

# Опыт применения неoadъювантной трехкомпонентной химиотерапии (цисплатин, доксорубин, метотрексат) у молодых взрослых с остеосаркомой

А.А. Конев, А.А. Тарарыкова, Б.Ю. Бохян, А.К. Валиев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Андрей Андреевич Конев [aakkpn@gmail.com](mailto:aakkpn@gmail.com)

**Введение.** Современное лечение остеосаркомы требует многокомпонентной терапии с включением предоперационной химиотерапии. Преимущества такой терапии заключаются в возможности оценки *in vivo* активности химиотерапевтических препаратов и создания условий для более абластичного хирургического вмешательства.

**Цель исследования** – проанализировать эффективность трехкомпонентной химиотерапии на основе комбинации доксорубина, цисплатина и метотрексата у молодых взрослых с остеосаркомой.

**Материалы и методы.** С 2022 по 2024 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина получили лечение 22 пациента от 18 до 42 лет (средний возраст – 30 лет) со злокачественными новообразованиями костей. Перед началом химиотерапии всем больным проведены морфологические и клинкорентгенологические исследования. Пациенты получили 2 курса неoadъювантной химиотерапии (доксорубин + цисплатин + метотрексат) с последующим хирургическим этапом лечения.

**Результаты.** Полностью завершили неoadъювантную полихимиотерапию и этап локального контроля 16 пациентов, 12 из которых получили 2 курса химиотерапии по схеме MAP (доксорубин + цисплатин + метотрексат). Полных ремиссий зарегистрировано не было. Стабилизация заболевания отмечена у 1 (8,3 %) пациента, частичный ответ – у 8 (66,6 %). Контроль за опухолью достигнут у 74,9 % пациентов. В 3 случаях выявлено прогрессирование заболевания. Хирургическое лечение выполнено в 10 (83,3 %) случаях, из них органосохраняющее – в 9 (75 %). Один пациент отказался от хирургического вмешательства, и ему был проведен радикальный курс дистанционной лучевой терапии. В 1 (8,3 %) случае отмечен лечебный патоморфоз IV степени, в 3 (25 %) – III степени, в 3 (25 %) – II степени, в 3 (25 %) – I степени, в 2 (16,7 %) он не определялся (отмечено прогрессирование заболевания).

**Заключение.** В ходе нашего исследования мы получили высокий уровень контроля над ростом опухоли (74,9 % случаев), но лечебный патоморфоз III–IV степени был достигнут лишь в 33,3 % случаев. Согласно полученным данным пиковая концентрация метотрексата не влияет на эффективность терапии. В перспективе целесообразно включить в исследуемую группу большее число пациентов, проанализировать безрецидивную и общую выживаемость, а также сравнить эффективность химиотерапии по схеме MAP с результатами химиотерапии в стандартном режиме (цисплатин + доксорубин).

**Ключевые слова:** остеосаркома, метотрексат, химиотерапия, опухоли костей

**Для цитирования:** Конев А.А., Тарарыкова А.А., Бохян Б.Ю., Валиев А.К. Опыт применения неoadъювантной трехкомпонентной химиотерапии (цисплатин, доксорубин, метотрексат) у молодых взрослых с остеосаркомой. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2025;17(1):32–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2025-17-1-32-39>

## EXPERIENCE OF USING NEOADJUVANT THREE-COMPONENT CHEMOTHERAPY (CISPLATIN, DOXORUBICIN, METHOTREXATE) IN YOUNG ADULTS WITH OSTEOSARCOMA

A.A. Konev, A.A. Tararykova, B. Yu. Bokhyan, A.K. Valiev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Andrey Andreevich Konev [aakkpn@gmail.com](mailto:aakkpn@gmail.com)

**Introduction.** Modern treatment of osteosarcoma requires multicomponent therapy including pre-surgery chemotherapy. The benefits of such therapy are *in vivo* evaluation of chemotherapy drug activity and creation of conditions for more effective surgical intervention.

**Aim.** To analyze the effectiveness of three-component chemotherapy based on a combination of doxorubicin, cisplatin and methotrexate in young adults with osteosarcoma.

**Materials and methods.** Between 2022 and 2024, 22 patients between the ages of 18 and 42 years (mean age 30 years) with malignant tumors of the bones received treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Before the start of chemotherapy, all patients underwent morphological and clinical imaging examinations. The patients received 2 courses of neoadjuvant chemotherapy (doxorubicin + cisplatin + methotrexate) with subsequent surgical treatment stage.

