

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

**КОВАЛЬЧУК ПАВЛО АНАТОЛІЙОВИЧ**

УДК 616.71–006.34 : 616.24–006–033.2–08

**ТАКТИКА КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ  
З МЕТАХРОННИМИ МЕТАСТАЗАМИ ОСТЕОСАРКОМИ В ЛЕГЕНІ  
ТА ВИЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ**

**14.01.07 – онкологія**

**АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Київ – 2017**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку

**Науковий керівник** доктор медичних наук  
**Дедков Анатолій Григорович,**  
Національний інститут раку,  
завідувач науково-дослідного відділення  
онкоортопедії

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Чешук Валерій Євгенійович,**  
Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця,  
професор кафедри онкології

кандидат медичних наук  
**Пономарьова Ольга Володимирівна,**  
Інститут експериментальної патології, онкології  
і радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України,  
науковий співробітник відділу моніторингу  
пухлинного росту та дизайну терапії

Захист відбудеться «13» грудня 2017 року о 13 годині  
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01  
в Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного інституту раку  
(03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «10» листопада 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Родзаєвський С.О.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Первинні злоякісні пухлини кісток у структурі онкологічних захворювань складають майже 1 %, з них 60 % – це остеосаркоми (ОС) різних гістологічних підтипів. Незважаючи на відсутність зростання захворюваності за останні 10 років, рівень смертності від ОС залишається високим – протягом першого року помирає до 30 % хворих.

В останні роки досягнуто значного прогресу в комплексному лікуванні хворих на первинну неметастатичну форму ОС. Однак, у 40 % хворих, незважаючи на проведення повного комплексу лікування, спостерігають розвиток віддалених метастазів у перші два роки після закінчення лікування, у 92,0 % з них – у легенях (Tabone M. et al., 1994; Hawkins D. et al., 2003; Guerra R. V. et al., 2006; Kim M. S. et al., 2009). В більшості випадків відсутність чітких рекомендацій ускладнює спеціальне лікування. Використання найбільш ефективних цитостатиків першої лінії терапії значно обмежене ризиком досягнення кумулятивних доз. Клінічні дослідження останнього десятиріччя стверджують, що у пацієнтів з легеневиими метастазами ОС радикальна метастазектомія поліпшує віддаленні результати порівняно з хворими, які отримали тільки симптоматичне лікування (Вассі G., 2005). Дискутабельним залишається питання: розпочинати лікування з поліхіміотерапії (ПХТ), щоб отримати ремісію перед хірургічним лікуванням, чи виконувати метастазектомію, а потім проводити післяопераційну хіміотерапію (ХТ) (Bielack V., 2015).

Немає усталеної думки щодо використання комбінації цитостатиків. Використання другої лінії ХТ теоретично обґрунтовано, але в літературі відсутні дані щодо оптимальної схеми з точки зору найвищої ефективності при мінімальній токсичності та фінансових затратах (Мачак Г. В., 2010).

В основі сучасних підходів до лікування хворих на злоякісні пухлини є вивчення факторів прогнозу перебігу захворювання (клінічних, імуногістохімічних тощо), урахування яких може забезпечити високу ефективність терапії. На думку Вассі G. et al. (2005), при виборі тактики лікування пацієнтів з метастазами ОС потрібно враховувати: термін появи метастазів, одно- чи двостороння локалізація, кількість та розміри осередків. Крім того, експресія в первинній пухлинній тканині імуногістохімічних (ІГХ) маркерів (p53, Pglp, VEGF, Cox-2) підвищує ризик розвитку ранніх метастазів та рецидиву захворювання (Ferrari S. et al., 2005).

Аналізуючи дані літератури, можна стверджувати, що лікування пацієнтів з метастазами ОС потребує застосування комбінації хірургічних та хіміотерапевтичних методів. Але наразі не існує стандартного підходу до лікування таких хворих, не визначений найбільш ефективний режим комплексного лікування, оптимальна схема ХТ другої лінії, фактори, що впливають на перебіг захворювання. Вирішення цих проблем дозволить значно підвищити ефективність лікування хворих на ОС, що визначає актуальність даного дослідження.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність лікування пацієнтів з метакронними метастазами остеосаркоми в легенях за рахунок розробки оптимального алгоритму комплексної терапії та визначити фактори, що впливають на перебіг захворювання.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в межах планової науково-дослідної роботи науково-дослідного відділення онкоортопедії Національного інституту раку «Розробити та удосконалити методики профілактики та лікування метастатичних рецидивів сарком кісток високого ступеня злоякісності» (шифр теми ВН.14.01.07.143–13, державний реєстраційний номер 0113U002148).

#### **Завдання дослідження**

1. Визначити оптимальний алгоритм комбінованого лікування пацієнтів з метастазами остеосаркоми шляхом порівняльного аналізу віддалених результатів в дослідних групах, що сформовані шляхом рандомізації.

2. Визначити оптимальну комбінацію препаратів для другої лінії ХТ, що базується на оцінці відповіді метастатичних осередків та токсичності схем.

3. Встановити кореляційну залежність розвитку метастазів від експресії імуногістохімічних маркерів (p53, Pglp, VEGF) у хворих на локалізовану остеосаркому високого ступеня злоякісності (стадія ІІБ) та дослідити можливість використання їх як факторів прогнозу перебігу захворювання.

4. Вивчити вплив клінічних та імуногістохімічних факторів на перебіг захворювання у хворих з метастазами остеосаркоми після комбінованого лікування на основі аналізу строків ремісії та загальної виживаності.

*Об'єкт дослідження:* метакронні метастази остеосаркоми в легенях.

*Предмет дослідження:* метастазування остеосаркоми в легені, виживаність пацієнтів, прогностичні фактори, токсичність цитостатичної хіміотерапії.

**Методи дослідження:** клінічні; радіологічні (КТ для оцінки ефективності передопераційного лікування за критеріями RECIST, згідно з яким вимірювали діаметри «маркерних» пухлинних вогнищ з кожної ураженої легені); лабораторні; морфологічні (визначення експресії імуногістохімічних маркерів p53, VEGF, Pgp в біопсійному матеріалі); статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше на основі рандомізованого дослідження розроблено та науково-обгрунтовано алгоритм комбінованого лікування хворих з метастазами остеосаркоми в легенях.

Вперше доведено доцільність та ефективність застосування радикального хірургічного втручання у пацієнтів з метастазами остеосаркоми в легенях.

Вперше запропоновано модифіковану схему хіміотерапії другої лінії, доведено її ефективність за результатами лікування пацієнтів з метастатичним рецидивом остеосаркоми та оцінено рівень токсичності.

Вперше визначено прогностичну значущість клінічних (час появи метастазу і кількість метастатичних осередків) та імуногістохімічних маркерів (p53, Pglp та VEGF) на перебіг захворювання у пацієнтів з остеосаркомою.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено та впроваджено оптимальну схему лікування хворих з метастазами остеосаркоми в легенях, що розвинулись після закінчення лікування первинної пухлини, яка полягає у проведенні хірургічного лікування з наступною хіміотерапією другої лінії. Впровадження розробленої лікувальної методики дозволяє досягти загальної 3-річної виживаності у 41 % випадків.

Розроблено спосіб формування групи високого ризику серед пацієнтів з первинними ОС кісток на основі визначення несприятливих ІГХ факторів.

Визначено несприятливі клінічні фактори, що впливають на результати лікування пацієнтів з метастазами остеосаркоми в легенях.

**Особистий внесок здобувача.** Автором проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз літератури з проблеми, планування та створення дизайну дослідження. Самостійно здійснено відбір, обстеження та лікування хворих, підготовка та проведення ХТ другої лінії у пацієнтів з метастазами остеосаркоми в легенях, які перебували на лікуванні у відділенні онкоортопедії Національного інституту раку. Виконана математична обробка та науковий аналіз отриманих результатів, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації.

**Впровадження результатів досліджень.** Результати досліджень мають теоретичну і практичну цінність та впроваджені в практику відділень онкоортопедії, пухлин м'яких тканин та шкіри, дитячої онкології, пухлин легень та середостіння Національного інституту раку.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були представлені на: 26th (Гьотеборг, 2013), 27th (Відень, 2014), 28th (Афіни, 2015) та 29th (Нант, 2016) European Musculoskeletal Oncology Society Meeting; VI (Душанбе, 2010), VII (Астана, 2012) з'їздах онкологів та радіологів країн СНД; XII (Судак, АР Крим, 2011) з'їзді онкологів, XIII (Київ, 2016) з'їзді онкологів та радіологів України; науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої онкології» (Київ, 2011), «Діагностика та лікування хворих на саркоми кісток і м'яких тканин у дітей та дорослих» (Київ, 2013), «Сучасні методи діагностики і лікування злоякісних пухлин» (для молодих вчених) (Київ, 2013–2016); V Міжнародному медичному форумі «Інновації в медицині здоров'я нації» (Київ, 2014).

