

УДК 616-089-06

# РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОСТЕОСАРКОМОЙ ПО ПРОТОКОЛАМ «ОСТЕОСАРКОМА 2006» И «ОСТЕОСАРКОМА 2014»: ОПЫТ НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. БЛОХИНА»

Э.Р. Сенжапова, А.З. Дзампаев, А.А. Феденко, Д.Б. Хестанов, Д.В. Нисиченко, М.Д. Алиев  
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

*Ключевые слова:* остеосаркома, дети, исследования, клиничко-морфологические факторы прогноза

**Введение.** За прошедшие 30 лет опубликованы результаты лечения детей с остеосаркомой в соответствии с различными международными протоколами. При этом у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы 5-летняя общая выживаемость (ОВ) не превышала 75%, 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – 62%, у пациентов с метастатическим вариантом остеосаркомы – 35 и 25% соответственно. В данной статье представлены результаты лечения детей с остеосаркомой по протоколам «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014».

**Материалы и методы.** С 2009 по 2017 г. в исследование включен 221 пациент с впервые диагностированной остеосаркомой в возрастной группе до 18 лет. Программное лечение «Остеосаркома 2006» проведено 128 пациентам, «Остеосаркома 2014» – 93.

**Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения альтернирующих курсов химиотерапии в неoadьювантном режиме. Более высокие показатели ОВ и БСВ выявлены у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ), наличием в опухоли лечебного патоморфоза 3–4-й степени ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ) после удаления первичного очага. У пациентов с метастатическим поражением количество очагов в легких (единичные, множественные) определяет прогноз заболевания ( $p=0,032$ ). Удаление метастатических очагов способствует повышению показателей ОВ и БСВ ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ).

**Заключение.** Показатели ОВ и БСВ при проведении программ терапии «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014» соответствуют данным международных исследований. Многолетний опыт лечения детей с остеосаркомой, отсутствие улучшения результатов лечения свидетельствуют о необходимости совершенствования программ терапии с учетом молекулярно-биологических особенностей опухоли, определяющих чувствительность к химиотерапии, инвазивный и метастатический потенциал опухоли, а также прогноз заболевания.

## Введение

Остеосаркома – первично злокачественная опухоль костей, которая развивается из примитивных мезенхимальных стволовых клеток, способных дифференцироваться в костную, хрящевую или фиброзную ткани [1].

Остеосаркома составляет 3% от всех злокачественных опухолей, 35–50% от всех злокачественных опухолей костей у пациентов детского возраста. Частота встречаемости – 4 случая на 1 млн детей и подростков за год. Около 60% случаев выявления остеосаркомы регистрируется в возрасте от 10 до 20

лет (преимущественно в препубертатном и пубертатном периодах) [2].

Методы лечения остеосаркомы на протяжении последних тридцати лет практически не менялись. Существуют пять основных препаратов (цисплатин, адриамицин, метотрексат, ифосфамид, этопозид), которые применялись в различных комбинациях и дозах [3–8].

При этом у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы 5-летняя общая выживаемость (ОВ) не превышала 75%, 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – 62% (табл. 1).

У пациентов с метастатическим вариантом остеосаркомы результаты намного хуже, несмотря на попытки применения высоких доз препаратов, включая высокодозную полихимиотерапию с трансплантацией аутологичных периферических стволовых клеток или костного мозга. При этом

*Адрес для корреспонденции*

Сенжапова Э.Р.  
E-mail: senzhapova@gmail.com

**Таблица 1. Результаты лечения пациентов детского возраста с локализованным вариантом остеосаркомы**

Программа терапии	5-летняя ОВ	5-летняя БСВ
IOR/OS2 the Istituto Ortopedico Rizzoli [9]	75	63
ISG/OS1 (Italian Sarcoma Group) [10]	74	64
ISG/SSG1 (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) [11]	77	64
COSS 88/96 (Cooperative Osteosarcoma Study Group) [12]	79	
SSG XIV (Scandinavian Sarcoma Group) [13]		65
NECO93J/95J (Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma) [14]	78	65
BOTG III/IV (Brazilian Osteosarcoma Treatment Group) [15]	61	45
POG8651 (Pediatric Oncology Group) [16]	78	65
SFOP94 (Société Française d'Oncologie Pédiatrique) [17]	76	62
St. Jude CRH OS91 (Children Research Hospital) [18]	74	65
St. Jude CRH OS99 (Children Research Hospital) [19]	79	67
INT0133-COG (+MTP/–MTP) Children's Oncology Group [20]	78/70	67/61
MSKC NY (+PAM) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY [21]	94	72
EURAMOS1 [22, 23]	75	59

5-летняя ОВ не превышала 35%, 5-летняя БСВ – 25% (табл. 2).

Учитывая данные международных исследований, результаты лечения остеосаркомы остаются неудовлетворительными, и оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна.

ческих лимфатических узлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза; рентгенографии органов грудной полости, костей; КТ-исследования первичного опухолевого очага, органов грудной полости с внутривенным контрастированием; МРТ исследования первичного

**Таблица 2. Результаты лечения пациентов детского возраста с метастатическим вариантом остеосаркомы**

Программа терапии	5-летняя ОВ	5-летняя БСВ
St. Jude CRH OS86/91 (Children's Research Hospital) [24]	24	8
COSS 88/96 (Cooperative Osteosarcoma Study Group) [12]	17	
ISS/SSG II (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) [25]	34	16
BOTG III/IV (Brazilian Osteosarcoma Treatment Group) [15]	12	12
MSKC NY (MAP + Pamidronate) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY [21]	64	45
EURAMOS1 [22, 23]	46	29

В данной статье представлены результаты лечения детей с остеосаркомой по протоколам «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014» в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2009 по 2017 г.

### Материалы и методы

В исследование включен 221 ребенок с впервые диагностированной остеосаркомой, которым проведено программное лечение по протоколам «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014».

Заболевание диагностировано с учетом клинической картины, данных клинических анализов крови, инструментальных методов исследования (ультразвукового исследования первичного опухолевого очага, органов средостения, перифери-

опухолевого очага; радиоизотопного исследования с  $^{99m}\text{Tc}$ -технефор), гистологического исследования, иммуногистохимического исследования на парафиновом материале в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей мягких тканей и костей 2013 г. (четвертого пересмотра) [26]. Стадия заболевания определена по критериям TNM классификации 2010 г. [27, 28].

Программа терапии «Остеосаркома 2006» проведена в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2008 по 2013 г. у 128 пациентов с остеосаркомой (рис. 1).

Курс химиотерапии MAP: P – цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> (разовая доза 50 мг/м<sup>2</sup>/день, в/в капельно за 24 ч), 1–2-й дни; A – адриамицин 90 мг/м<sup>2</sup> (разовая доза 45 мг/м<sup>2</sup>/день, в/в капельно за 24 ч), 3–4-й дни;

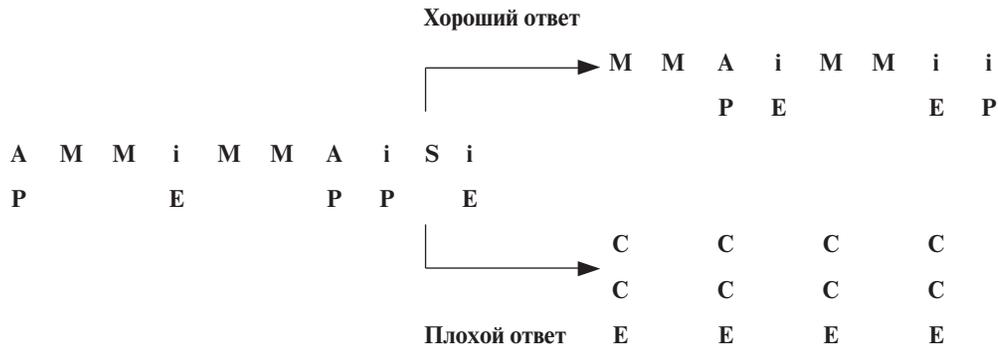


Рис. 1. Программа химиотерапии «Остеосаркома 2006»

М – метотрексат 12 г/м<sup>2</sup> (в/в капельно за 4 ч), на 21-й и 28-й дни. Продолжительность курса 35 дней.

