

Продолжение адъювантной химиотерапии при остеогенной саркоме, резистентной к неoadъювантному лечению. Осмысленные действия или привычка?

Н.В. Жуков

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Николай Владимирович Жуков zhukov.nikolay@rambler.ru

Химиотерапия (ХТ) значимо увеличила шанс на излечение больных с резектабельной остеогенной саркомой и сейчас является неотъемлемой частью их лечения. При этом стандартный подход, предусматривающий введение всем пациентам одних и тех же цитостатиков (доксорубицин, цисплатин, метотрексат) и перед, и после операции, остается неизменным на протяжении последних десятилетий. К сожалению, результаты его использования у больных с плохим ответом (патоморфозом) опухоли на предоперационную ХТ малоудовлетворительны, а недавно завершившиеся исследования не показали их улучшения за счет интенсификации послеоперационной ХТ. В результате стандартом лечения этих больных остается продолжение после операции ХТ, оказавшейся неэффективной на дооперационном этапе. Статья посвящена критическому анализу целесообразности подобной практики и оценке возможных позитивных и негативных последствий отказа от послеоперационной ХТ у больных с плохим патоморфозом опухоли.

Ключевые слова: остеогенная саркома, лечебный патоморфоз, неoadъювантная терапия, адъювантная терапия, выживаемость, клинические исследования

Для цитирования: Жуков Н.В. Продолжение адъювантной химиотерапии при остеогенной саркоме, резистентной к неoadъювантному лечению. Осмысленные действия или привычка? Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(1):48–55.

Continuation of adjuvant chemotherapy for osteosarcoma resistant to neoadjuvant treatment. Meaningful action or habit?

N. V. Zhukov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Chemotherapy (CT) has significantly increased the chance of cure for patients with resectable osteogenic sarcoma and is now an integral part of their treatment. At the same time, the standard approach is represented by administration of the same CT (doxorubicin, cisplatin, methotrexate) to all patients both before and after the surgery has remained unchanged over the past decades. Unfortunately, the results of its application in patients with a poor pathologic response of a tumor to preoperative CT are not satisfactory, and recently published studies have not shown their improvement due to the intensification of postoperative CT. As a result, the standard of treatment for these patients remains a continuation after surgery the same CT, which has proved ineffective at the preoperative stage. The article is devoted to a critical analysis of the feasibility of such practices and an assessment of the possible positive and negative consequences of the rejection of postoperative CT in patients with poor pathologic response.

Key words: osteogenic sarcoma, medical pathomorphosis, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, survival, clinical studies

For citation: Zhukov N.V. Continuation of adjuvant chemotherapy for osteosarcoma resistant to neoadjuvant treatment. Meaningful action or habit? Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(1):48–55.

Информация об авторах

Н.В. Жуков: д.м.н., профессор, руководитель отдела мультидисциплинарной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, Researcher ID: I-3833-2018, SPIN-код: 8151-9305

Information about the authors

N.V. Zhukov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Multidisciplinary Oncology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, Researcher ID: I-3833-2018, SPIN-code: 8151-9305

Вклад авторов

Н.В. Жуков: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, научная редакция статьи, написание текста рукописи, составление резюме

Authors' contributions

N.V. Zhukov: design of the article, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, scientific edition of the article, composing a resume

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Адьювантная терапия, предполагающая введение противоопухолевых препаратов системного действия после полного удаления видимых проявлений опухоли, проведенного с потенциально куративной (излечивающей) целью, широко используется в онкологии. Основой для ее применения является то, что у ряда больных, не имеющих на момент первичного диагноза определяемых отдаленных метастазов (формально – локализованное заболевание), на самом деле уже имеется системный опухолевый процесс, представленный микроскопическими отсевами первичной опухоли – микрометастазами.

Эти отсевы находятся за пределами удаляемых хирургами тканей и без дополнительного системного лечения в последующем реализуются в растущие метастатические очаги. К сожалению, за редким исключением (герминогенные опухоли, опухоли трофобласта, саркома Юинга, нейробластома и некоторые другие новообразования детского возраста) на этапе макроскопически определяемых метастазов полное излечение большинства солидных опухолей становится невозможным (или шанс на излечение многократно снижается), и эти больные рано или поздно погибают от прогрессирования несмотря на применение наиболее современных и эффективных режимов лекарственного лечения. Именно эти неудачи – появление метастазов у многих больных с исходно локализованной опухолью и отсутствие излечивающего потенциала системной терапии при лечении распространенной (метастатической) болезни – навели исследователей на мысль о целесообразности использования системного лечения на более ранних этапах, когда после удаления макроскопических очагов болезнь в организме пациента представлена лишь микрометастазами (минимальный объем опухоли). Этот подход и получил название «адьювантная» (от англ. *adjuvant*, дополнение), т. е. дополнительная к радикальному хирургическому лечению, терапия.

Эффективность такого подхода была доказана большими рандомизированными исследованиями – при многих опухолях проведение системной противоопухолевой терапии сразу после достижения полной хирургической ремиссии приводило к улучшению выживаемости по сравнению с аналогичным лечением, проводимым уже по факту возникновения метастазов [1]. Более того, часто речь идет не просто об улучшении результатов (продление жизни или отсрочка рецидива), а о качественно ином эффекте: адьювантная терапия увеличивает число полностью излеченных больных (т. е. обладает куративным эффектом), в то время как использование таких же

(и даже более интенсивных) режимов при наличии метастатической болезни к излечению не приводит (паллиативная терапия) (рис. 1).



