

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОСАРКОМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Э.Р. Сенжапова

НИИ ДОиГ ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

*Ключевые слова:* остеосаркома, таргетная терапия, дети

Методы лечения остеосаркомы на протяжении последних двадцати лет практически не менялись. Существуют пять основных препаратов (цисплатин, адриамицин, метотрексат, ифосфамид, этопозид), которые применялись в различных комбинациях и дозах. Результаты выживаемости приблизительно одинаковые. У пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы 5-летняя общая выживаемость 75%, 5-летняя бессобытийная выживаемость – 62%. У пациентов с метастатической остеосаркомой результаты намного хуже: 5-летняя общая выживаемость – 35%, 5-летняя бессобытийная выживаемость – 20%.

Актуальность данной темы обусловлена тем, что результаты лечения остеосаркомы остаются неудовлетворительными, и оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна. В связи с чем разрабатываются новые программы, опираясь на опыт применения протоколов, существовавших ранее, с учетом молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток. Исследование различных клеточных сигнальных путей, опухолевого микроокружения открывает путь к применению совершенно новых классов лекарственных препаратов (мультикиназных ингибиторов и моноклональных антител), клеточной и цитокиновой терапии.

Методы лечения остеосаркомы на протяжении последних двадцати лет практически не менялись. Существуют пять основных препаратов (цисплатин, адриамицин, метотрексат, ифосфамид, этопозид), которые применялись в различных комбинациях и дозах. Результаты выживаемости приблизительно одинаковые. У пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы 5-летняя общая выживаемость – 75%, 5-летняя бессобытийная выживаемость 62% (табл. 1).

У пациентов с метастатической остеосаркомой результаты намного хуже, несмотря на попытки применения высоких доз препаратов, включая высокодозную полихимиотерапию с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток или костного мозга. При этом 5-летняя общая выживаемость – 35%, 5-летняя бессобытийная выживаемость – 20% (табл. 2).

Результаты лечения остеосаркомы остаются неудовлетворительными, и оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна. В связи с чем

разрабатываются новые программы с учетом молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток, опухолевого микроокружения.

Изучение инновационных терапевтических подходов проводится у пациентов с метастатическим вариантом остеосаркомы, рецидивом и рефрактерным течением заболевания. В настоящее время выделяют следующие ключевые направления: 1) применение химиотерапевтических препаратов, влияющих на различные клеточные сигнальные пути (мультикиназные ингибиторы, mTOR-ингибиторы); 2) применение препаратов моноклональных антител; 3) опухольмодифицирующая терапия с применением бисфосфонатов; 4) активация опухолеассоциированных макрофагов; 5) НК-клеточная цитотоксическая терапия.

**1) Применение химиотерапевтических препаратов, влияющих на различные клеточные сигнальные пути (мультикиназные ингибиторы, mTOR-ингибиторы)**

В настоящее время в терапии рефрактерных форм остеосаркомы применяются мультикиназный ингибитор – сорафениб (нексавар), mTOR-ингибитор – эверолимус (афинитор).

С 2008 по 2009 год Italian Sarcoma Group проведена вторая фаза клинических испытаний препарата

Адрес для корреспонденции

Сенжапова Э.Р.

E-mail: senzhapova@gmail.com

Таблица 1. Результаты лечения локализованной остеосаркомы

	5-летняя ОВ	5-летняя БСВ
IOR/OS2 (The Istituto Ortopedico Rizzoli) <sup>1</sup>	75	63
ISG/OS1 (Italian Sarcoma Group) <sup>2</sup>	74	64
ISG/SSG1 (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) <sup>3</sup>	77	64
COSS 88/96 (Cooperative Osteosarcoma Study Group) <sup>4</sup>	79	
SSG XIV (Scandinavian Sarcoma Group) <sup>5</sup>		65
NECO93J/95J (Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma) <sup>6</sup>	78	65
BOTG III/IV (Brazilian Osteosarcoma Treatment Group) <sup>7</sup>	61	45
POG8651 (Pediatric Oncology Group) <sup>8</sup>	78	65
SFOP94 (Société Française d'Oncologie Pédiatrique) <sup>9</sup>	76	62
St. Jude CRH OS91 (Children Research Hospital) <sup>10</sup>	74	65
St. Jude CRH OS99 (Children Research Hospital) <sup>11</sup>	79	67
INT0133-COG (+MTP/–MTP) Children's Oncology Group <sup>12</sup>	78/70	67/61
MSKC NY (+PAM) (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY) <sup>13</sup>	94	72
COG INT0133, CCG7943, AOST0121 (пациенты с поражением костей таза) <sup>14</sup>	47	22
ISG/SSG II (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) с поражением таза <sup>15</sup>	55	46

Таблица 2. Результаты лечения метастатической остеосаркомы

	5-летняя ОВ	5-летняя БСВ
St. Jude CRH OS86/91 (Children's Research Hospital) <sup>16</sup>	24	8
COSS 88/96 (Cooperative Osteosarcoma Study Group) <sup>4</sup>	17	
ISS/SSG II (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) <sup>15</sup>	34	16
BOTG III/IV (Brazilian Osteosarcoma Treatment Group) <sup>7</sup>	12	12
COG (MAPIE+TZ/-TZ) Children's Oncology Group <sup>17</sup>	59/50 (3-х)	32/32 (3-х)
COG (MAPIE+ZA) Children's Oncology Group <sup>18</sup>	60 (2-х)	32 (2-х)
MSKC NY (MAP+PAM) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY <sup>13</sup>	64	45
COG INT0133, CCG7943, AOST0121 (пациенты с поражением костей таза) <sup>14</sup>	22	20
ISG/SSG II (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) с поражением таза <sup>15</sup>	27	23

сорафениб у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы. Сорафениб представляет собой неселективный мультикиназный ингибитор, подавляющий активность различных клеточных сигнальных путей, в частности, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, ERK, RET. В исследование были включены 35 пациентов с остеосаркомой в различных возрастных группах. Частичный ответ был достигнут у 5 пациентов, стабилизация заболевания – у 12 пациентов. Общая частота ответа – 48%. При этом выживаемость без прогрессирования заболевания составила: 4 мес – 46%, 6 мес – 27%, 12 мес – меньше 15% [19, 20].

Возможность применения данного препарата у детей показана в ряде исследований при других нозологических формах.

С 2006 по 2010 год Children's Oncology Group (COG) проведена первая фаза клинических испытаний по применению сорафениба у детей с рефрактерным течением солидных опухолей и лейкозов.