**Results.** Sixteen patients fully completed neoadjuvant polychemotherapy and local control stage, 12 of them received 2 courses of MAP (doxorubicin + cisplatin + methotrexate) chemotherapy. Complete response was not observed. Stable disease was registered in 1 (8.3 %) patient, partial response in 8 (66.6 %) patients. Tumor control was achieved in 74.9 % of patients. In 3 cases, disease progression was observed. Surgical treatment was performed in 10 (83.3 %) cases, among them 9 (75 %) interventions were organ-sparing. One patient refused surgical treatment and received radical external beam radiotherapy. In 1 (8.3 %) case grade IV therapeutic pathomorphosis was observed, in 3 (25 %) – grade III, in 3 (25 %) – grade II, in 3 (25 %) – grade I, in 2 (16.7 %) cases it was not registerable (disease progression was observed).

**Conclusion.** During our study we achieved high level of tumor control (74.9 % of cases) but grade III–IV therapeutic pathomorphosis was achieved only in 33.3 % cases. According to our data, peak methotrexate concentration does not affect therapy effectiveness. In the future, it is necessary to include more patients in the study group, analyze recurrence-free and overall survival and compare MAP chemotherapy with standard regimen chemotherapy (cisplatin+doxorubicin).

**Keywords:** osteosarcoma, methotrexate, chemotherapy, bone tumors

**For citation:** Konev A.A., Tararykova A.A., Bokhyan B.Yu., Valiev A.K. Experience of using neoadjuvant three-component chemotherapy (cisplatin, doxorubicin, methotrexate) in young adults with osteosarcoma. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2025;17(1):32–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2025-17-1-32-39>

## Введение

Остеосаркома (ОС) – редкая злокачественная опухоль кости, которая характеризуется образованием остеоида [1]. Заболеваемость ОС в мире составляет 3,4 случая на 1 млн человек в год [2]. Эта патология является третьим по распространенности видом злокачественных новообразований, возникающих в подростковом возрасте [3–5]. Пик заболеваемости приходится на 2-е десятилетие жизни [6, 7].

В 1970-х годах появились работы по лекарственной терапии ОС. В ходе исследования *Сопрадгі* проанализированы результаты использования комбинированной химиотерапии [8, 9]. Основными компонентами схем лечения были доксорубин и высокие дозы метотрексата в сочетании с лейковорином. Затем в клинической практике стали использовать и другие препараты: цисплатин и алкилирующие агенты (ифосфамид и циклофосфамид). Токсичность этих лекарственных средств препятствовала эскалации доз. Для достижения дозозависимого эффекта применяли антитоды, кардиопротекторы, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГКСФ), длительные инфузии и осуществляли адаптацию доз к интервалам введения препаратов.

Внедрение в клиническую практику неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) в комбинации с радикальным хирургическим лечением позволило увеличить показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) при ОС до 71 %, при локализованной форме заболевания – до 80 %.

Доксорубин создан в 1950-е годы в ходе исследований итальянской компании *Farmitalia*. Обнаружено, что этот препарат активен при диссеминированной ОС [10]. Исследования эффективности доксорубина при данной патологии проводились под руководством J. Holland. Результаты первых клинических испытаний применения этого препарата как в монотерапии, так и в сочетании с дакарбазином продемонстрировали хорошие результаты у 35–40 % пациентов с метастазами в легких [11–13]. Доксорубин может вводиться в виде однократной болюсной инъекции, короткой инфузии (до 6 ч) или непрерывной инфузии в течение 24, 48 или 72 ч. При применении этого препарата часто возникает кардиотоксичность. Риск развития дозозависимой кардиотоксичности резко возрастает после суммарной дозы 300 мг/м<sup>2</sup> у детей до 6 лет и у пациентов, подвергшихся прекардиальному облучению, и после суммарной дозы 500–550 мг/м<sup>2</sup> у взрослых

больных. Для минимизации кардиотоксичности препарата используют нескольких стратегий: лимитирование суммарной дозы и увеличение времени инфузии с 2 до 48–72 ч. Несмотря на то что доксорубин может вызывать сердечную недостаточность, он рекомендован в качестве неотъемлемого компонента большинства химиотерапевтических схем лечения ОС, поскольку является наиболее эффективным средством при данном типе опухоли [14].

Результаты исследования эффективности цисплатина при ОС впервые были опубликованы в конце 1970-х годов [15–17]. Этот препарат оказался эффективным при лечении как первичной опухоли, так и метастазов в легкие. Частота ответа опухоли на лечение составила около 30 %. Этот показатель включал ответы у пациентов с нерезектабельными ОС или метастатическим поражением. Цисплатин назначали в монорежиме или в комбинации с доксорубином. Большая эффективность при локально расположенных опухолях может быть достигнута при внутриартериальном введении препарата [18, 19]. Частота ответа на лечение цисплатина при монотерапии составила 60 %, при его комбинации с доксорубином – 80–90 %. Эффект усиливался при увеличении кумулятивной дозы цисплатина [19]. Внутривенная доза этого препарата составляет 100–120 мг/м<sup>2</sup> и обычно вводится в течение 2–4 ч. Препарат вводят каждые 3–4 нед. Побочные эффекты включают тошноту и рвоту, нефро-, ототоксичность, электролитные нарушения и развитие вторичных злокачественных новообразований.