Рис. 1. Принципиальные различия адьювантной (на этапе микрометастазов) и лечебной (по факту реализации макрометастазов) терапии

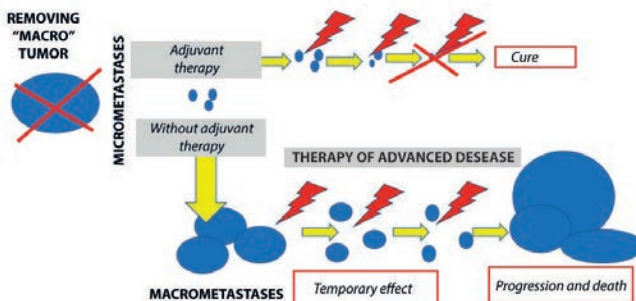


Fig. 1. Fundamental differences between adjuvant (at the stage of micrometastases) and curative (upon the implementation of macrometastases) therapy

Точные механизмы, обуславливающие феномен качественно разного эффекта одинаковых режимов химиотерапии (ХТ) на этапе микро- и макроскопической болезни, остаются лишь предположительными (другая «кинетика» опухолевого роста, клональная эволюция опухоли, иммунные механизмы и т. д.) [1], однако имеющихся «практических» доказательств излечивающего потенциала адьювантного подхода оказалось достаточно для его широко внедрения в клиническую практику. И это произошло несмотря на очевидные недостатки адьювантного метода, являющегося наиболее «слепым» из всех методов лечения в онкологии.

По определению адьювантная терапия проводится у пациентов, не имеющих видимых проявлений опухоли, и мы не можем оценить ее эффективность (чувствительна опухоль к проводимому лечению или нет) в процессе лечения. Более того, начиная адьювантную терапию, мы даже не знаем, а остались ли в организме пациента опухолевые клетки (есть ли точка приложения для системной терапии) или он и так уже излечен хирургически (соответственно, системная

терапия проводится впустую, добавляя только токсичность и расходы для бюджета здравоохранения). Единственное, на что мы можем ориентироваться, это на оцениваемую спустя годы после окончания лечения выживаемость больных, но, к сожалению, даже «ретроспективно» этот показатель дает нам представление лишь о «групповом», но не индивидуальном выигрыше от проведения адъювантной терапии. При этом необходимо понимать, что чем меньше «зазор» между кривыми выживаемости, тем большее число больных было пролечено впустую и получило от адъювантной терапии только дополнительную токсичность (рис. 2).

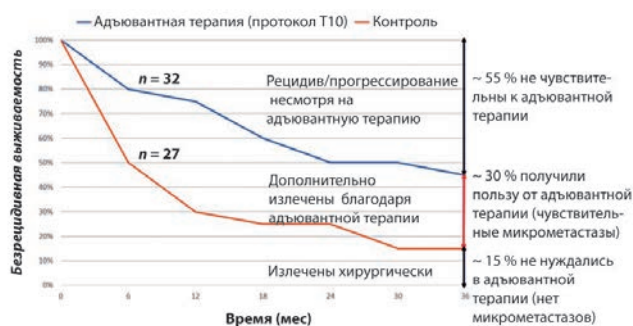


Рис. 2. Результаты одного из ключевых рандомизированных исследований, послуживших поводом для адаптации адъювантной терапии в качестве стандарта лечения остеогенной саркомы (репродукция графика выживаемости с комментариями)

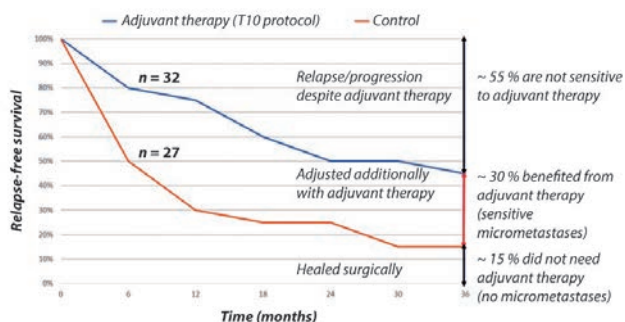


Fig. 2. The results of one of the key randomized studies that served as a pretext for the adaptation of adjuvant therapy as a standard for the treatment of osteogenic sarcoma (reproduction of the survival schedule with comments)

К сожалению, при большинстве наиболее частых «взрослых» опухолей (рак молочной железы, кишки, легкого, желудка и т. д.) в абсолютных цифрах выигрыш от адъювантной терапии невелик — чаще всего в адъювантных исследованиях речь идет максимум о 5–10 % увеличении 5-летней выживаемости, хотя и этого оказалось вполне достаточно для того, чтобы адъювантный подход был признан стандартом лечения при данных заболеваниях [1].