Курс химиотерапии iE: i – ифосфамид 9 г/м<sup>2</sup> (разовая доза 3 г/м<sup>2</sup>, в/в капельно за 4 ч), 1–3-й дни; E – этопозид 450 мг/м<sup>2</sup> (разовая доза 150 мг/м<sup>2</sup>), 1–3-й дни. Продолжительность курса 21 день.

Курс химиотерапии iP: i – ифосфамид 9 г/м<sup>2</sup> (разовая доза 3 г/м<sup>2</sup>, в/в капельно за 4 ч), 1–3-й дни; P – цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> (разовая доза 50 мг/м<sup>2</sup>/день, в/в капельно за 24 ч), 1–2-й дни. Продолжительность курса 21 день.

Курс химиотерапии SSE: С – циклофосфамид 400 мг/м<sup>2</sup>/день 1-, 2-, 3-, 4-, 5-й дни в/в капельно за 1 ч (курсовая доза 2 г/м<sup>2</sup>); С – карбоплатин 500 мг/м<sup>2</sup> 4-й день в/в капельно за 2 ч (курсовая доза 500 мг/м<sup>2</sup>); E – этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> 1-, 2-, 3-, 4-, 5-й дни, в/в капельно за 1 ч (курсовая доза 500 мг/м<sup>2</sup>). Продолжительность курса 21 день.

Программа терапии «Остеосаркома 2014» применялась в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2014 по 2017 г. у 93 пациентов с остеосаркомой (рис. 2).

Пациентам с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы в каждом курсе AP вводилась золедроновая кислота через 48–72 ч после окончания адриамицина. Предусмотрено 4 введения бисфосфонатов для детей старше 12 лет.

Курсы MAP, iE соответствовали программе «Остеосаркома 2006».

Курс химиотерапии Ai: А – адриамицин 90 мг/м<sup>2</sup> (разовая доза 45 мг/м<sup>2</sup>/день, в/в капельно за 24 ч), 1–2-й дни; i – ифосфамид 9 г/м<sup>2</sup> (разовая доза 3 г/м<sup>2</sup>, в/в капельно за 4 ч), 1–3-й дни, вводится перед адриамицином. Продолжительность курса 21 день.

Курс iE (высокодозный ифосфамид с этопозидом): I – ифосфамид 14 г/м<sup>2</sup> (разовая доза 2,8 г/м<sup>2</sup>/день, в/в капельно за 6 ч); E – этопозид 500 мг/м<sup>2</sup> (разовая доза 100 мг/м<sup>2</sup>, суммарная доза в MAPiE 1 г/м<sup>2</sup>, в MAPiE 1,5 г/м<sup>2</sup>). Продолжительность курса 21–28 дней.

Особенностью программы терапии является снижение суммарной дозы антрациклинов в MAPiE до 360 мг/м<sup>2</sup>, в то время как в MAPiE сохраняется доза 450 мг/м<sup>2</sup>.

Удаление первичного опухолевого очага проводилось на 14-й или 17-й неделе программного лечения по протоколу «Остеосаркома 2006» и на 14-й неделе – по протоколу «Остеосаркома 2014». Метастатические очаги из легких удалялись между курсами адьювантной химиотерапии в индивидуальном порядке. При билатеральном поражении – в 2 этапа.

Статистический анализ проведен с использованием статистического пакета IBM-SPSS Statistics-21. Оценка параметрических данных проведена посредством сравнения средних величин с использованием критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивались по критерию  $\chi^2$  Пирсона при помощи

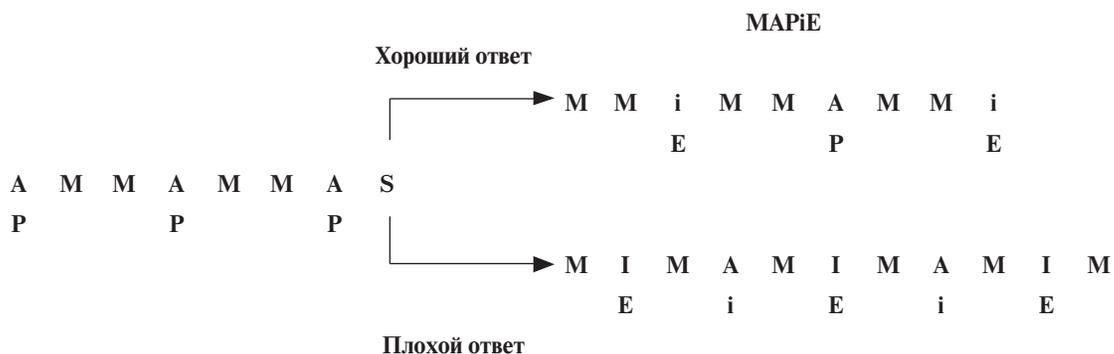


Рис. 2. Программа химиотерапии «Остеосаркома 2014»

построения таблиц сопряженности признаков. Выживаемость больных оценивалась посредством построения кривых с помощью метода Kaplan—Meier. Значимость различий между кривыми выживаемости оценивалась по методу log-rank.

**Полный эффект (полная ремиссия):** полная регрессия мягкотканного компонента опухоли, отсутствие или исчезновение отдаленных метастазов, положительная динамика в виде исчезновения периостальной реакции, уменьшение остеолитических очагов по данным рентгенологического, КТ- и МРТ-исследований.

**Частичный эффект (неполная ремиссия):** редукция более 50% опухолевой массы по сравнению с первоначально диагностированным объемом.

**Стабилизация заболевания (СЗ):** сокращение менее 50% или прогрессия менее 25% от первоначального объема опухолевого поражения.

**Прогрессирование заболевания (ПЗ):** увеличение опухоли более 25% от первоначального объема поражения или появление новых метастазов.

**Общая выживаемость** — от начала лечения до окончания исследования (01.03.2017) или смерти больного.

**Бессобытийная выживаемость** — рассчитывалась от даты начала лечения до любого события (прогрессирование во время лечения, отсутствие ремиссии после завершения лечения, осложнения, вызвавшие прекращение лечения, рецидив, смерть от любой причины) или до окончания исследования (01.03.2017).

Характер гистологического ответа определялся по шкале Nivos [29, 30]: хороший гистологический ответ — лечебный патоморфоз 3-й (менее 10% опухолевых клеток пригодно к идентификации), 4-й степени (отсутствие опухолевых клеток); плохой гистологический ответ — лечебный патоморфоз 1-й степени (более 50% опухолевых клеток пригодно к идентификации), лечебный патоморфоз 2-й степени (10–50% опухолевых клеток пригодно к идентификации).

## Результаты

**Клиническая характеристика пациентов и характеристика опухолевого материала до и после неoadъювантной химиотерапии**

В исследование включен 221 пациент с впервые диагностированной остеосаркомой в возрастной группе до 18 лет. Средний возраст составил  $12,1 \pm 0,23$  года, минимальный возраст 4 года. В возрастной группе до 14 лет — 125 (56,6%) пациентов. Соотношение мальчиков и девочек 1,25:1.

Локализованный вариант остеосаркомы выявлен у 162 (73,3%) пациентов, первичный метастатический вариант остеосаркомы у 59 (26,7%).

Локализация первичного опухолевого очага была представлена дистальным отделом бедренной кости

у 105 (47,5%) пациентов, проксимальным отделом большеберцовой кости у 53 (24%).

В 90,1% случаев метастатические очаги были выявлены в легких, в единичных случаях в костях и лимфатических узлах. Метастатическое поражение легких характеризовалось билатеральной локализацией у 63,6% пациентов и наличием множественных очагов (>3 очагов) у 61,1% пациентов.

В большинстве случаев установлены IIВ (71%) и IVA (23,5%) стадии, T2N0M0 (71%) и T2N0M1a (21,1%). Патологический перелом выявлен в 56 из 199 случаев (28,1%).

Статистически достоверной разницы в клинической характеристике групп пациентов, получивших программное лечение «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014», не выявлено (табл. 3).

