-MTX. Ogółem leczenia przedoperacyjnego nie ukończyło pięć spośród 40 osób (12,5%). W grupie historycznej dyskwalifikacja z leczenia neoadiuwantowego, spowodowana toksycznością terapii lub progresją procesu nowotworowego, dotyczyła ogółem 4% chorych leczonych protokołem EORTC (3/71) oraz 48% leczonych SFOP (24/50). Współczynniki RR wynosiły odpowiednio: $RR_{OSSA/EORTC} = 2,98$ i $RR_{SFOP/OSSA} = 3,94$. Wyłącznie z powodu progresji podczas neoadiuwantowej CHT zmiany programu leczniczego wymagało 4% chorych leczonych protokołem EORTC (3/71) oraz 44% leczonych SFOP (22/50), a więc $RR_{OSSA/EORTC} = 2,38$ i $RR_{SFOP/OSSA} = 4,40$.

Chirurgiczne leczenie oszczędzające kończynę, polegające na radykalnym wycięciu guza z następczą endoprotezoplastyką, przeprowadzono u 33 chorych (33/35; 94%). U dwojga (6%) wystąpiła konieczność amputacji kończyny objętej procesem nowotworowym. Amputacje zostały wykonane tylko i wyłącznie z powodu niekorzystnych warunków anatomicznych, uniemożliwiających przeprowadzenie operacji oszczędzającej, a nie z powodu nieskuteczności terapii neoadiuwantowej. Zabiegu dokonano średnio w 11. tygodniu leczenia (zgodnie z protokołem; mediana: 12 tyg., SD: 2,80 tyg.).

W odniesieniu do całej grupy badawczej odsetek pacjentów, u których zastosowano endoprotezoplastykę, wynosił 82% (33/40). W grupie historycznej odsetek chorych, u których możliwe było przeprowadzenie operacji oszczędzającej po leczeniu protokołem SFOP wynosił 85%, a EORTC – 48%. Ocena porównawcza RR dla każdej z par tych wartości ($RR_{OSSA/SFOP} = 0,96$; $RR_{OSSA/EORTC} = 1,66$) wskazuje na wyraźną różnicę wyników uzyskiwanych dzięki obecnie ocenianemu protokołowi, a protokołowi EORTC. Różnica ta jest nieistotna w odniesieniu do wyników leczenia protokołem SFOP.

Ogółem w grupie 35 operowanych pacjentów, mediana odsetka martwych komórek w mapie guza wynosiła 86% (średnia: 80%, SD: 22,32%; min. 10%, max. >99%). Dobrą odpowiedź na leczenie neoadiuwantowe, a więc <10% żywych komórek nowotworowych w mapie guza, uzyskano u 48,5% chorych (17/35). W stosunku do wcześniejszych programów leczniczych odsetki te wynosiły: 49% dla tzw. protokołu EORTC oraz 44% dla protokołu SFOP. Jakkolwiek różnice te nie były statystycznie znamienne ($\chi^2 = 0,343$; $p = 0,842$), to jednak porównanie wyników leczenia uzyskanych w obecnym badaniu i w grupie leczonych protokołem SFOP wskazuje na nieznacznie większą skuteczność leczenia nowym protokołem ($RR = 1,17$). Różnica odsetka dobrych odpowiedzi terapeutycznych pomiędzy nowym programem a protokołem EORTC jest nieistotna ($RR = 0,99$).

Do momentu zakończenia obserwacji, kompleksowe leczenie onkologiczne według nowego programu zakończyło 25 pacjentów. U 5 spośród 35 chorych (14%) wystąpiła konieczność wcześniejszego zaprzestania leczenia z powodu związanej z nim toksyczności. U kolejnych pięciu chorych (14%) doszło do progresji podczas leczenia adiuwantowego. Wymagali oni zmiany sposobu terapii. Osoby należące do grupy dobrze odpowiadających na leczenie kontynuowały chemioterapię zgodnie z podstawową linią schematu MAP. Pacjenci z przerzutami do płuc wyjściowo oraz z grupy o złej odpowiedzi guza na CHT neoadiuwantową byli leczeni zgodnie ze schematem MAPIE. Zmiana ramienia leczniczego z MAP na MAPIE następowała najczęściej (mediana) w 17. tygodniu terapii (średnia 19 tyg., min. 14 tyg., max. 26 tyg.), a więc okres ten niewiele odbiegał od zaplanowanego w protokole.

