

Г.Н. Мачак

СОВРЕМЕННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ ОСТЕОСАРКОМЫ

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, НИИ клинической онкологии, хирургическое отделение общей онкологии

SUMMARY

There is currently a slow-down in the progress in osteosarcoma treatment. Chemotherapy has reached the limit of efficacy. We know in general the active drugs and their combinations. These include high-dose methotrexate, doxorubicin, platinum complexes, ifosfamide and etoposide. Induction therapy induces a marked local response in 60 to 70% of cases. 80-90% of patients have resectable disease and a rather high chance for limb preservation. Marked histological response is associated with more reliable local and systemic disease control. Over the last years there was no proportional increase in local response and cure rates due to the increasing trend in aggressive course, toxicity and treatment costs of osteosarcoma. Less complex chemotherapy regimens produce about the same immediate and follow-up results. Preoperative chemotherapy in osteosarcoma is reasonable only in cases with marked local response. The possibility to preserve the limb and its function in full is a substantial argument in favor of preoperative chemotherapy. However, the centers lacking facilities for careful monitoring of treatment efficacy and tolerability have no experience in limb-preservation surgery. It is reasonable therefore to focus on amputation of the limb with adjuvant chemotherapy to follow. Cases with a poor histological response are at increased risk of recurrence and metastasis. Adjuvant chemotherapy in such cases is often unsuccessful. The 5-year response rate in localized osteosarcoma is about 60-70%. The main problem in the treatment for localized osteosarcoma is to maintain balance of many interests including achievement of local response and a chance for cure, reduction in adverse effects and the risk of secondary tumors, rehabilitation and preservation of satisfactory limb function, provision for improved quality of life during and after treatment and expensive careful monitoring. This is a difficult problem. More attention should be paid to treatment strategies. Individual approach to treatment involves assessment of the risk, identification of new prognostic factors and biological characteristics of the disease. There is a need in mathematical modeling to predict histological response before and on chemotherapy. Early detection of resistance to treatment using up-to-date monitoring facilities (computed and magnetic resonance tomography, scintigraphy, positron emission tomography, ultrasound dopplerography etc.) is of much importance.

Key words: *localized osteosarcoma, chemotherapy, neoadjuvant treatment, local control.*

В настоящее время прогресс в лечении остеосаркомы замедлился. Химиотерапия достигла предела своей эффективности. Активные препараты и их комбинации в целом установлены. Это высокие дозы метотрексата, доксорубицин, производные платины, ифосфамид и этопозид. Современные режимы индукции позволяют получить выраженный локальный эффект в 60–70% случаев.

У 80–90% больных опухоли резектабельны, при этом также высоки шансы на сохранение конечности. Выраженный гистологический ответ ассоциируется с более надежным локальным и системным контролем опухоли.

Существенное повышение агрессивности, токсичности и стоимости лечения остеосаркомы, отмеченное в последние годы, не привело к пропорциональному увеличению локальных ответов и количества излеченных больных. Менее сложные режимы химиотерапии дают примерно те же непосредственные и отдаленные результаты. Предоперационная химиотерапия при остеосаркоме полностью оправдывает себя лишь при условии достижения выраженного локального эффекта. Достаточно весомый аргумент в пользу ее проведения — возможность сохранить больному функционально полноценную конечность. Однако в тех клиниках, где нет качественного мониторинга эффективности лечения и токсичности, нет опыта органосохраняющих операций. Поэтому целесообразно поставить на первое место ампутацию конечности с последующей адъювантной химиотерапией. При слабом гистологическом ответе высоким остается риск рецидивирования и метастазирования. Адъювантная химиотерапия у этих больных чаще оказывается неэффективной. Пятилетняя выживаемость при локализованной форме остеосаркомы составляет, по современным оценкам, около 60–70%.

Главное в проблеме лечения локализованной остеосаркомы — соблюдение баланса многих интересов: достижения локального эффекта и шансов на излечение, уменьшения побочных эффектов и риска развития вторых опухолей, восстановления и сохранения удовлетворительной функции конечности, обеспечения удовлетворительного качества жизни в процессе и после лечения, а также дорогостоящего мониторинга. Решение этой задачи остается сложным. Больше внимания следует уделять дифференцированным лечебным подходам. Индивидуализация терапии возможна на основании оценки степени риска, поиска новых факторов прогноза и биологических характеристик опухоли. Необходима разработка математических моделей прогнозирования гистологического ответа до и в процессе химиотерапии. Важным является раннее выявление признаков устойчивости к лечению с помощью современных методов мониторинга (компьютерная и магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография, ультразвуковая доплерография и др.).

Ключевые слова: *локализованная остеосаркома, химиотерапия, неоадъювантное лечение, локальный контроль.*

Остеосаркома является первичной злокачественной опухолью кости, в которой веретенчатая строма прямо формирует остеонид или незрелую кость. По статистике ВОЗ, заболеваемость составляет один случай среди мужчин и 0,6–0,7 случая среди женщин на 100 тыс. населения. Остеосаркома встречается чаще в возрасте от 10 до 20 лет, с преобладанием лиц мужского пола (1,5 : 1) [2].

До 70-х гг. прошлого столетия хирургический метод являлся основным в лечении остеосаркомы. Несмотря на выполнение калечащих операций или проведение лучевой терапии, прогноз оставался катастрофическим. Более 80% больных с клинически локализованной формой погибали в течение ближайших двух лет от прогрессирования отдаленных, чаще всего легочных, метастазов [2]. Это демонстрировало преимущественно системный характер остеосаркомы уже в момент установления диагноза.

В первой половине 70-х гг. прошлого столетия впервые была показана эффективность доксорубина [19], его комбинации с цисплатином [25] и метотрексата в высоких дозах [24; 39] при метастатической остеосаркоме. Эти же лекарства были использованы в адъювантном режиме. Было убедительно продемонстрировано, что по сравнению с группами только хирургического лечения безметастатическая выживаемость увеличилась с 7–20% до 40–65% [3; 55], что подтвердило ключевую роль системного воздействия при остеосаркоме.

Существенную роль в развитии органосохраняющей хирургии при остеосаркоме имело внедрение в конце 70-х — начале 80-х гг. XX в. неоадьювантного подхода [55; 56]. Его суть заключается в проведении предоперационной (индуктивной) химиотерапии, хирургического лечения и адъювантной химиотерапии, адаптированной к степени гистологического ответа. Основаниями для использования предоперационной химиотерапии при остеосаркоме были: возможность раннего воздействия на микрометастазы, стремление уменьшить объем опухоли, улучшив условия для выполнения органосохраняющих операций, а также оценка гистологического ответа в опухоли для планирования адъювантной химиотерапии. Кроме этого, теоретически, в условиях хорошей васкуляризации, химиотерапия и лучевая терапия более эффективны по воздействию на первичную опухоль, чем после ее удаления. Уменьшая количество жизнеспособных опухолевых клеток, возможно уменьшение шансов развития резистентных клонов.

Не менее обоснованными представляются аргументы против проведения предоперационной химиотерапии. Опухоль может оказаться изначально резистентной или стать нечувствительной к лечению в процессе химиотерапии, поэтому неэффективная, иногда длительная, индукция усложняет условия для локальной терапии и увеличивает вероятность метастазирования. Оценка ответа и коррекция лечения, как правило, проводятся только после гистологического исследования удаленной первичной опухоли, т.е. *a posteriori*. Предоперационная химиотерапия нередко сопряжена с высокой токсичностью, сложностью проведения и повышенной стоимостью лечения. Неоадьювантная химиотерапия теоретически ме-

нее эффективна в связи с большой долей покоящихся опухолевых клеток (G_0). Считается, что химиотерапия более эффективна при минимальных количествах опухолевых клеток. Сторонники раннего хирургического вмешательства говорят о том, что после удаления опухоли оставшиеся опухолевые клетки переходят в фазы клеточного деления, в которых они в большей степени подвержены воздействию цитостатических агентов.

Несмотря на столь внушительный список контраргументов, в настоящее время при лечении остеосаркомы предоперационная химиотерапия используется практически повсеместно.

Пионером неоадьювантного подхода в терапии данной опухоли является американский исследователь Д. Розен, который сформулировал и обосновал его основные принципы в работах 1979–1982 гг. Впоследствии остеосаркома стала наиболее подходящей опухолью, на примере которой можно было продемонстрировать преимущества неоадьювантной стратегии в лечении злокачественных новообразований вообще. Необходимо подчеркнуть, что, когда говорят о преимуществах этого подхода, в большей степени имеют в виду функциональные аспекты, в частности — возможность сохранить больному конечность и обеспечить удовлетворительное качество жизни. До сих пор остается недоказанным, что предоперационная химиотерапия увеличивает шансы больного на благоприятный исход. В этом контексте показательно рандомизированное исследование из США, в котором, используя интенсивные режимы лекарственного лечения, удалось достичь пятилетней безметастатической выживаемости 63% среди получавших предоперационное лечение и 65% — в группе изначально оперированных больных [28].