**Публікації.** Основний зміст дисертації викладений у 17 публікаціях, у т. ч. в провідних наукових фахових виданнях – 6 статей (1 – у включених до міжнародної наукометричної бази); матеріали і тези конференцій та з'їздів – 8; інформаційний лист – 1; методичні рекомендації – 1; отримано патент України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 139 сторінках, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (7 кирилицею та 184 латиницею), ілюстрована 16 таблицями, 28 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Робота базується на клінічному спостереженні 94 хворих на ОС з метакронними метастазами в легенях. 73 хворих на час діагностування метастазів визнано операбельними, 21 – неоперабельними. Чоловіків було 58 (61,6 %) та жінок 36 (38,3 %). Середній вік хворих на момент встановлення діагнозу склав 18,5 (від 6 до 60) років, переважно це пацієнти молодого віку до 30 років – 85 (90,4 %). Середній термін виявлення метастазів в легенях після закінчення основного лікування склав 20,4 міс. (від 1 до 118 міс.) (рис. 1).

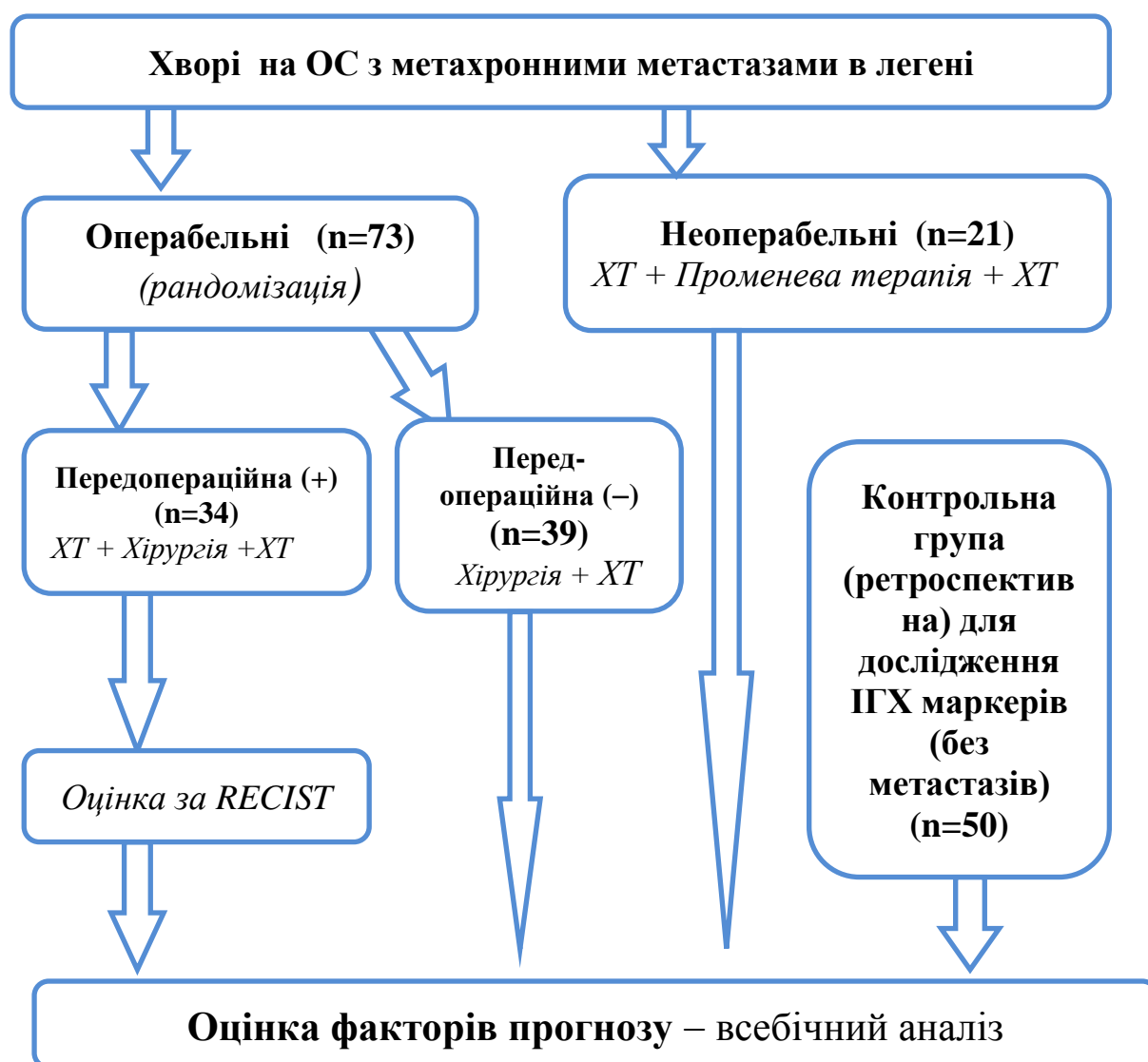


Рис. 1. Дизайн дослідження

Робота над дослідженням ІГХ факторів прогнозу проводилась незалежно від всього масиву груп. Тому була сформована окрема (контрольна) група з 50 пацієнтів із гістологічно підтвердженим діагнозом ОС, які мали стадію ІВ на момент встановлення первинного діагнозу, якісний гістологічний матеріал та закінчений курс лікування первинної пухлини.

Пацієнти для контрольної групи були відібрані (ретроспективно) з архівного матеріалу НІР за результатами виконаної НДР науково-дослідного відділення онкоортопедії, які проходили курс комбінованого лікування в НІР з 2006 до 2012 року з приводу локалізованих форм ОС кісток. У всіх пацієнтів контрольної групи під час всього періоду спостереження не було виявлено рецидиву захворювання.

Згідно з дизайном дослідження, пацієнтів з метастазами в легенях розподілено на три групи за характером лікувальної тактики: першу групу склали 34 хворих, які пройшли передопераційну хіміотерапію; другу групу – 39 хворих, які не отримували передопераційної ХТ, а розпочинали лікування з хірургічного втручання в обсязі видалення усіх метастатичних вузлів в легенях та з післяопераційною ХТ; третя група – 21 хворий з нерезектабельними метастазами, яким проводилась ХТ за зразком першої, але використана променева терапія (ПТ), а не хірургічне лікування. Розподіл хворих за статтю, віком, локалізацією та іншими характеристиками представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

**Загальна характеристика пацієнтів з метастазами**

Показник	Група хворих		
	з передопераційною ХТ (n=34)	без передопераційної ХТ (n=39)	без хірургічного втручання (n=21)
Вік (років)	16,48 ± 1,23	23,57 ± 1,48	17,23 ± 0,79
Стать, n (%)			
чоловіки	18 (52,94)	27 (69,23)	10 (47,62)
жінки	16 (47,06)	12 (30,77)	11 (52,38)
Локалізація, n (%)			
стегнова	18 (52,94)	19 (48,72)	12 (57,14)
великогомілкова	6 (17,65)	7 (17,95)	3 (14,28)
плечова	5 (14,71)	8 (20,51)	2 (9,52)
кістки таза	3 (8,82)	0 (0,00)	4 (19,05)
інші	2 (5,88)	5 (12,82)	–
Кількість метастазів у легенях, n (%)			
менше 5	9 (26,47)	14 (35,90)	
більше 5	25 (73,53)	25 (64,10)	21 (100,00)
Локалізація метастазів у легенях, n (%)			
білатеральна	30 (88,24)	31 (79,49)	21 (100,00)
монолатеральна	4 (11,76)	8 (20,51)	

Усі пацієнти з ОС мали стадію ПВ та отримували первинне комбіноване радикальне лікування згідно зі стандартами, затвердженими нормативними документами МОЗ України (рис. 2).

Карб+Ето			Іфо+Ето				Карб+ Ето			Хірургічне втручання	Карб+Ето			Іфо+Ето				Карб+Ето			Іфо+Ето			
1	2	3	22	23	24	25	43	44	45	64 День	78	79	80	101	102	103	104	122	123	124	143	144	145	146

А

Хірургічне втручання	Карб+Ето			Іфо+Ето				Карб+Ето			Іфо+Ето			
1 День	14	15	16	35	36	37	38	56	57	58	77	78	79	80

Б

Рис. 2. Схеми лікування хворих:

А – схема лікування групи хворих з передопераційною хіміотерапією;

Б – схема лікування групи хворих без передопераційної хіміотерапії

Примітки:

1. Карб – карбоплатина  $600 \text{ мг/м}^2$  (в/в 1-годинна інфузія – 1 день).
2. Ето – етопозид  $300 \text{ мг/м}^2$  (по  $150 \text{ мг/м}^2$  в/в 1-годинна інфузія – 1–2 день).
3. Іфо – Іфосфамід  $9 \text{ г/м}^2$  (по  $3 \text{ г/м}^2$  в/в 20-годинна інфузія – 1–3 день) + Уромітексан  $16 \text{ г/м}^2$  (в/в 20-годинна інфузія – 1–4 день).