На этом фоне остеогенная саркома выглядит безусловным лидером в отношении магнитуды выигрыша от использования адъювантной терапии, которая, согласно ранее проведенным исследованиям, позволила увеличить долю излеченных больных в несколько раз. В эпоху чисто хирургического лечения 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с локализованной (не имеющей определяемых отдаленных метастазов) остеогенной саркомой не превышала 20 % [2], в то время как добавление различных вариантов адъювантной терапии в рамках ранних нерандомизированных исследований позволило добиться 40–80 % выживаемости [3–7]. В последующем данные об эффективности адъювантной терапии были подтверждены в 2 рандомизированных исследованиях [8, 9]. Несмотря на очень скромный размер этих исследований (суммарно менее 100 больных, подвергнутых рандомизации) и весьма короткий период наблюдения за пациентами (медиана около 2 лет), магнитуда выигрыша оказалась столь велика (различия в безрецидивной выживаемости между группами составили 30–40 %), что необходимость проведения полного цикла агрессивной ХТ у всех больных с потенциально резектабельной остеогенной саркомой в настоящее время является аксиомой, не подлежащей сомнению. Высокая статистическая значимость выигрыша в выживаемости сохранилась и при длительном (> 6 [10] и > 25 лет [11]) наблюдении за пациентами, хотя его магнитуда в большем по объему исследовании с большим периодом наблюдения (25 лет) значительно снизилась. При медиане наблюдения 2 года на момент первоначальной публикации сообщалось о 55 % выживаемости без прогрессирования в группе, получившей адъювантную терапию, против 20 % в группе хирургического лечения [8], в то время как при увеличении времени наблюдения к 5 годам кривые выживаемости вышли на «плато» на цифрах 28 % и 15 % соответственно [11]. Цифры ОВ на 2 года составляли 80 % и 48 % соответственно [8], а при увеличении времени наблюдения — 38 % и 15 % соответственно [11].

Более того, при остеогенной саркоме нашло применение «усложненное» использование адъювантного метода, когда часть лекарственного лечения проводится до удаления опухолевых очагов (неоадъювантная терапия). Как было показано в рамках рандомизированного исследования, отсрочка удаления опухоли на период проведения неоадъювантной терапии не приводит к ухудшению результатов лечения (за счет гипотетически возможной диссеминации резистентных клонов), но при этом и не улучшает их за счет более раннего (по сравнению с адъювантной терапией) использования системного лечения [12]. Таким образом, необходимо понимать, что эффективность в отношении основной задачи — контроль и уничтожение микрометастазов в целях увеличения шанса на излечение — не меняется в зависимости от времени применения лекарственного лечения по отношению к операции (до или после нее). Однако неоадъювантный компонент решает некоторые дополнительные задачи, чем и обусловлено его использование при остеогенной саркоме.

Прежде всего, это сугубо «организационная» цель — проведение неоадъювантной терапии дает время для изготовления эндопротеза (при необходимости). Также теоретически можно предположить, что неоадъювантная терапия может снизить риск локальных рецидивов после сохраненных операций

(за счет контроля внутрикостных микрометастазов), хотя прямых доказательств этому нет, также как и доказательств увеличения числа сохранных операций (по сравнению с исходно планировавшимся объемом операции) за счет достижения противоопухолевого эффекта и сокращения размеров опухоли [12].

Кроме того, предоперационная терапия позволяет хотя бы отчасти уменьшить «слепоту» адъювантного подхода, так как изучение удаленной после неoadъювантного этапа лечения опухоли дает возможность оценить ее химиочувствительность по степени достигнутого лекарственного патоморфоза. Прогностическая значимость лечебного патоморфоза стала понятна уже достаточно давно – в большинстве исследований было убедительно показано, что больные с химиочувствительными опухолями (выраженным лечебным патоморфозом) имеют значимо лучший прогноз, чем пациенты, опухоли которых сохранили большую долю жизнеспособных клеток на фоне предоперационной ХТ (плохой патоморфоз) [12–14].

«Теоретическая подоплека» этого феномена выглядит абсолютно очевидной, и он наблюдается при многих видах опухолей, при которых используется неoadъювантный подход. Как было сказано выше, излечивающий эффект (не)адъювантной терапии реализуется через уничтожение микрометастазов, по сути, являющихся отсевами первичной опухоли и во многом схожих с ней. Очевидно, что у пациентов с химиочувствительной первичной опухолью с большей степенью вероятности имеются химиочувствительные микрометастазы, которые могут быть полностью уничтожены ХТ. У больных же с химиорезистентной первичной опухолью шанс на эрадикацию микрометастазов будет значимо меньше (если будет вообще), так как опухолевые отсева с большой степенью вероятности «унаследовали» химиорезистентность первичной опухоли.

Однако главные надежды в отношении использования неoadъювантного подхода были связаны не с этим. Основной вопрос, который занимал исследователей в последние годы, – можем ли мы, основываясь на знании прогностического влияния лечебного патоморфоза, изменить судьбу тех, у кого опухоль оказалась малочувствительной к стандартному режиму ХТ, за счет интенсификации лечения на адъювантном (послеоперационном) этапе.

Ответу на этот вопрос было частично посвящено самое большое из когда-либо проведенных рандомизированных проспективных исследований в области лечения остеогенной саркомы – EURAMOS, в рамках которого больные с неудовлетворительным лечебным патоморфозом на фоне стандартной неoadъювантной терапии (цисплатин, доксорубицин, высокие дозы метотрексата) рандомизировано распределялись на продолжение стандартной терапии с включением тех же цитостатиков в тех же дозах (контрольная группа) и «усиленную» терапию, в которой к стандартному набору препаратов были добавлены ифосфамид и этопозид (экспериментальная группа) (рис. 3) [15].