Omówienie

Ostatnio prowadzi się zakrojone na szeroką skalę badania, które mają na celu próbę powiązania biologii i patomorfologii guza z rokowaniem oraz sposobem leczenia chorych. OSSA należy do grupy nowotworów o złożonym mechanizmie epigenetycznym, z licznymi zaburzeniami w obrębie całego genomu komórki nowotworowej [11]. Wiele badań oceniających wpływ ekspresji pojedynczych genów lub rearanżacji chromosomowych oraz profilu cytochemicznego komórki nowotworowej znajduje się nadal w fazie wstępnej, a ich wyniki są często niespójne. Niemniej udowodniono znaczenie prognostyczne takich wskaźników, jak ekspresja HER2/c-erbB-2 (specyficzny nabłonkowy czynnik wzrostowy) [12-14], ploidia komórek guza, utrata heterozygotyczności genów *RB* [15, 16] i *p53* [17], niektórych specyficznych naddatków lub strat chromosomowych (małe znaczenie kliniczne) [18] oraz wysokiej ekspresji immunohistochemicznej białek związanych z opornością komórek nowotworowych na cytostatyki (zwłaszcza p-glikoproteiny; p-Gp [18-23]) i markerów proliferacji komórkowej. Pomimo tego, podstawowy i nadal najbardziej wiarygodny czynnik prognostyczny dla OSSA stanowi odpowiedź guza na chemioterapię neoadiuwantową (przedoperacyjną). Pacjenci, u których sto-

pień martwicy guza resekowanego po wstępnej chemioterapii wynosi ponad 90% (<10% aktywnych komórek nowotworowych), zaliczani są do grupy lepiej rokujących w stosunku do tych, u których stwierdzono $\geq 10\%$ żywych komórek (stygmat złej prognozy). Jako najbardziej powszechny, ten właśnie parametr został przyjęty jako mierznik wczesnej odpowiedzi guza na leczenie przez najnowsze międzynarodowe konsorcjum badawcze EURAMOS. Na podstawie oceny odsetka martwicy w mapie guza, pacjenci leczeni protokołem Euramos-1 podlegają randomizacji do grup badawczych o mniejszej i znaczącej agresywności leczenia cytostatykami. Bazując na schemacie Euramos-1, również i my uznaliśmy ten parametr za wskaźnik skuteczności prowadzonej chemioterapii neoadiuwantowej. Ze względu na pilotażowy charakter obecnego badania i wynikającą stąd małą liczebność badanej grupy oraz krótki okres obserwacji, jedynym parametrem służącym do porównawczej oceny skuteczności stosowanych uprzednio schematów chemioterapii, w stosunku do obecnie wprowadzanego, mogła być właśnie odpowiedź guza na leczenie przedoperacyjne.

Powołanie konsorcjum i stworzenie nowego protokołu Euramos-1 rozbudziło nadzieje na przełamanie impasu, jaki obserwuje się w leczeniu OSSA od około 15 lat [1, 2, 4, 8]. Szansa na 5-letnie przeżycie wolne od choroby od lat oscyluje wokół wartości 70% i nie ulega zmianie, pomimo prób wprowadzenia nowych metod leczenia (zwłaszcza leczenie immunomodulacyjne i terapie celowane) oraz prób stosowania nowych cytostatyków [8]. Tak więc, pomimo upływu lat, obecnie na świecie nadal stosuje się „stare” schematy chemioterapii, oparte głównie na skojarzonym podawaniu doksorubicyny oraz cisplatyny i/lub wysokich dawek metotreksatu [6]. Od ponad 15 lat te trzy leki nieustannie stanowią złoty standard leczenia OSSA, a żadna z nowo wprowadzanych terapii nie spowodowała polepszenia wyników leczenia [6, 8]. Wykazano także skuteczność skojarzonego leczenia ifosfamidem i etopozydem, który to schemat stosowany jest powszechnie w leczeniu II rzutu [6]. Próby intensyfikacji chemioterapii neoadiuwantowej, polegające na dołączeniu do standardu jednego lub obu z tych dwóch cytostatyków, nie wpłynęły na zwiększenie odsetka martwicy komórek guza, a tylko zwiększyły toksyczność leczenia przedoperacyjnego [6]. Dlatego większość dawniej i obecnie stosowanych protokołów CHT neoadiuwantowej OSSA nadal wykorzystuje albo skojarzenie CDDP/DOXO oraz DOXO/Hd-MTX, albo w różny sposób łączy te trzy preparaty. Także w ostatnio wprowadzonym protokole Euramos-1 leczenie neoadiuwantowe opiera się na podaniu dwóch cykli chemioterapii naprzemiennej CDDP/DOXO, ze stosowanym jeden po drugim w odstępie tygodnia blokiem Hd-MTX [10]. Podobna kombinacja lekowa została po raz pierwszy w Europie zastosowana z dobrym skutkiem przez niemiecką grupę COSS (protokoły COSS-96 i następne) [6]. Zgodnie z ustaleniami Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Guzów Litych, w ramach randomizowanego badania prospektywnego prowadzonego w Polsce do 2005 r., stosowane były wymiennie protokoły wykorzystujące w leczeniu przed- i poope-