*Схема хіміотерапії 2-ї лінії:* альтернуючі курси за схемою: карбоплатин  $600 \text{ мг/м}^2$  (по  $300 \text{ мг/м}^2 - 2$  дні), етопозид  $300 \text{ мг/м}^2$  (по  $150 \text{ мг/м}^2 - 2$  дні) – 1-й та 3-й курс; іфосфамід  $9 \text{ г/м}^2$  (по  $3 \text{ г/м}^2 - 3$  дні, месна  $4 \text{ г/м}^2 - 4$  дні), етопозид  $300 \text{ мг/м}^2$  (по  $150 \text{ мг/м}^2 - 2$  дні) – 2-й курс з інтервалом у 21 день. Після 3-го курсу передопераційної ПХТ оцінювали відповідь на лікування за даними КТ. Група без хірургічного лікування отримувала ХТ за аналогічною до першої схемою, але з ПТ в дозі 15 гр на кожну легеню. Під час лікування в усіх пацієнтів оцінювали токсичність ХТ за критеріями Американської асоціації онкологів – Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v 4.0).

*Хірургічне лікування.* Оптимальними втручаннями при видаленні легеневих метастазів вважали економні атипові резекції, рідше – лобектомії. При хірургічному лікуванні метастатичного ураження легень частіше виконували односторонню торакотомію, рідше – двосторонню.

*Методи обробки результатів дослідження.* Статистичний аналіз здійснювали з використанням методів описової статистики (для категоріальних змінних – кількість, частка (у %) та графічне зображення розподілу; для кількісних даних – n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум та максимум), інтервальне оцінювання (побудова довірчих інтервалів). Результати кореляційного аналізу представлені коефіцієнтом кореляції (r), розрахованим за методом квадратів Пірсона (зв'язок вважали вірогідним при  $r \geq 0,36$ ; при  $r < 0,37$  зв'язок вважали слабким; при  $0,37 \leq r < 0,5$  – помірним, при  $0,5 \leq r < 0,7$  – значним, при  $0,7 \leq r < 0,9$  – міцним і при  $r \geq 0,9$  – дуже міцним). Достовірність різниці частот та ознак, які вивчалися, оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$ .

У разі виконання двох групових порівнянь було застосовано критерій Стюдента для незалежних вибірок (якщо дані були розподілені нормально) та непараметричний критерій Краскела–Уолліса (багатовимірне узагальнення критерію Уїлкоксона–Манна–Уїтні), якщо розподіл даних не узгоджувався з нормальним. Аналіз показників виживаності хворих проводили за методом Каплан–Мейера. Розбіжності вважали істотними при рівні  $p \leq 0,05$ . Для розрахунків використовували програми MS Excel та STATISTICA 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

**Показники експресії p53 в зразках остеосаркоми.** Методом ІГХ дослідження було вивчено експресію p53 у контрольній та основній групах пацієнтів. Відповідь оцінювали за ступенем забарвлення тканини пухлини моноклональними антитілами до p53. Відповідь була негативною, якщо експресія не виявлена, позитивною – при виявленні білка p53 в ядрах пухлинних клітин. Біопсійний матеріал усіх 123 пацієнтів з ОС вивчено з урахуванням експресії p53. Позитивною вона виявилась майже у половини пацієнтів. Але визначена істотна різниця в структурному розподілі позитивної експресії p53 в основній та контрольній групах. В групі з виявленими метастазами ОС вона була у  $(68,5 \pm 4,3) \%$  хворих.

У пацієнтів з тривалим безрецидивним спостереженням (контрольна група) – у  $(22,0 \pm 5,9) \%$ ;  $p=0,02$  (рис. 3).

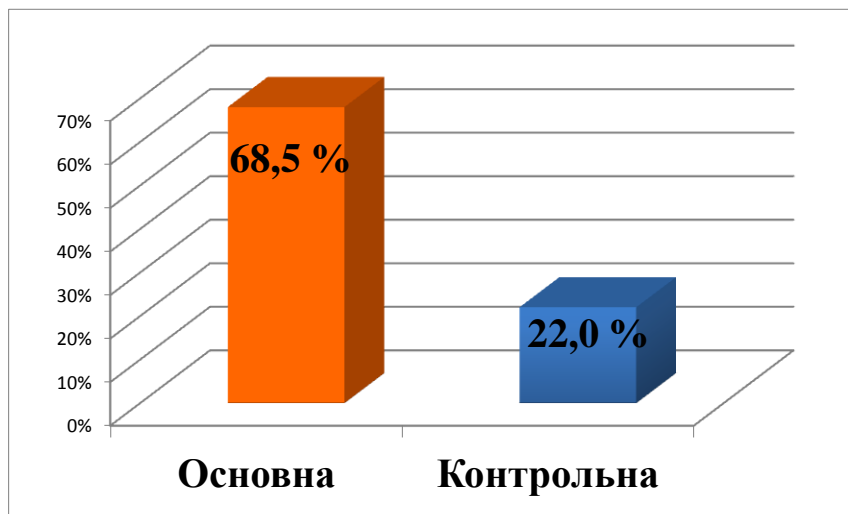


Рис. 3. Частота виявлення p53 в матеріалах біопсії у пацієнтів основної та контрольної груп

Статистично достовірною виявилась залежність 5-річної виживаності від рівня експресії p53 ( $p=0,01$ ) в обох групах. Загальна 5-річна виживаність пацієнтів з позитивною експресією досліджуваного білка склала  $(46,6 \pm 6,4) \%$ , а з негативною –  $(88,6 \pm 4,0) \%$  (рис. 4). Коефіцієнт кореляції ( $r$ ) залежності розвитку метастазів в легенях від експресії p53 склав  $r=0,88$ , що перебуває в межах  $0,7 \leq r < 0,9$  та вважається статистично міцним зв'язком залежності і доводить його прогностичну значимість.

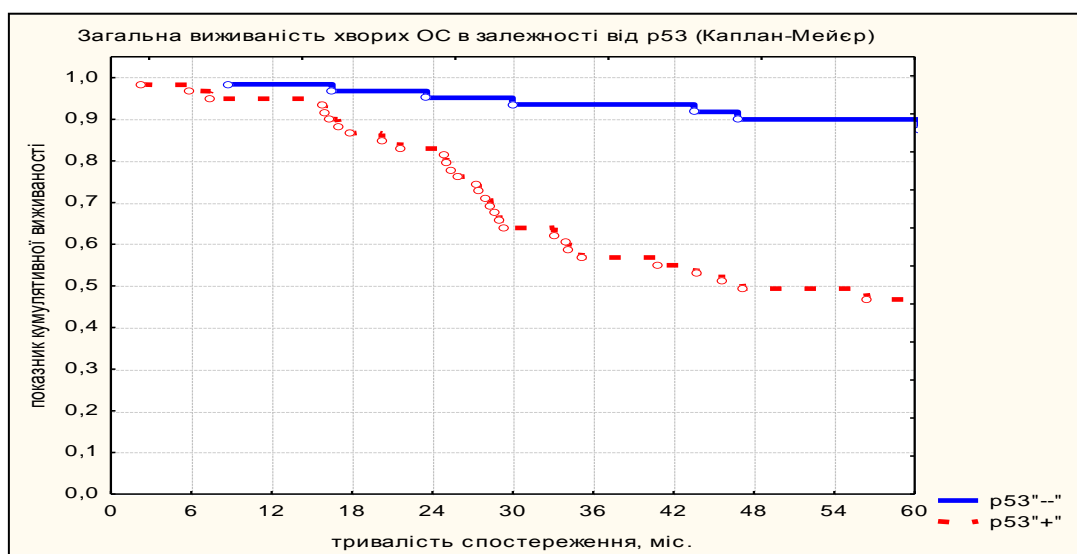


Рис. 4. Показники 5-річної виживаності пацієнтів залежно від експресії білка p53

**Показники експресії VEGF у зразках остеосаркоми.** В нашому дослідженні підвищену експресію VEGF було виявлено у 87 (70,73 %) хворих обох груп. У більшості випадків експресія фактора спостерігалась у пацієнтів з агресивними формами ОС, тобто пухлинами, які проявили раннє метастазування після закінчення лікування, – у 56 (76,71 %) пацієнтів основної групи. Проте, різниця між контрольною та основною групою була не значною –  $(62,0 \pm 6,9) \%$  та  $(76,7 \pm 5,0) \%$  відповідно ( $p > 0,05$ ) (рис. 5).