В табл. 1 и 2 представлены наиболее репрезентативные неоадьювантные протоколы при локализованной остеосаркоме. На протяжении последних 20 лет лечение этой опухоли претерпело изменения. Индукционная химиотерапия эволюционировала от одно-, двух- или трехкомпонентных схем средней интенсивности [6; 4; 5; 70] до агрессивной полихимиотерапии, включающей все активные препараты в максимальных дозах [3; 4; 58]. Большинству исследователей не удалось показать, что изменение режима химиотерапии позволяет улучшить прогноз больных, не ответивших на индукционную химиотерапию. Большое распространение получила идея соблюдения суммарных доз препарата на весь курс лечения, в частности *доксорубин* [63] и *метотрексат* [58]. В последних протоколах не отказываются от неэффективных препаратов, а добавляют новые, например *ифосфамид* [34].

Наиболее активные в отношении остеосаркомы противоопухолевые препараты — метотрексат в высоких дозах (8–12 г/м²), антрациклиновые антибиотики (доксорубин), производные платины (цисплатин) и ифосфамид в комбинации или без этопозида. В последние годы изучаются два новых цитостатика, которые менее токсичны, чем их аналоги. Это 4г-*эпидоксорубин*, который менее кардиотоксичен, чем доксорубин, а также *карбоплатин*, который менее нефро- и ототоксичен, чем цисплатин.

Впервые эффективность высоких доз метотрексата была показана при метастатической остеосаркоме в начале 70-х гг. XX в. [39]. Не останавливаясь на методике введения, которая подробно описана в литературе [6; 55; 56], следует заметить, что метотрексат в высоких дозах хорошо переносится в режиме еженедельного применения. При соблюдении правил введения его токсичность относительно невысока, не отмечается миелосупрессии, стоматитов, алопеции, нефро- и нейротоксичности.

В первых протоколах дозу метотрексата адаптировали к возрасту больного. Для детей и подростков рекомендовались 12 г/м², а для взрослых — 8 г/м² [55]. В более поздних публикациях Д. Розен пришел к выводу о том, что оптимальными для всех больных являются 12 г/м² [58]. Французские исследователи на основании изучения фармакокинетики в разных возрастных группах рассчитали следующие дозы: дети от 5 до 9 лет — 18 г/м², от 10 до 15 лет — 15 г/м² и лица старше 15 лет — 12 г/м² [22].

Эффективность метотрексата в монорежиме в дозе 8–12 г/м² составляет около 50% [58]. Не во всех исследованиях удалось воспроизвести результаты, полученные Д. Розеном в протоколах Т-7 и Т-10 (см. табл. 4). По мнению основоположников терапии, метотрексатом Н. Джаффе и Д. Розена главными условиями эффективности и безопасности лечения является правильность введения препарата. Доза должна быть оптимальной, при этом антидот (лейковорин) должен вводиться не ранее чем через 24 ч после начала инфузии метотрексата.

Проводимая иногда с целью обеспечения большей безопасности гипергидратация на самом деле обуславливает лишь слабую эффективность лечения. Особое внимание следует обратить на достижение щелочной реакции мочи до, во время и в ближайшие дни после инфузии. Это связано с возможной кристаллизацией метаболитов метотрексата в почечных канальцах.

С целью повышения эффективности индукционной терапии высокими дозами метотрексата пропагандировалась тактика эскалации дозы при последующих курсах химиотерапии. В первых протоколах Д. Розена (Т-7) показаниями к повышению дозы были слабые клинический, рентгенологический и биохимический ответ. Не проводя подробного анализа фармакокинетических показателей, он повышал дозу препарата эмпирическим путем, в среднем на 2 г/м² [55]. Эффективность данной тактики была оценена уже ретроспективно при сравнении результатов протоколов Т-7 и Т-10. В серии Т-7 получены наиболее высокие показатели полных гистологических ответов (75–80%), а в Т-10, с адаптацией дозы лишь к возрасту, частота выраженных ответов не превысила 50%.

Показано, что для достижения выраженного гистологического ответа и лучшей выживаемости концентрация метотрексата в момент завершения шестичасовой инфузии должна превышать 1000 мкмоль/л, а в конце четырехчасовой — 1400 мкмоль/л [22; 29; 31; 60].

Наибольшее развитие идея эскалации дозы метотрексата получила во Франции в клинике профессора Н. Делепина. Наряду с оценкой клинико-рентгенологического ответа учитываются фармакокинетические данные.

При слабом ответе и/или недостаточно высокой концентрации в сыворотке крови к моменту окончания шестичасовой инфузии (менее 1000 мкмоль/л) доза при последующих введениях повышалась на 2–4 г/м² [21]. В проспективном исследовании сравнивались два режима.

В контрольной группе (44 больных) метотрексат вводили в режиме доз, адаптированных только к возрасту. В опытной группе (27 больных) дозу адаптировали к возрасту, лечебному эффекту и фармакокинетическому профилю. Эскалация дозы была необходима в 80% случаев. В среднем ее увеличивали на 40%, и она варьировала в пределах 8–24 г/м² на курс. В контрольной группе частота выраженных гистологических ответов составила 45%, а в опытной — 67%, $p > 0,05$, а пятилетняя выживаемость — 68 и 74% соответственно [21]. В более поздней работе тех же авторов, касающейся 46 больных, получавших метотрексат в дозах, адаптированных к ответу и фармакокинетике, частота выраженных гистологических ответов составила 54% [22]. Это незначительно выше, чем в классических протоколах Розена, в которых увеличение дозы проводилось только с учетом эффекта лечения. Эффективность тактики эскалации доз метотрексата должна быть подтверждена на репрезентативных группах больных.

Другим активным препаратом при остеосаркоме является *доксорубицин*. Его эффективность в режиме монотерапии в дозе 90 мг/м² составляет около 30%. Чаще доксорубицин входит в различные комбинации.

При метастатической остеосаркоме эффект после использования цисплатина в монорежиме (120–150 мг/м²) наблюдается только у 20% больных [58]. При локализованной форме остеосаркомы цисплатин как единственный агент используется только внутриаартериально [1; 3; 40]. Этот препарат используется также в многокомпонентных схемах. С целью предупреждения нефротоксичности цисплатина необходимы массивная гидратация и форсированный маннитоловый диурез [41]. Показан выраженный локальный клинико-рентгенологический эффект у 73% больных при внутриаартериальном введении менее токсичного препарата — карбоплатина [51].

Одним из последних цитостатиков, применяемых при остеосаркоме, является *ифосфамид*. Он активен как в монорежиме в высоких дозах (14 г/м²), так и в средних дозах в комбинации с этопозидом. Эффективность высоких доз ифосфамида составляет 67% [18]. При дозах 6–10 г/м², она не превышает 33%. Роль этопозиды остается дискуссионной. Препарат включен в ряд схем, однако Розен считает, что он неактивен в отношении остеосаркомы, не оказывает существенного влияния на эффект других цитостатиков, а только увеличивает токсичность и вероятность поздних осложнений (вторые опухоли) [59].

Наиболее существенными проявлениями токсичности используемых при остеосаркоме препаратов являются: гематологическая в виде миелосупрессии (все, кроме высоких доз метотрексата), гастроэнтерологическая в виде тошноты, рвоты (цисплатин), мукозитов (метотрексат, доксорубицин), снижение репродуктивной функции (цисплатин, доксорубицин, циклофосфан), ухудшение

функции почек (цисплатин, метотрексат, ифосфамид) и печени (метотрексат). Грозным осложнением химиотерапии является антрациклиновая кардиомиопатия, которая может проявляться скрыто у 50% больных [71].

В исследовании Vacci et al. 2000 [7], в котором анализируются отдаленные результаты лечения 164 больных по протоколу IOR/OS-II, отмечены 6 случаев кардиотоксичности (4%), два из которых закончились летальными исходами. Кумулятивная доза доксорубицина в этом протоколе составила 480 мг/м². В протоколе COSS-86 при кумулятивной дозе 450 мг/м² аналогичные проблемы возникли у 5 из 159 больных (3%). Проявления неврологической токсичности характерны для метотрексата и ифосфамида.

О явлениях ототоксичности цисплатина при лечении остеосаркомы сообщали Odom et al., 1995 [50] и Winkler et al., 1990 [70], при этом, по данным последнего, снижение слуха отмечается примерно у одной трети больных, получающих цисплатин. Длительная (72-часовая) инфузия цисплатина обнаруживает значительно менее выраженный ототоксичный эффект, чем короткая (пятиминутная), результаты лечения при этом не ухудшаются [12].