racyjnym wyłącznie DOXO/CDDP (schemat EORTC) lub DOXO/Hd-MTX (schemat SFOP) [1,5,7]. Wyniki randomizowanego badania wskazywały na większą toksyczność i mniejszą skuteczność leczenia metotreksatem [24]. Jednak pacjenci leczeni protokołem SFOP mieli znacznie większą szansę na zabieg oszczędzający [24]. Z kolei leczenie DOXO/CDDP wiąże się w oczywisty sposób z większym zagrożeniem odległymi powikłaniami CHT, a zwłaszcza kardiotoxycnością. Dlatego propozycja połączenia obu metod leczenia w jednym bloku terapeutycznym protokołu EURAMOS-1, zmniejszająca przedoperacyjną ekspozycję pacjenta na DOXO (tylko dwie dawki po 75 mg/m² każda), wydawała się ciekawą alternatywą dla dotychczas stosowanej chemioterapii. Tym bardziej, że doświadczenia kolejnych ewolucji protokołów grupy COSS wskazywały, że naprzemienne zastosowanie DOXO/CDDP i Hd-MTX umożliwia uzyskanie wysokiego odsetka dobrych odpowiedzi histopatologicznych guza na leczenie [2, 6]. Badanie nasze, jakkolwiek pilotażowe, zdaje się potwierdzać założenia protokołu Euramos-1. Skuteczność CHT neoadiuwantowej pilotażowego programu terapeutycznego była wyraźnie większa niż uzyskana dzięki programowi SFOP i nie ustępowała programowi EORTC (odpowiednio 48,5% vs 44% i 49% dobrych odpowiedzi histopatologicznych), przy czym w badaniu pilotażowym stosowano tylko dwie dawki DOXO zamiast trzech (jak w EORTC). Pragniemy w tym miejscu zaznaczyć, że pomimo różnic granicznej wartości odsetka komórek martwiczych, przyjętej w obecnym protokole (<10%) i dwóch wcześniej stosowanych (<5%), obliczenia konieczne do porównania skuteczności wszystkich trzech protokołów zostały ujednoczone do <10% i odpowiednio przeliczone. Stosowanie chemioterapii neoadiuwantowej zgodnie z nowym protokołem umożliwiło przeprowadzenie operacji oszczędzającej u znacząco większego odsetka chorych niż po leczeniu EORTC (82% vs 48%; RR = 1,66) i nieznacznie tylko ustępowało wynikom leczenia SFOP (82% vs 85%; RR = 0,96). Niepowodzenie CHT neoadiuwantowej, oceniane odsetkiem chorych z progresją nowotworu podczas leczenia, najczęściej występowało w grupie otrzymujących SFOP (44%), następnie leczonych obecnie wprowadzonym protokołem (10%) i wreszcie w grupie leczonych EORTC (4%). Wartość współczynników RR dla każdego z zestawień ($RR_{OSSA/EORTC} = 2,98$ i $RR_{SFOP/OSSA} = 3,94$) wskazuje na kliniczne znaczenie obserwowanej różnicy odsetkowej, jednak odsetek niepowodzeń podczas terapii SFOP znacząco przewyższał odpowiednie wartości odsetkowe dla dwóch pozostałych metod leczenia. W odniesieniu do całkowitej liczby chorych, którzy wymagali zmiany chemioterapii z powodu progresji lub/i nadmiernej toksyczności każdego z protokołów, wartości odsetkowe kształtowały się bardzo podobnie do przedstawionych poprzednio i wynosiły odpowiednio: 48% dla SFOP, 12,5% dla obecnego protokołu i 4% dla EORTC. Uzyskane wyniki wskazują więc na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo wprowadzanej do powszechnego użytku chemioterapii, w porównaniu do wcześniej stosowanej terapii według EORTC, przy czym obie metody leczenia stanowią

o wiele lepszą alternatywę terapeutyczną w stosunku do programu SFOP. Również dalsza obserwacja chorych, którzy zakończyli już leczenie nowym protokołem, a których charakterystykę przedstawiono w części „Wyniki”, nie wskazuje, ażeby wprowadzany obecnie sposób leczenia wykazywał istotnie większą toksyczność niż EORTC lub SFOP.