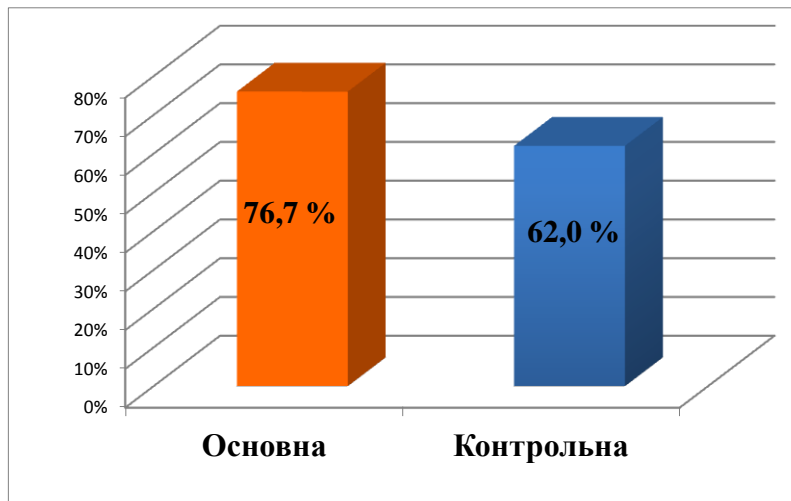


Рис. 5. Порівняльна частота виявлення експресії VEGF в матеріалах біопсії у пацієнтів основної та контрольної груп

Статистично недостовірною виявилась і різниця 5-річної виживаності хворих на ОС залежно від експресії VEGF ( $p=0,16$ ). Загальна 5-річна виживаність пацієнтів з позитивною експресією досліджуваного білка склала  $(64,6 \pm 5,1) \%$ , а з негативною –  $(77,6 \pm 6,9) \%$  (рис. 6).

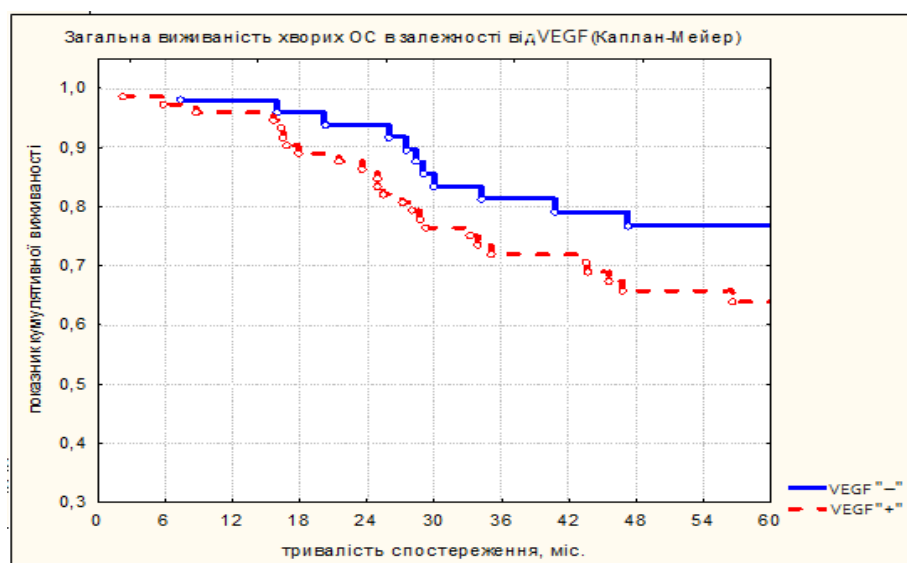


Рис. 6. Показники 5-річної виживаності пацієнтів залежно від експресії білка VEGF

Коефіцієнт кореляції ( $r$ ) залежності розвитку метастазів в легенях від експресії VEGF склав  $r=0,22$ , що перебуває в межах  $r < 0,37$  та вважається статистично слабким зв'язком і не доводить його прогностичну значимість.

**Показники експресії Р-глікопротеїн (Pgp) у зразках ОС.** Найвищий рівень позитивної експресії білка Pgp спостерігався у групі пацієнтів з несприятливими результатами, тобто у хворих з діагностованими рецидивами у вигляді метастазів у легенях – у 52 (71,2 ± 5,2) % випадках серед 73 хворих основної групи, та у 21 (42,0 ± 7,1) % – серед 50 хворих, які не мали метастазів у період спостереження ( $p=0,02$ ) (рис. 7).

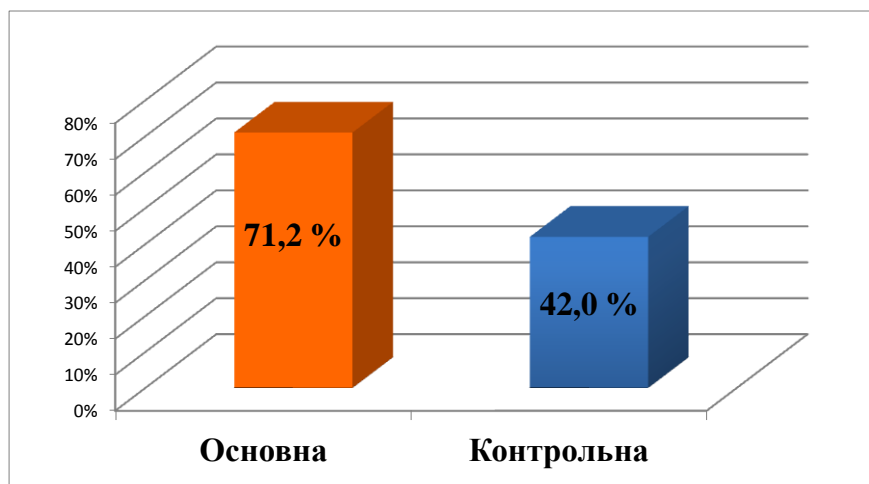


Рис. 7. Порівняльна частота виявлення Pgp в матеріалах біопсії у пацієнтів основної та контрольної груп

Аналіз експресії маркера Pgp в зразках ОС показав статистично достовірну різницю у виживаності хворих з позитивним та негативним результатом. Загальна виживаність пацієнтів з позитивною експресією білка склала (64,6 ± 5,6) %, а з негативною – (82,5 ± 5,3) %,  $p=0,04$  (рис. 8).

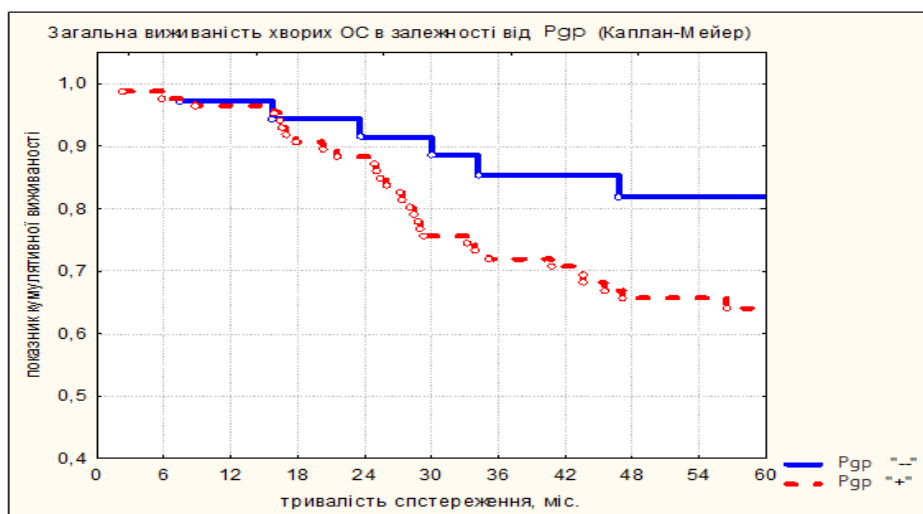


Рис. 8. Показники 5-річної виживаності пацієнтів залежно від експресії білка Pgp

Коефіцієнт кореляції ( $r$ ) залежності розвитку метастазів в легенях від експресії Pgp склав  $r=0,78$ , що перебуває в межах  $0,7 \leq r < 0,9$  та вважається статистично міцним зв'язком залежності і доводить його прогностичну значимість. Отримані результати вказують на те, що маркер Р-глікопротеїн може бути ознакою високої агресивності пухлини, а пацієнтів з таким показником слід відносити до групи високого ризику.

**Зв'язок ІГХ факторів зі ступенем лікувального патоморфозу.** У роботі проаналізовано залежність ІГХ факторів прогнозу від ступеня відповіді пухлини на неоад'ювантну ХТ при первинному лікуванні хворих на ОС. Серед 73 хворих з метастазами в легенях, включених у дослідження, патоморфоз I–II ступеня виявлено у 51 (69,86 %) хворого та III–IV ступеня – у 22 (30,14 %) пацієнтів. Тобто хорошого ефекту ХТ вдалося досягти лише у 22 (30,14 %) хворих при лікуванні первинного вогнища. У 9 (40,9 %) хворих, серед 22 з вираженим терапевтичним патоморфозом (III–IV ступеня), діагностовано значно меншу кількість позитивних результатів експресії маркерів p53, Pgp. Тоді як у 38 (74,5 %) пацієнтів, серед 51 (I–II ступінь), діагностовано позитивну експресію ІГХ маркерів p53, Pgp (табл. 2).