Токсичность высоких доз ифосфамида связана с канальцевым ацидозом, который может корректироваться путем введения соды и солей калия. Терапия высокими дозами ифосфамида сопряжена с более высоким риском осложнений у больных, получавших ранее производные платины в режиме монотерапии или в комбинации с доксорубицином. Миелосупрессия после такого лечения хорошо контролируется колониестимулирующими факторами.

Ряду препаратов (метотрексат, ифосфамид и цисплатин) свойственна кумуляция токсического эффекта, в частности нефро- и ЦНС-токсичности.

При высокоинтенсивной и токсичной химиотерапии риск развития вторичных опухолей составляет 3–4% [5; 7]. Мужское бесплодие выявлено у 10 из 12 обследованных больных остеосаркомой, получавших полихимиотерапию [7].

Схемы предоперационного лечения остеосаркомы можно условно классифицировать следующим образом: монохимиотерапия антрациклинами или производными платины, режимы с включением метотрексата в высоких дозах и полихимиотерапия без высоких доз метотрексата.

Монохимиотерапия

В начале 80-х гг. прошлого столетия в педиатрическом отделении онкологического центра MD Anderson, Хьюстон (США) изучалась эффективность предоперационной внутриартериальной химиотерапии цисплатином у детей.

В работе Jaffe et al. 1989 [40] было показано, что частота выраженных гистологических ответов была взаимосвязана с количеством курсов лечения. После 4–7 введений частота выраженных гистологических ответов составляла 52% (см. табл. 5). Автор считал, что оптимальным является проведение семи курсов, и предложил это число

курсов в качестве стандарта. В ряде японских клиник используется предоперационная внутриартериальная химиотерапия цисплатином с введением кофеина в качестве потенцирующего агента [65]. Частота полных гистологических ответов после такого лечения достигает 64%.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1986 по 1998 г. также был накоплен опыт монохимиотерапии цисплатином или доксорубицином. В отличие от протокола Jaffe, который проводил курсы химиотерапии каждые две недели, в РОНЦ интервал между внутриартериальными введениями составлял 4 недели. Токсичность и эффективность такого режима оказались невысоки. Частота полных гистологических ответов не превысила 10%, а выживаемость — 44% [1].

Комбинации с метотрексатом в высоких дозах

Наибольшее распространение в мире получили схемы, в которых центральное место занимает метотрексат в высоких дозах. В ранних протоколах Розена (T-7, T-10 и T-12), в которых метотрексат сочетался с доксорубицином (75–90 мг/м²) и комбинацией BCD (блеомицин, циклофосфамид, актиномицин Д), частота выраженных ответов составляла в среднем около 50% [17; 20; 37; 56], при этом безметастатическая выживаемость достигала 70–80% [20; 56]. Поскольку не всем удавалось воспроизвести первоначальные результаты Розена, многие исследователи усомнились в эффективности терапии высокими дозами метотрексата. Сообщалось, что в протоколах, аналогичных T-10, частота выраженных гистологических ответов не превышала 17–33% [13; 23; 49; 60], а безметастатическая выживаемость — 50–60% [13; 17; 37]. Демонстративны в этом контексте результаты более поздних кооперированных многоцентровых исследований из Северной Америки [53] и Европы [64], табл. 4. Попытки ограничить индукционное лечение только высокими дозами метотрексата и комбинацией BCD оказались безуспешными. Только у 26% больных, включенных в протокол COSS-82, отмечен выраженный некроз опухоли [69]. Автор подчеркивает роль включения доксорубицина в первую линию терапии остеосаркомы.

Критический анализ работ Розена послужил фундаментом для разработки новых, более интенсивных режимов неоадьювантной химиотерапии остеосаркомы. Метотрексат в высоких дозах стали комбинировать с цисплатином 120 мг/м² и доксорубицином 60–90 мг/м² [6; 34; 44; 68], а также с ифосфамидом [47]. За счет этого итальянским исследователям удалось увеличить частоту выраженных гистологических ответов до 64–71% [6; 34].

В американском исследовании из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center частота полных гистологических ответов после химиотерапии метотрексатом, доксорубицином, цисплатином и комбинацией BCD составила 33%, по сравнению с 14% в контрольной группе больных, получавших лечение по протоколу T-10 [43].

В другом кооперированном исследовании из США очень эффективной оказалась комбинация метотрексата,

доксорубина и ифосфамида. После 15-недельной индукционной химиотерапии у 76% больных отмечен некроз опухоли более 95% [47]. Менее действенной оказалась индукционная химиотерапия метотрексатом, доксорубином в сочетании с внутривенным введением цисплатина [34], а также в протоколах COSS-80 и COSS-82, в которых частота выраженных некрозов опухоли составила 55 и 65%, соответственно (см. табл. 4).

Аналогичные результаты получены во французском рандомизированном исследовании, в котором больные получали семь курсов химиотерапии высокими дозами метотрексата (12 г/м^2) и два курса по схеме ифосфамид 3 г/м^2 + этопозид 75 мг/м^2 ежедневно в 1–4 дни [38]. У 54% больных отмечен некроз опухоли, превышающий 95%.

Таким образом, за счет использования трехкомпонентных схем на основе высоких доз метотрексата в сочетании или без с циклом ВСД удалось получить более выраженный локальный эффект, чем в классических двухкомпонентных схемах в протоколах Т-7, Т-10 и Т-12. Частота выраженных гистологических ответов повысилась с 45–50% до 55–75%, в среднем на 15%. Также отмечена тенденция к более частому выполнению органосохраняющих операций.

Полихимиотерапия без высоких доз метотрексата

Не все исследователи считают терапию высокими дозами метотрексата оптимальной в лечении остеосаркомы. Представители Европейской Группы по изучению остеосаркомы полагают, что это лечение дорогостоящее, длительное (около 44 недель), сложное, токсичное и экономически невыгодное. В многоцентровом рандомизированном исследовании показано, что более дешевая и короткая (18 недель) химиотерапия доксорубином и цисплатином обладает одинаковой эффективностью с достигнутой по протоколу Т-10 [64; 67]. В то же время частота выраженных гистологических ответов после трех курсов системной химиотерапии этими препаратами не превышает 30%, а пятилетняя выживаемость — 55% (см. табл. 5). Авторы соглашаются с тем, что эти показатели ниже, чем в публикациях Розена и Мейерса, однако они подчеркивают, что в больших многоцентровых рандомизированных исследованиях редко удается воспроизвести высокие показатели, полученные в отдельных учреждениях на небольшом клиническом материале. В качестве примера приводятся результаты, полученные педиатрической группой из США [53].

Таким образом, непосредственные и отдаленные результаты использования двухкомпонентной системной химиотерапии без включения высоких доз метотрексата нельзя считать удовлетворительными. Попытки ее усиления за счет добавления ифосфамида не увенчались успехом. Один из последних протоколов Европейской Группы по остеосаркоме предусматривает введение ифосфамида 3 г/м^2 ежедневно в 1–2 дни, доксорубина 25 мг/м^2 ежедневно в 1–3 дни и цисплатина в первый день. Токсичность лечения оказалась высо-

кой, так как отмечено около 90% случаев миелосупрессии III–IV степени. Клинический ответ в виде уменьшения размеров первичной опухоли зарегистрирован у 36% больных, а уменьшение легочных метастазов — у 33%. У оперированных больных в 33% случаев некроз опухоли превышал 90%, а пятилетняя выживаемость составила 62% [66]. Авторы делают вывод, что режим в целом активен в отношении остеосаркомы, но не обладает преимуществами перед схемой цисплатин + доксорубин.

Более выраженный местный эффект может быть получен при внутриартериальном введении цисплатина, наиболее подходящего для этих целей цитостатиком [10; 40]. Частота осложнений при введении цисплатина в артерию не превышает 4% [6; 42; 70]. Регионарное введение доксорубина практически не проводится, так как этот препарат отличается выраженной локальной токсичностью, часто приводящей к экстравазации и некрозам, осложняющим условия для органосохраняющих операций.

В четырехкомпонентных режимах введение платины в артерию не дает преимуществ в отношении полных гистологических ответов, частоты сохраненных операций, рецидивирования и выживаемости [8; 40]. Более обоснованным с точки зрения усиления локального эффекта считается регионарное введение препарата при использовании двух- и трехкомпонентных схем [6; 34; 54].

Четырехкомпонентные и ультраагрессивные комбинации

Поиск путей дальнейшего улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения остеосаркомы шел в направлении расширения состава цитостатиков, входящих в комбинированные режимы, и увеличения их доз в схемах первой линии.