После проведения биопсии опухоли перед началом программного лечения установлено, что преобладающим гистологическим вариантом является классический, который выявлен у 194 (87,8%) пациентов, у 114 (89%) в группе «Остеосаркома 2006» («ОС2006») и у 80 (86%) в группе «Остеосаркома 2014» («ОС2014»).

Мелкоклеточный и периостальный гистологический вариант опухоли выявлен у 20 (9%) пациентов, телеангиэктатический и паростальный в единичных случаях.

После проведения неoadъювантной терапии выполнено оперативное вмешательство, которое было представлено удалением первичного опухолевого очага с последующим эндопротезированием у 190 (89,2%) пациентов, ампутацией у 6 (2,8%).

После удаления первичного опухолевого очага лечебный патоморфоз 3–4-й степени выявлен у 121 (57,9%) пациента, у 72 (56,7%) в группе «ОС2006» и у 49 (59,8%) в группе «ОС2014» ( $p=0,661$ ).

При проведении гистологического исследования врастание опухоли в костномозговой канал выявлено у 121 (72%) пациента, у 64 (66%) и у 57 (80%) в группах «ОС2006» и «ОС2014» ( $p=0,041$ ). Установлена тенденция к более высокой частоте встречаемости метастатического поражения при врастании опухоли в костномозговой канал (30,6 и 17%;  $p=0,075$ ). При сравнении групп «ОС2006» и «ОС2014» также отмечено увеличение частоты выявления врастания опухоли в костномозговой канал в подгруппе с метастатическим поражением в «ОС2014», но без статистически достоверного подтверждения (36,8 и 25%;  $p=0,158$ ). Важно отметить, что не было установлено статистически достоверной взаимосвязи между врастанием опухоли в костномозговой канал и наличием патологического перелома (28,8 и 26,2%;  $p=0,746$ ), наличием лечебного патоморфоза 1–2-й степени (41,3 и 38,3%;  $p=0,720$ ).

В сравнении с «ОС2006» в группе «ОС2014» отмечена более высокая частота выявления пациентов с первичным метастатическим поражением, у кото-

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов в соответствии с программой терапии

Характеристика	Всего пациентов (%)	Программа		P (для ОС2006 и ОС2014)
		ОС2006 (%)	ОС2014 (%)	
Возраст до 18 лет	221	128	93	
Возраст до 14 лет	125 (56,6)	72 (56,3)	53 (57)	0,913
Возраст старше 14 лет	96 (43,4)	56 (43,7)	40 (43)	
Мальчики	123 (55,7)	72 (56,3)	51 (54,8)	0,835
Девочки	98 (44,3)	56 (43,7)	42 (45,2)	
Локализованный вариант остеосаркомы	162 (73,3)	97 (75,8)	65 (69,9)	0,329
Первичный метастатический вариант остеосаркомы	59 (26,7)	31 (24,2)	28 (30,1)	
Локализация первичного опухолевого очага: бедренная кость, проксимальный отдел бедренная кость, дистальный отдел бедренная кость, диафиз большеберцовая кость, проксимальный отдел плечевая кость, проксимальный отдел кости таза другие локализации	8 (3,6) 105 (47,5) 11 (5) 53 (24) 21 (9,5) 2 (0,9) 21 (9,5)	3 (2,3) 62 (48,4) 3 (2,3) 34 (26,6) 14 (10,9) 0 12 (9,5)	5 (5,4) 43 (46,2) 8 (8,6) 19 (20,4) 7 (7,5) 2 (2,2) 9 (9,7)	0,227
Первично метастатический вариант остеосаркомы: легкие кости лимфатические узлы	53 (90,1) 2 (3,3) 4 (6,6)	27 (87,2) 2 (6,4) 2 (6,4)	26 (92,9) 0 2 (7,1)	0,392
Метастатические очаги в легких: билатеральные монологатеральные единичные множественные	35 (63,6) 20 (36,4) 21 (38,9) 33 (61,1)	17 (58,6) 12 (41,4) 13 (44,8) 16 (55,2)	18 (69,2) 8 (30,8) 8 (32) 17 (68)	0,414 0,335
Стадия: IA/IB IIB III IVA/IVB	2 (0,9) / 1 (0,5) 157 (71) 2 (0,9) 52 (23,5) / 7 (3,2)	1 (0,8) / 1 (0,8) 94 (73,4) 1 (0,8) 28 (21,9) / 3 (2,3)	1 (1,1) / 0 63 (67,7) 1 (1,1) 24 (25,8) / 4 (4,3)	0,838
Стадия TNM: T1N0M0 T1N0M1a T2N0M0 T2N1M0 T2N0M1a T2N0M1b T2N1M1a T3N0M0 T3N1M0 T3N0M1a	3 (1,4) 1 (0,5) 157 (71) 1 (0,5) 47 (21,1) 4 (1,8) 1 (0,5) 2 (0,9) 1 (0,5) 4 (1,8)	2 (1,6) 1 (0,8) 94 (73,4) 1 (0,8) 26 (20,2) 2 (1,6) 0 1 (0,8) 0 1 (0,8)	1 (1,1) 0 63 (67,7) 0 21 (22,5) 2 (2,2) 1 (1,1) 1 (1,1) 1 (1,1) 3 (3,2)	0,678

рых достигнут лечебный патоморфоз 1–2-й степени в опухоли после оперативного удаления первичного очага (27,3 и 48,5%;  $p = 0,044$ ).

Взаимосвязь гистологического варианта опухоли с врастанием в костномозговой канал, наличием патологического перелома и лечебным патоморфозом после удаления первичного очага не установлена ( $p > 0,05$ ).

Наличие опухолевых клеток в крае резекции выявлено только у 3 (1,8%) пациентов из 171.

Оперативное удаление метастатических очагов из легких проведено 20 (37,7%) пациентам на этапе адьювантной химиотерапии. Всем пациентам выполнено оперативное вмешательство в объеме атипичной резекции легких. Оценка степени лечебного патоморфоза представлена у 19 больных. При

этом лечебный патоморфоз 1–2-й степени выявлен у 4 (21,1%) детей, лечебный патоморфоз 3–4-й степени у 15 (78,9%).

Удаление метастатических очагов из легких не проведено 33 (62,3%) пациентам, у 19 в связи с возникновением события (прогрессирования заболевания) во время программного лечения, у 14 в связи с достигнутым полным ответом по данным инструментальных методов исследования.

Следовательно, при первичном метастатическом варианте остеосаркомы полный ответ и лечебный патоморфоз 3–4-й степени после оперативного удаления метастатических очагов выявлены у 29 (54,7%) из 53 пациентов.

Таким образом, получены следующие результаты:

- отмечена тенденция к более высокой частоте встречаемости метастатического поражения при врастании опухоли в костномозговой канал (30,6 и 17%;  $p=0,075$ );
- не было установлено статистически достоверной взаимосвязи между врастанием опухоли в костномозговой канал и наличием патологического перелома (31,9 и 27,3%;  $p=0,678$ );
- наличие опухолевых клеток в крае резекции выявлено только у 1,8% пациентов;
- не выявлено статистически достоверной разницы в достижении лечебного патоморфоза 3–4-й степени после неoadъювантной химиотерапии и оперативного удаления первичного опухолевого очага у пациентов в группах «ОС2006» и «ОС2014» (56,7 и 59,8%;  $p=0,661$ );
- отмечено увеличение частоты выявления пациентов с первичным метастатическим поражением, у которых достигнут лечебный патоморфоз 1–2-й степени после удаления первичного опухолевого очага в группе «ОС2014» ( $p=0,044$ );
- при первичном метастатическом варианте остеосаркомы полный ответ и лечебный патоморфоз 3–4-й степени после оперативного удаления метастатических очагов выявлены у 54,7% пациентов.

#### **Показатели общей и бессобытийной выживаемости в зависимости от клиничко-морфологических параметров и программы терапии**

Показатели ОВ и БСВ оценивались в зависимости от клиничко-морфологических параметров у 221 пациента, которым проведено программное лечение «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014».