В исследование были включены 65 детей. Установлена максимальная толерантная доза сорафениба 150 мг/м<sup>2</sup> для пациентов с лейкозом и 200 мг/м<sup>2</sup> для пациентов с солидными опухолями. Препарат принимается 2 раза в день [21].

St. Jude Children's Research Hospital подтвержден эффективный опыт применения сорафениба в комбинации с клофарабином, цитарабином у детей с рецидивом, рефрактерным течением FLT3-ITD позитивного острого миелоидного лейкоза в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> (первая фаза клинических испытаний). В исследование с 2010 по 2011 год были включены 11 детей [22].

В настоящее время COG проводится исследование AAML1031 и St. Jude Children's Research Hospital исследование AML08 с применением сорафениба для FLT3-ITD позитивного ОМЛ в первую линию терапии в комбинации с цитарабином, доксорубицином (адрибластином), этопозидом. Фаза 3 (AAML1031), фаза 2 (AML08). Рандомизированные исследования [23, 24].

Немецкой детской онкологической группой представлены результаты исследования по применению сорафениба в сочетании с цисплатином/адриамицином у детей с гепато-целлюлярным раком. С 2007 по 2010 год в исследование включены 12 детей. Проведена первая фаза клинических испытаний в комбинации с цисплатином, доксорубицином. Оптимальная доза сорафениба с данной комбинацией 150 мг/м<sup>2</sup> два раза в день [25].

Учитывая транзиторную эффективность сорафениба при лечении рефрактерных форм остеосаркомы, данные представленных выше исследований (американской и немецкой детских онкологических групп), можно говорить о том, что оправданно применение сорафениба у детей с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы, а также возможно использование данного препарата в сочетании со схемой MAP для пациентов с первично-метастатической остеосаркомой в режиме индукции.

Spanish Sarcoma Group проведена первая фаза клинических испытаний комбинации препаратов сорафениба и ифосфамида у пациентов с мягкоткаными и костными саркомами. С 2007 по 2009 год включены 12 пациентов в возрасте старше 18 лет. Установлена максимальная толерантная доза препаратов: сорафениб – 400 мг два раза в день и ифосфамид – 6 г/м<sup>2</sup>. У двоих пациентов отмечена выраженная нейротоксичность в виде энцефалопатии. Возможность сочетания данных препаратов требует дальнейшего изучения [26].

В 2013 году Italian Sarcoma Group опубликованы результаты преклинического исследования (*in vitro* и *in vivo*), в котором был отмечен взаимный потенцирующий эффект эверолимуса и сорафениба в отношении клеточных линий остеосаркомы (KHOS, MNNG-HOS, U2OS). Влияние эверолимуса и сорафениба на mTORC1/mTORC2 проявляется уменьшением экспрессии mTORC1 и увеличением экспрессии mTORC2, чем обеспечиваются проапоптотический и антипролиферативный эффекты. При совместном применении эверолимуса и сорафениба происходит уменьшение экспрессии как mTORC1, так и mTORC2 [27].

С 2011 по 2013 год Italian Sarcoma Group проведена вторая фаза клинических испытаний комбинации препаратов эверолимуса и сорафениба у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением метастатической остеосаркомы после проведения стандартной полихимиотерапии MAP (исследование NCT01804374). В исследование включены 38 пациентов в возрасте старше 17 лет. Эверолимус вводился в дозе 5 мг 1 раз в день, сорафениб – 400 мг 2 раза в день. Длительность курса химиотерапии – 28 дней. Частичный ответ был достигнут у 4 пациентов, стабилизация заболевания – у 20 пациентов. Общая частота ответа – 63%. Этот показатель на 15% больше, чем в исследовании, где сорафениб

применялся в монорежиме. Выживаемость без прогрессирования заболевания составила: 4 мес – 58%, 6 мес – 45%, 12 мес – меньше 15%. Таким образом, учитывая данные исследований 2008 (применение сорафениба в монорежиме) и 2011 годов (применение комбинации сорафениба с эверолимусом), можно говорить о том, что сочетание сорафениба с эверолимусом приводит к увеличению общей частоты ответов, увеличению показателя выживаемости без прогрессирования заболевания в течение 6 мес. Однако к году эта разница исчезает [28].

Возможность применения эверолимуса у детей также показана в ряде исследований при других нозологических формах.

В 2007 году Children's Oncology Group проведена первая фаза клинических испытаний препарата эверолимус у детей с рефрактерным течением солидных опухолей. В исследование включены 26 детей. Установлена максимальная толерантная доза эверолимуса 5 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в день [29].

FDA (Food and Drug Administration) в 2013 году подтвердила возможность применения эверолимуса для лечения субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы у детей. Доза препарата 4,5 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в день [30].

В настоящее время BOTG (Brazilian Osteosarcoma Treatment Group) проводит вторую фазу клинических испытаний препарата эверолимус у детей с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы. Курс – 28 дней. Доза препарата – 5 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в сут [31].

Учитывая взаимный потенцирующий эффект эверолимуса и сорафениба, опыт их применения у детей, оправданно их совместное применение у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы в различных возрастных группах.

## **2) Применение препаратов моноклональных антител при лечении остеосаркомы**

Еще в 1999 году Memorial Sloan-Kettering Cancer Center представил результаты исследования по оценке влияния экспрессии ErbB2 на гистологический ответ после неoadьювантной полихимиотерапии и на общую и бессобытийную выживаемость. В исследование были включены 53 пациента. Получены следующие результаты. Гиперэкспрессия ErbB2 была обнаружена у 42% пациентов во всей исследуемой группе, у 50% – с метастатическим вариантом и у 76% – в момент выявления рецидива или рефрактерного течения, а также статистически достоверно коррелировала с плохим гистологическим ответом ( $p=0,02$ ) и бессобытийной выживаемостью ( $p=0,05$ ). Пятилетняя бессобытийная выживаемость у пациентов с локализованной остеосаркомой и ErbB2-положительным статусом составила 47%, с ErbB2-негативным статусом – 79% [32].

Получены противоречивые данные о прогностической значимости ErbB2-положительного статуса

у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы.

В 2002 году Japanese Osteosarcoma Group опубликовали результаты исследования, в которое с 1984 по 1995 год включены 155 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы. При этом 5-летняя бессобытийная выживаемость у пациентов с ErbB2-положительным статусом составила 45%, с ErbB2-негативным статусом – 72% [33].

В 2014 году Children's Oncology Group представлены совершенно иные результаты исследования, в которое с 1999 по 2002 год включены 135 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы. Только у 13% пациентов отмечен ErbB2-положительный статус. Пятилетняя общая выживаемость у пациентов с ErbB2-положительным статусом составила 73%, с ErbB2-негативным статусом – 72%, 5-летняя бессобытийная выживаемость – 59 и 69% соответственно. Статистически достоверной разницы в выживаемости отмечено не было [34].