Одними из первых использовали четырехкомпонентную схему в протоколе COSS-86 исследователи Кооперированной германо-австрийско-швейцарской Группы [70]. Им удалось достичь выраженного некроза опухоли примерно у 70% больных. Аналогичные результаты получены в группе из Сиэтла, которая использовала те же цитостатики, но с большим количеством курсов, проведенных в течение 15 недель. Частота выраженных и полных гистологических ответов составила 72 и 32% соответственно. Следует заметить, что эти показатели существенно не отличались от таковых у группы леченных трехкомпонентной схемой (без цисплатина) [46].

Vacci et al. в 1995 г. опубликовали предварительные результаты протокола IOR/OS/IV, в котором также применена стратегия многокомпонентной химиотерапии. Отмечено увеличение доли выраженных и полных гистологических ответов (87% и 54% соответственно). Однако в публикации 2001 г. [9] авторы приводят данные о пятилетней безметастатической и общей выживаемости при локализованной форме 56 и 71% соответственно, что существенно лучше предыдущих трехкомпонентных

протоколов. В исследовании из Лиона за счет использования комбинации метотрексат, доксорубин, цисплатин, ифосфамид удалось улучшить локальный эффект, однако авторы отмечают, что существенно возросла токсичность лечения [55].

Таким образом, убедительных данных, свидетельствующих о более высокой эффективности четырехкомпонентных схем на основе высоких доз метотрексата перед трехкомпонентными режимами, получено не было. Прогресс в лечении остеосаркомы связывали с дальнейшей интенсификацией химиотерапии. Идеология раннего использования всего арсенала активных цитостатиков в максимально переносимых дозах основывалась на гипотезе о прямой зависимости лечебного эффекта от количества препарата, проникающего из сыворотки крови в опухолевую клетку, и о том, что устойчивость при использовании полихимиотерапии должна развиваться реже.

Наиболее наглядно данный подход можно проиллюстрировать на примере протокола Розена Т-20. Терапия включает высокие дозы метотрексата ($12\text{--}15\text{ г/м}^2$), доксорубин — 100 мг/м^2 в монорежиме или 75 мг/м^2 вместе с цисплатином — 120 мг/м^2 и высокие дозы ифосфамида (18 г/м^2). При столь агрессивном лечении широко используются гемопозитические колониестимулирующие факторы. В этом протоколе нередко метотрексат в высоких дозах вводится даже на фоне нейтропении. На Второй Конференции по остеосаркоме, которая проходила в 1996 г. в Италии, Розен сообщил, что эта комбинация вызвала полный некроз опухоли у 74% больных с остеосаркомой [59]. К сожалению, более поздних данных о результатах лечения по этому протоколу в литературе мы не нашли.

Позже аналогичную схему разработали в итальянско-скандинавской группе (см. табл. 1) [35]. Парадоксально, но только в 16% случаев зафиксирован полный некроз опухоли, а в 66% — более 90% некроза опухоли.

Аналогичные показатели локального эффекта сообщил участник протокола ISG/SSG-I из Финляндии [30]. При медиане наблюдения три года 51 (75%) из 68 леченных больных живы без признаков прогрессирования. Как и в протоколе Розена, данный режим лечения требует обязательного введения колониестимулирующих факторов. У 36% больных отмечена нейтропения IV степени, а у 20% — тромбоцитопения IV степени. У 37% больных наблюдались один или более эпизодов фебрильной нейтропении.

К сожалению, революционных перемен после внедрения ультраагрессивных режимов химиотерапии не наступило. Полного излечения остеосаркомы добиться не удалось, а локальный эффект не отличается коренным образом от такового при менее интенсивной, токсичной и дорогостоящей химиотерапии.

Попытки улучшить результаты и качество индукционной химиотерапии наряду со снижением токсичности предпринимались и по другим направлениям. Хотелось бы вкратце остановиться на них.

В лечении остеосаркомы не нашли широкого применения индивидуализированные лечебные подходы, которые

позволили бы дифференцированно подходить к каждому больному и не проводить необоснованно высокотоксичную химиотерапию. Это связано с тем, что до настоящего времени нет убедительных критериев, которые могли бы использоваться для стратификации больных до начала терапии. Лишь в кооперированном исследовании COSS-86 индукционная химиотерапия проводилась с учетом риска метастазирования, при этом при стратификации учитывали объем опухоли (более $1/3$ пораженной кости), и процент хрящевого межпозвонкового вещества (более 20%) в биопсийном материале. В группе низкого риска применялась трехкомпонентная, а в альтернативной — четырехкомпонентная химиотерапия, включавшая метотрексат в высоких дозах, доксорубин, цисплатин и ифосфамид. В 10% случаев удалось избежать проведения более токсичной химиотерапии [70].

Адаптация химиотерапии к ответу на лечение подразумевает раннюю оценку эффекта и продолжение применения режима в случае его эффективности, а при выявлении резистентности — изменение схемы терапии либо выполнение хирургического вмешательства. Розен справедливо указывает на то, что в дооперационном периоде больным должен проводиться частый мониторинг не только для оценки токсичности но и для определения степени лечебного эффекта [59]. Ориентацию только на гистологический ответ нельзя считать полностью удовлетворяющей клиницистов. Морфологическая оценка, возможная лишь после операции, ставит клинициста перед фактом неэффективного лечения и упущенного времени.

Проведение предоперационного лекарственного лечения с учетом ответа опухоли отражены в ряде работ [21; 57; 70], в которых оценивали динамику клинических, рентгенологических, сцинтиграфических признаков, изменения активности щелочной фосфатазы. В протоколе COSS-86 в группу высокого риска метастазирования больных включали по снижению активности накопления радиоизотопного препарата менее чем на 20% после двух курсов индукции по стандартной схеме. За счет применения более агрессивной химиотерапии с добавлением цисплатина и ифосфамида удалось увеличить количество больных с выраженным патоморфозом до 69% [70]. Odom et al. подбирали дозу цисплатина в зависимости от степени ангиографического ответа [50].

Четких качественных и количественных параметров, на которые можно опираться при оценке эффекта химиотерапии, пока нет. Оценка лечебного эффекта по критериям ВОЗ, используемая при опухолях других локализаций, не отвечает необходимым требованиям при остеосаркоме.

Адьювантная химиотерапия остеосаркомы.

Традиционно, при планировании режима адьювантной химиотерапии ориентируются на гистологический ответ. Считается, что степень индуцированного опухолевого некроза взаимосвязана с локальным контролем и выживаемостью [13; 33; 49; 53; 64; 67; 72]. Предполагается существование параллелизма между чувствительностью к химиотерапии клеток первичной опухоли и ее

микрометастазов, хотя прямых морфологических доказательств такой взаимосвязи пока не получено.

Впервые идею проведения адьювантной химиотерапии с учетом гистологического ответа высказали Rosen et al. в 1982 г. [56]. В табл. 3 представлены некоторые схемы адьювантной химиотерапии. В протоколе T-10 больным со слабым эффектом после метотрексата в высоких дозах вводились альтернативная химиотерапия доксорубицином и цисплатином. В этой работе, где медиана наблюдения за больными составила лишь 20 мес, показано, что такая схема лечения позволяет улучшить выживаемость при слабом гистологическом ответе. Однако в последующих работах самого Розена, а также других авторов, когда были получены пяти- и десятилетние результаты, не удалось убедительно продемонстрировать, что комбинация доксорубицина + цисплатина может решить проблему больных со слабым ответом на индукционную химиотерапию по протоколу T-10 [17; 49; 53; 58; 60; 64]. Добавление в схему цисплатина при слабом ответе на индукцию метотрексатом, доксорубицином и ифосфамидом не улучшает выживаемости, которая составляет 58% по сравнению с 79% в группе больных с выраженным некрозом опухоли [47]. В серии COSS, несмотря на длительную химиотерапию с метотрексатом, адриамицином, цисплатином и ифосфамидом, выживаемость при слабом патоморфозе улучшить не удалось [72].

Недостаточно удовлетворительными можно считать результаты адьювантной химиотерапии при использовании комбинации ифосфамид + этопозид. Ее низкая эффективность показана в Скандинавской Группе по остеосаркоме [48], а также в Группе из Бразилии [45]. Добавление к ифосфамиду в дозе 7,5 г/м² и этопозиду в дозе 360 мг/м² метотрексата в дозе 10 г/м² также не позволило решить проблему больных со слабым гистологическим ответом [54].

Комбинация ИРА (ифосфамид 6 г/м² + цисплатин 120 мг/м² + доксорубицин 35 мг/м²), которая используется французскими исследователями без учета гистологического ответа, оказалась чрезвычайно токсичной. Более чем у 90% больных отмечалась гематологическая токсичность IV степени [22].