Группа клиничко-морфологических параметров включала: пол, возраст (до 14 и старше 14 лет), локализованный и первичный метастатический вариант опухоли, молатеральное и билатеральное метастатическое поражение легких, единичные ( $\leq 3$  метастатических очагов) или множественные ( $> 3$  метастатических очагов) метастатические очаги в легких, наличие оперативного удаления метастатических очагов, наличие патологического перелома,

гистологический вариант опухоли, врастание опухоли в костномозговой канал, лечебный патоморфоз после неoadъювантной химиотерапии.

#### **Показатели ОВ и БСВ в зависимости от клиничко-морфологических параметров для всей группы пациентов**

При проведении статистического анализа установлены более высокие показатели ОВ у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы в сравнении с первичным метастатическим вариантом ( $78,2 \pm 3,9$  и  $39,4 \pm 8,5\%$ ;  $p=0,001$ ) при среднем времени дожития  $88,6 \pm 3,2$  мес и средней продолжительности наблюдения  $43 \pm 1,8$  мес.

Значение локализации метастатических очагов в легких (молатеральные и билатеральные), количества очагов (единичные и множественные) для ОВ не выявлено ( $p>0,05$ ).

Отмечено статистически достоверное увеличение показателя ОВ у пациентов, которым проводилось оперативное удаление метастатических очагов и не проводилось в связи с полным ответом на лечение. В группе пациентов с оперативным удалением метастатических очагов ОВ составила  $46,6 \pm 14,4\%$ , без удаления в связи с полным ответом –  $70 \pm 18,2\%$ , без удаления в связи с событием –  $0\%$  ( $p=0,001$ ) при среднем времени дожития  $61,8 \pm 7,1$  мес и средней продолжительности наблюдения  $43 \pm 1,8$  мес.

Кроме того, выявлен более высокий показатель ОВ у пациентов с лечебным патоморфозом 3–4-й степени в опухоли после удаления первичного очага в сравнении с лечебным патоморфозом 1–2-й степени,  $83,5 \pm 4,5$  и  $47,4 \pm 6,4\%$  при среднем времени дожития  $89,3 \pm 3,2$  мес и средней продолжительности наблюдения  $43 \pm 1,8$  мес.

Значение пола, возраста, наличия патологического перелома, врастания опухоли в костномозговой канал, гистологического варианта опухоли для показателей ОВ не установлено ( $p>0,05$ ).

При проведении анализа БСВ более высокие показатели обнаружены у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы в сравнении с первичным метастатическим вариантом ( $66,2 \pm 4,2$  и  $32,8 \pm 7,1\%$ ;  $p=0,001$ ) при среднем времени дожития  $72,5 \pm 3,5$  мес и средней продолжительности наблюдения  $37 \pm 1,9$  мес (рис. 3).

Выявлен более высокий показатель БСВ у пациентов с наличием единичных метастатических очагов в легких в сравнении с множественным поражением ( $42,8 \pm 13,9$  и  $25,1 \pm 8\%$ ;  $p=0,032$ ) при среднем времени дожития  $47,4 \pm 6,9$  мес и средней продолжительности наблюдения  $37 \pm 1,9$  мес (рис. 4).

Значение локализации метастатических очагов в легких (молатеральные и билатеральные) для БСВ не отмечено ( $p>0,05$ ).

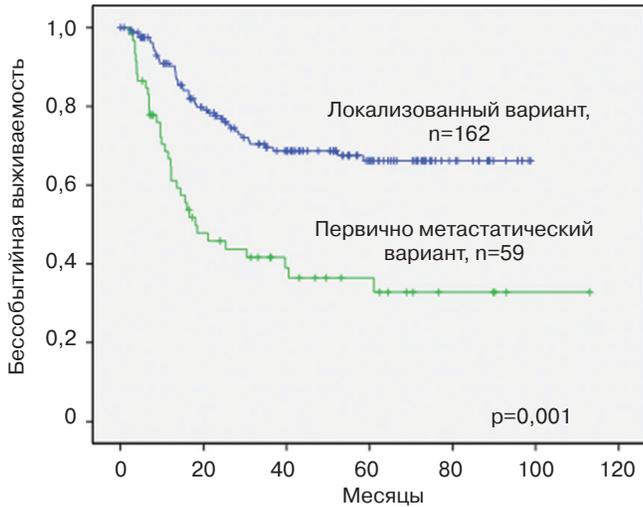


Рис. 3. Показатель БСВ у пациентов с локализованным и первично метастатическим вариантом остеосаркомы

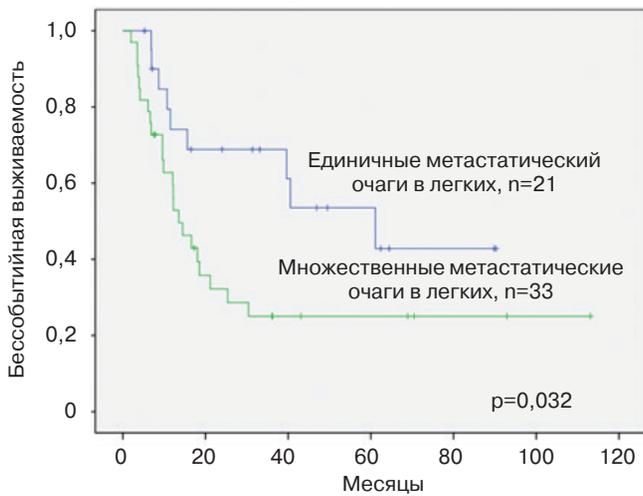


Рис. 4. Показатель БСВ у пациентов с остеосаркомой в зависимости от наличия единичных или множественных метастатических очагов в легких

Также отмечено статистически достоверное увеличение показателя БСВ у пациентов, которым проводилось оперативное удаление метастатических очагов и не проводилось в связи с полным ответом на лечение (рис. 5).

В группе пациентов с оперативным удалением метастатических очагов БСВ составила  $40,8 \pm 13,1\%$ , без удаления в связи с полным ответом –  $68,2 \pm 15,4\%$ , без удаления в связи с событием –  $0\%$  ( $p=0,001$ ) при среднем времени дожития  $47 \pm 7,9$  мес и средней продолжительности наблюдения  $37 \pm 1,8$  мес.

Отмечена тенденция к более низкому показателю БСВ у пациентов с наличием патологического перелома. В группе с наличием патологического перелома БСВ составила  $45,4 \pm 7,6\%$ , без патологического перелома –  $62,5 \pm 4,6\%$  ( $p=0,057$ ) при среднем времени дожития  $72,7 \pm 3,7$  мес и средней продолжительности наблюдения  $37 \pm 1,8$  мес (рис. 6).

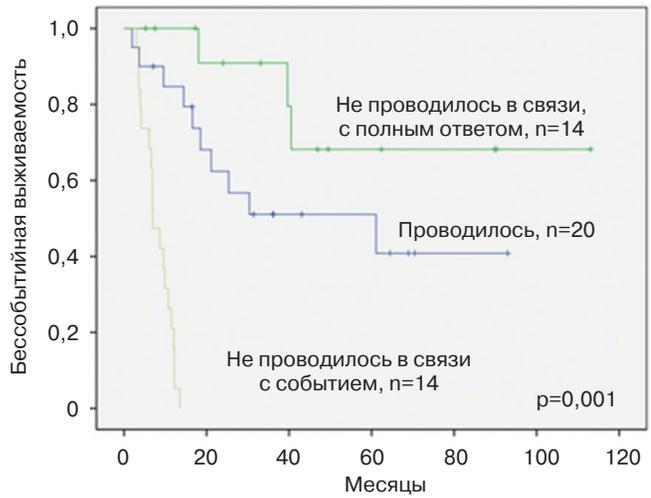


Рис. 5. Показатель БСВ у пациентов с остеосаркомой в зависимости от наличия удаления метастатических очагов из легких

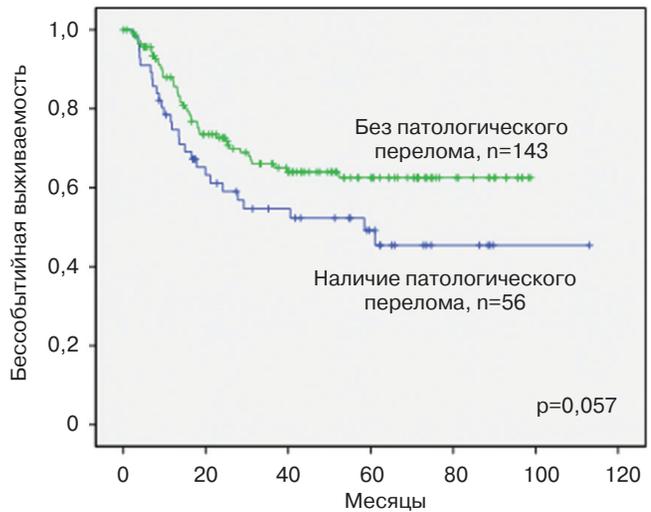


Рис. 6. Показатель БСВ у пациентов с остеосаркомой в зависимости от наличия патологического перелома

Значение пола, возраста, вставания опухоли в костномозговой канал, гистологического варианта опухоли для показателей БСВ не установлено ( $p>0,05$ ).