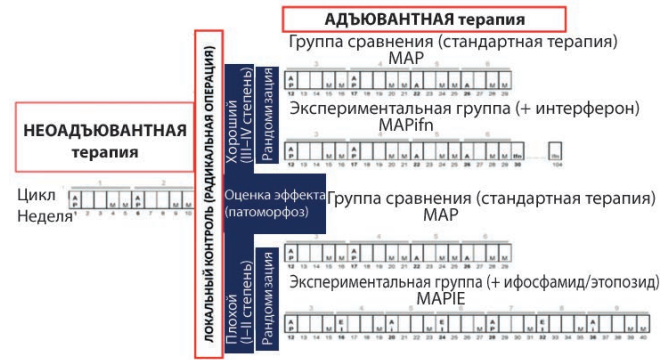


Рис. 3. Схема протокола EURAMOS: А – доксорубицин 37,5 мг/м²/сут, дни 1, 2; Р – цисплатин 60 мг/м²/сут, дни 1, 2; М – метотрексат 12 г/м²/сут, день 1; I – ифосфамид 2,8 г/м²/сут, дни 1–5; Е – этопозид 100 мг/м²/сут, дни 1–5; Ifn – интерферон-α 0,5–1 мг/кг ежедневно

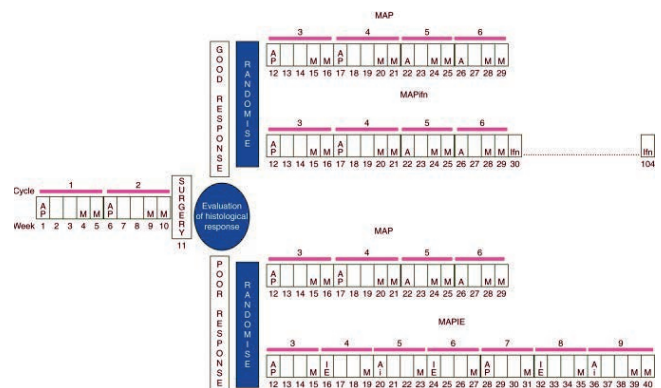


Рис. 3. Scheme of the EURAMOS protocol: А – doxorubicin 37.5 mg/m²/day, days 1, 2; Р – cisplatin 60 mg/m²/day, days 1, 2; М – methotrexate 12 g/m²/day, day 1; I – ifosfamide 2.8 g/m²/day, days 1–5; E – etoposide 100 mg/m²/day, days 1–5; Ifn – interferon-α 0.5–1 mg/kg weekly

Выбор ифосфамида и этопозида в качестве дополнительных препаратов для экспериментальной группы был обоснован данными исследований об их активности как в первой, так и в последующих линиях лечения остеогенной саркомы [16–19]. Рандомизации были подвергнуты 618 радикально оперированных больных с плохим лечебным патоморфозом первичной опухоли после завершения неoadъювантного этапа.

К сожалению, при медиане наблюдения за пациентами более 5 лет, исследование оказалось «отрицательным» – интенсификация терапии привела лишь к увеличению токсичности, но не к улучшению результатов лечения. Трехлетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 55 % в контрольной и 53 % в экспериментальной группе (отношение рисков (ОР) – 0,98 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,78–1,23; $p = 0,86$)). Трехлетняя ОВ составила 72 % и 77 % соответственно (ОР – 0,97 (95 % ДИ 0,73–1,29; $p = 0,86$)) [20]. И хотя данные по ОВ пока являются незрелыми, а анализ БСВ был проведен после меньшего, чем планировалось, числа неблагоприятных событий, вид кривых выживаемости и достаточно большой для остеогенной саркомы период наблюдения оставляют мало надежд на то, что окончательный анализ изменит результаты. Кроме того, отсутствие выигрыша от интенсификации ХТ за счет включения дополнительных цитостатиков подтверждается и дру-

гими ранее проведенными исследованиями меньшего объема [21–23]. Необходимо отметить, что в рамках этого же протокола EURAMOS не привели к успеху и попытки улучшить выживаемость больных с хорошим лечебным патоморфозом за счет добавления к адьювантной терапии пегелированного интерферона- α [24]. Трехлетняя БСВ пациентов с хорошим патоморфозом опухоли была ожидаемо лучше, чем у больных с плохим патоморфозом, но не различалась у пациентов, получавших и не получавших интерферон, составив 77 % и 74 % соответственно (ОР – 0,83 (95 % ДИ 0,61–1,12; $p = 0,214$)). Таким образом, на основании исследования EURAMOS был сделан вывод о том, что на настоящий момент стандартный режим терапии, включающий доксорубин, цисплатин и высокие дозы метотрексата, разбитый на до- и послеоперационный этапы, остается «золотым стандартом» лечения больных с операбельной остеогенной саркомой высокой степени злокачественности вне зависимости от степени лечебного патоморфоза, достигнутой на фоне неадьювантного этапа лечения. Дополнительно это означает, что на настоящий момент степень лечебного патоморфоза несет лишь прогностическую информацию, т. е. свидетельствует о лучшем или худшем, но неизменном прогнозе (прогноз не может быть изменен за счет дифференцированного на основании оценки патоморфоза лечения). Так значит ли это, что мы должны, не обращая внимания на степень патоморфоза, продолжать лечить больных с остеогенной саркомой согласно единому «золотому стандарту», неизменно сохраняющемуся уже на протяжении почти 30 лет? С формальной точки зрения – да, так как у нас нет доказательств того, что какой-либо вариант лечения дает лучшие результаты.