На фоне общего разочарования в возможностях улучшить прогноз при слабом ответе на предоперационную химиотерапию некоторые исследовательские группы сообщают о результативном использовании альтернативных схем. При этом высказывается идея, что в условиях их высокой эффективности степень гистологического ответа уже не является фактором прогноза [7; 11; 23; 34].

Комбинацию цисплатин + этопозид + ифосфамид проводили при слабом лечебном патоморфозе в протоколе IOR/OSII. За счет этого удалось приблизить выживаемость (57%) к таковой при выраженном некрозе (71%), [6]. Эти данные подтвердились и в отдаленные сроки [7]. Схожие результаты получены во Франции за счет использования комбинации ифосфамид + приарубицин + цисплатин ± этопозид. У больных, слабо ответивших на химиотерапию T-10, удалось получить безметастатическую

выживаемость на уровне 66%, при этом частота выраженных гистологических ответов не превышала 20% [23].

По данным из онкологического центра MD Anderson, у больных со слабым лечебным патоморфозом после индукции адриамицином и цисплатином удалось улучшить выживаемость за счет добавления ифосфамида в дозе 10 г/м² [11].

Несмотря на эти обнадеживающие сообщения, следует признать, что они единичны. Большинство авторов продолжают придерживаться мнения, что вторая линия химиотерапии редко оказывается высокоэффективной при остеосаркоме, поэтому выживаемость при неполном гистологическом ответе ниже, чем при выраженном некрозе опухоли [15; 17; 26; 36; 37; 47–49; 53; 58; 64; 72]. По мнению Meyers et al. (1998), степень индуцированного лечением некроза опухоли и безметастатическая выживаемость обусловлены в большей степени чувствительностью к химиотерапии вообще, нежели выбором того или иного режима лечения [43].

В сложившейся ситуации, когда справедливость изначально сформулированной концепции неоадьювантной стратегии, в частности роли альтернативной химиотерапии, стала подвергаться сомнению, многие отошли от этого подхода. Режимы послеоперационной химиотерапии не выбираются с учетом гистологического ответа опухоли. Исследователи в большей мере склонны соблюдать суммарную дозу препарата, чем исключить его из схемы. У всех больных используются достаточно агрессивные комбинации [21; 35; 52; 58]. Речь идет не о смене неэффективных препаратов, а о добавлении в схему новых. Отличия между группами с разным ответом на лечение касаются не состава препаратов, а количества курсов. В кооперированном итальянско-скандинавском исследовании при слабом ответе на лечение проводится на один блок химиотерапии больше [35].

Попытку сокращения длительности адьювантной химиотерапии при выраженном гистологическом ответе сделал Розен в протоколе T-12. Она оказалась неудачной, так как даже при полном некрозе опухоли часто наступало метастазирование [58].

В протоколе Розена T-19 при недостаточном ответе на два введения высоких доз метотрексата добавляли высокие дозы ифосфамида. В послеоперационном периоде метотрексат не вводили. Протокол был закрыт после лечения 8 больных. У двоих больных с полным некрозом, достигнутым, по-видимому, за счет высоких доз ифосфамида, отмечено появление легочных метастазов. Автор сделал вывод о том, что для прогноза важно общее количество введений метотрексата, поэтому он рекомендует не менее 18–20 введений. Этот препарат может быть добавлен в новую комбинацию, но не может быть исключен из схемы лечения. Более того, при слабом ответе рекомендуется повысить дозу до 15 г/м² и проводить более длительную химиотерапию [58]. В протоколе T-20, как и в T-7, проводятся 20 инфузий метотрексата.

В протоколе IOR/OS/III итальянские исследователи увеличили дозу метотрексата с 8 до 10 г/м², уменьшив при этом кумулятивную дозу адриамицина с 480 до

390 мг/м² и исключив этопозид. Доза адриамицина снижена за счет послеоперационного этапа. В ранних публикациях говорится о том, что непосредственные и отдаленные результаты оказались хуже, чем во втором протоколе IOR/OS/II, поэтому важно соблюдать дозу адриамицина и не исключать из схемы этопозид. В более поздних работах после анализа восьмилетних результатов авторы не выявили достоверных различий выживаемости включенных этих два протокола больных (72 и 61% соответственно), при этом случаев кардиомиопатии среди участвующих в последнем протоколе не отмечено [34]. Был сделан вывод о том, что кумулятивная доза адриамицина может быть снижена без отрицательных последствий для отдаленных результатов. Во французском рандомизированном исследовании показано, что трехкомпонентная схема индукционной химиотерапии (высокие дозы метотрексата, ифосфамид и этопозид) превосходит по локальному эффекту (54% выраженных некрозов опухоли) схему, содержащую кардиотоксичный доксорубин (42%) [38].

Таким образом, в настоящее время прогресс в лечении остеосаркомы замедлился. Химиотерапия достигла предела своей эффективности. Активные препараты и их комбинации в целом установлены. Это высокие дозы метотрексата, доксорубин, производные платины, ифосфамид и этопозид. Современные режимы индукции позволяют получить выраженный локальный эффект в 60–70% случаев. У 80–90% больных опухоли резектабельны, при этом также высоки шансы на сохранение конечности. Выраженный гистологический ответ ассоциируется с более надежным локальным и системным контролем опухоли. Дальнейшее повышение доз особых перспектив не имеет. Доксорубин и цисплатин уже используются в максимально допустимых дозах. В обзоре Bramwell 2000 г. говорится о том, что повышение доз этих препаратов не имело никакого клинического значения [15]. Определенные перспективы существуют в отношении ифосфамида и карбоплатина. Таксаны, гемцитабин, интерфероны существенной активности не показали. Необходимы новые лечебные подходы, связанные с новыми препаратами, например Гливек®.

Существенное повышение агрессивности, токсичности и стоимости лечения остеосаркомы [59; 62], отмеченные в последние годы, не привели к пропорциональному увеличению локальных ответов и количества излеченных больных. Менее сложные режимы химиотерапии дают примерно те же непосредственные и отдаленные результа-

ты. Более агрессивные терапевтические подходы могут быть отчасти оправданы, когда локальный контроль труднодостижим или риск метастазирования очень высок.

Предоперационная химиотерапия при остеосаркоме полностью оправдывает себя лишь при условии достижения выраженного локального эффекта. Достаточно весомым аргументом в пользу ее проведения является возможность сохранить больному функционально полноценную конечность. Однако в клиниках, где нет качественного мониторинга эффективности лечения и токсичности, нет опыта органосохраняющих операций, будет целесообразным поставить на первое место ампутацию конечности с последующей адъювантной химиотерапией. Это более надежно и безопасно для больного, чем проведение неэффективной индукционной химиотерапии и выполнение сохранной операции. При малом гистологическом ответе риск рецидивирования и метастазирования остается высоким. Адъювантная химиотерапия при слабо выраженном лечебном патоморфозе чаще оказывается неэффективной. Общая выживаемость при локализованной форме остеосаркомы составляет, по современным оценкам, около 60–70%.

В настоящее время главным в проблеме лечения локализованной остеосаркомы является соблюдение баланса многих интересов: достижения локального эффекта и шансов на излечение, уменьшения побочных эффектов и риска развития вторых опухолей, восстановления и сохранения удовлетворительной функции конечности, обеспечения удовлетворительного качества жизни в процессе и после лечения, а также дорогостоящего мониторинга. Оптимальное решение этой задачи остается сложным. Больше внимания следует уделять проблемам разработки индивидуализированных лечебных подходов, которые пока находятся в начальной стадии изучения. Речь идет об адаптации лечения к степени риска и ответу. Эта проблема все чаще дискутируется в последние годы [4; 16]. Индивидуализация терапии возможна на основании комплексной оценки степени риска, изучения традиционных и поиска новых факторов прогноза и биологических характеристик опухоли. Необходима разработка моделей прогнозирования гистологического ответа до и в процессе химиотерапии. Важным является раннее выявление признаков устойчивости к лечению с помощью современных методов мониторинга (компьютерная и магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография, ультразвуковая доплерография и др.).