Также была исследована эффективность карбоплатина при ОС [20]. Препарат вводили внутривенно и внутриартериально. Однако по эффективности карбоплатин уступает цисплатину.

Открытие метотрексата в качестве противоопухолевого средства (первоначально использован при лейкемии) обычно связывают с исследованиями L. Wills и S. Farber. В 1967 г. N. Jaffe обратился к S. Farber за разрешением назначить высокие дозы метотрексата пациенту с ОС, у которого после гемипельвэктомии были выявлены легочные метастазы. Был достигнут полный ответ на лечение [21]. Полученные результаты подтверждены данными, полученными в ходе исследований H.E. Skipper и соавт., W.R. Laster и соавт. и F.M. Schabel [22–24], и дали основание для использования высоких доз метотрексата в послеоперационном периоде как в монорежиме, так и в комбинации с другими препаратами. Затем появились публикации, в которых продемонстрированы роль, токсичность и эффективность метотрексата при его использовании при ОС в монорежиме и в комбинации с другими препаратами [25–30]. Выявлено, что применение этого лекарственного средства способствует повышению показателей ОВ. Также показано, что терапия метотрексатом в предоперационном пе-

риоде увеличивает шансы на проведение органосохраняющего лечения.

В ходе открытого рандомизированного исследования III фазы EURAMOS-1 4 исследовательскими группами из стран Западной Европы и Северной Америки проанализированы результаты лечения впервые выявленной резектабельной ОС высокой степени злокачественности. В рамках EURAMOS-1 утвержден стандартный режим химиотерапии (ХТ) ОС – комбинация из 3 препаратов: метотрексата, доксорубина и цисплатина (MAP) [31, 32]. В целом с апреля 2005 г. по июнь 2011 г. зарегистрированы 2260 пациентов из 17 стран и 325 стационаров [33]. Не были допущены к участию в исследовании в соответствии с критериями 74 больных. Остальные 2186 пациентов составили регистрационную когорту (59 % (1285/2186) мужчин). Средний возраст больных на момент проведения биопсии составил 14 лет (межквартильный размах 11–17). У 93 % (1997/2138) пациентов была ОС, у 17 % (362/2172) – метастатическое поражение.

Медиана наблюдения составила 54 (38–73) мес, показатели 3- и 5-летней выживаемости без прогрессирования – 59 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 57–61) и 54 % (95 % ДИ 52–56) соответственно. Результаты многофакторного анализа показали, что наиболее неблагоприятными прогностическими факторами были метастатическое поражение легких (отношение рисков (ОР) 2,34; 95 % ДИ 1,95–2,81), нелегочные метастазы (ОР 1,94; 95 % ДИ 1,38–2,73) и метастатическое поражение скелета (ОР 1,53; 95 % ДИ 1,10–2,13). Телеангиэктатическая (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,33–0,80) и центральная (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,52–0,88) ОС характеризовались более благоприятным прогнозом по сравнению с хондробластическим подтипом опухоли: 3- и 5-летняя ОВ составила 79 % (95 % ДИ 77–81) и 71 % (95 % ДИ 68–73) соответственно. Плохой гистологический ответ на предоперационное лечение является неблагоприятным фактором; у таких пациентов прогноз хуже (ОР 2,13; 95 % ДИ 1,76–2,58). У больных, которым проведено радикальное хирургическое вмешательство, не было убедительных доказательств того, что аксиальная локализация опухоли является неблагоприятным фактором прогноза.

EURAMOS-1 – на сегодняшний день самое крупное исследование, посвященное ОС. Многочисленность пациентов и широкие критерии отбора больных с резектабельной ОС, в том числе с аксиальным или метастатическим поражением, обуславливают большую значимость полученных в его ходе данных по сравнению с другими работами по этой теме [31, 32, 34–36]. Результаты EURAMOS-1 подтвердили влияние на прогноз заболевания наличия метастазов, локализации и размера опухоли [37–39]. Размер опухоли представляет прогностический интерес и, вероятно,

зависит от многих факторов, включая локализацию опухоли и антропометрию пациента.

Телеангиэктатическая ОС — относительно редкий подтип ОС [40] (4,5 % случаев). Прогноз при данной патологии более благоприятный, чем при остеобластной ОС. Это показывают результаты однофакторных анализов, в которые вошли данные небольшого числа пациентов ( $n = 28$ ) [41].