Таким образом, было подтверждено, что ErbB2 является фактором неблагоприятного прогноза заболевания у пациентов с метастатическим вариантом остеосаркомы и потенциальной мишенью для таргетной терапии при метастатическом варианте, рецидиве и рефрактерном течении заболевания.

С 2001 по 2005 год Children's Oncology Group проведено исследование – вторая фаза клинических испытаний комбинации препарата трастузумаб (герцептин) и схемы полихимиотерапии MAPIE (метотрексат, адриамицин, цисплатин, ифосфамид, эпозид) для пациентов с впервые диагностированным метастатическим вариантом остеосаркомы.

Трастузумаб представляет собой частично гуманизованное IgG1к моноклональное антитело к ErbB2, которое реализует свою активность через второй тип иммунопатологических реакций (антитело-опосредованную комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-опосредованную клеточно-зависимую цитотоксичность).

Исследование нерандомизированное. Включены 96 пациентов с метастатической остеосаркомой. При этом ErbB2-положительный вариант у 41 пациента, ErbB2-негативный вариант – у 55. В группе с трастузумабом хороший ответ в 56%, без трастузумаба – 40%. Трехлетняя общая выживаемость в группе с трастузумабом – 59%, без трастузумаба – 50%. Трехлетняя бессобытийная выживаемость в группе с трастузумабом – 32%, без трастузумаба – 32%.

Полученные результаты говорят о том, что добавление трастузумаба к стандартной полихимиотерапии привело к увеличению частоты достижения хорошего гистологического ответа, но не выживаемости [17].

Children's Oncology Group в 2012 году представлены результаты первой фазы клинических испытаний препарата лексатумумаб у детей с солидными опухолями.

Лексатумумаб представляет собой полностью гуманизованное IgG1λ моноклональное антитело к TRAIL-DR5 (TRAIL-R2 – tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor type 2), которое также реализует свою активность через второй тип иммунопатологических реакций.

Определена максимальная толерантная доза препарата – 10 мг/кг. В исследование включены 5 детей с остеосаркомой. У двух пациентов выявлена гиперэкспрессия TRAIL-R2. У одного пациента, получившего максимальную терапевтическую дозу, отмечен выраженный частичный ответ с периодом наблюдения 24 мес [35].

Children's Oncology Group в 2014 году опубликованы результаты исследования, в котором оценивался уровень экспрессии GD2 у пациентов с остеосаркомой. Сорок четыре пациента включены в исследование. Экспрессия GD2 выявлена во всех образцах. Наиболее интенсивная экспрессия GD2 отмечена у пациентов с рецидивом заболевания ( $p=0,016$ ). Таким образом, GD2 является потенциальной мишенью для таргетной терапии [36].

В настоящее время St. Jude Children's Research Hospital проводит исследование SJGD2 – первая фаза применения препарата hu14.18K322A у детей и подростков с остеосаркомой, нейробластомой, меланомой.

Hu14.18K322A представляет собой полностью гуманизованное IgG1к моноклональное антитело к GD2. Точечная мутация K322A внесена в структуру моноклонального антитела с целью предотвращения комплемент-зависимой цитотоксичности, проявляющейся в виде синдрома капиллярной утечки [37].

Накоплен большой опыт применения препаратов Ch14.18 и IL2, Hu14.18-IL2 при лечении высокой группы риска, рецидивов и рефрактерных форм у пациентов с нейробластомой. Наиболее тяжелым осложнением при проведении данной терапии является синдром капиллярной утечки (у 30% пациентов) [38, 39].

Проведено европейско-американское исследование – первая фаза применения hu14.18K322A у детей с рецидивом и рефрактерным течением нейробластомы с целью снижения токсичности. Включены 38 пациентов. Определена максимальная толерантная доза препарата – 60 мг/м<sup>2</sup> один раз в сутки в течение 4 последовательных дней. Синдром капиллярной утечки отмечен в единичных случаях [40].

Учитывая вышеизложенные данные, можно сделать вывод, что возможно применение Hu14.18K322A у детей и подростков с остеосаркомой.

### **3) Опухольмодифицирующая терапия с применением азотсодержащих бисфосфонатов**

Выявлены следующие механизмы действия азотсодержащих бисфосфонатов: активация апоптоза опухолевой клетки по каспазному механизму (опос-

редованно через протеин Rb и P53) и без участия каспазного механизма (увеличение AIF – апоптоз индуцирующего фактора); увеличение TRAIL-DR5 (TRAIL-индуцированный апоптоз); уменьшение RANKL (лиганда рецептора активации ядерного фактора  $\kappa$ B) в клетках остеосаркомы, чем подавляется пролиферация опухолевых клеток; подавляется активность остеокластов за счет снижения RANKL, меняется микроокружение опухоли, уменьшается резорбция костной ткани, уменьшается риск метастазирования; активация  $\gamma$  $\delta$ T-клеточной цитотоксичности; активация опухоль-ассоциированных макрофагов [41–44].

Также важно отметить, что азотсодержащие бисфосфонаты сохраняют свою активность при гиперэкспрессии Р-гликопротеина, частично преодолеваемая лекарственную резистентность. Подтвержден потенцирующий эффект азотсодержащих бисфосфонатов в отношении цисплатина, адриамицина, эверолимуса [45].

К 2010 году Memorial Sloan-Kettering Cancer Center проведено пилотное исследование, в котором к стандартной схеме терапии MAP (метотрексат, адриамицин, цисплатин) был добавлен памидронат. Препарат вводился 1 раз в месяц, через 72 ч после адриамицина или метотрексата, суммарно 12 введений. Сорок пациентов включены в исследование (29 – с локализованной остеосаркомой, 11 – с метастатической остеосаркомой); из них 32 – в возрасте до 18 лет. Получены следующие результаты: 5-летняя ОВ – 93%, 5-летняя БСВ – 72% у пациентов с локализованной остеосаркомой; пятилетняя ОВ – 64%, 5-летняя БСВ – 45% у пациентов с метастатической остеосаркомой. При этом нефротоксичность отмечена в 2,5% случаев, а также транзиторная гипокальциемия у большинства больных.

В данной работе продемонстрирован потенцирующий эффект памидроната в отношении схемы MAP [46].

