

14. Hall KD., Heymsfield SB., Kemnitz JW., Klein S., Schoeller DA, Speakman JR. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *J Clin Nutr* 2012; 95: 989-994. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.036350>
15. Hall K.D., Sacks G., Chandromonon D., Chow CC., Wang YC, Gortmaker SL., Swinburn BA. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet* 2011; 378: 826-837. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60812-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60812-X)
16. Hill JO., Wyatt HR., Peters JS. Energy balance and obesity. *Circulation* 2012; 126: 126-132. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.087213>
17. Himms-Hagen J. Obesity may due to a malfunctioning of brown fat. *Can Med Assoc J.* 1979; 21: 1361-1364.
18. Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat* 1972; 112: 35-39.
19. Huttenen P., Hirvonen J, Kinnula V. The occurrence of brown adipose tissue in outdoor workers. *Eur J Appl Physiol* 1981; 46: 339-345.
20. Johnson F., Mavrogianni A., Ucci M., Vidal-Puig A., Wardle J. Could increased time spent in a thermal comfort zone contribute to population increases in obesity? *Obesity Rev* 2011; 12: 543-551. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00851.x>
21. Katan MB., Ludwig DS. Extra calories cause weight gain – but how much? *JAMA* 2010; 303: 65-66. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1912>
22. Kraschnewsky JL., Boan J., Esposito J., Sherwood NE., Lehman EB., Kephart DK., Sciamanna CN. Long-term weight loss maintenance in the United States. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 1644-1654. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.94>
23. Kozak LP., Koza RA, Anunciado-koza R. Brown fat thermogenesis and body weight regulation in mice: reverence to humans. *Int J Obesity* 2010; 34: S23-S27. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.179>
24. Kuji I., Imabayashi E., Minagawa A., Matsuda H., Miyauchi T. Brown adipose tissue demonstrating intense FDG uptake in a patient with a mediastinal pheochromocytoma. *Ann Nucl. Med* 2008; 22: 231-235. <https://doi.org/10.1007/s12149-007-0096-x>
25. Landsberg L., Young JB., Leonard WE., Linsenmeire RA., Turek FW. Do the obese have lower body temperatures? A new look at a forgotten variable in energy balance. *Metabolism* 2009; 58: 871-876. doi: 10.1016/j.metabol.2009.02.017. Review.
26. Lean ME, James WP., Jennings G., Trayhurn P. Brown adipose tissue in patients with pheochromocytoma. *Int J Obes* 1986; 10: 219-227.
27. Lee P, Ho KK, Lee P, Greenfield JR, Ho KK, Greenfield JR. Hot fat in a cool man: infrared thermography and brown adipose tissue. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 92-93
28. Madar I, Isoda T, Finley P, Angle J, Wahl R. 18F-fluorobenzyl triphenyl phosphonium: a noninvasive sensor of brown adipose tissue thermogenesis. *J Nucl Med* 2011; 52: 808-814 <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.084657>
29. Mingrone G., Panunzi S., De Gaetano A., Guidone C., Iaiconelly A., Lecessi L., Nanni G., Pomp A., Castagnetto M., Ghirlanda G., Rubino F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for 2 type diabetes. *N engl J Med* 2012; 366: 1577-1585. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00075-6.
30. Muzik O, Mangner TJ, Granneman JG. Assessment of oxidative metabolism in brown fat using PET imaging. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 15: 1-7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00015>
31. Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E444-E452. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00691.2006>
32. Nguyen T., Lau DCW. The obesity Epidemic and Its Impact on Hypertension. *Can J Cardiol* 2012; 28: 326-333. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.01.001>
33. Orava J, Nuutila P, Lidell ME, Oikonen V, Noponen T, Viljanen T, Scheinin M, Taittonen M, Niemi T, Enerback S, Virtanen KA. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metab* 2011; 14: 272-279. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.06.012>
34. Quillet V, Labbe SM, Blondin DP, Phoenix S, Guerin B, Haman F, Turcotte EE, Richard D, Carpenter AC. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest* 2012; 122: 545-552. <https://doi.org/10.1172/JCI60433>
35. Redman LM., Heilborn LK., Martin CK., de Longe L., Williamson DA., Delany JP., Ravussin E; Pennington CALERIA Team. Metabolic and behavioral compensation in response to caloric restriction: implication for the maintenance of weight loss. *PLoS One* 2009; 4: e4377.
36. Saito M., Okmatsu-Ogura Y., Matsushita M., Watanabe K., Yonishiro T., Nio-Kobayashi J., Iwanaga T., Miyagawa M., Kamea T., Nakada K., Kawai Y., Tsujisaki M. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 2009; 58: 1526-1531. <https://doi.org/10.2337/db09-0530>
37. Shaker PR., Kashyap SR., Wolski K., Brethauer SA., Kirwan JP., Pothier CE., Thomas S., Abood B., Nissen SE., Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1567-1576.
38. Van Marken Lichtenbelt WD., Vanhommerig JW., Smulders NM., Drossaerts JM., Kemerink GJ., Bouvy ND., Schrauwen P., Teule GJ. Cold activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360: 1500-1508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808718>
39. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglund M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto NJ, Enerback S, Nuutila P. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360: 1518-1525. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808949>
40. Vijgen GHEJ, Bouvy ND, Teule GJJ, Brans B, Schrauwen P, Lichtenbelt WDVm. Brown adipose tissue in morbid obese subjects. *PLoS One* 2011; 6: e17247
41. Wang Q., Zhang M, Ning G., Gu W., Su T, Xu M, Li B, Wang W. Brown adipose tissue in humans is activated by elevated plasma catecholamines levels and is inversely related to central obesity. *PLoS One* 2011; 6: e21006. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021006>
42. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet N311. Updated May 2012. Available at <http://www.who.int/media/centre/factsheets/fs311/en/index.html>
43. Yeung HW., Grewal RK., Conen M., Schoder H., Larson SM. Patterns of 18(F)-FDG uptake in adipose tissue and muscle; a potential source of false positives for PET. *J Nucl. Med* 2003; 44: 1789-1796.
44. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, Saito M. Brown adipose tissue, whole-body expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. *Obesity* 2011; 19: 13-16.
45. Zingaretti MO., Crosta F., Vitali A., Guerrieri M., Frontini A., Cannon B., Nedergaard J., Cinti S. The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue on the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue. *FASEB J* 2009; 23: 3113-3120.
46. Hyuang YC, Hsu CC, Wang PW, Chang YH, Chen Tb, Lee FB, Chiu NT. Review analysis of the association between the prevalence of activated BAT and outdoor temperature. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 793039.