Существует некоторая корреляция возраста и пола пациентов с выживаемостью при ОС; наиболее благоприятными факторами являются молодой возраст и женский пол. Об этом сообщается в двух крупных публикациях (EURAMOS-1 и метаанализе, включающем данные 4838 пациентов) [42].

Попытки стратифицировать начальную терапию с учетом благоприятных (небольшой объем опухоли) и неблагоприятных (метастатическое поражение и аксиальное расположение) прогностических факторов пока не привели к улучшению результатов лечения [43, 44]. Авторы отмечают прогностическое влияние гистологических подтипов опухоли [45, 46]. Полученные данные свидетельствуют о биологических различиях между подтипами новообразований, однако проспективные исследования, направленные на определения того, следует ли при назначении начальной терапии учитывать их, трудно провести из-за редкости многих подтипов.

Роль метотрексата в предоперационной ХТ сарком костей до сих пор является темой дискуссий. Реальная клиническая польза метотрексата подтверждается в исследовании II фазы G. Vacci и соавт. [47]. Лучшие результаты показаны при применении высоких доз метотрексата по сравнению с низкими дозами в контексте трехкомпонентной ХТ. Данные подгруппового анализа продемонстрировали четкую корреляцию пиковых уровней метотрексата в сыворотке крови и эффективность лечения.

В ходе исследования N. Graf и соавт. обнаружено, что средний пороговый пиковый уровень концентрации метотрексата  $>1000$  ммоль/л достоверно коррелирует с прогнозом [48]. По данным исследования COSS-80 10-летняя выживаемость без прогрессирования при использовании этого препарата в пиковой концентрации  $<1000$  ммоль/л составила 18 %, в концентрации  $>1000$  ммоль/л — 64 % ( $p = 0,0001$ ). Для достижения полного ответа достаточно 6 курсов метотрексата при пиковых значениях его концентрации  $>1000$  ммоль/л. Таким образом, индивидуальная скорость выведения этого препарата значительно влияет на его эффективность при ОС.

В ходе исследования G. Vacci и соавт. полный ответ на лечение получен у 28,8 % пациентов с уровнем метотрексата в сыворотке крови  $\geq 700$  мкмоль/л и только у 9,9 % с более низким уровнем этого препарата ( $p = 0,001$ ) [49].

В 2024 г. Z. Li и соавт. опубликовали метаанализ эффективности и безопасности химиотерапевтических препаратов 1-й линии при ОС [50]. Сравнивались результаты применения схемы MAP и других режимов ХТ. Авторы проанализировали данные 12 исследований, включавших 4102 пациента. Статистических различий в показателях 3-летней ОБ и 3-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) при использовании различных режимов ХТ не отмечено (ОР 1,08; 95 % ДИ 0,72–1,62;  $p = 0,70$  и ОР 1,04; 95 % ДИ 0,81–1,32;  $p = 0,78$  соответственно), как и в показателях 5-летней ОБ и 5-летней ВБС (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,62–1,23;  $p = 0,42$  и ОР 1,13; 95 % ДИ 0,76–1,68;  $p = 0,54$  соответственно). Подгрупповой анализ выявил достоверную разницу в показателях 3-летней ОБ (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,56–0,92;  $p = 0,009$ ) и 5-летней ВБС (ОР 0,57 (95 % ДИ 0,43–0,76;  $p < 0,001$ ) между режимами MAP и AP (доксорубин + цисплатин). Авторы не выявили значимой разницы в показателях выживаемости при применении MAP и других режимов ХТ.

Однако результаты подгруппового анализа показали, что при использовании схемы MAP отмечается значительное улучшение показателей 3-летней ОБ и 5-летней БСВ по сравнению с использованием комбинации доксорубина и цисплатина.

В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России и актуальными клиническими рекомендациями по лечению сарком костей стандартом периоперационной ХТ при ОС является комбинация доксорубина и цисплатина. В настоящий момент оптимальный режим введения метотрексата для взрослых не установлен. Однако в качестве стандарта рассматривается контрольная группа в исследовании EURAMOS-1 [42].

Отсутствие на настоящий момент оптимальных режимов использования метотрексата у взрослых пациентов требует проведения дополнительных исследований на большем клиническом материале для оценки эффективности данного препарата при ОС.

**Цель исследования** — проанализировать эффективность трехкомпонентной химиотерапии на основе комбинации доксорубина, цисплатина и метотрексата у молодых взрослых с ОС.