Próba dołączenia naszej Kliniki do międzynarodowego konsorcjum badawczego EURAMOS nie powiodła się z powodu zmian w prawie, jakie wprowadzono w trakcie negocjacji z Zarządem oraz braku jasno ustalonych zasad finansowania niekomercyjnych badań klinicznych w Polsce. Kłopoty w organizowaniu, zgłaszaniu i prowadzeniu nowo rejestrowanych badań klinicznych nie stanowią domeny tylko naszego kraju. Podobne trudności, dotyczące wszystkich krajów europejskich, w tym także krajów tzw. „starej Europy”, opisują liderzy większości konsorcjów badawczych, w tym także EURAMOS [25, 26]. Niemniej, za zgodą twórców programu Euramos-1 oraz KE-IMD udało się wypracować zgodną z prawem (patrz metody), uproszczoną wersję programu. Mamy nadzieję, że obowiązkowe leczenie chorych z grupy HP-HR-OSSA spowoduje poprawę wyników leczenia OSSA u dzieci i młodzieży także w Polsce. Najbardziej oczekiwaną zmianę, jaką wprowadza nowy protokół, stanowi znaczące zintensyfikowanie ramienia leczniczego MAPIE, w którym wykorzystuje się wszystkie cytostatyki o udowodnionej dotychczas skuteczności. Jakkolwiek założenie to opiera się na przesłankach intuicyjnych, to jednak stosowanie bardzo agresywnej chemioterapii MAPIE w grupie pacjentów ze złym rokowaniem (HP-HR-OSSA i osoby z wyjściowymi przerzutami do płuc) wydaje się nie tylko usprawiedliwione, ale i wysoce obiecujące. Tym bardziej, że praktycznie nie wypracowano dotąd konsensusu dotyczącego leczenia takich chorych i brak jest na świecie jakiegokolwiek zgody dotyczącej wyboru najlepszej terapii. Tymczasem, pomimo wykorzystania w MAPIE już obecnie stosowanych cytostatyków drugiej linii, w przypadku niepowodzenia tego protokołu można stosować schematy chemioterapii oparte o nowe leki cytotoksyczne. Wśród nich najbardziej skuteczne wykorzystują skojarzenie gemcytabiny i irynotekanu lub docetakselu z lub bez łącznego podawania leków immunomodulacyjnych (zwłaszcza muramylowego trójpeptydu fosfatydylo-etanolaminy lub interferonu gamma) oraz terapii celowanych (zwłaszcza blokujących szlak mTOR) [27]. Wydaje się, że proponowane w nowym protokole rozwiązanie służyć będzie przede wszystkim pacjentom z wyjściowymi przerzutami do płuc, dla których nie wypracowano dotąd żadnego skutecznego, potwierdzonego i powtarzalnego sposobu leczenia – to oni powinni odnieść największą korzyść z leczenia adiuwantowego, prowadzonego zgodnie z linią MAPIE.

W oczywisty sposób, wyłącznie długofalowa obserwacja i podsumowanie wyników leczenia dużej grupy chorych może służyć wyciągnięciu wiążących wniosków odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa nowo wprowadzanego protokołu.

Wniosek

Wyniki badania pilotażowego, prowadzonego w grupie chorych z mięsakiem kościopochodnym, wskazują na porównywalną lub wyższą skuteczność i bezpieczeństwo nowo wprowadzanej terapii, w stosunku do wcześniej stosowanych schematów leczenia. Ostateczna ocena przydatności terapeutycznej tego protokołu wymaga całościowego badania, z długim czasem obserwacji i dużą grupą leczonych pacjentów.