Таблиця 2

**Ступінь патоморфозу за Huvos залежно від експресії ІГХ маркерів**

Експресія	Ступінь патоморфозу за Huvos			
	I–II (n=51)		III–IV (n=22)	
	n	%	n	%
Позитивна p53, Pgp	38	74,5	9	40,9
Негативна p53, Pgp	13	25,5	13	59,1

Статистично достовірною ( $p < 0,01$ ) була залежність об'єму життєздатної пухлинної тканини (ОЖПТ) від експресії ІГХ маркерів за Т-критерієм Стьюдента: у хворих з негативними ІГХ маркерами середній показник ОЖПТ склав  $(14,1 \pm 2,82)$ , тоді як у хворих з позитивними ІГХ маркерами середній ОЖПТ склав  $(39,98 \pm 2,99)$  (рис. 9).

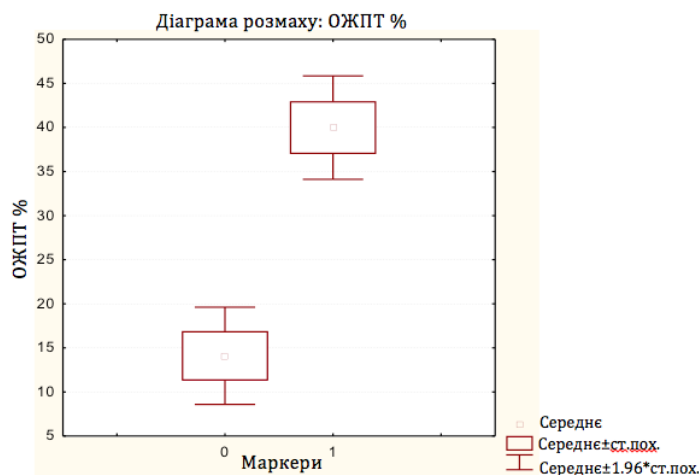


Рис. 9. Діаграма розподілу ОЖПТ залежно від експресії маркерів p53, Pgp

*Клінічні фактори прогнозу.* Аналіз показав, що кількість метастазів у паренхімі легень безпосередньо прогнозує виживаність пацієнта. У групі пацієнтів з ураженням легень до 5 вогнищ в обох легенях кількість хворих 24 (32,88 %). Прогноз у даній групі вважається найбільш сприятливим, оскільки загальна 3-річна виживаність була в межах  $(60,63 \pm 11,52) \%$  з медіаною виживаності 46 міс. Прогностично несприятливою групою вважаються пацієнти, у яких кількість метастазів перевищує 5 вузлів. Кількість пацієнтів у цій групі склала 49 (67,12 %) із загальною 3-річною виживаністю не більше  $(27,43 \pm 6,8) \%$  з медіаною 18 міс. Порівняльні графіки виживаності залежно від кількості метастазів відображено на рисунку 10.

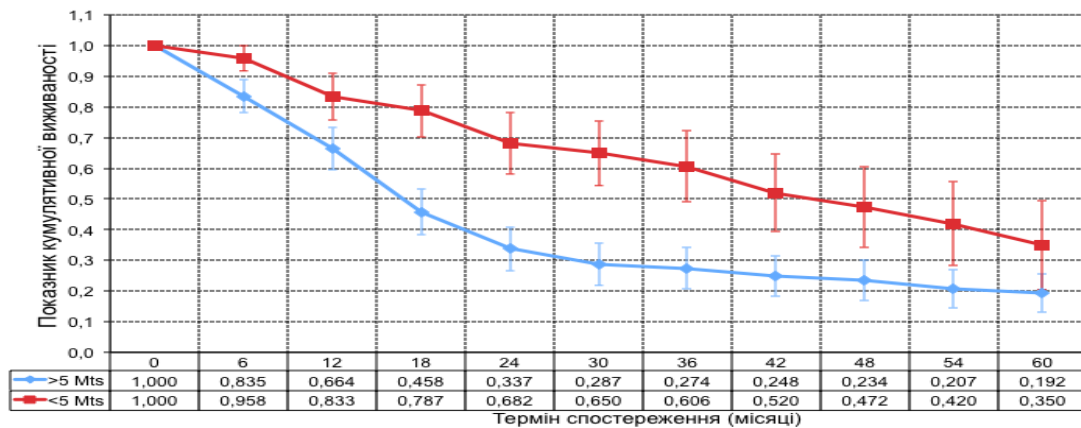


Рис. 10. Загальна виживаність хворих основної групи з урахуванням кількості виявлених метастатичних вогнищ у легенях

В дослідженні виявлено достовірну ( $p < 0,05$ ) залежність виживаності від терміну появи метастатичного рецидиву ОС в легенях. Кількість пацієнтів, у яких метастази діагностовано в перші 6 міс. після лікування, склала 10 (13,7 %). У даній групі 3-річна виживаність досягла 12,5 %. У 53 (86,3 %) пацієнтів рецидив у вигляді появи метастазів ОС в легенях було виявлено в термін після 6 міс. амбулаторного спостереження із загальною 3-річною виживаністю  $(62,9 \pm 6,16) \%$  (рис. 11).

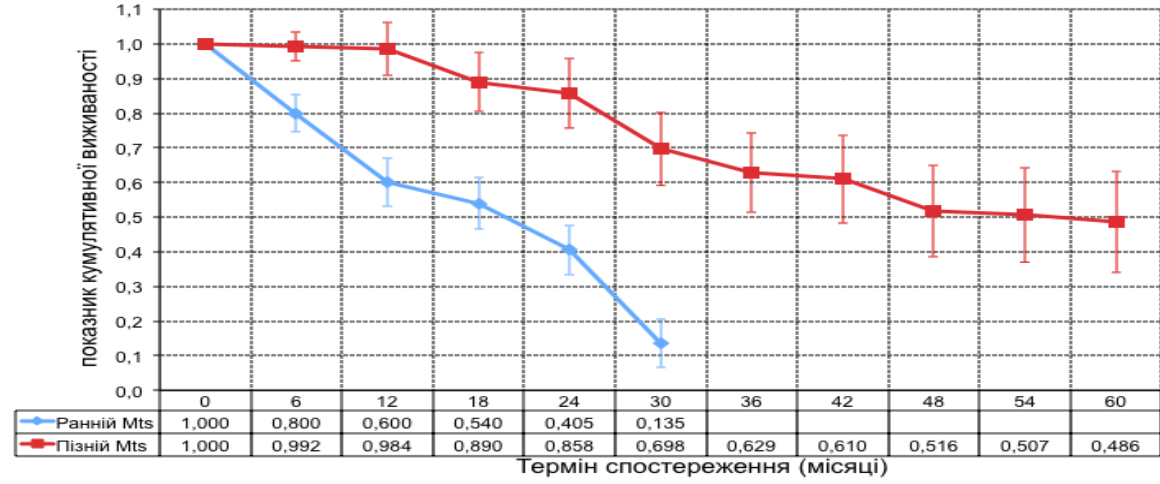


Рис. 11. Загальна виживаність хворих з урахуванням терміну появи метастатичних вогнищ у легенях

Отже, багатофакторний аналіз показав, що у хворих з ОС достовірно корелює з прогнозом 4 фактори: 2 імуногістохімічних та 2 клінічних.

**Результати лікування хворих з метастазами остеосаркоми в легенях.** Безпосередній ефект ХТ 2-ї лінії у пацієнтів з метастазами ОС в легенях можна було оцінити у 34 (46,58 %) хворих групи з передопераційною ХТ, оскільки в другій групі ХТ проводили після видалення усіх метастатичних вузлів легень. Критеріями оцінки безпосередніх результатів лікування пацієнтів була рентгенологічна відповідь зі сторони метастазів за системою Recist.

Оцінка клінічної відповіді була неможливою через відсутність клінічних проявів метастатичного ураження легень на ранніх етапах. Тобто, пацієнти зверталися на контрольне обстеження після закінчення основного лікування без наявності клінічних ознак ураження легень та не пред'являли скарг щодо основного захворювання. Метастатичне ураження легень було виявлене лише після рентгенологічного обстеження на КТ зображеннях.

Після двох курсів ХТ у 4 (11,76 %) хворих першої групи на фоні хіміотерапії 2-ї лінії відмічено прогресування у вигляді появи нових вогнищ пухлинного процесу та збільшення розмірів попередніх. Частковий ефект виявлено у 2 (5,88 %) пацієнтів у вигляді зменшення діаметра метастатичних вузлів більш ніж на 30 % від попередніх зображень КТ. У 28 (82,36 %) хворих зареєстровано стабілізацію процесу, що склало основну когорту досліджуваних у першій групі. Повного рентгенологічного ефекту не було виявлено у жодного з пацієнтів (табл. 3).