### Материалы и методы

С 2022 по 2024 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина получили лечение 22 пациента с высокозлокачественными новообразованиями костей. Перед ХТ всем больным проведены необходимые морфологические и клиничко-рентгенологические исследования. Возраст пациентов составил от 18 до 42 лет (средний возраст — 30 лет). Характеристика пациентов со злокачественными опухолями костей представлена в табл. 1.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов со злокачественными опухолями костей, с 2022 по 2024 г. получивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина

**Table 1.** Characteristics of the patients with malignant bone tumors who received treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2022 and 2024

Показатель Parameter	Число пациентов, n Number of patients, n
Пол: Sex:	
мужской male	9
женский female	13
Возраст, лет: Age, years:	
18–24	7
25–42	15
Гистологический подтип опухоли: Histological tumor subtype:	
конвенциональная остеосаркома conventional osteosarcoma	18
остеобластическая остеосаркома osteoblastic osteosarcoma	1
телеангиэктатическая остеосаркома telangiectatic osteosarcoma	1
злокачественная гигантоклеточная опухоль malignant giant cell tumor	2
Стадия: Stage:	
IIA	5
IIB	10
III	2
IV	5
Локализация опухоли: Tumor location:	
аппендикулярный скелет appendicular skeleton	19
кости таза pelvis	1
туловище trunk	1
нижняя челюсть mandible	1

Всем пациентам проводили трехкомпонентную ХТ по схеме MAP: цисплатин в дозе 120 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенно капельно, 4-часовая инфузия в 1-е сутки + доксорубин в дозе 25 мг/м<sup>2</sup>/сут, 72-часовая непрерывная инфузия + поддержка ГКСФ в 5–14-й дни + метотрексат в дозе 12 000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 28-й и 35-й дни. Интервал между курсами – 42 дня. Контрольное обследование выполняли после 1-го курса ПХТ. При положительной динамике проводили 2-й курс по схеме MAP. При отрицательном эффекте после контрольно-

го обследования режим ПХТ меняли: ифосфамид в дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1–7-й дни на фоне месны в дозе 2400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1–7-й дни + поддержка ГКСФ в 8–17-й дни. Интервал между курсами – 21 день. Контрольное обследование выполняли после 2 курсов ПХТ. Далее проводили этап локального контроля (хирургическое лечение) с определением лечебного патоморфоза.

### Результаты

В настоящее время оценить непосредственную эффективность возможно у 20 (86 %) пациентов (после 1-го курса MAP). Полных ответов за время лечения зарегистрировано не было, тем не менее в 1 (5 %) случае достигнут частичный ответ. Стабилизация отмечена у 15 (75 %) пациентов. Таким образом, контроль за ростом опухоли (частота полных и частичных ответов и стабилизации) составил 80 %.

Полностью завершили неoadъювантную ПХТ и этап локального контроля 16 пациентов. Из них 12 больных получили 2 курса MAP, и у 4 отмечено прогрессирование заболевания после 1-го курса. Полных ответов на лечение зарегистрировано не было. Тем не менее у 1 (8,3 %) пациента сохранялся частичный ответ. Стабилизация заболевания отмечена в 8 (66,6 %) случаях. Таким образом, контроль за ростом опухоли составил 74,9 %. В 3 случаях отмечено прогрессирование заболевания. Этап локального контроля проведен у 10 (83,3 %) пациентов: органосохраняющее лечение – в 8 (66,6 %) случаях, калечащее – в 1 (8,3), 1 пациент отказался от предложенного объема хирургического вмешательства, и ему был выполнен радикальный курс дистанционной лучевой терапии. В 2 (16,6 %) случаях проведен этап локального контроля. В 1 (8,3 %) случае отмечен лечебный патоморфоз IV степени, в 3 (25 %) – III степени, в 3 (25 %) – II степени, в 3 (25 %) – I степени, в 2 (16,7 %) он не определялся (отмечено прогрессирование заболевания).

Проведены 64 курса лечения метотрексатом в высоких дозах. Средняя пиковая концентрация препарата составила 2205,5 (569 – >30 000) мкмоль/л. Задержки выведения метотрексата не выявлено. Через 72–96 ч концентрация препарата в крови снизилась до <0,1 мкмоль/л. Концентрация препарата >700 мкмоль/л была достигнута в 93,75 % случаев (60 курсов), >1000 мкмоль/л – в 76,6 % (49 курсов). Патоморфоз III–IV степени наблюдался при средней пиковой концентрации 2151 (742 – >15 000) мкмоль/л.