Кроме того, выявлен более высокий показатель БСВ у пациентов с лечебным патоморфозом 3–4-й степени в опухоли после удаления первичного очага в сравнении с лечебным патоморфозом 1–2-й степени,  $72,5 \pm 4,9$  и  $40,1 \pm 5,8\%$  при среднем времени дожития  $75,6 \pm 3,5$  мес и средней продолжительности наблюдения  $37 \pm 1,8$  мес (рис. 7).

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о наличии статистически достоверных более высоких показателей ОВ и БСВ у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ), лечебным патоморфозом 3–4-й степени ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ). У пациентов с метастатическим поражением количество очагов в легких (единичные, множественные) определяет прогноз заболевания ( $p=0,032$ ). Удаление метастатических очагов способствует повышению показателей ОВ и

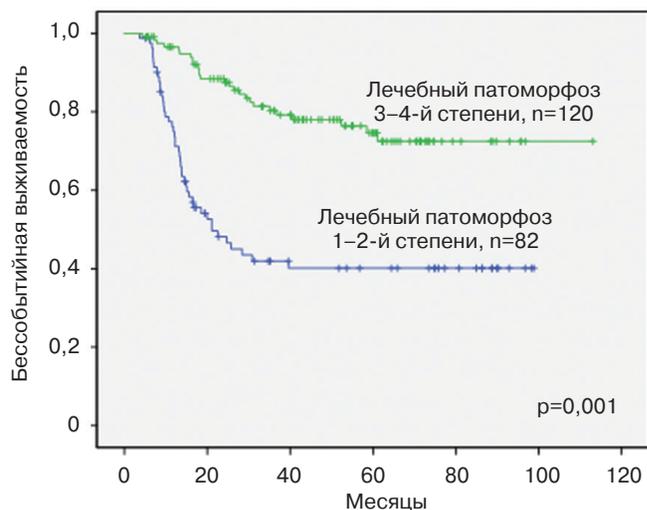


Рис. 7. Показатель БСВ у пациентов с остеосаркомой в зависимости от лечебного патоморфоза

БСВ ( $p=0,0001$ ). Также отмечена тенденция к тому, что наличие патологического перелома приводит к более низким показателям БСВ ( $p=0,057$ ).

Показатели БСВ в зависимости от клинико-морфологических параметров для групп пациентов, которым проведено программное лечение по протоколам «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014»

В обеих группах установлены более высокие показатели БСВ у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы в сравнении с метастатическим вариантом. При проведении «ОС2006» показатели БСВ составили  $65,6 \pm 4,9$  и  $37,7 \pm 8,9\%$  ( $p=0,002$ ) при среднем времени дожития  $74,8 \pm 4,1$  мес и средней продолжительности наблюдения  $50,5 \pm 2,5$  мес, при проведении «ОС2014» —  $74,5 \pm 6,2$  и  $33,8 \pm 10,3\%$  ( $p=0,001$ ) при среднем времени дожития  $31,8 \pm 1,9$  мес и средней продолжительности наблюдения  $18,9 \pm 1,3$  мес.

При сравнении показателей БСВ у пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы в зависимости от программы терапии статистически достоверной разницы не отмечено ( $p=0,171$ ).

В группе «ОС2014» у пациентов с метастатическим поражением легких отмечена тенденция к увеличению показателя БСВ при молатеральной локализации очагов и отсутствии множественного очагового поражения в сравнении с билатеральной локализацией ( $68,6 \pm 18,6$  и  $24,4 \pm 11,6\%$ ;  $p=0,074$ ) и наличием множественного очагового поражения ( $68,6 \pm 18,6$  и  $25,9 \pm 12,2\%$ ;  $p=0,094$ ).

Также в обеих группах установлены более высокие показатели БСВ у пациентов с лечебным патоморфозом 3–4-й степени в опухоли после удаления первичного очага в сравнении с лечебным патоморфозом 1–2-й степени. При проведении «ОС2006» показатели БСВ составили  $73,5 \pm 5,5$  и  $40,7 \pm 6,7\%$  ( $p=0,001$ ) при среднем времени дожития

$75,9 \pm 4,1$  мес и средней продолжительности наблюдения  $50,5 \pm 2,5$  мес, при проведении «ОС2014» —  $79,8 \pm 6,4$  и  $42,7 \pm 11,6\%$  ( $p=0,001$ ) при среднем времени дожития  $34,4 \pm 1,9$  мес и средней продолжительности наблюдения  $18,9 \pm 1,3$  мес.

В группе «ОС2006» установлена статистически достоверная взаимосвязь между женским полом и более высоким показателем БСВ. При этом БСВ у девочек составила  $71,4 \pm 6\%$ , у мальчиков —  $48,6 \pm 6,1\%$  ( $p=0,025$ ) при среднем времени дожития  $74,8 \pm 4,1$  мес и средней продолжительности наблюдения  $50,5 \pm 2,5$  мес.

Значение возраста, патологического перелома, врастания опухоли в костномозговой канал для показателей БСВ не выявлено ( $p>0,05$ ).

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о наличии статистически достоверных более высоких показателей БСВ у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы ( $p=0,002$ ;  $p=0,001$ ), лечебным патоморфозом 3–4-й степени ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ) независимо от программы терапии. В группе «ОС2014» отмечена тенденция к увеличению показателя БСВ при молатеральной локализации очагов и отсутствии множественного очагового поражения ( $p=0,074$ ;  $p=0,094$ ).

### Структура событий в соответствии с программой терапии

Среди всех ( $n=221$ ) пациентов, получивших лечение по обеим программам, выявлено 81 (36,6%) событие, в группе «ОС2006» — 52 события, в группе «ОС2014» — 29 событий.

При этом в группе «ОС2006» в структуре событий преобладали прогрессирование заболевания во время адъювантной химиотерапии (40,4%) и поздние рецидивы (42,3%), а в группе «ОС2014» прогрессирование заболевания во время неадъювантной химиотерапии (27,6%), прогрессирование заболевания во время адъювантной химиотерапии (27,6%) и ранние рецидивы заболевания (20,7%). Установлена статистически достоверная разница в частоте возникновения событий между группами ( $p=0,001$ ) (табл. 4).

При проведении анализа структуры событий у детей с локализованным вариантом остеосаркомы установлено преобладание прогрессирования заболевания во время адъювантной терапии (30,3%) и поздних рецидивов заболевания (48,5%) в группе «ОС2006», ранних рецидивов (30,8%) в группе «ОС2014» ( $p=0,016$ ).

У детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы отмечено преобладание прогрессирования заболевания во время адъювантной терапии (57,9%) и поздних рецидивов заболевания (31,6%) в группе «ОС2006», прогрессирования заболевания во время адъювантной терапии (37,5%), прогрессиро-

**Таблица 4. Структура событий в зависимости от программы терапии**

Программа	ОС2006 (%)	ОС2014 (%)	p
Всего	52	29	0,001
Ранний рецидив	7 (13,5)	6 (20,7)	
Поздний рецидив	22 (42,3)	4 (13,8)	
Прогрессия во время неoadьювантной химиотерапии	2 (3,8)	8 (27,6)	
Прогрессия во время адьювантной химиотерапии	21 (40,4)	8 (27,6)	
Смерть от инфекционной токсичности	0	2 (6,9)	
Смерть от неинфекционной токсичности	0	1 (3,4)	

вания заболевания во время неoadьювантной терапии (37,5%) в группе «ОС2014» (p=0,067) (табл. 5).