Однако с нашей точки зрения этот вывод кажется полностью обоснованным и логичным лишь для больных с хорошим лечебным патоморфозом. У таких пациентов имеется опухоль, чувствительная к ХТ, проводившейся перед операцией. И с большой степенью вероятности к ней чувствительны и ее микрометастазы (если они еще остались у больного после хирургического и неадьювантного этапов лечения). В связи с этим в свете отсутствия более эффективного типа терапии (если не принимать во внимание данные о возможной эффективности при остеогенной саркоме мурамил трипептида [22]) логично использовать после операции тот же режим ХТ, на котором уже был получен эффект, в надежде на то, что больший объем эффективной ХТ повысит шанс на излечение тех пациентов, микрометастазы которых не были полностью уничтожены неадьювантной ХТ.

Но выглядит ли столь же логично продолжение после операции той же самой ХТ у больных, первичная опухоль которых показала свою резистентность к неадьювантному компоненту лечения с использованием этих же цитостатиков? Ведь, как показало исследование EURAMOS [20], эта резистентность не может быть преодолена даже за счет интенсификации терапии и введения дополнительных препаратов

с альтернативным механизмом действия. Какова же вероятность того, что эта резистентность (на уровне микрометастазов) будет преодолена за счет продолжения того же самого лечения? Этот вопрос не является чисто теоретическим. Несмотря на то, что мы признали невозможность улучшить результаты терапии за счет ее интенсификации у больных с химиорезистентной опухолью, возможно, мы можем хотя бы спасти этих пациентов от дополнительной токсичности, отказавшись от продолжения ХТ на послеоперационном этапе? Другими словами – если мы не можем повысить эффективность лечения за счет его эскалации, то, возможно, мы сможем снизить ее токсичность за счет деэскалации, разумеется, если она не приведет к снижению эффективности.

Безусловно, однозначным ответом на этот вопрос может быть лишь проведение клинического исследования, сравнивающего отдаленные результаты лечения больных с плохим опухолевым патоморфозом, получивших и не получивших стандартное послеоперационное лечение. К сожалению, шанс на его проведение не очень велик, так как обычно врачи-онкологи достаточно редко идут на деэскалацию терапии, даже если она сопровождается серьезной, но не смертельной токсичностью. Однако существуют ли у нас достаточные основания для того, чтобы начать обсуждать подобную возможность?

С одной стороны, метастазы появляются далеко не у всех больных с плохим патоморфозом первичной опухоли, а это значит, что стандартный подход приводит к излечению их части. Вопрос лишь в том, за счет какого компонента терапии? Вполне очевидно, что вне зависимости и при плохом патоморфозе первичной опухоли часть пациентов просто не имеют микрометастазов исходно и будут излечены хирургически, как это происходило до внедрения ХТ в алгоритм терапии остеогенной саркомы. Однако теоретически нельзя исключить и ситуацию, когда микроскопические отсевы могут иметь большую чувствительность к ХТ, чем первичная опухоль, и тогда химиотерапевтический компонент (в том числе и послеоперационный) будет иметь смысл даже при химиорезистентной первичной опухоли (рис. 4). Однако есть ли такие пациенты (с химиорезистентной первичной опухолью и химиочувствительными микрометастазами) на самом деле?

Интересно отметить, что эпизодически этот вопрос уже поднимался в ранних исследованиях. Так, например, несмотря на то, что в одном из них было показано, что использование «полноценной» для того времени адьювантной терапии у больных, получивших перед операцией только короткую индукцию в виде интраартериального введения 90 мг/м² доксорубина и облучение первичной опухоли, значимо улучшает прогноз [8], в другом исследовании, частично включившем пациентов из первого, было показано, что это касается лишь больных с хорошим лечебным патоморфозом. Выживаемость пациентов с плохим патоморфозом опухоли (вне зависимости

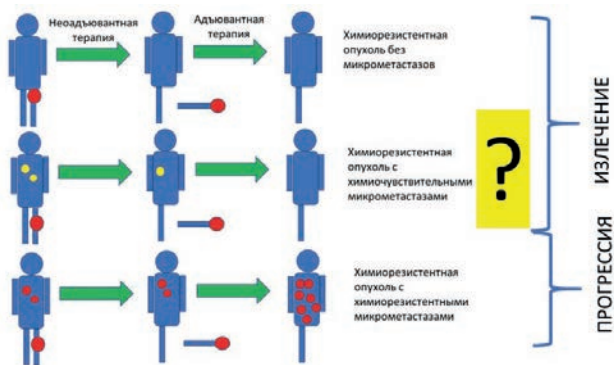


Рис. 4. Возможные варианты развития болезни при резистентности первичной опухоли к неoadъювантной терапии (плохой патоморфоз)

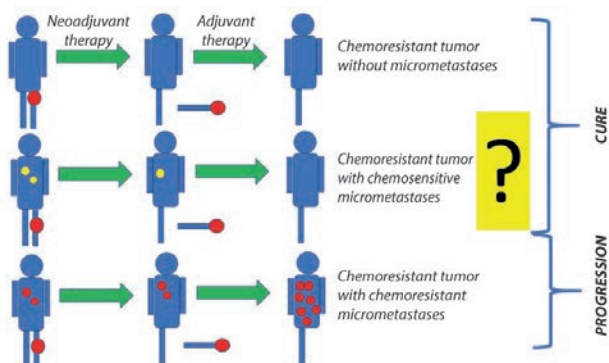


Fig. 4. Possible options for the development of the disease with primary tumor resistance to neoadjuvant therapy (poor pathologic response)