### Обсуждение

Мы оценили непосредственную эффективность, пиковую концентрацию метотрексата в крови и лекарственный патоморфоз после неoadъювантной терапии. В ряде исследований трехкомпонентная схема MAP неоднократно применялась в качестве индук-

**Таблица 2.** Лекарственный патоморфоз после неoadъювантной полихимиотерапии по схеме MAP (доксорубин + цисплатин + метотрексат) (по данным литературы)**Table 2.** Therapeutic pathomorphosis after MAP (doxorubicin + cisplatin + methotrexate) neoadjuvant polychemotherapy (per literature data)

Источник Source	Число пациентов, n Number of patients, n	Лекарственный патоморфоз III–IV степени, n (%) Grade III–IV therapeutic pathomorphosis, n (%)
V.H. Bramwell и соавт. [51] V.H. Bramwell et al. [51]	37	8 (22)
P.A. Meyers и соавт. [31] P.A. Meyers et al. [31]	292	125 (43)
S. Ferrari и соавт. [35] S. Ferrari et al. [35]	122	59 (48)
S.S. Bielack и соавт. [52] S.S. Bielack et al. [52]	2260	1041 (46)
A.A. Senerchia и соавт. [53] A.A. Senerchia et al. [53]	272	108 (39,7)
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	12	4 (33,3)

ционного режима. Несмотря на высокий уровень контроля над ростом опухоли (74,9 % случаев), по данным нашего исследования, лекарственный патоморфоз оказался значительно ниже ожидаемого уровня – 33,3 % случаев. Складывается впечатление, что высокие значения пиковой концентрации метотрексата не влияют на эффективность лечения. Результаты непрямого сравнения данных по лекарственному патоморфозу после неoadъювантной ПХТ представлены в табл. 2.

### Заключение

Согласно полученным данным пиковая концентрация метотрексата не влияет на эффективность терапии. В перспективе целесообразно включить в исследуемую группу большее число пациентов, продолжить анализ показателей безрецидивной выживаемости и ОВ больных с ОС, получавших ПХТ (доксорубин + цисплатин + метотрексат), а также провести сравнение эффективности стандартного режима ХТ (цисплатин + доксорубин) и режима MAP.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Raymond A.K., Jaffe N. Osteosarcoma multidisciplinary approach to the management from the pathologist's perspective. *Cancer Treat Res* 2009;152:63–84. DOI: 10.1007/978-1-4419-0284-9\_4
2. Mirabello L., Troisi R.J., Savage S.A. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *Int J Cancer* 2009;125(1):229–34. DOI: 10.1002/ijc.24320.
3. Abate M.E., Longhi A., Galletti S. et al. Non-metastatic osteosarcoma of the extremities in children aged 5 years or younger. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(4):652–4. DOI: 10.1002/pbc.22567
4. Kager L., Zoubek A., Potechner U. et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2003;21(10):2011–8. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.132
5. Pakos E.E., Nearchou A.D., Grimer R.J. et al. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: an international collaboration. *Eur J Cancer* 2009;45(13):2367–75. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.03.005
6. Cho W.H., Song W.S., Jeon D.G. et al. Differential presentations, clinical courses, and survivals of osteosarcomas of the proximal humerus over other extremity locations. *Ann Surg Oncol* 2010;17(3):702–8. DOI: 10.1245/s10434-009-0825-6
7. Kaste S.C., Liu T., Billups C.A. et al. Tumor size as a predictor of outcome in pediatric non-metastatic osteosarcoma of the extremity. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(7):723–8. DOI: 10.1002/pbc.20077
8. Sutow W.W. Combination chemotherapy with Adriamycin (NSC-123127) in primary treatment of osteosarcoma (Part III). *Cancer Chemother Rep* 1975;6:315–7.
9. Sutow W.W., Gehan E.A., Dymont P.C. et al. Multi-drug adjuvant chemotherapy in osteosarcoma: interim report of the Southwest Oncology Group Studies. *Cancer Treat Rep* 1978;62(2):265–9.
10. Cortez E.P., Holland J.F., Wang J.J. et al. Doxorubicin in disseminated osteosarcoma. *JAMA* 1972;221(10):1132–7. DOI: 10.1001/jama.221.10.1132
11. Bonnaonna G., Monifardi S., Douglass R.C. et al. Phase I and preliminary phase II evaluation of Adriamycin (NSC-123127). *Cancer Res* 1970;30(10):2572–82.
12. Cortez E.P., Holland J.F., Wang J.J. et al. Chemotherapy of adjuvant osteosarcoma. In: *Proceedings of the 24<sup>th</sup> symposium of the Colston Research Society*, April, 1972. London: Butterworths, 1972.
13. Middleman E., Luce L., Frei E. Clinical trials with Adriamycin. *Cancer* 1971;28(4):844–50. DOI: 10.1002/1097-0142(1971)28:4<844::aid-cnrcr2820280407>3.0.co;2-9