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.29

УДК 614.2

Э.Р. Сенжапова, М.Ю. Рыков

## ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ОСТЕОСАРКОМОЙ

В статье приведены статистические данные, описывающие заболеваемость остеосаркомой у детей, классификация остеосаркомы, описание основных локализаций, а также подробное описание существующих протоколов лечения, включая персонализированную терапию. Подробно описаны литературные данные – результаты лечения детей с остеосаркомой с применением различных курсов химиотерапии, а также новые подходы к лечению, включая персонализированную терапию. Отмечено, что результаты лечения детей с первичной метастатической остеосаркомой, рецидивом и рефрактерным течением заболевания остаются неудовлетворительными.

**Ключевые слова:** детская онкология, остеосаркома, химиотерапия, персонализированная терапия, комбинированное лечение.

The article presents statistical data of the incidence of osteosarcoma in children, the classification of osteosarcoma, a description of the main localizations, as well as a detailed description of existing treatment protocols, including personalized therapy. Literary data are

**СЕНЖАПОВА Эльмира Рифатовна** – к.м.н., н.с. НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; **РЫКОВ Максим Юрьевич** – к.м.н., зам. директора НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент ФГА-ОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), гл. внештат. детский специалист онколог Минздрава России по Центральному федеральному округу, wordex2006@rambler.ru ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, SPIN-код: 7652-0122.

described in detail – the results of treatment of children with osteosarcoma using different courses of chemotherapy, as well as new approaches to treatment, including personalized therapy. It is noted that the results of treatment of children with primary metastatic osteosarcoma, relapse and refractory course of the disease remain unsatisfactory.