Также проведен анализ выявления взаимосвязи между типом события и исходом заболевания (табл. 6).

ния для показателей ОВ (табл. 7). При этом локализация в области первичного очага и прилегающих мягких тканей (локальный рецидив) выявлена у 6 (15,1%) пациентов, изолированное поражение

**Таблица 5. Структура событий у детей при локализованном и первично метастатическом вариантах остеосаркомы в зависимости от программы терапии**

Вариант	Локализованный			Первично метастатический			p
	ОС2006 (%)	ОС2014 (%)	p	ОС2006 (%)	ОС2014 (%)	p	
Программа							
Всего	33	13	0,016	19	16	0,067	0,001
Ранний рецидив	6 (18,2)	4 (30,8)		1 (5,3)	2 (12,5)		
Поздний рецидив	16 (48,5)	2 (15,4)		6 (31,5)	2 (12,5)		
Прогрессия во время неoadьювантной ХТ	1 (3)	2 (15,4)		1 (5,3)	6 (37,5)		
Прогрессия во время адьювантной ХТ	10 (30,3)	2 (15,4)		11 (57,9)	6 (37,5)		
Смерть от инфекционной токсичности	0	2 (15,3)		0	0		
Смерть от неинфекционной токсичности	0	1 (7,7)		0	0		

**Таблица 6. Взаимосвязь типа события и исхода заболевания у детей с остеосаркомой**

Программа	ОС2006		ОС2014		p
	Живой (%)	Нет (%)	Живой (%)	Нет (%)	
Ранний рецидив	1 (14,3)	6 (85,7)	3 (50)	3 (50)	0,008
Поздний рецидив	13 (59,1)	9 (40,9)	3 (75)	1 (25)	
Прогрессия во время неoadьювантной химиотерапии	0	2 (100)	4 (50)	4 (50)	
Прогрессия во время адьювантной химиотерапии	0	21 (100)	5 (62,5)	3 (37,5)	
Всего	14 (26,9)	38 (73,1)	15 (57,7)	11 (42,3)	
p	0,001		0,824		

В группе «ОС2006» все пациенты с прогрессирующим во время программного лечения погибли, с ранним рецидивом жив только 1 (14,3%) пациент, с поздним рецидивом живы 13 (59,1%) при средней продолжительности наблюдения 39,6±3,3 мес.

В группе «ОС2014» пациенты с прогрессирующим во время неoadьювантной терапии живы 4 (50%), с прогрессирующим во время адьювантной терапии живы 5 (62,5%), с ранним рецидивом – 3 (50%), с поздним рецидивом – 3 (75%) при средней продолжительности наблюдения 20,3±2,1 мес.

Кроме того, важно подчеркнуть значение локализации опухолевых очагов при рецидиве заболева-

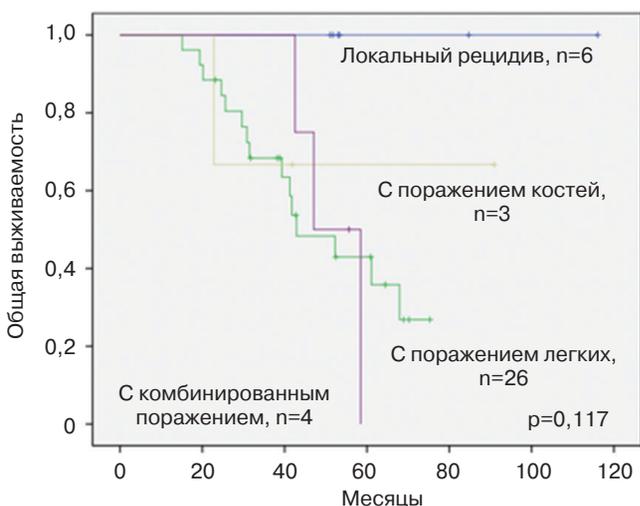
легких установлено у 26 (66,7%), изолированный костный рецидив у 3 (7,7%), комбинированное поражение у 4 (10,5%).

Статистически достоверной разницы в характеристике локализации очагов при раннем и позднем рецидиве не установлено (p=0,178).

ОВ у пациентов с локализацией рецидивной опухоли в области первичного очага и прилегающих мягких тканей составила 100%, с поражением легких – 26,9±11,4%, с поражением костей – 66,7±27,2%, с комбинированным поражением – 0% (p=0,117) при средней продолжительности наблюдения 43,2±1,8 мес (рис. 8).

**Таблица 7. Локализация опухолевых очагов при рецидиве заболевания (взаимосвязь с исходом заболевания)**

Локализация очагов при рецидиве заболевания	Всего рецидивов (%)	Ранний рецидив		Поздний рецидив		p
		Количество пациентов	Летальный исход	Количество пациентов	Летальный исход	
Локальный рецидив	6 (15,1)	1	0	4	0	0,178
В легких	26 (66,7)	8	6	18	9	
Локальный рецидив и в легких	3 (7,8)	1	1	0	0	
Костный	3 (7,8)	2	1	1	0	
Локальный рецидив и костный	1 (2,6)	1	1	0	0	
p		0,461		0,300		



**Рис. 8. Общая выживаемость у детей с остеосаркомой в зависимости от локализации опухолевых очагов при рецидиве заболевания**

Следовательно, полученные результаты свидетельствуют об увеличении частоты выявления прогрессирования заболевания во время неoadъювантной терапии и ранних рецидивов заболевания в группе «ОС2014», в то время как в группе «ОС2006» отмечалось более частое выявление прогрессирования заболевания во время адъювантной терапии и поздних рецидивов заболевания.

Прогноз заболевания при рецидиве в области первичного очага и прилегающих мягких тканей существенно лучше, чем при поражении легких или костей (p=0,117).

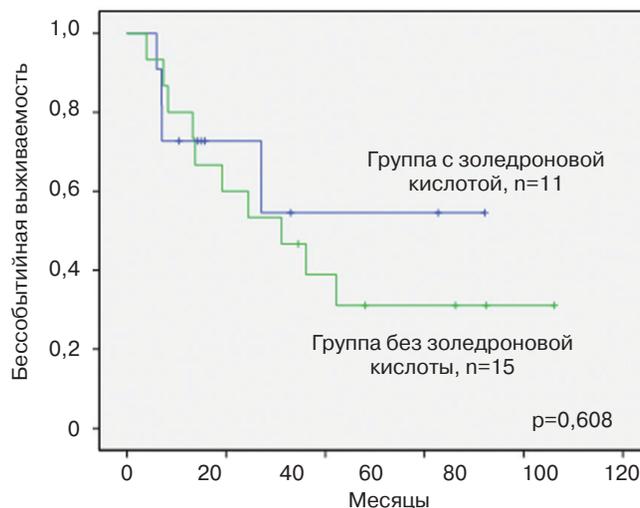
**Опыт применения бисфосфонатов (золедроновой кислоты) у пациентов с первично метастатическим вариантом остеосаркомы**

Золедроновая кислота была включена в программу терапии «Остеосаркома 2014» для пациентов с первичным метастатическим поражением легких и наличием первичного очага в костях конечностей (табл. 8).

Программа терапии с золедроновой кислотой проведена 11 пациентам, без золедроновой кислоты – 15.

Статистически достоверной разницы в группах пациентов, получавших программное лечение с включением золедроновой кислоты или без нее, не установлено.

Бессобытийная выживаемость в группе с золедроновой кислотой составила 54,5±18,7%, в группе без золедроновой кислоты – 31,1±12,4% (p=0,608) при среднем времени дожития 22,1±3,6 мес и средней продолжительности наблюдения 18±1,9 мес (рис. 9).