Dr n. med. Marek Karwacki

Klinika Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży
Instytut Matki i Dziecka
ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa
e-mail: marekwk@astercity.net

Piśmiennictwo

1. Woźniak W. Pierwotne złośliwe nowotwory kości. W: A. Chybicka i K. Sawicz-Birkowska (red.). *Onkologia i Hematologia Dziecięca*. Wyd. 1. Warszawa: PZWL, 2008.
2. Bielack SS, Carrle D. State-of-the-art approach in selective curable tumors: bone sarcoma. *Ann Oncol* 2008; 19, Suppl 7/vii: 155-60.
3. Krzakowski M (red.). *Onkologia kliniczna*. T. 1 i 2. Wyd. 2. Warszawa: Borgis; 2006.
4. Heare T, Hensley MA, Dell'Orfano S. Bone tumors: osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 365-72.
5. Krzakowski M, Herman K, Jassem J i wsp (red.). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, część I i II*. Wyd. 1. Gdańsk: Via Medica, 2009.
6. Bielack S, Carrle D, Casali PG. ESMO Guidelines Working Group: Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4: 137-9.
7. Woźniak W, Rychłowska M, Izbicki T i wsp. Wyniki leczenia pacjentów z mięsakiem kościopochodnym z zastosowaniem chemioterapii z DOXO i CDDP. *Med Wieku Rozwoj* 2000; 4 (1 Suppl 2): 97-102.
8. Bielack SS, Marina N, Ferrari S i wsp. Osteosarcoma: the same old drugs or more? *J Clin Oncol* 2008; 26: 3102-3.
9. Marina N, Bielack S, Sydes M i wsp. International collaboration is feasible in trials for rare conditions: The EURAMOS experience. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 20501.
10. <http://www.ctu.mrc.ac.uk/euramos/>
11. Kansara M, Thomas DM. Molecular Pathogenesis of Osteosarcoma. *Dna and Cell Biology* 2007; 26: 1-18.
12. Gorlick R, Huvos AG, Heller G i wsp. Expression of HER2/erbB-2 correlates with survival in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2781-8.
13. Onda M, Matsuda S, Higaki S i wsp. ErbB-2 expression is correlated with poor prognosis for patients with osteosarcoma. *Cancer* 1996; 77: 71-8.
14. Kilpatrick SE, Geisinger KR, King TS i wsp. Clinicopathologic analysis of HER-2/neu immunoreactivity among various histologic subtypes and grades of osteosarcoma. *Mod Pathol* 2001; 14: 1277-83.
15. Feugeas O, Guriec N, Babin-Boilletot A i wsp. Loss of heterozygosity of the RB gene is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 467-72.
16. Heinsohn S, Evermann U, Zur Stadt U i wsp. Determination of the prognostic value of loss of heterozygosity at the retinoblastoma gene in osteosarcoma. *Int J Oncol* 2007; 30: 1205-14.
17. Goto A, Kanda H, Ishikawa Y i wsp. Association of loss of heterozygosity at the p53 locus with chemoresistance in osteosarcomas. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 539-47.
18. Ozaki T, Schaefer KL, Wai D i wsp. Genetic imbalances revealed by comparative genomic hybridization in osteosarcomas. *Int J Cancer* 2002; 102: 355-65.
19. Serra M, Maurici D, Scotlandi K i wsp. Relationship between P-glycoprotein expression and p53 status in high-grade osteosarcoma. *Int J Oncol* 1999; 14: 301-7.

20. Hornicek FJ, Gebhardt MC, Wolfe MW i wsp. P-glycoprotein levels predict poor outcome in patients with osteosarcoma. *Clin Orthop* 2000; 373: 11-7.
21. Serra M., Pasello M., Manara M.C. i wsp. May P-glycoprotein status be used to stratify high-grade osteosarcoma patients? Results from the Italian/Scandinavian Sarcoma Group 1 treatment protocol. *Int J Oncol* 2006; 29: 1459-68.
22. Pakos EE, Ioannidis JP. The association of P-glycoprotein with response to chemotherapy and clinical outcome in patients with osteosarcoma. A meta-analysis. *Cancer* 2003; 98: 581-9.
23. Schwartz CL, Gorlick R, Teot L i wsp. Multiple drug resistance in osteogenic sarcoma: INT0133 from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2057-62.
24. Ługowska I. Ocena przydatności badań immunohistochemicznych w mięsaku kościopochodnym u dzieci w korelacji z przebiegiem klinicznym i rokowaniem. *Praca na stopień doktora nauk medycznych*, IMD, Warszawa 2007.
25. Cannel E. Clinical Trials Directive slows registration of paediatric studies. *The Lancet Oncol* 2007; 8: 10-10.
26. Vassal G. Will children with cancer benefit from the new European Paediatric Medicines Regulation? *EJC* 2009; 45: 1535-46.
27. O'Day K, Gorlick R. Novel therapeutic agents for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9: 511-23.

Otrzymano: 2 lutego 2010 r.

Przyjęto do druku: 23 marca 2010 r.