Таблица 1

Схемы индукционной химиотерапии при локализованной остеосаркоме (комбинации с включением метотрексата)

Протокол	Mtx ¹ г/м ²	Dox ² мг/м ²	CDP ³ мг/м ²	Ifo ⁴ г/м ²	Другие	Длительность ⁵	Автор
T-7 и T-10	8-12 × 6	90	—	—	BCD ¹³	4-16	Rosen et al., 1979; 1982
T-10 (POG-782)	8-12 × 4	—	—	—	BCD	7	Provisor et al., 1997
T-10 (OS 87)	8-12 × 7	70 × 2	—	—	—	10	Kalifa et al., 1993
T-12	8-12 × 6	—	—	—	BCD	10	Rosen, 1985
IOR/OSI ⁶	7,5/0.75 × 2	—	120-150 × 2	—	—	6	Bacci et al., 19906
COSS-80 A ⁷	12 × 4	90	—	—	BCD	10	Winkler et al., 1984
COSS-82 B	12 × 4	—	—	—	BCD × 2	8	Winkler et al., 1988
SFOP группа S ⁸	12 × 7	70 × 2	—	—	—	10	Kalifa et al., 2002
SFOP группа N	12 × 7	—	—	12 × 2	VP-16 ¹⁴ 300 мг/м ² × 2		
T-12 MSKCC ⁹	8-12 × 2	75	120	—	BCD	10	Meyers et al., 1998
T-14	8-12 × 6	90	120	—	—	4-16	Rosen et al., 1994
IOR/OS/II	8 × 2	60 × 2	120 × 2	—	—	8	Bacci et al., 1993
IOR/OS/III	10 × 2	60 × 2	120 × 2 ¹²	—	—	8	Ferrari et al., 1999
POG (1988-1991) ¹⁰	12 × 6	75 × 3	—	9 × 3	—	15	Miser et al., 1998
COSS-80 B	12 × 4	90	120	—	—	10	Winkler et al., 1984
COSS-82 A	12 × 4	60 × 2	90-120 × 2	—	—	10	Winkler et al., 1988
MSKCC режим А	12 × 4	75 × 2	120 × 2	—	±MTP ¹⁵	10	Meyers, 2002
MSKCC режим Б	12 × 4	75 × 2	—	9 × 2	±MTP	10	Meyers, 2002
SFOP Лион	8-12 × 7	70 × 1	100 × 1	6 × 2	VDS ¹⁶ 4 мг/м ² × 2	10	Philip et al., 1999
T-19	10-12 × 6	60	120	14 × 2	—	12	Rosen et al., 1994
T-20	12-15 × 6	100/75	0/120	18 × 2	CSF ¹⁷	12	Rosen et al., 1996
IOR/OS/IV/V	12 × 2	60 × 3	120	6 × 2	—	8	Bacci et al., 1996
IOR/SSG ¹¹	12 × 2	75 × 2	120 × 2	15 × 2	CSF	15	Ferrari et al., 2000
COSS-86	12 × 2	90	90-120 × 2	6 × 2	—	9	Winkler et al., 1990
POG (pilot 2)	12 × 6	75 × 3	120	9 × 2	—	15	Miser et al., 1994

Таблица 2

Схемы индукционной химиотерапии при локализованной остеосаркоме (комбинации без метотрексата)

Протокол	Dox мг/м ²	CDP мг/м ²	Другие	Длительность, недели	Автор
EOI (серия А)	90 × 3	100 × 3	—	9	Souhami et al., 1997
EOI	75 × 3	100 × 3	IFO 6 г/м ²	9	Voute et al., 1999
MDACC ¹⁸ (педиатрия)	—	150 × 1-7*	—	3-14	Jaffe et al., 1989
MDACC	90 × 4	120-160 × 4*	—	16	Benjamin et al., 1984, 1996
Филадельфия, США	80*	100*	FUDR	4	Lackman et al., 1994
Вашингтон, США	75 × 2*	120 × 2*	—	8	Seibel et al., 1995
Сеул, Корея	75 × 3	120 × 3*	—	9	Rha et al., 1999
РОНЦ им. Н.Н. Блохина	—	150 × 3-5*	—	12-20	Трапезников и соавт., 1993
	90 × 3-4	—	—	12-16	

Таблица 3

Некоторые схемы адьювантной химиотерапии при локализованной остеосаркоме

Протокол	MTX г/м ²	DOX мг/м ²	DDP мг/м ²	IFO г/м ²	Другие	Автор
T-10 некроз <90% некроз >90%	—	60 × 6	120 × 6	—	BCD × 2	Rosen et al. 1982
	8–12 × 16	90 × 3	—		BCD × 2	
	8–12 × 16	90 × 1	—		BCD × 4	
IOR/OS/II некроз <90% некроз >90%	8 × 3	90 × 4	120 × 3	10 × 3	VP-16 360 мг/м ² × 3	Bacci et al. 1993
	8 × 3	90 × 4	120 × 3	—	—	
IOR/OS/III некроз <90% некроз >90%	10 × 3	90 × 1+60 × 3	120 × 3	10 × 3	—	Ferrari et al. 1999
	10 × 3	90 × 1+60 × 3	120 × 3	—	—	
IOR/SSG некроз <90% некроз >90%	12 × 3	90 × 3	120–150 × 3	15 × 3	—	Ferrari et al. 2000
	12 × 2	90 × 2	120–150 × 2	15 × 2	—	
COSS-86 некроз <90% некроз >90%	12 × 14	90 × 4	120 × 3	6 × 3	—	Winkler et al. 1988
	12 × 10	90 × 3	120 × 2	—	—	
MDACC некроз <90% некроз >90%	8–12 × 8	75 × 4	—	10 × 6	DTIC ¹⁹ 750 мг/м ² × 4	Benjamin et al. 1996
	8–12 × 3	75 × 3	—	—	DTIC 750 мг/м ² × 3	Benjamin et al. 1996

¹ – метотрексат, ² – доксорубин, ³ – цисплатин, ⁴ – ифосфамид, ⁵ – недели, ⁶ – ортопедический институт Ричолли, Италия, ⁷ – кооперированная германо-австрийско-швейцарская группа по остеосаркоме, ⁸ – французское общество педиатрической онкологии, ⁹ – онкологический центр Слоан и Кетеринг, ¹⁰ – педиатрическая группа по онкологии, США, ¹¹ – скандинавская группа по саркомам, ¹² – цисплатин внутриаартериально или внутривенно, ¹³ – BCD – блеомицин, циклофосфамид, актиномицин Д, ¹⁴ – этопозид, ¹⁵ – мурамил трипептид, ¹⁶ – виндезин, ¹⁷ – колоннестимулирующий фактор, ¹⁸ – онкологический центр МД Андерсон, Хьюстон, США, ¹⁹ – дакарбазин (Примеч. к табл. 1–3)

Таблица 4

Непосредственные и отдаленные результаты лечения локализованной остеосаркомы (комбинации с метотрексатом)

Протокол	n	Сохранение операции, %	Некроз опухоли		Пятилетняя безметастатическая выживаемость с учетом степени некроза опухоли, %			Автор
			>90%	100%	<90%	>90%	Все	
T-7 (MSKCC)	53	—	75	—	43	94	74	Rosen et al., 1979; 1994
T-10	116	54	39	—	69	92	80	Rosen et al., 1982
T-10 (MSKCC)	37	—	39	14	—	—	73	Meyers et al., 1998
T-10 (POG-782)	268	—	28 ²	—	46	81	53	Provisor et al., 1997
T-10 (EOI)	192	69	29	—	40	80	39	Souhami et al., 1997
T-10 (SFOP)	105	—	48	—	42	76	54	Brunat-Mentigni et al., 1988
SFOP группа S	113	94	42 ²	—	—	—	75	Kalifa et al., 2002
SFOP группа N	112		54 ²	—	—	—		
T-10	97	—	17	—	—	—	54	Saeter et al., 1991
T-10	27	74	33	—	53	100	71	Munos et al., 1996
T-10	46	—	67	—	—	—	78	Delepine, 1994, 2002
T-10	32	72	19	—	—	—	66	Digue et al., 2000
T-10	56	53	36	—	—	—	55	Boussen et al., 2000
T-10	196	—	50	—	50	78	60	Kalifa et al., 1993
T-12	78	—	44	—	52	83	65	Rosen, 1985
T-12	36	—	44	33	—	—	78	Meyers et al., 1998
IOR/OS/I	127	72	52	—	32	67	46 ⁴	Bacci, 1990; Ferrari, 1997
COSS-80A	31	—	52	—	—	—	71	Winkler et al., 1984
COSS-82 Б	59	—	26	—	—	—	45	Winkler, 1988
T-14	32	—	60	—	62	83	75	Rosen et al., 1994
IOR/OS/II	164	83	71	—	57	71	61	Bacci et al., 1993, 2000
IOR/OS/III	96	80	64/43 ³	—	—	—	54	Ferrari et al., 1999
COSS-80 Б	27	—	55	—	—	—	66	Winkler et al., 1984
COSS-82A	66	—	60	—	—	—	68	Winkler, 1988
MSKCC режим А	577	—	= режим Б		—	—	71	Meyers et al., 2002
MSKCC режим Б		—	= режим А		—	—	60	Meyers et al., 2002
POG (1988–1991)	55	78	76 ²	—	58	79	73	Miser et al., 1998
COSS-86	109	—	66/72 ³	—	—	—	70	Winkler et al., 1990
POG (pilot 2)	72	—	72	32	—	—	97/2	Miser et al., 1994
IOR/OS/IV	162	94	—	—	—	—	56	Bacci et al., 2001
SFOP Лион	62	—	64	—	—	—	59	Philip et al., 1999
IOR/SSG	68	88	66	16	—	—	73 (3 года)	Ferrari et al., 2000