**Keywords:** pediatric oncology, osteosarcoma, chemotherapy, personalized therapy, combined treatment.

**Введение.** Остеосаркома – первично злокачественная опухоль костей, которая развивается из примитивных мезенхимальных стволовых клеток, способных дифференцироваться в костную, хрящевую или фиброзную ткани [21].

Остеосаркома составляет 3% от всех злокачественных опухолей, 35-50% от всех злокачественных опухолей костей у пациентов детского возраста. Частота встречаемости – 4 случая на 1 млн детей и подростков за год. Около 60% случаев выявления остеосаркомы регистрируются в возрасте от 10 до 20 лет (преимущественно в препубертатном и пубертатном периодах). Гендерное соотношение (мальчики/девочки) составляет 1,3-1,6:1 [31].

В 50% случаев опухоль располагается в проекции коленного сустава (дистальных отделов бедренной кости, проксимальных отделов большеберцовой кости). Третье место по частоте встречаемости занимает поражение проксимального метадиафиза плечевой кости. Поражение аксиального скелета (таз, позвоночный столб) выявляется в 12% случаев [1, 21].

**Классификация и стадирование**  
**Классификация ВОЗ опухолей мягких тканей и костей 2013 г. (четвертый пересмотр)** [10].

Выделяют локализованный (местнораспространенный) вариант остеосаркомы в 80% случаев, диссеминированный (первичный метастатический) вариант – в 20% случаев.

**Гистологическая классификация остеосарком:**

- низкой степени злокачественности, центральная;
- классический (конвенциональный) вариант:
  - хондробластический вариант;
  - фибробластический вариант;
  - остеобластический вариант;
  - неутонченной принадлежности;
- телеангиэктатическая;
- мелкоклеточная;
- высокой степени злокачественности, поверхностная.

Стадирование в соответствии с TNM классификацией представлено в табл.1.

**Обзор протоколов лечения.** Методы лечения остеосаркомы на протяжении последних тридцати лет практически не менялись. Существуют

пять основных препаратов (цисплатин, адриамицин, метотрексат, ифосфамид, этопозид), которые применялись в различных комбинациях и дозах [2].

Показатели результатов лечения в мире остаются приблизительно на одном уровне. У пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы 5-летняя общая выживаемость (ОВ) не превышает 75%, 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – 62% (табл. 1).

У пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы результаты лечения намного хуже, несмотря на попытки применения высоких доз препаратов, включая высокодозную полихимиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. При этом 5-летняя ОВ в среднем не превышает 35%, 5-летняя БСВ – 25% (табл.2).

Наиболее значимый интерес в лечении детей с локализованным вариантом остеосаркомы представляют исследования итальянской и скандинавской групп (Italian and Scandinavian sarcoma group – ISG/SSGI, SSG XIV), Французской детской онкологической группы (Societe Francaise d'Oncologie Pediatricue – SFOP OS94), а также EURAMOS1.

S. Ferrari с соавт. показали данные объединенного исследования итальянской и скандинавской групп (ISG/SSG I), которое проведено с 1997 по 2000 г. В исследование включено 182 пациента.