**Рис. 9. Бессобытийная выживаемость у пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы, получавших программное лечение с или без золедроновой кислоты**

Структура событий в группе с золедроновой кислотой представлена прогрессированием во время неoadъювантной химиотерапии у 3 пациентов, прогрессированием во время адъювантной химиотерапии у 1 пациента, в группе без золедроновой кислоты прогрессированием во время неoadъювантной химиотерапии у 2 пациентов, прогрессированием во время адъювантной химиотерапии у 5, ранним рецидивом у 1, поздним рецидивом у 2.

Следовательно, в группе пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы, которым в программное лечение была включена золедроновая кислота, отмечена более высокая

**Таблица 8. Клиническая характеристика пациентов, морфологическая характеристика опухолевого субстрата в группах больных, получивших лечение с золедроновой кислотой или без нее**

Параметр	Всего	Группа с золедроновой кислотой (%)	Группа без золедроновой кислоты (%)	p
Количество пациентов	26	11 (42,3)	15 (57,7)	
Пол				0,462
мальчики	12 (46,2)	6 (54,5)	6 (40)	
девочки	14 (53,8)	5 (45,5)	9 (60)	
Возраст				0,234
до 14 лет	13 (50)	4 (36,4)	9 (60)	
старше 14 лет	13 (50)	7 (63,6)	6 (40)	
Гистологический вариант				0,350
классический	24 (92,4)	10 (90,9)	14 (93,3)	
параостальная	1 (3,8)	1 (9,1)	0 (0)	
периостальная	1 (3,8)	0 (0)	1 (6,7)	
TNM стадия				0,532
T2N0M1a	21 (80,8)	9 (81,8)	12 (80)	
T2N1M1a	1 (3,8)	1 (9,1)	0 (0)	
T3N0M1a	3 (11,6)	1 (9,1)	2 (13,3)	
T2N0M1b	1 (3,8)	0 (0)	1 (6,7)	
Основной очаг				0,817
бедренная кость, проксимальный отдел	1 (3,8)	0 (0)	1 (6,6)	
бедренная кость, дистальный отдел	17 (65,4)	7 (63,6)	10 (66,8)	
большеберцовая кость, проксимальный отдел	6 (23,1)	3 (27,3)	3 (20)	
плечевая кость, проксимальный отдел	2 (7,7)	1 (9,1)	1 (6,6)	
Патологический перелом				0,390
есть	7 (26,9)	2 (18,2)	5 (33,3)	
нет	19 (73,1)	9 (81,8)	10 (66,7)	
Врастание опухоли в костномозговой канал				0,243
есть	19 (90,5)	8 (100)	11 (84,6)	
нет	2 (9,5)	0 (0)	2 (15,4)	
Лечебный патоморфоз после удаления первичного опухолевого очага				0,622
1–2-я степени	15 (60)	6 (54,5)	9 (64,3)	
3–4-я степени	10 (40)	5 (45,5)	5 (35,7)	

бессобытийная выживаемость, но без статистически достоверного результата и с коротким периодом средней продолжительности наблюдения.

### Обсуждение

Первичный метастатический вариант остеосаркомы выявлен у 26,7% пациентов, преимущественно в группе «ОС2014» (24,2 и 30,1%;  $p=0,329$ ). Отмечена тенденция к более высокой частоте встречаемости метастатического поражения при врастании опухоли в костномозговой канал (30,6 и 17%;  $p=0,075$ ).

После удаления первичного опухолевого очага лечебный патоморфоз 3–4-й степени выявлен у 121 (57,9%) пациента, у 72 (56,7%) в группе «ОС2006» и у 49 (59,8%) в группе «ОС2014» ( $p=0,661$ ). Оценка лечебного патоморфоза проведена пациентам без прогрессирования заболевания во время неoadъювантной химиотерапии. При этом не было установ-

лено достоверной разницы при сравнении эффективности неoadъювантной химиотерапии программы «ОС2006» (AP MM iE MM AP iP) и программы «ОС2014» (AP MM AP MM AP). Но важно отметить особенности группы «ОС2014», которые включали: 28 (30,1%) пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы (31 (24,2%) при «ОС2006»;  $p=0,329$ ), 18 (69,2%) пациентов с билатеральной локализацией метастатических очагов в легких (17 (58,6%) при «ОС 2006»;  $p=0,414$ ), 17 (68%) пациентов с наличием множественного очагового поражения легких (16 (55,2%) при «ОС 2006»;  $p=0,335$ ), 57 (80%) пациентов с врастанием опухоли в костномозговой канал (64 (66%) при «ОС2006»;  $p=0,041$ ), 16 (48,5%) пациентов с первичным метастатическим поражением, у которых установлен лечебный патоморфоз 1–2-й степени после удаления первичного очага (15 (27,3%) при «ОС2006»;  $p=0,044$ ).

В то же время следует подчеркнуть увеличение частоты выявления прогрессирования заболевания во время неoadъювантной терапии в группе «ОС2014», в то время как в группе «ОС2006» отмечалось более частое выявление прогрессирования заболевания во время адъювантной терапии ( $p=0,001$ ).

Пациентам с прогрессированием заболевания во время неoadъювантной химиотерапии в группе «ОС2014» проведена смена химиотерапии на высокодозный ифосфамид (1 или 2 курса, в курсовой дозе  $14 \text{ г/м}^2$ ). После проведения оперативного удаления первичного опухолевого очага в данной группе лечебный патоморфоз 1–2-й степени выявлен у 5 из 6 пациентов, 3–4-й степени у 1.

Установлены статистически достоверно более высокие показатели БСВ у пациентов с лечебным патоморфозом 3–4-й степени в опухоли после удаления первичного очага в сравнении с лечебным патоморфозом 1–2-й степени как для всех пациентов, так и в зависимости от программы терапии.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения альтернирующих курсов химиотерапии в неoadъювантном режиме.

Более высокие показатели ОВ и БСВ выявлены у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ), лечебным патоморфозом 3–4-й степени ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ). У пациентов с метастатическим поражением количество очагов в легких (единичные, множественные) определяет прогноз заболевания ( $p=0,032$ ). Удаление метастатических очагов способствует повышению показателей ОВ и БСВ ( $p=0,001$ ). Также отмечена тенденция к тому, что наличие патологического перелома приводит к более низким показателям БСВ ( $p=0,057$ ).

С учетом международного опыта (MAP + памидронат – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MAPIE + золедроновая кислота – Children's Oncology Group) [21, 31] с целью проведения опухоль-модифицирующей терапии в программу терапии «Остеосаркома 2014» была включена золедроновая кислота для пациентов с метастатическим поражением легких и наличием первичного очага в костях конечностей. При этом отмечен более высокий показатель БСВ в группе с золедроновой кислотой, но без статистически достоверного результата и с коротким периодом средней продолжительности наблюдения. Данное исследование будет продолжено.

Таким образом, результаты лечения детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы, рецидивом и рефрактерным течением заболевания остаются неудовлетворительными. Показатели ОВ и БСВ при проведении программ терапии «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014» соответствуют данным международных исследований. Многолетний опыт лечения детей с остеосаркомой, отсутствие улучшения результатов лечения свидетельствуют о