14. Smith M.A., Ungerleider R.S., Horowitz M.E. et al. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Nat Cancer Inst* 1991;83(20):1460–70. DOI: 10.1093/jnci/83.20.1460
15. Nitschke R., Starling K.A., Vats T. et al. Cis-diamminedichloroplatinum II (NSC119875) In: Childhood malignancies. A Southwest Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol* 1978;4(2):127–32. DOI: 10.1002/mpo.2950040208
16. Ochs J.J., Freeman A.I., Douglass H.O. Jr et al. Cis-diamminedichloroplatinum (II) in advanced osteogenic sarcoma. *Cancer Treat Rep* 1978;62(2):239–45.
17. Pratt C.B., Champion J.E., Senzer N. et al. Treatment of unresectable or metastatic osteosarcoma with cisplatin or cisplatin – doxorubicin. *Cancer* 1985;56(8):1930–3. DOI: 10.1002/1097-0142(19851015)56:8<1930::aid-cncr2820560806>3.0.co;2-u
18. Jaffe N., Knapp J., Chuang V.P. et al. Osteosarcoma intra-arterial treatment of the primary tumor with cis-diamminedichloroplatinum-II (CDP). Angiographic, pathologic and pharmacologic studies. *Cancer* 1983;51(3):402–7. DOI: 10.1002/1097-0142(19830201)51:3<402::aid-cncr2820510308>3.0.co;2-p
19. Jaffe N., Raymond A.K., Ayala A. et al. Effect of cumulative courses of intra-arterial cis-diamminedichloroplatinum II on the primary tumor in osteosarcoma. *Cancer* 1989;63(1):63–8. DOI: 10.1002/1097-0142(19890101)63:1<63::aid-cncr2820630110>3.0.co;2-o
20. Petrilli A.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. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1161–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.5352
21. Jaffe N. Recent advances in the chemotherapy of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1972;30(6):1627–31. DOI: 10.1002/1097-0142(197212)30:6<1627::aid-cncr2820300631>3.0.co;2-h
22. Skipper H.E., Schabel F.M., Wilcox W.S. Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIV Further study of certain basic concepts underlying chemotherapy of leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1964;35:1–28.
23. Laster W.R. Jr, Mayo J.G., Simpson-Herrin L. et al. Success and failure in the treatment of solid tumors. II. Kinetic parameters and “cell cure” of moderately advanced carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1969;53(3):169–88.
24. Schabel F.M. Jr. Concepts for systemic treatment of micro-metastases. *Cancer* 1975;35(1):15–24. DOI: 10.1002/1097-0142(197501)35:1<15::aid-cncr2820350104>3.0.co;2-w
25. Jaffe N. Progress report on high-dose methotrexate (NSC-740) with citrovorum rescue in the treatment of metastatic bone tumor. *Cancer Chemother Rep* 1974;58(2):275–80.
26. Jaffe N., Traggis D. Toxicity of high-dose methotrexate (NSC-740) and citrovorum factor (NSC-3590) in osteogenic sarcoma. *Cancer Chemother Rep* 1975;6(1):31–6. DOI: 10.1002/1097-0142(197701)39:1<45::aid-cncr2820390109>3.0.co;2-t
27. Jaffe N., Traggis D., Cassady J.R. et al. Multidisciplinary treatment for macrometastatic osteogenic sarcoma. *Br Med J* 1976;2(6043):1039–41. DOI: 10.1136/bmj.2.6043.1039
28. Frei E. III, Jaffe N., Tattersall M.H.N. et al. New approaches to cancer chemotherapy with methotrexate. *N Engl J Med* 1975;292(16):846–51. DOI: 10.1056/NEJM197504172921607
29. Pratt C., Shanks E., Hustu O. et al. Adjuvant multiple drug chemotherapy for osteosarcoma of the extremity. *Cancer* 1977;39(1):51–7. DOI: 10.1002/1097-0142(197701)39:1<51::aid-cncr2820390110>3.0.co;2-t
30. Rosen G., Tefft M., Martinez A. et al. Combination chemotherapy and radiation therapy in the treatment of metastatic osteosarcoma. *Cancer* 1975;35(3):622–30. DOI: 10.1002/1097-0142(197503)35:3<622::aid-cncr2820350313>3.0.co;2-c
31. Meyers P.A., Schwartz C.L., Krailo M. et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate *J Clin Oncol* 2005;23(9):2004–11. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.031
32. 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 *J Clin Oncol* 2008;26(4):633–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.14.0095
33. Whelan J.S., Bielack S.S., Marina N. et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol* 2015;26(2):407–14. DOI: 10.1093/annonc/mdu526
34. Smeland S., Muller C., Alvegard T.A. et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2003;39(4):488–94. DOI: 10.1016/s0959-8049(02)00747-5
35. Ferrari S., Ruggieri 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. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2112–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4420
36. Fuchs N., Bielack S.S., Epler D. et al. Long-term results of the cooperative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998;9(8):893–9. DOI: 10.1023/a:1008391103132
37. Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Delling G. et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20(3):776–90. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.776
38. Janeway K.A., Barkauskas D.A., Krailo M.D. et al. Outcome for adolescent and young adult patients with osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2012;118(18):4597–605. DOI: 10.1002/cncr.27414
39. Whelan J.S., Jinks R.C., McTiernan A. et al. Survival from high-grade localised extremity osteosarcoma: combined results and prognostic factors from three European Osteosarcoma Intergroup randomised controlled trials. *Ann Oncol* 2012;23(6):1607–16. DOI: 10.1093/annonc/mdr491
40. Angelini A., Mavrogenis A.F., Trovarelli G. et al. Telangiectatic osteosarcoma: a review of 87 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(10):2197–207. DOI: 10.1007/s00432-016-2210-8
41. Bacci G., Picci P., Ferrari S. et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for non-metastatic telangiectatic osteosarcoma of the extremities. Results in 28 patients. *Eur J Cancer* 1994;30A(5):620–6. DOI: 10.1016/0959-8049(94)90532-0
42. Marina N.M., Smeland S., Bielack S.S. et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1396–408. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30214-5
43. Bielack S., Jurgens H., Jundt G. et al. Osteosarcoma: the COSS experience. *Cancer Treat Res* 2009;152:289–308. DOI: 10.1007/978-1-4419-0284-9\_15
44. Boye K., Del Prever A.B., Eriksson M. 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. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(5):840–5. DOI: 10.1002/psc.24868
45. Bacci G., Longhi A., Versari M. et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 2006;106(5):1154–61. DOI: 10.1002/cncr.21724