**Таблица 1**  
**Стадирование по TNM**

Стадия	TNM	Степень злокачественности
IA	T1 N0 M0	Низкая
IB	T2 N0 M0	– « –
IIA	T1 N0 M0	Высокая
IIIB	T2 N0 M0	– « –
III	T3 N0 M0	Любая
IVA	Любое T N0 M1a	– « –
IVB	Любое T N1 любое M	– « –
	Любое T любое N M1b	– « –

Особенностью неoadъювантной химиотерапии было применение двух курсов монотерапии высокодозным ифосфамидом (в курсовой дозе 15 г/м<sup>2</sup>) и двух курсов MAP (метотрексат (M) 12 г/м<sup>2</sup>, адриамицин (A) 75 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин (P) 120 мг/м<sup>2</sup>) в альтернирующем режиме. Адъювантная химиотерапия начиналась с 14-й нед. При этом курсовая доза адриамицина была увеличена до 90 мг/м<sup>2</sup>, доза цисплатина до 150 мг/м<sup>2</sup>, высокодозный ифосфамид вводился в курсах химиотерапии PIM (цисплатин, ифосфамид, метотрексат) и PAI (цисплатин, адриамицин, ифосфамид).

После удаления первичного опухолевого очага хороший гистологический ответ (лечебный патоморфоз III-IV степени) был достигнут у 63% пациентов, плохой гистологический ответ (лечебный патоморфоз I-II степени) – у 37%. При этом 5-летняя ОВ и БСВ соста-

**Таблица 2**  
**Результаты лечения пациентов детского возраста с локализованной остеосаркомой**

Программа терапии	5-летняя ОВ	5-летняя БСВ
IOR/OS2 the Istituto Ortopedico Rizzoli [2]	75	63
ISG/OS1 (Italian Sarcoma Group) [8]	74	64
ISG/SSG1 (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) [9]	77	64
COSS 88/96 (Cooperative Osteosarcoma Study Group) [17]	79	
SSG XIV (Scandinavian Sarcoma Group) [31]		65
NECO93J/95J (Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma) [21]	78	65
BOTG III/IV (Brazilian Osteosarcoma Treatment Group) [28]	61	45
POG8651 (Pediatric Oncology Group) [11]	78	65
SFOP94 (Societe Francaise d'Oncologie Pediatricue) [22]	76	62
St.Jude CRH OS91 (Children Research Hospital) [18]	74	65
St.Jude CRH OS99 (Children Research Hospital) [5]	79	67
INT0133-COG (+MTP/-MTP) Children's Oncology Group [26]	78/70	67/61
MSKC NY (+PAM) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY [25]	94	72
COG INT0133, CCG7943, AOST0121 (пациенты с поражением костей таза) [19]	47	22
ISG/SSG II (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) с поражением таза [3]	55	46
EURAMOS1 [30]	75	59

вили 77 и 64%. Следовательно, применение высокодозного ифосфамида в альтернирующем режиме со схемой MAP привело к увеличению частоты достижения хорошего гистологического ответа, но не влияло на показатели ОБ и БСВ [9, 10].

S. Smeland с соавт. представили данные исследования скандинавской группы (SSG XIV), которое проведено с 2001 по 2005 г. В исследование включено 63 пациента.

Неoadъювантная химиотерапия состояла из 2 курсов MAP. Высокодозный ифосфамид (в курсовой дозе 10 г/м<sup>2</sup>) применялся в монотерапии у пациентов с плохим гистологическим ответом на лечение, только после 5 курсов MAP.

После удаления первичного опухолевого очага хороший гистологический ответ был достигнут у 45% пациентов, плохой гистологический ответ – у 55%. При этом 5-летняя ОБ и БСВ составили 76 и 65%, 5-летняя БСВ в группе с хорошим гистологическим ответом – 89%, с плохим гистологическим ответом – 48%. Следовательно, применение ифосфамида после курсов MAP в адъювантном режиме не привело к увеличению ОБ и БСВ, а частота достижения хорошего гистологического ответа была ниже, чем в исследованиях, в которых схема MAP применялась в альтернирующем режиме с ифосфамидом [32].

M.C. Le Deley с соавт. представили результаты рандомизированного исследования SFOP OS94, которое проводилось с 1994 по 2001 г. В исследование были включены 239 пациентов (120 в группу А, 119 в группу В).