от того, получили ли они адъювантную терапию или нет) была неотличима от выживаемости больных, не получивших адъювантную терапию [25]. О возможно небольшом вкладе дополнительного адъювантного компонента после проведения интенсивной неoadъювантной терапии (с использованием режима из рандомизированного исследования MIOS [9]) заставляет задуматься и другое ретроспективное исследование, в котором отказ от адъювантного этапа не привел к ухудшению результатов [26]. Ведь, по сути, мы не располагаем полноценными исследованиями, оценивающими оптимальную длительность (количество циклов) ХТ при остеогенной саркоме – суммарный объем лекарственной терапии (с включением адъювантного и неoadъювантного компонентов) был выбран эмпирически. Формализованных доказательств того, что 6 циклов лечения лучше, чем 4, а 4 – лучше, чем 2, у нас нет. Но если для больных с хорошим патоморфозом и прекрасными результатами лечения отказ от продолжения эффективной терапии представляется необоснованно рискованным, то для пациентов с плохим патоморфозом существуют, как нам кажется, весьма логичные аргументы в пользу пересмотра сложившейся практики.

Но есть и аргументы против. Основным из них, который можно привести в пользу проведения полного цикла лечения даже у больных с плохим лечебным патоморфозом, служит тот, что их выживаемость все же выглядит значительно лучше, чем выживаемость пациентов, получавших чисто хирургическое лечение в 1960–1970-х годах, что потенциально можно расценить

как имеющийся излечивающий эффект ХТ, наблюдающийся даже в этой группе больных.

Так, например, в исследовании COSS 5-летняя ОВ пациентов с плохим патоморфозом составила 55,5 %, БСВ – 38,6 %, что в 2–3 раза лучше, чем 15–20 % выживаемость в источниках из эпохи хирургии, на которые мы привыкли ссылаться [2, 8, 9]. Если брать исследование EURAMOS, то результаты в группе больных с плохим патоморфозом опухоли выглядят еще лучше: 3-летняя БСВ – более 50 %, ОВ – более 70 % [20]. Однако на примере этих исследований видно и то, что их хорошие результаты во многом обусловлены жесткой селекцией пациентов, не применявшейся и недоступной (в силу диагностических возможностей) в эпоху хирургии. Так, авторы публикации по результатам EURAMOS признали, что не ожидали подобных результатов в группе с плохим патоморфозом и им даже пришлось проводить анализ при меньшем, чем изначально планировалось, числе неблагоприятных событий. Однако, если посмотреть на дизайн, то причина становится очевидной. Мало того, что в исследование изначально включались только больные с потенциально резектабельной в объеме R0 болезнью, чем скорее всего и обусловлен малый процент пациентов с исходно метастатической болезнью (всего 16 %) и опухолями аксиального скелета (только 5 %) [15]. Вдобавок рандомизация происходила уже после проведения неoadъювантного этапа, и в исследование не включались больные, у которых отмечалась прогрессия опухоли или в итоге опухоль оказалась нерезектабельной в объеме R0. Таких пациентов в группе с плохим лечебным патоморфозом ($n = 1060$) оказалось 132 (т. е. более 10 % всех больных с плохим лечебным патоморфозом), по отношению же к пациентам с плохим патоморфозом, подвергнутым рандомизации ($n = 618$), доля исключенных по причине прогрессирования вообще составила 21 %. Может быть именно поэтому в группе с плохим лечебным патоморфозом доля больных с наличием метастазов оказалась меньше, чем до начала терапии (~ 10 % с метастазами среди рандомизированных пациентов против 16 % исходно). При этом, если посмотреть на БСВ больных с метастазами, все же вошедших в основное исследование (рандомизированных), то в группе с плохим лечебным патоморфозом она ничем не отличалась от выживаемости пациентов в ранних хирургических исследованиях, составив около 20 % [20]. При этом нельзя сбрасывать со счетов и то, что за годы, прошедшие с момента проведения ранних хирургических исследований, изменился и «портрет» больного с остеогенной саркомой. Если в ранних исследованиях отсутствие метастазов подтверждалось лишь рентгенографически (и большинство мелких очагов оставались нераспознанными), то современная компьютерная томография позволяет определять очаги размером даже в 1–2 мм, переводя пациента в метастатическую группу и инициируя хирургическое удаление очагов,

что, безусловно, имеет дополнительный лечебный эффект. Возможность улучшения результатов эффективности чисто хирургического лечения, обусловленного внедрением более точных методик стадирования, и соответственно удаления выявленных метастазов у большей доли больных, была показана ранее [27]. Возможно, в настоящее время, когда обнаруживаются и подвергаются удалению даже миллиметровые очаги в легких, вклад хирургического компонента лечения оказался бы значимо больше и вопрос о том, вносит ли ХТ вклад в излечение больных с химиорезистентной остеосаркомой (плохой лечебный патоморфоз), остается открытым. В любом случае при современных диагностических и хирургических возможностях шанс на излечение при полном хирургическом удалении метастатических очагов имеют даже пациенты с рецидивами заболевания, где роль ХТ еще более сомнительна, чем при лечении больных с плохим патоморфозом.