Children's Oncology Group проведена первая фаза клинических испытаний при лечении метастатической формы остеосаркомы – программа AOST06P1, где в каждом курсе адриамицин/цисплатин (А/Р) и ифосфамид/этопозид (IE) была добавлена золедроновая кислота (ZA). В исследование с 2008 по 2010 год были включены 24 пациента. Установлена максимальная токсическая доза 2,3 мг/м<sup>2</sup>. При этом 2-летняя ОВ составила 60%, БСВ – 32%. Токсичность представлена транзиторной гипокальциемией и гипофосфатемией, гипокалиемией после курсов IE+ZA у 20% пациентов, вследствие синергичного эффекта обратимой Фанкони-подобной нефропатии и электролитных изменений на фоне ZA [47].

В 2010 году интересные данные представлены в преклиническом европейско-американском исследовании, в результате которого выявлен взаимный потенцирующий эффект золедроновой кислоты и

эверолимуса при совместном применении в отношении клеточной линии остеосаркомы MOS-J, резистентной к обоим препаратам в монорежиме [48].

Таким образом, с целью потенцирования эффекта возможно применение азотсодержащих бисфосфонатов (памидроната и золедроновой кислоты) в комбинации со схемой химиотерапии MAP у первичных пациентов с локализованной и метастатической остеосаркомой, в сочетании с эверолимусом – у пациентов с рефрактерным течением заболевания.

#### 4) **Терапия, направленная на активацию опухоль-ассоциированных макрофагов**

Emilie P. Buddingh с соавторами в 2011 году представили интересные данные о влиянии опухоль-ассоциированных макрофагов на метастатическое поражение у пациентов с остеосаркомой. Оценивалась прогностическая значимость опухоль-инфильтрирующих макрофагов M1-типа (CD14/HLA-DR $\alpha$ ) и M2-типа (CD14/CD163) у 53 пациентов, получивших лечение по схемам MAP, MAPI, PIA. Определялся уровень экспрессии CD14 (поверхностного мембранного протеина, преимущественно экспрессируемого на моноцитах/макрофагах и ассоциированного с TLR4 – toll-like receptor 4 type при связывании с липополисахаридом), CD163 (мембранного гликопротеинового рецептора из семейства SRCR, scavenger receptor cystein rich, класса B), HLA-DRA (human leukocyte antigen class II – человеческий лейкоцитарный антиген второго класса), CLEC5A (C-type lectin – C-тип лектина) и FCGR2A (Fc IgG receptor 2A – 2A субтип рецептора Fc фрагмента IgG). Получены следующие данные. У 27 пациентов отмечен высокий уровень экспрессии макрофагальных маркеров CD14, HLA-DRA, CLEC5A, FCGR2A, который статистически достоверно коррелировал с 5-летней выживаемостью, свободной от метастатического поражения (CD14 позитивный вариант – 59% с высоким уровнем экспрессии и 17% – с низким,  $p=0,0006$ ; HLA-DRA-позитивный вариант – 60% с высоким уровнем экспрессии и 10% – с низким,  $p=0,0001$ ; CLEC5A-позитивный вариант – 63% с высоким уровнем экспрессии и 8% – с низким,  $p<0,0001$ ; FCGR2A-позитивный вариант – 58% с высоким уровнем экспрессии и 16% – с низким,  $p=0,0017$ ). Однако влияние фенотипа макрофагов, M1-тип (CD14/HLA-DR $\alpha$ ) или M2-тип (CD14/CD163), на 5-летнюю выживаемость, свободную от метастатического поражения, не выявлено. Кроме того, частота достижения хорошего гистологического ответа после неoadъювантной полихимиотерапии была выше у пациентов с гиперэкспрессией CD14, HLA-DRA, CLEC5A, FCGR2A (46 и 18% соответственно) [49].

Таким образом, было выявлено, что опухоль-ассоциированные макрофаги могут являться по-

тенциальной мишенью для таргетной терапии у пациентов с остеосаркомой.

Рассматриваются четыре ведущих механизма активации опухоль-ассоциированных макрофагов: применение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), препаратов интерферонов (интерферона альфа-2А), липосомальных трипептидов (мифамуртид), а также сочетания липосомальных трипептидов и интерферона-гамма.

В 2010 году Children's Oncology Group представлены результаты исследования AOST0221 по применению ингаляционного ГМ-КСФ у пациентов с первым рецидивом остеосаркомы с локализацией в легких. Пилотное исследование проведено с 2004 по 2008 год. Включены 43 пациента, с билатеральным метастатическим поражением – 16. Оценивались влияние ГМ-КСФ на 3-летнюю общую и бессобытийную выживаемость и иммуномодулирующий эффект. Программа терапии предусматривала проведение 2 курсов неoadьювантной терапии ингаляционным ГМ-КСФ с последующим удалением метастатических очагов и проведением 12 курсов адьювантной терапии. Пациентам с билатеральным поражением проводилась унилатеральная торакотомия на первом этапе лечения. В этой группе определялись уровень экспрессии Fas/FasL и наличие дендритных клеток с помощью CD1a, clusterin и S100 в опухолевых узлах до и после неoadьювантной терапии. Получены следующие результаты. Не было выявлено существенной разницы в уровне экспрессии Fas/FasL до и после неoadьювантной терапии. Только 11 из 30 удаленных узлов CD1a позитивны, 4 из 30 clusterin позитивны и 6 из 30 S100 позитивны. Трехлетняя общая и бессобытийная выживаемость во всей группе составили 35 и 7%. Таким образом, не было выявлено иммуномодулирующего эффекта в отношении легочных метастатических очагов, а также увеличения общей и бессобытийной выживаемости [50].

В 2011 году Yu Tadahiko Kubo с соавторами опубликовали результаты пилотного исследования, в котором определялась прогностическая значимость уровня экспрессии рецепторов интерферона  $\alpha/\beta$  у 40 пациентов с локализованной остеосаркомой, получивших лечение по программе NECO95J. У 45% пациентов была выявлена экспрессия рецепторов интерферона  $\alpha/\beta$ . При проведении мультивариантного статистического анализа была отмечена достоверная связь между экспрессией рецепторов интерферона  $\alpha/\beta$  и 5-летней общей выживаемостью и выживаемостью свободной от метастатического поражения. Пятилетняя общая выживаемость при наличии рецепторов интерферон  $\alpha/\beta$  позитивном статусе составила 81%, при негативном – 47% ( $p=0,043$ ), 5-летняя выживаемость, свободная от метастатического поражения, при позитивном статусе

составила 75%, при негативном – 41% ( $p=0,023$ ). Данное исследование подтверждает возможность применения препаратов интерферона при лечении остеосаркомы у пациентов с гиперэкспрессией рецепторов интерферона  $\alpha/\beta$  [51].