Неoadъювантная терапия включала 7 курсов высокодозного метотрексата и 2 курса монотерапии адриамицином (в курсовой дозе 70 мг/м<sup>2</sup>) в группе А или 7 курсов высокодозного метотрексата и 2 курса IE (ифосфамид (I) 12 г/м<sup>2</sup>, этопозид (E) 300 мг/м<sup>2</sup>) в группе В. В адъювантном режиме была предусмотрена смена химиотерапии на курсы IE в группе А, на AP в группе В для пациентов с плохим гистологическим ответом, выявленным после удаления первичного очага. Оперативный этап лечения проводился на 12-й и 14-й нед. в группах А и В соответственно.

Хороший гистологический ответ был достигнут в группе А у 43% пациентов, в группе В у 64%, плохой гистологический ответ – у 57 и 36% соответственно ( $p = 0,009$ ). 5-летняя ОБ в группе А составила 75%, в группе В – 76%, 5-летняя БСВ в группе А – 58%, в группе В – 66%. 3-летняя БСВ в группе А у пациентов с хорошим гистологическим

ответом – 82%, с плохим гистологическим ответом – 49%, в группе В – 77 и 60% соответственно.

Следовательно, применение метотрексата, ифосфамида, этопозиды в неoadъювантной химиотерапии привело к статистически достоверному увеличению частоты достижения хорошего гистологического ответа, но не к увеличению ОБ и БСВ [23].

В лечении детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы особенный интерес представляют исследования POG IE (Pediatric oncology group) и ISG/SSG II.

A.M. Goorin с соавт. представили результаты II/III фазы нерандомизированного клинического исследования применения высокодозного ифосфамида и этопозиды у пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы. В исследование включено 43 пациента.

Неoadъювантная химиотерапия была представлена 2 курсами IE (ифосфамид (I) 17,5 г/м<sup>2</sup>, этопозид (E) 500 мг/м<sup>2</sup>). Удаление первичного опухолевого очага проводилось после 2 курсов IE на 7-й–8-й нед. терапии. Сроки удаления метастатических очагов выбирались индивидуально во время адъювантной химиотерапии, которая включала 4 курса химиотерапии MAP и 3 курса iE (с курсовой дозой ифосфамида (i) 12 г/м<sup>2</sup>) в альтернирующем режиме.

Хороший гистологический ответ был достигнут у 65% пациентов, плохой – у 35%. Однако 2-летняя ОБ и БСВ составили 55 и 45%. Следовательно, применение высокодозного ифосфамида в сочетании с этопозидом терапии привело к увеличению частоты достижения хорошего гистологического ответа, но не показателей ОБ и БСВ [13].

K. Воуе с соавт. показали результаты нерандомизированного исследования ISG/SSG II, которое проводилось с 1996 по 2004 г. В исследование включены 57 пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы.

Неoadъювантная химиотерапия включала 2 курса MAPI. Оперативное удаление первичного опухолевого очага проводилось на 14-й нед.

В адъювантном режиме применялись 2 курса ACyVP (адриамицин (A) 90 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид (Cy) 4 г/м<sup>2</sup>, вепезид (VP) 600 мг/м<sup>2</sup>) и 2 курса высокодозной химиотерапии VPCarbo (вепезид (VP) 600 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин (Carbo) 1,5 г/м<sup>2</sup>) с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками. Оперативное удаление первичного опухолевого очага проводилось на 14-й нед.

Хороший гистологический ответ был

достигнут у 29% пациентов, плохой – у 71%. 5-летняя ОБ и БСВ составили 31 и 27% [4].

N.M. Marina с соавт. представили результаты исследования EURAMOS1 у пациентов с плохим гистологическим ответом после неoadъювантной химиотерапии MAP. В рамках протокола пациенты рандомизированы по линиям терапии MAP (метотрексат (M) 12 г/м<sup>2</sup>, адриамицин (A) 75 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин (P) 120 мг/м<sup>2</sup>) и MAPIE (ифосфамид (I) 14 г/м<sup>2</sup>, этопозид 500 мг/м<sup>2</sup>). В возрастной группе до 30 лет линия терапии MAP проведена 310 пациентам, линия MAPIE – 308 пациентам, в возрастной группе до 20 лет – 259 (84%) и 271 (88%) пациентам. Группы пациентов статистически достоверно сопоставимы по полу, возрасту, локализации первичного опухолевого очага, наличию метастатического поражения, гистологическому варианту опухоли.