Таблиця 3

**Ефект ХТ другої лінії за критеріями RECIST**

Критерій ефекту за RECIST	Кількість пацієнтів (n=34)	
	n	%
Прогресування	4	11,76
Стабілізація	28	82,36
Частковий ефект	2	5,88
Повний ефект	0	0,00

З 4 хворих з прогресуванням після передопераційної ХТ, у 2 виконано хірургічне лікування. Всього в дослідженні в обох групах виконано хірургічне лікування у 71 пацієнта з приводу метастатичного ураження легень ОС, з них у 32 (45,07 %) хворих першої групи та у 39 (54,93 %) другої групи. У групі пацієнтів без передопераційної ХТ виконано хірургічне лікування у 39 (100,00 %) хворих, тоді як у групі з передопераційною ХТ – 32 (94,12 %) хворих, у 2 (5,88 %) хворих із 34 виявлено прогресування захворювання.

У випадку білатерального ураження одномоментна двостороння торакотомія виконана 14 (19,72 %) пацієнтам: 8 (23,53 %) першої групи та 6 (15,38 %) – другої. Можливість такого обсягу оперативного втручання була визначена діагностованими тільки одиночними метастазами в обох легенях.

Усі пацієнти групи з променевою терапією пройшли 6 блоків ХТ другої лінії. Після 6 курсів ХТ у 5 (23,81 %) хворих на фоні лікування відмічено прогресування з появою нових вогнищ та збільшенням попередніх згідно з критеріями RECIST. Частковий ефект виявлено у 4 (19,05 %) – у вигляді зменшення діаметра метастатичних вузлів більш ніж на 30 % від попередніх зображень КТ. У 12 (57,14 %) хворих зареєстровано стабілізацію процесу. Повного рентгенологічного ефекту не було виявлено у жодного з пацієнтів.

Серед усіх прооперованих пацієнтів (n=71) не мали ознак розвитку захворювання 13 (18,31 %): у 5 (38,46 %) пацієнтів групи з передопераційною ХТ та у 8 (61,51 %) – групи без передопераційної ХТ. У 26 (36,62 %) з прооперованих пацієнтів виявлено повторне виникнення метастазів у легенях через 9–14 міс. Перебували в ремісії більш ніж 12 міс. 58 (81,70 %) пацієнтів із 71: 26 (36,62 %) хворих першої групи та 32 (45,08 %) – другої.

Середній термін спостереження в обох групах склав ( $28,76 \pm 3,73$ ) міс. (від 1 до 178 міс.), у групі без передопераційної ХТ – ( $31,25 \pm 4,92$ ) (від 1 до 179) та у групі з передопераційною ХТ – ( $22,61 \pm 4,33$ ) (від 4 до 65 міс.).

3-річна виживаність у групі з ПТ – ( $3,7 \pm 1,5$ ) % порівняно з групою хворих, які пройшли хірургічне лікування, – ( $34,2 \pm 5,5$ ) %; ( $p < 0,05$ ).

Загальна 3-річна виживаність у групі з передопераційною ХТ склала 30,3 % з медіаною виживаності 15,2 міс.; у групі без передопераційної ХТ – 41,9 % з медіаною виживаності 24,4 міс. ( $p=0,02$ ); (рис. 12).

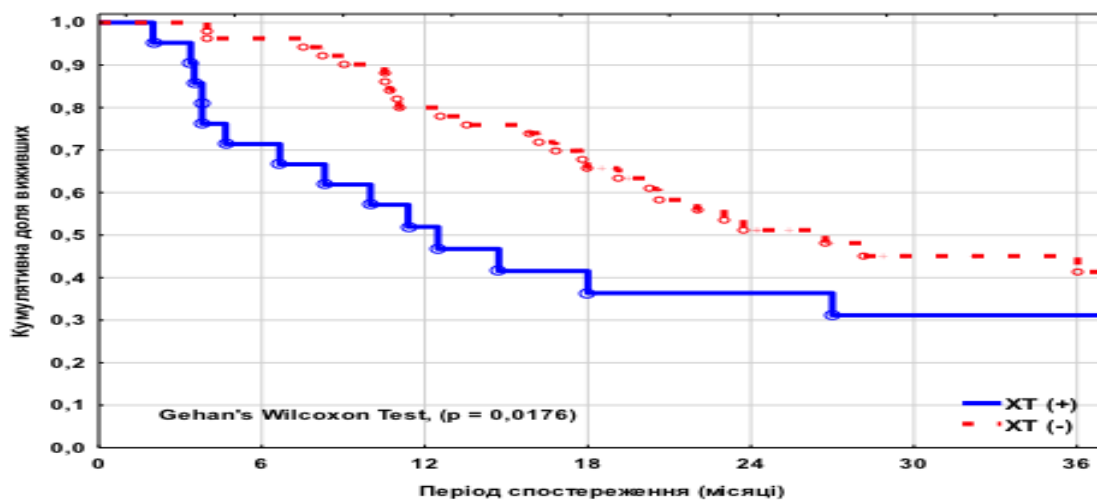


Рис. 12. Загальна виживаність у групах з хірургічним лікуванням

*Оцінка токсичності хіміотерапії другої лінії лікування пацієнтів з ОС.* Найбільш значимими проявами токсичності були гематологічні. При порівнянні частоти токсичних проявів ХТ у двох групах виявлено достовірну різницю ( $p < 0,05$ ). Так, у групі з передопераційною ХТ гематологічні ознаки токсичності виявлялися частіше, ніж у групі тільки з післяопераційною ХТ. Лейкопенія та гранулоцитопенія III–IV ступеня розвинулись у 70,59 % пацієнтів першої групи та у 38,46 % – другої.



Найгрізнішим ускладненням ХТ другої лінії стала фібрильна нейтропенія, яка характеризувалась підвищенням температури тіла до 38 градусів на фоні зниження загальної кількості нейтрофілів менше  $0,5 \times 10^9$  /л: у першій групі виявлено у 29,41 %, а у другій – у 15,38 %. Отже, прояви гематологічної токсичності III–IV ступеня з високою достовірністю були значно вищі у хворих, яким проводили передопераційну ХТ. Тобто, можна провести пряму залежність високої токсичності у хворих, які отримували ХТ другої лінії, від кількості проведених блоків цитостатичної терапії (табл. 4).

Таблиця 4

**Порівняння проявів токсичності III–IV ступеня у групах**

Критерій токсичності	Група хворих				$\chi^2$	P
	з передопераційною ХТ (n=34)		без передопераційної ХТ (n=39)			
	n	%	n	%		
Анемія	9	26,47	7	17,95	0,77	0,19
Лейкопенія	24	70,59	15	38,46	7,535	0,003
Нейтропенія	24	70,59	15	38,46	7,535	0,003
Тромбоцитопенія	18	52,94	12	30,77	3,689	0,027
Стоматит	24	70,59	15	38,46	7,535	0,003
Гіпертермія	24	70,59	15	38,46	7,535	0,003
Інфекція	19	55,87	15	38,46	2,215	0,06

Співвідношення ступеня основних найважливіших проявів токсичності III–IV ступеня у хворих основної групи упродовж лікування відображено на рисунку 13.

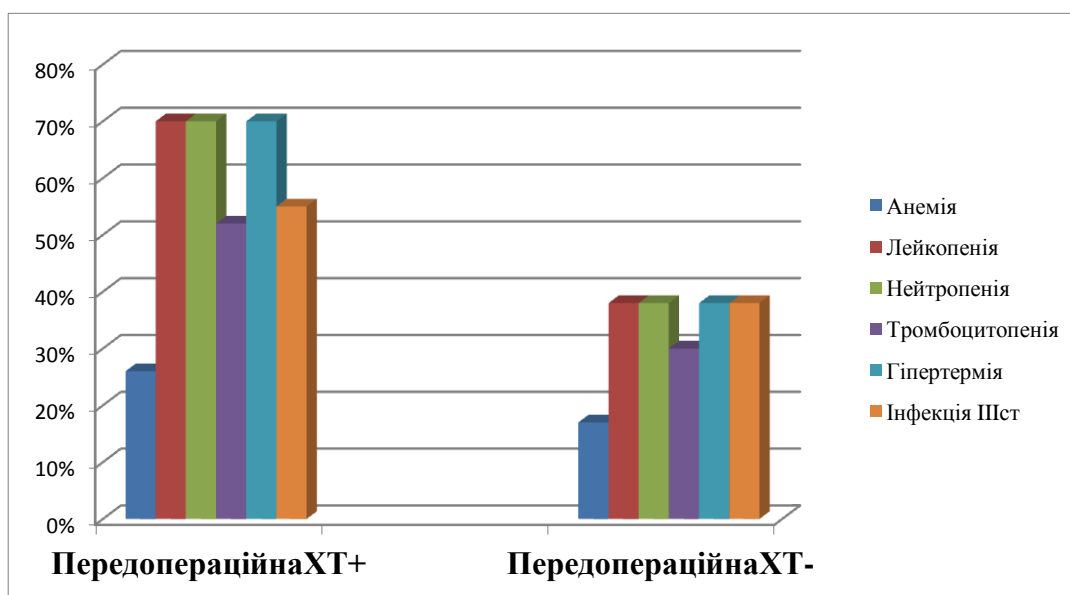


Рис. 13. Співвідношення токсичності III–IV ступеня у групах з передопераційною ХТ (+) та без передопераційної ХТ (–)

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання з підвищення ефективності лікування пацієнтів з метакронними метастазами остеосаркоми в легенях шляхом розробки оптимального алгоритму комбінованої терапії та визначення прогностичних факторів, що впливають на перебіг захворювання.