Повторимся, однозначный ответ на поставленный вопрос могут дать лишь рандомизированные исследования, но логика лечения других заболеваний, исполь-

зующих аблативное куративное лечение, подсказывает бесперспективность продолжения после него терапии, к которой опухоль была ранее резистентна, в надежде на дополнительный эффект. Так, вряд ли кто-то одобрит проведение нескольких «консолидирующих» циклов COPDAC пациенту с лимфомой Ходжкина после лучевой терапии на зоны остаточной болезни, оставшейся после ранее проведенной ХТ по этой же схеме. Нелогичным будет выглядеть и проведение дополнительных курсов PEI для «консолидации» хирургической ремиссии, достигнутой у больного с сохраняющейся жизнеспособной опухолью после окончания аналогичной ХТ, или «профилактического» использования инициальной терапии у пациента с первично-резистентным острым миелобластным лейкозом, находящегося в полной ремиссии после аллогенной трансплантации. И это, как нам кажется, является основанием для инициации клинического исследования по сравнению стандартного подхода и подхода, предусматривающего отказ от послеоперационной терапии, у больных с плохим лечебным патоморфозом остеогенной саркомы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- DeVita V.T. Jr., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. DeVita, Hellman, and Rosenbergs Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.
- Friedman M.A., Carter S.K. The therapy of osteogenic sarcoma: current status and thoughts for the future. *J Surg Oncol* 1972;4(5): 482–510. PMID: 4566220.
- Sutow W.W., Sullivan M.P., Fernbach D.J., Cangir A., George S.L. Adjuvant chemotherapy in primary osteogenic sarcoma. *Cancer* 1975;36(5):1598–602. PMID: 1059501.
- Sutow W.W., Gehan E.A., Dyment P.G., Vietti T., Miale T. Multidrug adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: Interim report of the Southwest Oncology Group studies. *Cancer Treat Rep* 1978;62(2): 265–70. PMID: 273477.
- Cortez E.P., Holland J., Glidewell O. Adjuvant therapy of operable primary osteosarcoma-cancer and Leukemia Group B experience. *Recent Results Cancer Res* 1979;68:16–24. PMID: 288106.
- Jaffee N., Frei E. 3rd, Traggis D., Bishop Y. Adjuvant methotrexate and citrovorum factor treatment of osteosarcoma. *N Engl J Med* 1974;291(19):994–7. PMID: 4606174. doi: 10.1056/NEJM197411072911902.
- Rosen G., Marcove R.C., Huvos A.G., Caparros B.I., Lane J.M., Nirenberg A., Cacavio A., Groshen S. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106 Suppl:55–67. PMID: 6604058.
- Eilber F., Giuliano A., Eckardt J., Patterson K., Moseley S., Goodnight J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987;5(1):21–6. PMID: 3543236. doi: 10.1200/JCO.1987.5.1.21.
- Link M.P., Goorin A.M., Miser A.W., Green A.A., Pratt C.B., Belasco J.B., Pritchard J., Malpas J.S., Baker A.R., Kirkpatrick J.A., Ayala A., Shuster J.J., Abelson H.T., Simone J.V., Vietti T. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314(25):1600–6. PMID: 3520317. doi: 10.1056/NEJM198606193142502.
- Link M.P., Goorin A.M., Horowitz M., Meyer W.H., Belasco J., Baker A., Ayala A., Shuster J. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop Relat Res* 1991;(270):8–14. PMID: 1884563.
- Bernthal N.M., Federman N., Eilber F.R., Nelson S.D., Eckardt J.J., Eilber F.C., Tap W.D. Long-term results (> 25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer* 2012;118(23):5888–93. doi: 10.1002/ncr.27651.
- Goorin A.M., Schwartzentruber D.J., Devidas M., Gebhardt M.C., Ayala A.G., Harris M.B., Helman L.J., Grier H.E., Link M.P.; Pediatric Oncology Group. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1574–80. PMID: 12697883. doi: 10.1200/JCO.2003.08.165.
- Bacci G., Mercuri M., Longhi A., Ferrari S., Bertoni F., Versari M., Picci P. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer* 2005;41(14):2079–85. PMID: 16115755. doi: 10.1016/j.ejca.2005.03.036.
- Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Delling G., Exner G.U., Flege S., Helmke K., Kotz R., Salzer-Kuntschik M., Werner M., Winkelmann W., Zoubek A., Jürgens H., Winkler K. 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. PMID: 11821461. doi: 10.1200/JCO.2002.20.3.776.
- Whelan J.S., Bielack S.S., Marina N., Smeland S., Jovic G., Hook J.M., Krailo M., Anninga J., Butterfass-Bahloul T., Böhlting T., Calaminus G., Capra M., Deffenbaugh C., Dhooze C., Eriksson M., Flanagan A.M., Gelderblom H., Goorin A., Gorlick R., Gosheger G., Grimer R.J., Hall K.S., Helmke K., Hogendoorn P.C., Jundt G., Kager L., Kuehne T., Lau C.C., Letson G.D., Meyer J., Meyers P.A., Morris C., Mottl H., Nadel H., Nagarajan R., Randall R.L., Schomberg P., Schwarz R., Teot L.A., Sydes M.R., Bernstein M.; EURAMOS collaborators. 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.
- Kung F.H., Pratt C.B., Vega R.A., Jaffe N., Strother D., Schwenn M., Nitschke R., Homans A.C., Holbrook C.T., Golembe B. Ifosfamide/etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood. A Pediatric Oncology Group phase II study. *Cancer* 1993;71(5):1898–903. PMID: 8448755.