Таблица 5

Непосредственные и отдаленные результаты лечения локализованной остеосаркомы (комбинации без высоких доз метотрексата)

Клиника	n	Сохранные операции, %	Некроз опухоли		Пятилетняя безметастатическая выживаемость с учетом степени некроза опухоли			Автор
			>90%	100%	<90%	>90%	Все	
MDACC	42		52	—	—	—	—	Jaffe et al., 1989
РОНЦ (цисплатин)	50	60	40	10	37	87	44	Трапезников и соавт., 1993
РОНЦ (адриамицин)	20	60	15		—	—	—	
MDACC	97	80	51	—	13–67	73–81	54–70 ⁵	Benjamin et al., 1996
Филадельфия, США	42	90	85	—	—	—	71	Lackman & Weiss, 1996
Вашингтон, США	32	91	медиана 95% (10–100%)		—	—	57	Seibel et al., 1995
Сеул, Корея	37	83	75	47	46	68	55/3	Rha et al., 1999
ЕОI	199	74	30	—	46	68	40	Souhami et al., 1997
ЕОI	43	—	33	—	—	—	62	Voute et al., 1999
Бразилия	34	34	31	—	—	—	45	Mendes et al., 1998
Денвер	33	—	91	—	—	—	77/3	Odom et al., 1995

¹ – число больных, ² – более 95% некроза опухоли, ³ – внутриартериальное введение в сравнении с внутривенным, ⁴ – 12 лет наблюдения, ⁵ – результаты трех протоколов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синюков П.А. Современные подходы к химиотерапии остеогенной саркомы: Автореф. дисс. д. м. н. — М., 1993.
2. Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Амирасланов А.Т., Синюков П.А. Опухоли костей. — М.: Медицина, 1986. С. 3.
3. Трапезников Н.Н. Соловьев Ю.Н., Еремина Л.А. и др. Прогресс в лечении остеогенной саркомы // Вестник ОНЦ РАМН. 1993. № 1. С. 3–9.
4. Anderson P. Effectiveness of radiotherapy for osteosarcoma that responds to chemotherapy. Mayo Clin. Proc. 2003;78: 145–6.
5. Aung L., Gorlick R., Thaler H. Second malignant neoplasms in long-term survivors of osteosarcoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Proc. ASCO 2002: A1618.
6. Bacci G., Picci P., Ferrari S. et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. Cancer. 1993; 72: 3227–38.
7. Bacci G., Ferrari S., Bertoni F. et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli according to the Istituto Ortopedico Rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: an updated report. J. Clin. Oncol. 2000; 18 (24): 4016–27.
8. Bacci G., Ferrari S., Bertoni F. et al. Histologic response of high-grade nonmetastatic osteosarcoma of the extremity to chemotherapy. Clin. Orthop. 2001; 386 (186–96).
9. Bacci G., Briccoli A., Ferrari S. et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long-term results the Rizzoli's 4th protocol. Eur. J. Cancer. 2001; 37 (16): 2030–9.
10. Benjamin R.S., Chawla S.P., Murray J. et al. Preoperative chemotherapy for osteosarcoma: A treatment approach facilitating limb salvage with major prognostic implications. Jones SF, Salmon (eds.): Adjuvant Therapy of Cancer IV. Philadelphia, Grune & Stratton, 1984, 601–10.
11. Benjamin R.S., Patel S.R., Armen T. et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma. 5th- International Congress of anticancer chemotherapy 1996, Paris, France. P. 96.
12. Bielack S., Kempf-Bielack B., Epler D. et al. A randomized trial COSS-86C comparing two cisplatin schedules within multi-agent chemotherapy for osteosarcoma. Proc. EMSOS, 1996. P. 51.
13. Boussen H., Mezzi F., Gamoudi A. et al. Primary chemotherapy with the Rosen T-10 protocol before conservative surgery in limb primitive osteosarcomas: results about 56 cases. Bull Cancer 2000; 87(2): 183–8.
14. Bramwell V.H. The role of chemotherapy in the treatment of non-metastatic operable extremity osteosarcoma. Semin. Oncol. 1997; 24(5): 561–71.
15. Bramwell V.H. Osteosarcoma and other cancers of bone Curr. Opin. Oncol. 2000; 12(4): 330–6.
16. Bruland O.S., Pihl A. On the current management of osteosarcoma. A critical evaluation and a proposal for a modified treatment strategy. Eur J. Cancer. 1997; 33(1): 1725–31.
17. Brunat-Mentignie M., Demaille M.C., Quintana E. et al. La reproduction en France du protocole Rosen pour les osteosarcomes. Bull. Cancer. 1988; 75: 201–6.
18. Chawla S.P., Rosen G., Lowenbraun S. et al. Role of high dose ifosfamide in recurrent osteosarcoma. Proc. ASCO 9, 1990; A1201.