Опыт применения ПЭГ-интерферона альфа 2b представлен в исследовании EURAMOS1 (European and American Osteosarcoma Study Group), в котором объединились четыре крупнейшие онкологические группы: COG AOST0331 – Children's Oncology Group, EOI European Osteosarcoma Intergroup, SSG – Scandinavian Sarcoma Group, COSS – Cooperative Osteosarcoma Study. Семнадцать стран, 320 клинических центров принимали участие в данном исследовании. С 2005 по 2011 год зарегистрированы 2260 пациентов, рандомизированы 1332 пациента. Все пациенты распределены в четыре группы: 2 группы для пациентов с хорошим ответом MAP и MAPInf, 2 группы для пациентов с плохим гистологическим ответом MAP и MAPIE. ПЭГ-интерферон альфа 2b вводился в рамках поддерживающей терапии после завершения лечения по схеме MAP.

Stefan S. Bielack показал предварительные результаты исследования EURAMOS1 во время проведения съезда ASCO (American Society of Clinical Oncology). При этом хороший ответ достигнут у 1034 пациентов (46%). Рандомизированы 715 (по схеме MAP – 358 пациентов, MAPInf – 357 пациентов). У пациентов с хорошим гистологическим ответом 3-летняя БСВ 74% в группе MAP и 77% в группе MAPInf. Однако терапия в группе MAPInf проводилась без определения уровня экспрессии рецепторов интерферона  $\alpha$ , что могло оказать влияние на БСВ [52].

Следующим направлением в терапии остеосаркомы, направленной на активацию опухоль-ассоциированных макрофагов, является применение мурамил трипептида фосфатидилэтаноламина МТР-РЕ (мифамуртид, мепакт).

Мурамил трипептид фосфатидилэтаноламин МТР-РЕ и L-МТР-РЕ преимущественно активируют моноциты/макрофаги, обладающие противоопухолевой активностью. Механизм действия реализуется в результате связывания со специфическими рецепторами TLR4 (toll-like receptor 4) и NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2 receptor) с последующей активацией различных клеточных сигнальных путей (ERK1/2 – extracellular-signal regulated kinase 1/2), NF- $\kappa$ B – nuclear factor kappa-B, AP1 – adapter protein 1). В результате активированные макрофаги выделяют провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, PgE2, PgD2, TNF $\alpha$ , молекулы адгезии (ICAM1 – intracellular adhesion molecule, LFA1 – lymphocyte function-associated antigen), что способствует гибели опухолевой клетки [53].

В 2008 году Paul A. Meyers с соавторами опубликовали результаты рандомизированного исследо-

вания Children's Oncology Group по применению мурамил трипептида в комбинации с курсами полихимиотерапии MAP (метотрексат, адриамицин, цисплатин) и MAPI (метотрексат, адриамицин, цисплатин, ифосфамид). С 1993 по 1997 год в исследование были включены 662 пациента с локализованным вариантом остеосаркомы. Программа терапии предусматривала распределение пациентов в две группы: режим А (рукав 1 – MAP без МТР-РЕ и рукав 2 – MAP с МТР-РЕ), режим Б (рукав 1 – MAPI без МТР-РЕ и рукав 2 – MAP с МТР-РЕ). Неoadъювантная химиотерапия в режиме MAP включала: метотрексат, адриамицин, цисплатин; в режиме MAPI: метотрексат, ифосфамид, адриамицин, цисплатин. Суммарные дозы метотрексата, цисплатина, адриамицина идентичны в обоих режимах. МТР-РЕ вводился во время адъювантной полихимиотерапии, 2 раза в нед 12 недель, далее 1 раз в нед 24 нед. Получены следующие результаты. Хороший гистологический ответ достигнут у 42% в режиме А и 48% – в режиме Б. Плохой гистологический ответ составил 58% в режиме А, 52% – в режиме Б. Для всех пациентов 5-летняя общая выживаемость (ОВ) – 74%, бессобытийная выживаемость (БСВ) – 64%. Режим А: ОВ без МТР-РЕ – 71%, с МТР-РЕ – 75%; БСВ без МТР-РЕ – 64%, с МТР-РЕ – 63%. Режим Б: ОВ без МТР-РЕ – 70%, с МТР-РЕ – 81%; БСВ без МТР-РЕ – 58%, с МТР-РЕ – 71%. Режимы А и Б: ОВ без МТР-РЕ – 70%, с МТР-РЕ – 78%; БСВ без МТР-РЕ – 61%, с МТР-РЕ – 67%. Таким образом, замена цисплатина на ифосфамид в неoadъювантной терапии и применение ифосфамида в адъювантной терапии не привело к увеличению выживаемости. В группе с ифосфамидом и МТР-РЕ отмечалось увеличение 5-летней ОВ до 81%, БСВ – до 71%, что может говорить о потенцирующем эффекте. Однако это требует дополнительного изучения [54, 55].

P.M. Anderson с соавторами в 2014 году представили результаты нерандомизированного пилотного исследования МТР-OS-403 по применению мифамуртида (L-МТР-РЕ) у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы. Целью исследования являлась оценка фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности применения мифамуртида. С 2008 по 2012 год в исследование были включены 205 пациентов. Средний возраст – 16 лет. У 71% пациентов отмечены активные проявления заболевания после оперативного вмешательства на момент включения в исследование (локальный рецидив – 4%, метастатическое поражение – у 66%). Мифамуртид вводился 2 раза в нед 12 нед, далее 1 раз в нед 24 нед. Одно- и 2-летняя общая выживаемость для всей группы пациентов составила 71,7 и 45,9% соответственно. Не было выявлено существенной разницы в 3-летней общей выживаемости у пациентов, которые включены в исследование до 9 мес (40) или после 9 мес (165) от момента выявления

рецидива или рефрактерного течения заболевания (40%). Однако отмечено увеличение 3-летней общей выживаемости у пациентов, которые включены в исследование после 9 мес и получили полную программу терапии. Трехлетняя общая выживаемость у 77 пациентов, закончивших программное лечение, составила 48%, у 88, не закончивших программное лечение, – 15%. Таким образом, показана эффективность терапии мифамуртидом при рецидиве и рефрактерном течении остеосаркомы [56].

Jens H.W. Pahl в 2014 году опубликовал данные преclinical исследования о влиянии совместного применения мифамуртида (L-МТР-РЕ) и интерферона- $\gamma$ , IL-10 и цетуксимаба на опухоль-ассоциированные макрофаги. Исследование проведено на 6 клеточных линиях (HOS-143b, OHS, OSA, HOS, U2OS, SAOS2). Отмечено существенное потенцирующее влияние комбинации препаратов мифамуртида и интерферона- $\gamma$  на туморолитическую активность M1-типа макрофагов, а комбинации IL-10 и цетуксимаба, химерного IgG1k моноклонального антитела к EGFR, на туморолитическую активность M2-типа макрофагов. Учитывая полученные данные, можно говорить о возможном совместном использовании комбинации препаратов мифамуртида и интерферона- $\gamma$  при лечении остеосаркомы [57].