17. Gasparini M. High-dose ifosfamide alone and in combination for solid malignancies in childhood. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;18 Suppl 2:S18. PMID: 3102090.
18. Goorin A.M., Harris M.B., Bernstein M., Ferguson W., Devidas M., Siegal G.P., Gebhardt M.C., Schwartz C.L., Link M., Grier H.E. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002;20(2):426–33. PMID: 11786570. doi: 10.1200/JCO.2002.20.2.426.
19. Ferrari S., Mercuri M., Picci P., Bertoni F., Brach del Prever A., Tienghi A., Mancini A., Longhi A., Rimondini S., Donati D., Manfrini M., Ruggieri P., Biagini R., Bacci G. 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 tumor response. *Tumori* 1999;85(6):458–64. PMID: 10774566.
20. Marina N.M., Smeland S., Bielack S.S., Bernstein M., Jovic G., Krailo M.D., Hook J.M., Arndt C., van den Berg H., Brennan B., Brichard B., Brown K.L.B., Butterfass-Bahloul T., Calaminus G., Daldrup-Link H.E., Eriksson M., Gebhardt M.C., Gelderblom H., Gerss J., Goldsby R., Goorin A., Gorlick R., Grier H.E., Hale J.P., Hall K.S., Harges J., Hawkins D.S., Helmke K., Hogendoorn P.C.W., Isakoff M.S., Janeway K.A., Jürgens H., Kager L., Kühne T., Lau C.C., Leavey P.J., Lessnick S.L., Mascarenhas L., Meyers P.A., Mottl H., Nathrath M., Papai Z., Randall R.L., Reichardt P., Renard M., Safwat A.A., Schwartz C.L., Stevens M.C.G., Strauss S.J., Teot L., Werner M., Sydes M.R., Whelan J.S. 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.
21. Ferrari S., Ruggieri P., Cefalo G., Tamburini A., Capanna R., Fagioli F., Comandone A., Bertulli R., Bisogno G., Palmerini E., Alberghini M., Parafioriti A., Linari A., Picci P., Bacci G. 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.
22. Meyers P.A., Schwartz C.L., Krailo M.D., Healey J.H., Bernstein M.L., Betcher D., Ferguson W.S., Gebhardt M.C., Goorin A.M., Harris M., Kleinerman E., Link M.P., Nadel H., Nieder M., Siegal G.P., Weiner M.A., Wells R.J., Womer R.B., Grier H.E.; Children's Oncology Group. 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.
23. Lewis I.J., Nooij M.A., Whelan J., Sydes M.R., Grimer R., Hogendoorn P.C., Memon M.A., Weeden S., Uscinska B.M., van Glabbeke M., Kirkpatrick A., Hauben E.L., Craft A.W., Taminiau A.H.; MRC BO06 and EORTC 80931 collaborators; European Osteosarcoma Intergroup. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(2):112–28. PMID: 17227995. doi: 10.1093/jnci/djk015.
24. Bielack S.S., Smeland S., Whelan J.S., Marina N., Jovic G., Hook J.M., Krailo M.D., Gebhardt M., Papai Z., Meyer J., Nadel H., Randall R.L., Deffenbaugh C., Nagarajan R., Brennan B., Letson G.D., Teot L.A., Goorin A., Baumhoer D., Kager L., Lau C.C., Sundby Hall K., Gelderblom H., Meyers P., Gorlick R., Windhager R., Helmke K., Eriksson M., Hoogerbrugge P.M., Schomberg P., Tunn P.U., Kühne T., Jürgens H., van den Berg H., Böhling T., Picton S., Renard M., Reichardt P., Gerss J., Butterfass-Bahloul T., Morris C., Hogendoorn P.C., Seddon B., Calaminus G., Michelagnoli M., Dhooge C., Sydes M.R., Bernstein M.; EURAMOS-1 investigators. 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.
25. Ward W.G., Mikaelian K., Dorey F., Mirra J.M., Sassoon A., Holmes E.C., Eilber F.R., Eckardt J.J. Pulmonary metastases of stage IIB extremity osteosarcoma and subsequent pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 1994;12(9):1849–58. PMID: 8083708. doi: 10.1200/JCO.1994.12.9.1849.
26. Berend K.R., Pietrobon R., Moore J.O., Dibernardo L., Harellson J.M., Scully S.P. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma may not increase survival after neoadjuvant chemotherapy and surgical resection. *J Surg Oncol* 2001;78(3):162–70.
27. Taylor W.F., Ivins J.C., Pritchard D.J., Dahlin D.C., Gilchrist G.S., Edmonson J.H. Trends and variability in survival among patients with osteosarcoma: a 7-year update. *Mayo Clin Proc* 1985;60(2):91–104. PMID: 3856091.

Статья поступила в редакцию: 22.08.2018. Принята в печать: 01.10.2018.

Article was received by the editorial staff: 22.08.2018. Accepted for publication: 01.10.2018.