1. Оптимальним алгоритмом комбінованого лікування хворих з метакронними метастазами остеосаркоми в легені є хірургічне лікування з наступною післяопераційною хіміотерапією із загальною 3-річною виживаністю 41,93 % проти 26,53 % – у хворих з передопераційною хіміотерапією ( $\chi^2=11,78$ ;  $p<0,05$ ) та медіаною виживаності 24,4 та 15,2 міс. відповідно.

2. Альтернуючі блоки хіміотерапії другої лінії карбоплатин/етопозид та іфосфамід/етопозид мають помірну токсичність, що дозволяє виконувати весь запланований обсяг лікування. Доведено достовірну різницю ( $p<0,05$ ) у проявах гематологічної токсичності запропонованих режимів хіміотерапії: 44,52 % в передопераційному режимі проти 25,6 % – у післяопераційному ( $\chi^2=10,81$ ;  $p<0,05$ ).

3. Встановлено корелятивну залежність розвитку метастазів у легенях від експресії імуногістохімічних маркерів p53 ( $r=0,68$ ) та Pglp ( $r=0,78$ ), що доводить їх прогностичну значимість.

4. Експресія імуногістохімічного маркера VEGF не корелює з розвитком метастазів у хворих на остеосаркому ( $r=0,22$ ).

5. Можливість радикального видалення метастазів у легені за оцінкою КТ-досліджень є позитивним прогностичним фактором: 3-річна виживаність у групі хворих з хірургічним лікуванням склала  $(41,93 \pm 5,5)$  % проти  $(3,7 \pm 1,5)$  % ( $p=0,002$ ).

6. Доведено значущість прогностичних клінічних факторів: поява більше 5 метастатичних вогнищ та виявлення рецидиву остеосаркоми в перші 6 міс. після закінчення основного лікування: загальна 3-річна виживаність пацієнтів з метастазами до 5 вогнищ склала  $(60,63 \pm 11,52)$  % проти  $(27,43 \pm 6,8)$  % – більше 5 метастазів; загальна 3-річна виживаність хворих, рецидив у яких виявлено в перші 6 міс. –  $(12,5 \pm 5,23)$  % проти  $(62,9 \pm 6,16)$  % – після 6 міс. ( $p<0,05$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При виявленні метастатичного ураження легень необхідно визначити можливості радикального видалення усіх метастатичних осередків.

2. У разі операбельності пацієнта з метастазами остеосаркоми в легенях лікування потрібно розпочинати з хірургічного етапу (одностороння чи двостороння атипична резекція легені, лобектомія). Основним принципом резекції легень з приводу видалення метастазів є збереження достатньої паренхіми органа для забезпечення дихального резерву.

3. Визначити належність хворого на остеосаркому до групи ризику до початку первинного лікування (експресія прогностично значущих імуногістохімічних маркерів p53, Pgp).

4. У пацієнтів з метастазами остеосаркоми в легені необхідно встановити групу ризику з урахуванням періоду появи метастатичного ураження та кількості метастатичних вузлів для ретельного подальшого спостереження.

5. Комбінація цитостатиків: карбоплатин, етопозид, іфосфомід є оптимальною схемою другої лінії ад'ювантної терапії при метакронних метастазах остеосаркоми.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Індивідуалізація хіміотерапії у хворих на остеосаркому залежно від ангиографічних критеріїв прогнозу лікувального патоморфозу / А. Г. Дедков, С. І. Бойчук, О. Г. Югринов, О. М. Грабовий, О. Є. Вирва, П. А. Ковальчук, О. М. Новак, О. А. Головіна // Клин. онкология. – 2012. – № 7 (3). – С. 22–26. *(Особистий внесок дисертанта: статистична обробка даних по лікувальному патоморфозу.)*

2. Лечение пациентов с метастазами остеосаркомы в легких / П. А. Ковальчук, А. Г. Дедков, А. В. Ганул, Л. В. Бороров, И. Б. Волков, С. И. Бойчук, В. Г. Тихонов // Клин. онкология. – 2013. – № 4 (12). – С. 38–42. *(Особистий внесок дисертанта: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, узагальнення результатів, підготовка статті до друку.)*

3. Дедков А. Г. Комплексне лікування пацієнтів з метакронними метастазами остеосаркоми: оптимізація лікувального алгоритму / А. Г. Дедков, П. А. Ковальчук // Клин. онкология. – 2017. – № 1 (25). – С. 26–28. *(Особистий внесок дисертанта: підбір та аналіз літератури, збір та узагальнення клінічного матеріалу, формулювання висновків.)*

4. Ковальчук П. А. Імуногістохімічні фактори прогнозу розвитку метастазів остеосаркоми / П. А. Ковальчук, А. Г. Дедков, М. С. Кротевич // Онкология. – 2017. – Т. 19, № 1 (71). – С. 71–74. *(Особистий внесок дисертанта: підбір літературних джерел, аналіз та узагальнення клінічного матеріалу, статистична обробка та формулювання висновків.)*

5. Хірургічне лікування пацієнтів з метакронними метастазами остеосаркоми в легенях та клінічні фактори прогнозу / П. А. Ковальчук, А. Г. Дедков, Л. В. Бороров, Б. В. Максименко // Клин. хірургія. – 2017. – № 3. – С. 24–26. *(Особистий внесок дисертанта: формулювання мети дослідження, статистична обробка та узагальнення клінічного матеріалу, структурування статті, формулювання висновків.)*

6. Дедков А. Г. Остеосаркома: современное состояние проблемы / А. Г. Дедков, П. А. Ковальчук, С. И. Бойчук // Клин. онкология. – 2011. – № 1 (1). – С. 41–44. *(Особистий внесок дисертанта: підбір та систематизація літературних джерел, структурування статті, формулювання висновків.)*

7. Методика комплексного лікування хворих з метастазами остеосаркоми в легенях : методичі рекомендації / А. Г. Дедков, П. А. Ковальчук, Л. В. Бороров, А. В. Ганул, В. Ю. Костюк, С. І. Бойчук, М. М. Кукушкіна. – Київ, 2015. – 23 с.

8. Лікування хворих з метастазами остеосаркоми в легені : інформ. лист / А. Г. Дедков, П. А. Ковальчук, С. І. Бойчук, В. Ю. Костюк. – Київ, 2014. – 5 с.

9. Патент на корисну модель 106474, Україна, МПК А 61 В 17/00. Спосіб лікування хворих на остеосаркому / Ковальчук П. А., Дедков А. Г., Костюк В. Ю., Бойчук С. І., Кукушкіна М. М., Бороров Л. В. ; Національний інститут раку. – № u201510838 ; заявл. 06.11.2015 ; опубл. 25.04.2016. – Бюл. 8.

10. Ковальчук П. А. Результаты лечения больных остеосаркомой с метастазами в легких / П. А. Ковальчук, С. И. Бойчук, В. Ю. Костюк // Сучасні методи діагностики і лікування злоякісних пухлин (для молодих вчених) : тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 28 березня 2013 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2013. – № 2 (10). – С. 179.

11. Treatment of pulmonary metastasis of Osteosarcoma / P. Kovalchuk, A. Diedkov, G. Klymnyuk, S. Boichuk, V. Kostyuk // 26th European Musculoskeletal Oncology Society Meeting : abstr., 29–31 May 2013, Gothenburg, Sweden. – Gothenburg, 2013. – P. 115.

12. Время появления метастазов как фактор прогноза в лечении пациентов с метастатическим поражением легких остеосаркомой / П. А. Ковальчук, М. Н. Кукушкина, В. В. Остафийчук, С. И. Бойчук, В. Ю. Костюк // Інновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини (для молодих вчених) : тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27 березня 2014 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2014. – № 2 (14). – С. 85.

13. Period detection of metastases as a prognostic factor in metastatic osteosarcoma recurrence / A. Diedkov, P. Kovalchuk, S. Wojchuk, V. Kostyuk // EMSOS 2014 : abstr. 27th Annual Meeting of the European Musculo-Skeletal Oncology Society (E.M.S.O.S.), 21–23 May 2014, Vienna. – Vienna, 2014. – P. 40.