46. Hauben E.I., Weeden S., Pringle J. et al. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer* 2002;38(9):1218–25. DOI: 10.1016/s0959-8049(02)00037-0
47. Bacci G., Picci P., Ruggieri P. et al. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. The Istituto Rizzoli Experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous methotrexate (high *versus* moderate doses) and intraarterial cisplatin. *Cancer* 1990;65(11):2539. DOI: 10.1002/1097-0142(19900601)65:11<2539::aid-cnrcr2820651125>3.0.co;2-m
48. Graf N., Winkler K., Betlemovic M. et al. Methotrexate pharmacokinetics and prognosis in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994;12(7):1443. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.7.1443
49. Bacci G., Ferrari S., Delepine N. et al. Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremity: study of 272 patients preoperatively treated with high-dose methotrexate, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1998;16(2):658. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.2.658
50. Li Z., Ma X., Wang Z. et al. A meta-analysis of the efficacy and safety of first-line chemotherapeutic agents for osteosarcoma. *Adv Clin Exp Med* 2024;33(5):445–54. DOI: 10.17219/acem/170098
51. Bramwell V.H., Burgers M., Sneath R. et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 1992;10(10):1579–91. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.10.1579
52. Bielack S.S., Smeland S., Whelan J.S. et al. Methotrexate, doxorubicin, and cisplatin (MAP) plus maintenance pegylated interferon alfa-2b *versus* MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative MAP: First results of the EURAMOS-1 good response randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015;33(20):2279–87. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.0734
53. Senerchia A.A., Macedo C.R., Ferman S. et al. Results of a randomized, prospective clinical trial evaluating metronomic chemotherapy in nonmetastatic patients with high-grade, operable osteosarcomas of the extremities: a report from the Latin American Group of Osteosarcoma Treatment. *Cancer* 2017;123(6):1003–10. DOI: 10.1002/cncr.30411

**Вклад авторов**

А.А. Конев, А.А. Тарарыкова: сбор данных для анализа, анализ данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи; Б.Ю. Боян, А.К. Валиев: анализ данных, редактирование.

**Authors' contributions**

A.A. Konev, Tararykova: data collection for analysis, data analysis, literature review on the topic of the article, article writing; B.Yu. Bokhyan, A.K. Valiev: data analysis, editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.А. Конев / A.A. Konev: <https://orcid.org/0000-0002-6971-3266>

А.А. Тарарыкова / A.A. Tararykova: <https://orcid.org/0000-0002-5548-3295>

Б.Ю. Боян / B.Yu. Bokhyan: <https://orcid.org/0000-0002-1396-3434>

А.К. Валиев / A.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3729>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ (грант № 23-65-00003).

**Funding.** The study was supported by RNF grant (grant No. 23-65-00003).

**Статья поступила:** 07.12.2024. **Принята к публикации:** 11.01.2025. **Опубликована онлайн:** 31.03.2025.

**Article submitted:** 07.12.2024. **Accepted for publication:** 11.01.2025. **Published online:** 31.03.2025.