В группе из 541 пациента с локализованным вариантом остеосаркомы выявлено 247 событий, 118 у пациентов, получивших линию терапии MAP, 129 у пациентов, получивших линию терапии MAPIE. При этом 3-летняя БСВ составила 60 и 57%. В группе пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы 3-летняя БСВ составила 24 и 18%, для MAP и MAPIE соответственно. Следовательно, в данном исследовании показано, что применение альтернирующих курсов химиотерапии MAP, IE и Ai в адъювантном режиме не привело к увеличению показателей БСВ [25].

Результаты лечения детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы остаются крайне низкими и оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна.

В мире разрабатываются новые программы с учетом молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток, определяющих чувствительность к химиотерапии (ERCC1 к цисплатину, TOP2α к антрациклам и этопозиду, MGMT к эпигенетической терапии и цисплатину, RFC1 к метотрексату) [5], инвазивный и метастатический потенциал опухоли (стволовых клеточных маркеров – CD133, OCT4; транскрипционных факторов – p-STAT3, C-MYC; цитокин-ассоциированных сигнальных путей – ErbB2, VEGFR1, VEGFR2, PDGFRα, PDGFRβ) [14].

Q. Cui с соавт. представили результаты исследования определения экспрессии белка MGMT (methylguanine – DNA – methyltransferase) и метилирования гена MGMT у пациентов с осте-

осаркомой в возрастной группе до 40 лет (средний возраст 17 лет), которым проведено лечение цисплатином в монорежиме, в курсовой дозе 120 мг/м<sup>2</sup>. Определение экспрессии белка MGMT при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании выполнено в биопсийном опухолевом материале у 76 пациентов, метилирование гена *MGMT* – у 51 пациента. Результат ИГХ считался положительным при высоком уровне экспрессии – более 30% (3+), при среднем уровне экспрессии – 20-30% (2+), при низком уровне экспрессии – 10-20% (1+). Экспрессия белка MGMT выявлена у 52 (68%) пациентов, низкий уровень экспрессии – у 27 (35%), средний уровень – у 18 (24%), высокий уровень – у 7 (9%).

Установлена статистически достоверная взаимосвязь между наличием экспрессии белка MGMT и увеличением частоты достижения плохого гистологического ответа ( $p = 0,004$ ). Уровень экспрессии выше 20% выявлен у 22 из 43 (51%) пациентов в группе пациентов с I-II степенью лечебного патоморфоза и только у 3 из 33 (9%) пациентов в группе с III-IV степенью лечебного патоморфоза.

Метилирование промоторной части гена *MGMT* отмечено у 12 из 51 (23,5%) пациента, отсутствие экспрессии белка MGMT у 14 из 51 (27,5%) пациента. Установлена статистически достоверная взаимосвязь между отсутствием метилирования и наличием экспрессии белка *MGMT* ( $p < 0,001$ ). В группе пациентов с I-II степенью лечебного патоморфоза отсутствие метилирования гена *MGMT* выявлено у 36 из 38 (94,7%) пациентов, с III-IV степенью лечебного патоморфоза у 3 из 13 (23%) пациентов ( $p < 0,001$ ).

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о формировании резистентности опухоли к терапии алкилирующим препаратом цисплатин у пациентов, в биопсийном материале которых было выявлено отсутствие метилирования промоторной части гена *MGMT* и наличие экспрессии белка MGMT [5].

A. Pitano-García с соавт. (Spain sarcoma group) провели исследование по определению экспрессии микро-РНК RFC1 (reduced folate carrier 1, трансмембранного белка, обеспечивающего транспорт фолатов и метотрексата в клетку) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в опухолевом субстрате у детей с остеосаркомой.