необходимости совершенствования программ терапии с учетом молекулярно-биологических особенностей опухоли, определяющих чувствительность к химиотерапии, инвазивный и метастатический потенциал опухоли, а также прогноз заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Isakoff M.S., Bielack S.S., Meltzer P. et al. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success. *Journal of clinical oncology*. 2015, v. 33, 27, p. 3029–3035.
2. Пунанов Ю.А., Андреева Т.В., Гафтон Г.И. и соавт. Результаты комбинированного лечения детей и подростков с остеосаркомой. *Онкопедиатрия*. 2014, № 2, с. 49–53.
3. Avella M., Bacci G., McDonald D.J. et al. Adjuvant chemotherapy with six drugs (Adriamycin, methotrexate, cisplatin, bleomycin, cyclophosphamide and dactinomycin) for non-metastatic high grade osteosarcoma of the extremities. Results of 32 patients and comparison to 127 patients concomitantly treated with the same drugs in a neoadjuvant form. *Chemioterapia*. 1988, v. 7, 2, p. 133–137.
4. Fuchs N., Bielack S.S., Epler D. et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Annals of oncology*. 1998, v. 9, p. 893–899.
5. Ngan R.K.C. et al. Chemotherapy for non-metastatic high-grade osteosarcoma of extremity – is neoadjuvant better than adjuvant? *Hong Kong journal of radiology*. 2003, v. 6, p. 7–14.
6. Pratt C.B., Meyer W.H., Rao B.N. et al. Osteosarcoma studies at St. Jude Children's research hospital from 1968 through 1990. *Cancer treatment and research*. 1993, v. 62, p. 323–326.
7. Saeter G., Alvegard T.A., Elomaa I. et al. Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T-10 protocol, with emphasis on the effect of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: a Scandinavian Sarcoma Group study. *Journal of clinical oncology*. 1991, v. 9, 10, p. 1766–1775.
8. Souhami R.L., Craft A.W., der Eijken J.W.V. et al. Randomized trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *The Lancet*. 1997, v. 350, p. 911–917.
9. Bacci G., Ferrari S., Bertoni F. et al. Long-Term Outcome for Patients With Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity Treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli According to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma-2 Protocol: An Updated Report. *Journal of clinical oncology*. 2000, v. 18, 24, p. 4016–4027.
10. Ferrari S., Ruqqieri P., Cefalo G. et al. Neoadjuvant Chemotherapy With Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin With or Without Ifosfamide in Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity: An Italian Sarcoma Group Trial ISG/OS-1. *Journal of clinical oncology*. 2012, v. 30, 17, p. 2112–2118.
11. Ferrari S., Smeland S., Mercuri M. et al. Neoadjuvant Chemotherapy With High-Dose Ifosfamide, High-Dose Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin for Patients With Localized Osteosarcoma of the Extremity: A Joint Study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *Journal of clinical oncology*. 2005, v. 23, 34, p. 8845–8852.
12. Hegyi M., Semsei A.F., Jakab Z. et al. Good Prognosis of Localized Osteosarcoma in Young Patients Treated With Limb-Salvage Surgery and Chemotherapy. *Pediatric Blood Cancer*. 2011, v. 57, p. 415–422.
13. Smeland S., Bruland O.S., Hjorth L. et al. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma. *Acta Orthopaedica*. 2011, v. 82, 2, p. 211–216.
14. Iwamoto Y., Tanaka K., Isu K. et al. Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J. *Journal of orthopedic science*. 2009, v. 14, p. 397–404.
15. Petrilli S., de Camargo B., Filho V.O. et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV:

- Prognostic Factors and Impact on Survival. Journal of clinical oncology. 2006, v. 24, 7, p. 1161-1168.
16. Goorin A.M., Shwartzentruber D.J., Devidas M. et al. Pre-surgical Chemotherapy Compared With Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. Journal of clinical oncology. 2003, v. 21, p. 1574-1580.
  17. Le Deley M.C., Guinebretiere J.M., Gentet V.C. et al. SFOP OS94: A randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. European journal of cancer. 2007, v. 43, p. 752-761.
  18. Hinds P.S., Gattuso J.S., Billups C.A. et al. Aggressive treatment of non-metastatic osteosarcoma improves health-related quality of life in children and adolescents. European journal of cancer. 2009, v. 45, p. 2007-2014.
  19. Daw N.C., Neel M.D., Rao B.N. et al. Frontline Treatment of Localized Osteosarcoma Without Methotrexate. Cancer. 2011, v. 117, p. 2770-2778.
  20. Meyers P.A., Schwartz C.L., Krailo M.D. et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – a report from the Children’s Oncology Group. Journal of clinical oncology. 2008, v. 28, 9, p. 633-638.
  21. Meyers P.A., Healey J.H., Chou A.J. et al. Addition of pamidronate to chemotherapy for the treatment of osteosarcoma. Cancer. 2011, v. 117, 8, p. 1736-1744.
  22. Smeland S., Whelan J., Bielack S.S. et al. Event-free survival and overall survival in 2,253 patients with osteosarcoma registered to EURAMOS-1. Journal of clinical oncology. 2015, v. 33 (suppl; abstr 10512), <http://meetinglibrary.asco.org/content/143782-156>.
  23. Whelan J.S., Bielack S.S., Marina N. EURAMOS-1, an international randomized study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. Annals of oncology. 2015, v. 26, p. 407-414.
  24. Daw N.C., Billups C.A., Rodrigues-Galindo C. et al. Metastatic Osteosarcoma. Results of Two Consecutive Therapeutic Trials at St. Jude Children’s Research Hospital. Cancer. 2006, v. 106, p. 403-412.
  25. Boye K., Del Prever A.B., Eiksson E. et al. High-Dose Chemotherapy with Stem Cell Rescue in the Primary Treatment of Metastatic and Pelvic Osteosarcoma: Final Results of the ISG/SSG II Study. Pediatric blood cancer. 2014, v. 61, 5, p. 840-845.
  26. Doyle L.A. Sarcoma classification: An update based on the 2013 World health organization classification of tumors of soft tissue and bone. Cancer. 2014, v. 120, p. 1763-1774.
  27. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn J.A. et al. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. WHO classification 2013, <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4005>.
  28. Ritter J. et al. Osteosarcoma J. Ritter, S.S. Bielack. Annals of Oncology. 2010, v. 21, p. 320-325.
  29. Li X., Ashana A.O., Moretti V.M. et al. The relation of tumor necrosis and survival in patients with osteosarcoma. International orthopedics (SICOT). 2011, v. 35, p. 1847-1853.
  30. Miwa S., Takeuchi A., Ikeda H. et al. Prognostic value of histological response to chemotherapy in osteosarcoma patients receiving tumor-bearing frozen autograft. Plos one. 2013, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3744566/pdf/pone.0071362.pdf>.
  31. Goldsby R.E., Fan T.M., Vallaluna D. et al. Feasibility and dose discovery analysis of zoledronic acid with concurrent hemotherapy in the treatment of newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A report from the Children’s Oncology Group. European Journal of Cancer. 2013, v. 49, p. 2384-2391.

Статья поступила 15.05.2017 г., принята к печати 07.06.2017 г.  
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боянмом

## TREATMENT RESULTS OF CHILDREN WITH OSTEOSARCOMA ACCORDING TO PROTOCOLS «OSTEOSARCOMA 2006» AND «OSTEOSARCOMA 2014»: EXPERIENCE OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH INSTITUTE OF N.N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER

Senzhapova E.R., Dzampaev A.Z., Fedenko A.A., Hestanov D.B., Nisichenko D.V., Aliev M.D.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

**Key words:** osteosarcoma, children, trials, clinical-morphological prognostic factors

**Background/Objectives.** During the last 30 years treatment results of children with osteosarcoma according to different international trials were analyzed. 5years overall survival (OS) of children with localized osteosarcoma was near 75%, 5years eventfree survival (EFS) – 62%, with primary metastatic osteosarcoma – 35% and 25% respectively. In this article we presented results of two pediatric clinical protocols «Osteosarcoma 2006» and «Osteosarcoma 2014».

**Design/Methods.** From 2009 to 2017 years 221 patients (less than 18 years old age group) with primary diagnosed osteosarcoma were included in trials. 128 patients were treated according to «Osteosarcoma 2006» protocol and 93 – «Osteosarcoma 2014».

**Results.** Received data showed appropriateness of neoadjuvant chemotherapy in alternating regimen. Higher OS and EFS rates were revealed in children with localized osteosarcoma ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ), good response (grade III and IV of tumor cells necrosis rate) to neoadjuvant chemotherapy after surgery of the primary site ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ). Lung metastases quantity (single or multiple) also determined prognosis of disease ( $p=0,032$ ). Surgery treatment of lung metastases increased OS and EFS rates ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ).

**Conclusion.** OS and EFS of patients who treated according to «Osteosarcoma 2006» and «Osteosarcoma 2014» protocols were compared with international trials. Long-term treatment experience of children with osteosarcoma, absence of results improvement open the way to development of new protocols according to molecular-biological tumor features, that determined drug resistance, invasive and metastatic tumor activity, prognosis of disease.