19. Cortes E.P., Holand J.F., Wang J.J. Doxorubicin in disseminated osteosarcoma. *JAMA*, 1972; 221: 1132–38.
20. Delepine G., Delepine N., Voisin M.C. et al. The response of osteosarcoma to high-dose methotrexate: a monocentric study of 69 cases. *Proc ASCO* 1994; 13: A1417.
21. Delepine N., Delepine G., Cornille H. et al. Dose Escalation with Pharmacokinetics Monitoring in Methotrexate Chemotherapy of Osteosarcoma. *Anticancer Research* 1995; 15: 489–94.
22. Delepine N., Cornille H., Brun B. et al. Long-term results of comprehensive treatment for non-metastatic primary limb high-grade osteosarcoma. Emphasis of escalating high dose methotrexate. *Proc. UICC Congress*. 2002, Oslo, Norway, p. 275–6.
23. Digue L., Volot F., Garbe L. et al. Osteosarcoma in adolescent and adults: does the histologic response to preoperative chemotherapy really matter? *Proc. ASCO*. 2000: A2210.
24. Djerassi I. High-dose methotrexate (NSC-740) and citrovorum factor (5NCR-3 590) rescue: Background and rationale. *Cancer. Chemotherapy*, 1975 rep. 6, p. 3–6.
25. Ettinger L.J., Douglas H.O., Higby D.J. Adjuvant adriamycin and cis-diamminedichloroplatinum in primary osteosarcoma. *Cancer*. 1981; 47: 248–54.
26. Glasser D.B., Lane J.M., Huvos A.G. et al. Survival, prognosis and therapeutic response in osteogenic sarcoma: the Memorial Hospital Experience. *Cancer*. 1992, 69: 698–708.
27. Goldie J.H., Coldman A.J. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer. Treat. Rep.* 1979; 63: 1727–33.
28. Goorin A., Gieser P., Schwartzentruber D. et al. No evidence for improved event-free survival with presurgical chemotherapy for non-metastatic osteosarcoma. Preliminary results of randomized pediatric oncology group trial 8651, an update. *Proc of 2nd Osteosarcoma conference Bologna. Italy* 1986.
29. Graf N., Winkler K., Bellemovic M. et al. Methotrexate pharmacokinetics and prognosis in osteosarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 1443–1451.
30. Holmstrom T., Bohling T., Akerman M. et al. Diagnosis and tumor response in osteosarcoma and Ewing's sarcoma, according to treatment protocols SSG II, SSG VIII, ISG/SSG I, SSG IV and SSG IX. *Acta Orthop. Scand. Suppl.* 1999; 285: 27–9.
31. Ferrari S., Sassoli V., Orlandi M. et al. Serum methotrexate concentrations and prognosis in patients with osteosarcoma of the extremities treated with a multidrug neoadjuvant regimen. *Journal of Chemotherapy* 1993; 5: 135–141.
32. Ferrari S., Sassoli V., Picci P. et al. Serum methotrexate concentrations and tumor necrosis in patients with osteosarcoma of the extremities treated with a multidrug neoadjuvant regimen. *Proc. ASCO* 1993; 12: A374.
33. Ferrari S., Bacci G., Picci P. et al. Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Oncol.* 1997; 8(8): 765–71.
34. Ferrari S., Mercuri M., Picci P. et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: results of a neoadjuvant chemotherapy protocol (IOR/OS-3) with high-dose methotrexate, intraarterial or intravenous cisplatin, doxorubicin, and salvage chemotherapy based on histologic response. *Tumori*. 1999; 85 (6): 458–64.
35. Ferrari S., Longhi A., Saeter G. et al. High-dose ifosfamide with high-dose methotrexate, doxorubicin, and cisplatin for the treatment of patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity: results of a Rizzoli/SSG study. *Proc. ASCO* 2000: A2213.
36. Ferguson W.S., Goorin A.M. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer. Invest.* 2001; 19(3): 292–315.
37. Kalifa C., Brunat-Mentigny M., Pacquement H. et al. Treatment of osteosarcoma with an intensive chemotherapy regimen (OS 87 protocol), *Proc. ASCO*. 1993: A1464.
38. Kalifa C., Guinebretiere J.M., Gentet J.C. et al. Comparison of doxorubicine versus etoposide-ifosfamide in addition to HDMTX as pre-operative chemotherapy in osteosarcomas: a randomized trial by the French Society of Pediatric Oncology. *Proc. ASCO*. 2002; A1634.
39. Jaffe N., Farber S., Traggis D. et al. Favorable response of metastatic osteogenic sarcoma to pulse high-dose methotrexate with citrovorum rescue and radiation therapy. *Cancer*. 1973; 31: 1367–73.
40. Jaffe N., Raymond AK, Ayala A et al. Effect of cumulative courses of intraarterial cis-diamminedichloroplatin-II on the primary tumor in osteosarcoma. *Cancer*. 1989. 63: 63–7.
41. Jaffe N. Pediatric osteosarcoma: Treatment of the primary tumor with intraarterial cis-diamminedichloroplatinum-II (CDP) – advantages, disadvantages, and controversial issues. G. Bennett Humphrey (ed.) *Osteosarcoma in adolescents and young adults*. Kluwert Academic Publishers, Boston 1993.
42. Lackman R., Weiss A. Results of Intraarterial preoperative chemotherapy for Osteosarcoma. *Proc ASCO*. 1994; 13: A1664.
43. Meyers P., Gorlick R., Heller G. et al. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Results of the Memorial Sloan-Kettering (T12) protocol. *J. Clin. Oncol.* 1998. 16; 7: 2452–58.
44. Meyers P. Osteosarcoma clinical trials *Proc UICC Congress Oslo, Norway* 2002: 37.
45. Mendes G.L.Q., Ferreira M.L.P. Treatment of localized limb osteosarcoma — the experience of the Instituto Nacional do Cancer. *Proc of 17th UICC Congress*. 1998. P. 311.
46. Miser J., Arndt C., Smithson W et al. Treatment of High-Grade Osteosarcoma with Ifosfamid, Mesna, Adriamycin, High-Dose Methotrexate with or without Cisplatin. Results of two pilot trials. *Proc. ASCO*. 1994; A1442.
47. Miser J., Arndt C., Smithson W. et al. Long term follow-up of High-Grade Osteosarcoma treated with preoperative Ifosfamid, Adriamycin and High-Dose Methotrexate with Cisplatin added postop for poor responders. *Proc. ASCO*. 1998; A2054.
48. Muller C.R., Smeland S., Alvegard T.A. et al. Scandinavian Sarcoma Group Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy to compensate for poor histologic response. *Proc. of UICC Congress*. 2002, Oslo, Norway. P. 275.
49. Munos V.A., Ocete G., Aymerich M.L. et al. Preoperative and postoperative chemotherapy of osteogenic sarcoma of the limbs in children. *Med. Clin. Barc.* 1996; 107(5) 161–4.
50. Odom L., Wilkins R., Greffe B. et al. Preoperative intraarterial cisplatin and intravenous doxorubicin for treatment of pediatric and adolescent osteogenic sarcoma. *Proc. ASCO*. 1995; A1444.
51. Petrilli A.S., Kechichian R., Broniscer A. et al. *J. Pathol.* 1999; 187(5): 598–9.
52. Philip T., Iliescu C., Demaille M.C. et al. High-dose methotrexate and HELP [Holoxan (ifosfamide), eldesine (vindesine), pla-

- tinum and doxorubicin] in non-metastatic osteosarcoma of the extremity; a French multicentre pilot study. *Ann. Oncol.* 1999; 10(9): 1065–71.
53. Provisor A.J., Ettinger L.J., Nachman J.B. *et al.* Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J. Clin. Oncol.*; 15(1): 1997: 76–84.
 54. Rha S.Y., Chung H.C., Gong S.J. Combined pre-operative chemotherapy with intraarterial cisplatin and continuous intravenous adriamycin for high grade osteosarcoma. *Oncol. Rep.* 1999; 6 (3): 631–7.
 55. Rosen G., Marcove R.C., Caparros B. *et al.* Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer.* 1979; 43: 2163–77.
 56. Rosen G., Caparros B., Huvos A.G. *et al.* Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response to primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer.* 1982; 49: 1221–30.
 57. Rosen G., Loren G.J., Brien E.W. *et al.* Serial Thallium-201 scintigraphy in osteosarcoma. Correlation with tumor necrosis after preoperative chemotherapy. *Clin. Orthop.* 1993; (293): 302–6.
 58. Rosen G., Lowenbraun S., Forscher C. Osteogenic sarcoma: a 15-year experience in treating 287 patients with preoperative chemotherapy. *Cancer Treatment An Update* P. Banzet, J.F. Holland, D. Khayat, M. Weil eds. Springer-Verlag, France, Paris 1994, 79–84.
 59. Rosen G., Forscher C.A., Eilber F., Eckardt J. Guidelines for chemotherapy of osteosarcoma. *Proc of 2nd Osteosarcoma Conference.* Bologna, Italy, 1996. P. 5.
 60. Saeter G., Alvegard T.A., Elomaa I. *et al.* Treatment of osteosarcoma of the extremities with T-10 protocol, with emphasis on the effect of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: A Scandinavian Sarcoma Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1766–75.
 61. Seibel N., Malawer M., Potter B. *et al.* Treatment of high-grade osteosarcoma with two cycles of preoperative intraarterial chemotherapy followed by a short course of postoperative therapy and impact on limb sparing procedure. Florence, EMSOS-AMSTS Meeting. 1995. P. 37.
 62. Seong C., Patel S.R., Donato M. *et al.* Multiple high-dose cisplatin, ifosfamide and doxorubicin with peripheral blood progenitor cell support with rhG-CSF in patients with poor prognosis osteosarcoma. *Proc. ASCO.* 1997; A443.
 63. Smith M.A., Ungerleider R.S., Horowitz M.E., Simon R. Influence of Doxorubicin Dose Intensity on Response and Outcome for Patients With Osteogenic Sarcoma and Ewing's Sarcoma. *Journal of the National Cancer Institute.* 1991, 83: 1460–70.
 64. Souhami R., Craft A., Van der Eijken *et al.* Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *The Lancet.* 1997; 350: 911–17.
 65. Tsuchiya H., Tomita K., Mori Y. *et al.* Caffeine-assisted chemotherapy and minimised tumour excision for nonmetastatic osteosarcoma. *Anticancer Research* 1998; 18,1 B: 657–66.
 66. Voute P.A., Souhami R.L., Nooij M. *et al.* A phase II study of cisplatin, ifosfamide and doxorubicin in operable primary, axial skeletal, and metastatic osteosarcoma. European Osteosarcoma Intergroup. *Ann Oncol.* 1999; 10(10): 1211–8.
 67. Whelan J., Weeden S., Uscinska B., McTiernan A. Localized extremity osteosarcoma: mature survival data from two European osteosarcoma intergroup randomized clinical trials. *ASCO* 2000; A: 2175.
 68. Winkler K., Beron G., Kotz R. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy of osteogenic sarcoma: Results of a cooperative German/Austrian study. *J. Clin. Oncol.* 1984; 2: 617–24.
 69. Winkler K., Beron G., Delling G. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: Results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J. Clin. Oncol.* 1988; 6: 329–37.
 70. Winkler K., Bielack S., Delling G. *et al.* Effect of intraarterial versus intravenous cisplatin in addition to systemic doxorubicin, high dose methotrexate and ifosfamide on histologic tumor response in osteosarcoma (study COSS-86). *Cancer.* 1990; 66: 1703–10.
 71. Winkler K., Bieling P., Bielack S. *et al.* Local control and survival from the cooperative osteosarcoma study group studies of the German Society of Pediatric Oncology and the Vienna Bone Tumor Registry. *Clin. Orthop.* 1991; 270: 79–86.
 72. Winkler K., Bielack S., Delling G. *et al.* Treatment of osteosarcoma: Experience of the cooperative osteosarcoma study group (COSS). *Cancer. Treatment. Research.*; 62: 1993. 269–277.