14. Остеосаркома. Сучасний стан проблеми / П. А. Ковальчук, А. Г. Дедков, А. Ю. Палівець, С. І. Бойчук, В. Ю. Костюк // Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України : IV Міжнар. мед. конгрес, 15–17 квітня 2015 р., Київ. – Київ, 2015. – С. 30.

15. The individualization of chemotherapy in patients with osteosarcoma depending on angiographic criteria / A. Diedkov, P. Kovalchuk, S. Korovin, S. Wojchuk, O. Novak, T. Tarasova // EMSOS 2015 : abstr. 28th Annual Meeting of the European Musculo-Skeletal Oncology Society, 28 April–1 May 2015, Athens. – Athens, 2015. – P. 18–19.

16. Оптимізація лікувальної тактики пацієнтів з метакронними метастазами сарком кісток / П. А. Ковальчук, А. Г. Дедков, С. І. Бойчук, В. Ю. Костюк, В. В. Остафійчук, Б. В. Максименко // XIII з'їзд онкологів та радіологів України : (матеріали з'їзду) 26–28 травня 2016 р., м. Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 99.

17. Complex treatment of metachronous metastases of osteosarcoma with or without preoperative chemotherapy: comparative results / A. Diedkov, P. Kovalchuk, S. Boichuk, V. Kostyuk, T. Tarasova // EMSOS 2016 : abstr. 29th Annual Meeting of the European Musculo-Skeletal Oncology Society (E.M.S.O.S.), 25–27 May 2016, La Baul, France. – La Baul, 2016. – P. 277.

### **АНОТАЦІЯ**

**Ковальчук П.А. Тактика комбінованого лікування хворих з метакронними метастазами остеосаркоми в легені та визначення факторів прогнозу перебігу захворювання. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Національний інститут раку, Київ, 2017.

У дисертації представлено вирішення актуального завдання клінічної онкології – розробка та наукове обґрунтування оптимального алгоритму лікування хворих на ОС з метакронними метастазами в легені, дослідженню імуногістохімічних та клінічних факторів прогнозу, що впливають на перебіг захворювання. Робота базується на клінічному спостереженні 94 хворих на ОС з метакронними метастазами в легенях, розподілених на три групи залежно від схеми лікування. Доведено, що оптимальним алгоритмом комбінованого лікування хворих з метакронними метастазами ОС в легені є хірургічне лікування з наступною післяопераційною ХТ. Встановлено корелятивну залежність розвитку метастазів у легенях від експресії імуногістохімічних маркерів p53 та Pglp, що доводить їх прогностичну значимість. Доведено значимість впливу на прогноз захворювання таких клінічних факторів, як кількість метастатичних вогнищ та час їх виявлення після основного лікування.

**Ключові слова:** остеосаркома, метакронні метастази, фактори прогнозу, хіміотерапія другої лінії, виживаність.

### **АННОТАЦИЯ**

**Ковальчук П.А. Тактика комбинированного лечения больных с метакронными метастазами остеосаркомы в легких и определение факторов прогноза течения заболевания. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. Национальный институт рака, Киев, 2017.

Представлено решение актуальной задачи клинической онкологии – разработка и научное обоснование оптимального алгоритма лечения больных ОС с метакронными метастазами в легкие, исследованию ИГХ и клинических факторов прогноза, влияющих на течение заболевания.

Работа базируется на клиническом наблюдении 94 больных ОС с метакронными метастазами (у 73 – резектабельными, у 21 – нерезектабельными). Больные с резектабельными метастазами в легкие рандомизированы на две группы: первая – 34 больных, прошедших

предоперационную ХТ, а вторая – 39, не получавших предоперационной ХТ, а лечение начинали с хирургического вмешательства в объеме удаления всех метастатических узлов и послеоперационной ХТ; получали ХТ до 7 курсов и лучевую терапию на легкие – 21 пациент с нерезектабельными метастазами.

Химиотерапию 2-й линии проводили с использованием альтернирующих курсов по схеме: карбоплатин  $600 \text{ мг/м}^2$  (по  $300 \text{ мг/м}^2$  – 2 дня), этопозид  $300 \text{ мг/м}^2$  (по  $150 \text{ мг/м}^2$  – 2 дня) – 1-й и 3-й курс; ифосфамид  $9 \text{ г/м}^2$  (по  $3 \text{ г/м}^2$  – 3 дня, уромитексан  $4 \text{ г/м}^2$  – 4 дня), этопозид  $300 \text{ мг/м}^2$  (по  $150 \text{ мг/м}^2$  – 2 дня) – 2-й курс с интервалом 21 день. Во второй группе лечение начинали с хирургического вмешательства. В третьей группе проводили 6 курсов ХТ с лучевой терапией в суммарной дозе 15 Гр на каждое легкое.

Исследование ИГХ факторов (P53, VEGF, Pgr), как прогностических, проводили с включением пациентов обеих рандомизированных групп (73 – основная группа) и контрольной – сформированной из 50 пациентов, не имеющих метастазов в течение 3 лет наблюдения. Определена существенная разница в структурном распределении положительной экспрессии p53 в основной и контрольной группах (68,4 % против 22,0 %); ( $p=0,02$ ). Общая 3-летняя выживаемость пациентов с положительной экспрессией p53 составила 46,6 %, а с отрицательной – 88,6 % ( $p=0,01$ ). Коэффициент корреляции ( $r$ ) зависимости развития метастазов в легких от экспрессии P53 составил 0,86.

Экспрессия VEGF преимущественно у пациентов с агрессивными формами ОС, однако разница между контрольной и основной группой была незначительной. Статистически недостоверной оказалась и разница 3-летней выживаемости в зависимости от экспрессии VEGF ( $p=0,16$ ). Наиболее высокий уровень положительной экспрессии белка Pgr наблюдался в группе пациентов с метастазами в легких – 71,2 %, против 42,0 % у больных контрольной группы ( $p=0,02$ ). Общая выживаемость пациентов с положительной экспрессией Pgr составила 64,6 %, с отрицательной – 82,5 % ( $p=0,04$ ). Коэффициент корреляции зависимости развития метастазов в легких от экспрессии Pgr составил 0,78.

В группе пациентов с наличием до 5 очагов общая 3-летняя выживаемость была 60,6 % с медианой выживаемости 46,2 мес. Прогностически неблагоприятной группой считаются пациенты, у которых количество метастазов более 5 узлов, с общей 3-летней выживаемостью 27,4 % и медианой выживаемости 18,0 мес. ( $p=0,01$ ). У пациентов с метастазами в первые 6 мес. после лечения, 3-летняя выживаемость 12,5 %. В пациентов, у которых метастазы были обнаружены после 6 мес. наблюдения, – 3-летняя выживаемость составила 62,9 %; в группе без хирургического лечения всего 3,7 %, а в основной (с хирургическим лечением) – 34,2 % ( $p=0,01$ ). Общая 3-летняя выживаемость в группе с предоперационной ХТ составила 30,3 % с медианой выживаемости 15,2 мес., без предоперационной ХТ – 41,9 % с медианой 24,4 мес. ( $p=0,02$ ).

**Ключевые слова:** остеосаркома, метакронные метастазы, факторы прогноза, химиотерапия второй линии, выживаемость.

## SUMMARY

**Kovalchuk P.A. Combined treatment strategy for patients with metachronous metastases of osteosarcoma in the lungs and determination of prognostic factors of disease. - The manuscript.**

The dissertation for obtaining the degree in medical sciences in specialty 14.01.07 – Oncology. – National Cancer Institute, Kyiv, 2017.

In the dissertation shown the solution of the actual problem of clinical oncology - development and scientific rational of the optimal algorithm for treatment of patients with osteosarcoma with metachronous metastases in the lungs, the study of immunohistochemical and clinical prognostic factors influencing the course of disease. The work is based on the clinical observation of 94 patients with metachronous metastases of osteosarcoma in the lungs, divided into three groups depending on treatment regimen. Was proved that the optimal algorithm for combined treatment of patients with metacarcinoma OS metastases in the lungs is surgical treatment followed by adjuvant chemotherapy. Correlative dependence of the development of metastases in the lungs on the expression of immunohistochemical markers p53 and Pglp has been established, which proves their prognostic significance. Also was proved the significance of the influence of such clinical factors on the disease prognosis, as: the number of metastatic and the time of their detection after the main treatment.

**Key words:** osteosarcoma, metachronous metastases, prognostic factors, second-line chemotherapy, survival.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ІГХ	–	імуногістохімічне дослідження
ОЖПТ	–	об'єм життєздатної пухлинної тканини
ОС	–	остеосаркома
ПТ	–	променева терапія
ПХТ	–	поліхіміотерапія
ХТ	–	хіміотерапія