#### 5) НК-клеточная цитотоксическая терапия

В настоящее время выделяют три основных направления в НК-клеточной цитотоксической терапии: цитокин-индуцированная НК-клеточная противоопухолевая цитотоксичность, антитело-индуцированная НК-клеточная противоопухолевая цитотоксичность и KIR частично совместимая НК-клеточная цитотоксичность.

Первое направление – цитокин-индуцированная НК-клеточная противоопухолевая цитотоксичность.

Sergei R. Guma с соавторами из Texas Anderson Cancer Center в 2014 году представили результаты исследования по применению ингаляционного IL-2 и внутривенной трансфузии НК-клеток при лечении остеосаркомы с метастатическим поражением легких. В исследование были включены 5 клеточных линий остеосаркомы и гистологический материал 103 пациентов, из которых у 47 с первичного очага и у 56 – с метастатического. Оценивались уровень экспрессии NKG2DL (Natural Killer Group II member D ligand), а также терапевтическая эффективность комбинации ингаляционного IL-2 с трансфузией НК-клеток в сравнении с ингаляционным IL-2 или трансфузией НК-клеток (модель *in vivo*). В экспериментальной модели использовались донорские гуманизированные НК-клетки с фенотипом CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>NKG2D<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>. Получены следующие данные. Экспрессия NKG2DL выявлена в 57% из 47 первичных опухолевых образцов (слабый уровень экспрессии в 38%, средний – в 12,8%, высокий –

6,2%), в 77% из 56 образцов метастатических очагов (слабый уровень экспрессии в 39%, средний – в 32%, высокий – 6%). В экспериментальной модели *in vivo* было показано, что ингаляционный IL-2 повышает уровень донорских НК-клеток в легких ( $p=0,02$ ), но не в печени, селезенке, сердце, почках ( $p<0,05$ ). Получены статистически достоверные результаты ( $p<0,05$ ), подтверждающие уменьшение размеров и количества метастатических очагов, усиление апоптотических процессов в метастатических очагах при совместном применении IL-2 и донорских НК-клеток по сравнению с IL-2 и НК-клетками в монотерапии [58].

Таким образом, сочетание ингаляционного IL-2 с трансфузией донорских НК-клеток представляет новый подход в лечении остеосаркомы с метастатическим поражением легких.

В 2011 году Emilie P. Beddingh с соавторами представили результаты исследования по преодолению лекарственной резистентности клеточных линий с помощью IL-15-активированных аллогенных и аутологичных НК-клеток. НК-клетки периферической крови были собраны у 22 пациентов с впервые диагностированной остеосаркомой и у 23 здоровых доноров. Количество и фенотип НК-клеток были сопоставимы между пациентами и группой контроля. После трехдневной инкубации клеточной культуры в IL-15 отмечено существенное увеличение NKG2D и granzyme B в CD56dim и bright НК-клетках пациентов в сравнении с группой контроля ( $p<0,0001$ ). IL-15-активированные НК-клетки вызвали более выраженный лизис клеточных линий остеосаркомы по сравнению с группой контроля ( $p<0,0001$ ). IL-15 статистически достоверно усиливал цитолитическую активность НК-клеток в отношении MAP-резистентных клеточных линий (SAOS2 и U2OS) [59].

Таким образом, IL-15 может рассматриваться в качестве препарата, потенцирующего активность аллогенных и аутологичных НК-клеток.

В настоящее время накоплен небольшой опыт применения IL-15 в клинической практике, преимущественно у взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом.

С 2010 года в University of Minnesota проводится клиническое исследование: гаплоидентичная НК-клеточная терапия с внутривенным введением рекомбинантного человеческого IL-15 (rhIL-15) у взрослых пациентов с рецидивом и рефрактерным течением острого миелоидного лейкоза [60].

Второе направление – антитело-индуцированная НК-клеточная противоопухолевая цитотоксичность.

В 2011 году Jens H.W. Pahl опубликовал результаты исследования о потенцирующем влиянии цетуксимаба (эрбитукс) на цитолитическую активность НК-клеток при лечении остеосаркомы. Экспрессия EGFR выявлена на всех 12 клеточных линиях осте-

осаркомы и биопсийном материале 4 пациентов с остеосаркомой. Цетуксимаб статистически достоверно усиливал цитолитическую активность НК-клеток в отношении MAP-резистентных клеточных линий (SAOS2 и U2OS). Цетуксимаб также может рассматриваться в качестве препарата, потенцирующего активность аллогенных и аутологичных НК-клеток [61].

Третье направление – KIR (killer immunoglobulin receptor) частично совместимая НК-клеточная цитотоксичность.

David Delgado с соавторами в 2010 году показали статистически значимую активность KIR частично совместимой НК-клеточной цитотоксичности в отношении клеточных линий остеосаркомы [62].

В настоящее время у детей проводится большое количество исследований с применением цитокиновой и НК-клеточной терапии, особенно у пациентов с острым миелоидным лейкозом и нейробластомой.

В 2010 году Jeffrey E. Rubnitz с соавторами опубликовали результаты пилотного исследования NKAML, целью которого было определение возможности проведения гаплоидентичной НК-клеточной трансплантации у детей с острым миелоидным лейкозом. Десять детей были включены в исследование. Режим кондиционирования включал циклофосфан, флударабин, IL-2. Реакции трансплантат против хозяина отмечено не было. Двухлетняя бессобытийная выживаемость составила 100%, все пациенты находились в МРБ-негативном статусе [63].

С 2008 года St. Jude Children's Research Hospital проводит рандомизированное исследование AML08, в котором предусмотрена KIR частично совместимая трансплантация НК-клеток для детей в промежуточной и высокой группах риска. Режим кондиционирования циклофосфан, флударабин, IL-2 [24].

Накоплен большой опыт применения IL-2 у пациентов с нейробластомой, как в комбинации Ch14.18 с IL-2, так и применение иммуноцитокинного препарата Hu14.18-IL-2 [38, 39].

С 2012 года St. Jude Children's Research Hospital проводит исследование GD2NK у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением нейробластомы. Программа предусматривает проведение полихимиотерапии, терапию с применением hu14.18K322A и KIR частично совместимой трансплантации НК-клеток [64].

Учитывая вышеизложенные данные, можно говорить о том, что возможно проведение терапии комбинацией IL-2 с аутологичными НК-клетками или гаплоидентичными НК-клетками и у детей с остеосаркомой.

Таким образом, в настоящее время существуют пять ключевых направлений в применении таргетной терапии у пациентов с остеосаркомой, которые

позволят улучшить результаты лечения. Однако все они требуют дальнейшего детального изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. By Gaetano Bacci 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, p. 4016-4027.
2. Stefano Ferrari 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, No. 17, p. 2112-2118.
3. Stefano Ferrari 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, No. 34, p. 8845-8852.
4. Marta Hegyi 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.
5. Sigbjørn Smeland et al. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma. *Acta Orthopaedica*. 2011, v. 82 (2), p. 211-216.
6. Yukihide Iwamoto 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.
7. A. Sérgio Petrilli 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, No. 7, p. 1161-1168.
8. By Allen M. Goorin et al. Presurgical 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.
9. Marie-Cécile Le Deley et al. SFOP OS94: A randomized 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.
10. Pamela S. Hinds 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.
11. Najat C. Daw et al. Frontline Treatment of Localized Osteosarcoma Without Methotrexate. *Cancer*. 2011, v. 117, p. 2770-2778.
12. Paul A. Meyers 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, No. 9, p. 633-638.
13. 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.
14. Michael S. Isakoff et al. Poor Survival for Osteosarcoma of the Pelvis: A Report from the Children’s Oncology Group. *Clinical Orthopedics Related Research*. 2012, v. 470, p. 2007-2013.
15. Kjetil Boye 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.
16. Najat C. Daw et al. Metastatic Osteosarcoma. Results of Two Consecutive Therapeutic Trials at St. Jude Children’s Research Hospital. *Cancer*. 2006, v. 106, p. 403-412.
17. Ebb David, Holcombe Grier, Karen Marcus et al. Phase II Trial of Trastuzumab in Combination With Cytotoxic Chemotherapy for Treatment of Metastatic Osteosarcoma With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression: A Report From the Children’s Oncology Group. *Journal of clinical oncology*. 2012, v. 30, No. 20, p. 2245-2551.
18. Goldsby Robert E., Timothy M. Fan, Doojduen Villaluna 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.
19. Grignani G. et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Annals of Oncology*. 2012, v. 23 (2), p. 508-516.
20. Jiong Mei et al. VEGFR, RET, and RAF/MEK/ERK Pathway Take Part in the Inhibition of Osteosarcoma MG63 Cells with Sorafenib Treatment. *Cell Biochem Biophys*. 2014, v. 69 (1), p. 151-156.
21. Grignani G., Palmerini E., Dileo P. et al. A Phase I Trial and Pharmacokinetic Study of Sorafenib in Children with Refractory Solid Tumors or Leukemias: A Children’s Oncology Group Phase I Consortium Report. *Clinical Cancer Research*. 2012, v. 18 (21), p. 6011-6022.
22. Inaba Hiroto, Jeffrey E. Rubnitz et al. Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of the Multikinase Inhibitor Sorafenib in Combination With Clofarabine and Cytarabine in Pediatric Relapsed/Refractory Leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2011, v. 29, No. 24, p. 3293-3300.
23. COG AAML1031: Phase III randomized trial for patients with de novo AML using bortezomib and sorafenib for high allelic ratio FLT3/ITD. Protocol Children’s Oncology Group.
24. AML08: A phase III randomized trial of clofarabine plus cytarabine versus conventional induction therapy and a phase II study of natural killer cell transplantation in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Protocol St. Jude Children’s Research Hospital.
25. Schmid Irene, MD, Beate Haberle, MD, Michael H. Albert et al. Sorafenib and Cisplatin/Doxorubicin (PLADO) in Pediatric Hepatocellular Carcinoma. *Pediatric Blood Cancer*. 2012, v. 58, p. 539-544.
26. Martín-Liberal J. et al. Phase I trial of sorafenib in combination with ifosfamide in patients with advanced sarcoma: a Spanish group for research on sarcomas (GEIS) study. *Invest New Drugs*. 2014, v. 32, p. 287-294.
27. Pignochino Ymera, Carmine Dell’Aglia, Marco Basiricò et al. The Combination of Sorafenib and Everolimus Abrogates mTORC1 and mTORC2 Upregulation in Osteosarcoma Pre-clinical Models. *Clinical Cancer Research*. 2013, v. 19 (8), p. 2117-2131.
28. Palmerini E., Lewis Jones R., Paioli A. et al. Phase II Open Label, Non-randomized study of sorafenib and everolimus in unresectable metastatic osteosarcoma (OST) patients relapsed after standard chemotherapy. NCT01804374. <http://meetinglibrary.asco.org/content/133681-144>.
29. Fouladi Maryam, Fred Laningham, Jianrong Wu et al. Phase I Study of Everolimus in Pediatric Patients With Refractory

- Solid Tumors. *Journal of clinical oncology*. 2007, v. 25, No. 30, p. 4806-4812.
30. Franz D.N., Sparagana S., Frost M. et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013, v. 381 (9861), p. 125-132.
  31. Phase II Study of Everolimus in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Osteosarcoma. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01216826>.
  32. By Richard Gorlick et al. Expression of HER2/erbB-2 Correlates With Survival in Osteosarcoma. *Journal of clinical oncology*. 1999, v. 17, p. 2781-2788.
  33. Tomohiro Akatsuka et al. ErbB2 Expression Is Correlated with Increased Survival of Patients with Osteosarcoma. *Cancer*. 2002, v. 94, p. 1397-1404.
  34. Sarah Gorlick et al. HER-2 Expression is Not Prognostic in Osteosarcoma; A Children's Oncology Group Prospective Biology Study. *Pediatric blood cancer*. 2014, v. 69.
  35. Melinda S. Merchant et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of Lexatumumab in pediatric patients with solid tumor. *Journal of clinical oncology*. 2012, v. 30, No. 33, p. 4141-4147.
  36. Michal Roth et al. Ganglioside GD2 as a therapeutic target for antibody-mediated therapy in patients with osteosarcoma. *Cancer*. 2014, v. 120, p. 548-554.
  37. A Phase I trial of humanized Anti-GD2 Monoclonal Antibody (Hu14.18K322A) in children and adolescents with neuroblastoma, osteosarcoma and melanoma. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00743496>.
  38. Alice L.Yu, MD, Andrew L. Gilman et al. Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma. *New English Journal of Medicine*. 2010, v. 363 (14), p. 1324-1334.
  39. Suzanne S. Shusterman, Wendy B. London, Stephen D. Gillies et al. Antitumor Activity of Hu14.18-IL2 in Patients With Relapsed/Refractory Neuroblastoma: A Children's Oncology Group (COG) Phase II Study. *Journal of clinical oncology*. 2010, v. 28 (33), p. 4969-4975.
  40. Fariba Navid, Barry L. Shulkin, Robert A. Kaufman et al. Phase I Trial of a Novel Anti-GD2 Monoclonal Antibody, Hu14.18K322A, Designed to Decrease Toxicity in Children With Refractory or Recurrent Neuroblastoma. *Journal of clinical oncology*. 2014, v. 10, No. 11.
  41. Philippe Clézardin et al. Bisphosphonates in preclinical bone oncology. *Bone*. 2011, v. 49, p. 66-70.
  42. Jun Ah Lee, Jun Soo Jung, Dong Ho Kim. RANKL Expression Is Related to Treatment Outcome of Patients With Localized, High-Grade Osteosarcoma. *Pediatric Blood Cancer*. 2010, v. 56, p. 738-743.
  43. Toru Akiyama, Crispin R. Dass et al. Novel therapeutic strategy for osteosarcoma targeting osteoclast differentiation, bone-resorbing activity, and apoptosis pathway. *Molecular Cancer Therapy*. 2008, v. 7, p. 11.
  44. Zhaoxu Li et al. Potential of human  $\gamma\delta$  T-cells for immunotherapy of osteosarcoma. *Molecular Biology Reports*. 2013, v. 40, p. 427-437.
  45. Maria Serena Benassi, Francesca Ponticelli et al. Growth inhibition and sensitization to cisplatin by zoledronic acid in osteosarcoma cells. *Cancer Letters*. 2007, v. 250, p. 194-205.
  46. 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.
  47. Goldsby Robert E., Timothy M. Fan, Doojduen Villaluna 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.
  48. Gatién Moriceau et al. Zoledronic acid potentiates mTOR inhibition and abolishes the resistance of osteosarcoma cells to RAD001 (Everolimus): pivotal role of the prenylation process. *Cancer Reserch*. 2010, v. 70 (24), p. 10329-10339.
  49. Emilie P. Buddingh et al. Tumor-infiltrating macrophages are associated with metastasis suppression in high-grade osteosarcoma: a rationale for treatment with macrophage activating agents. *Clinical cancer research*. 2011, v. 17, 8, p. 2110-2019.
  50. Carola A.S. Arndt et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for first pulmonary recurrence of osteosarcoma: effects on disease-free survival and immunomodulation. A report from the Children's Oncology Group. *Clinical cancer research*. 2010, v. 16, 15, p. 4024-4030.
  51. By Tadahiko Kubo et al. Interferon- $\alpha/\beta$  receptor as a prognostic marker in osteosarcoma. *Journal Bone Joint Surg. Am*. 2011, v. 93, p. 519-526.
  52. Stefan S. Bielack et al. MAP plus maintenance pegylated interferon  $\alpha$  2b (MAPInf) versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative MAP: first results of the EURAMOS1 «good response» randomization. *Journal of clinical oncology*. 2013, v. 31, No. 18.
  53. Kosei Ando et al. Mifamurtide for the treatment of nonmetastatic osteosarcoma. *Expert Opin. Pharmacotherapy*. 2011, v. 12, 2, p. 285-292.
  54. Paul A. Meyers et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high dose methotrexate. *Journal of clinical oncology*. 2005, v. 23, No. 9, p. 2004-2011.
  55. Paul A. Meyers 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, No. 9, p. 633-638.
  56. Anderson P.M. et al. Mifamurtide in metastatic and recurrent osteosarcoma: a patient access study with pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety assessments. *Pediatric blood cancer*. 2014, v. 61, 2, p. 238-244.
  57. Jens H.W. Pahl et al. Macrophages inhibit human osteosarcoma cell growth after activation with the bacterial cell wall derivative liposomal muramyl tripeptide in combination with interferon- $\gamma$ . *Journal of experimental and clinical cancer research*. 2014, 27-33.
  58. Sergei R. Guma et al. Natural killer cell therapy and aerosol interleukin-2 for the treatment of osteosarcoma lung metastasis. *Pediatric blood cancer*. 2014, v. 61, p. 618-626.
  59. Emilie P. Beddingh et al. Chemotherapy-resistant osteosarcoma is highly susceptible to IL-15 – activated allogenic and autologous NK-cells. *Cancer Immunology Immunotherapy*. 2011, v. 60, p. 575-586.
  60. Haploidentical Donor natural killer cell infusion with intravenous recombinant human IL-15 (rhIL-15) in adults with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia. *Protocol University of Minesota*.
  61. Jens H.W. Pahl et al. Anti-EGFR antibody cetuximab enhances the cytolytic activity of natural killer cells toward osteosarcoma. *Clinical cancer research*. 2012, v. 18, p. 432-441.
  62. David Delgado et al. KIR receptor-ligand incompatibility predicts killing of osteosarcoma cell lines by allogenic NK-cells. *Pediatric blood cancer*. 2010, v. 55, 7, p. 1300-1305.

63. Jeffrey E. Rubnitz et al. NKAML: a pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2010, v. 28, No. 6, p. 955-959.
64. GD2NK: A safety/feasibility trial of the addition of the humanized anti-GD2 antibody (hu14.18K322A) with and without

natural killer cells to chemotherapy in children and adolescents with recurrent/refractory neuroblastoma. Protocol St. Jude Children's Research Hospital.

Статья поступила 23.07.2014 г., принята к печати 13.10.2014 г.  
Рекомендована к публикации Д.В. Нисиченко

## POSSIBILITY OF TARGETED THERAPY OF OSTEOSARCOMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS (LITERATURE REVIEW)

**Senzhapova E.R.**

**Pediatric Oncology and Haematology Research Institute of FSBSI «N.N. Blokhin Cancer Research Center», Moscow**

*Key words:* osteosarcoma, target therapy, children

Osteosarcoma treatment methods have not been changed for last twenty years. There are five main drugs (such as cisplatin, doxorubicin, methotrexate, ifosfomide, etoposide) which are usually used in different combinations and doses. Results of survival are approximately similar. Five-year overall survival of patients with localized osteosarcoma is 75% and five-year event-free survival is 62%. Survival results of patients with metastatic osteosarcoma are much worse, five-year overall survival is 34% and five-year event-free survival is 20%.

Relevance topic is associated with the fact that the results of treatment osteosarcoma are not satisfactory and optimal therapeutic strategy is unknown. In this connection, new programs are developed based on the experience of pre-existing protocols, taking into molecular-biological features of osteosarcoma cells. Different studies of signaling pathways, tumor microenvironment open the way to possibility of using target therapies (small molecules inhibitors and monoclonal antibodies), cell-cytokine therapy.