Проведен анализ 34 образцов, биопсийного опухолевого материала у

14 детей, опухолевого материала метастатических очагов у 20 детей. В 13 из 14 (92,9%) биопсийных образцов, в 11 из 20 (68,8%) метастатических образцов выявлен низкий уровень экспрессии RFC1.

Плохой гистологический ответ после неoadъювантной химиотерапии (3 курсов внутривенного введения доксорубина в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>, 3 курсов внутриартериального введения цисплатина в дозе 105 мг/м<sup>2</sup>, 4 курсов внутривенного введения метотрексата в дозе 14 г/м<sup>2</sup>) установлен в 45% случаев. Биопсийный опухолевый субстрат в данной группе пациентов характеризовался низким уровнем экспрессии микро-РНК RFC1 в 90% случаев в сравнении с 60% у пациентов с хорошим гистологическим ответом ( $p = 0,053$ ). Средний уровень экспрессии был статистически достоверно ниже в биопсийном материале, чем в метастатических опухолевых очагах ( $p = 0,024$ ) [30]. Следовательно, в данном исследовании была отмечена тенденция к увеличению частоты выявления низкого уровня экспрессии микро-РНК RFC1 у пациентов с плохим гистологическим ответом.

C.M. Hattinger с соавт. (Italian sarcoma group) представили результаты исследования, целью которого было определение прогностической значимости экспрессии белка ERCC1 (excision repair cross-complementation group 1) в биопсийном опухолевом материале у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы, которым проведено программное лечение ISG/OS-oss и ISG/SSG1. Образец опухоли считался позитивным при наличии score 2-3: score 1 (1-10% позитивных ядер), score 2 (11-50% позитивных ядер), score 3 (более чем 50% позитивных ядер).

ERCC1-позитивный вариант опухоли (score 2-3) был выявлен у 30 пациентов (30%). При проведении программы ISG/OS-oss в группах пациентов с ERCC1-негативным/score 1 и ERCC1-позитивным (score 2-3) вариантом опухоли 5-летняя ОВ и БСВ составили 91; 38 и 57; 25% ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,042$ ), при проведении программы ISG/SSG1 – 82; 64 и 69; 36% ( $p = 0,022$ ;  $p = 0,028$ ), при проведении обеих программ терапии – 82; 50 и 62; 34% ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,006$ ) соответственно. Следовательно, установлена статистически достоверная взаимосвязь между ERCC1-позитивным вариантом опухоли и более низкими показателями 5-летней ОВ и БСВ [17].

A. Nguyen с соавт. (SFOP) пред-

ставили результаты исследования по определению прогностической значимости экспрессии белка TOP2A (topoisomerase DNA 2 alpha) и наличия реаранжировки гена *TOP2A* в биопсийном опухолевом материале у 105 детей с остеосаркомой, которым проведено лечение по протоколу SFOP OS94. Пациенты с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы составили 17%. После проведения неoadъювантной химиотерапии хороший гистологический ответ был выявлен у 56 пациентов (53%), плохой – у 49 (47%). Методом ПЦР в реальном времени амплификация и делеция гена *TOP2A* были выявлены у 21 (21,2%) и 25 (25,3%) пациентов. У 53 детей (53,5%) реаранжировки гена *TOP2A* не обнаружено. Установлена статистически достоверная взаимосвязь между наличием реаранжировки гена *TOP2A* (амплификации и делеции) и наличием хорошего гистологического ответа после неoadъювантной полихимиотерапии ( $p = 0,004$ ). Также отмечена тенденция к достижению более низких показателей 5-летней ОВ и БСВ у пациентов, в опухолевых клетках которых была выявлена амплификация гена *TOP2A* ( $p = 0,09$  и  $p = 0,06$ ). Определение экспрессии белка *TOP2A* проведено у 17 пациентов при иммуногистохимическом исследовании. Средний (2+) и высокий (3+) уровни экспрессии выявлены у всех пациентов, экспрессия выше 30% – у 12 из 17 детей (70,5%). Не установлено статистически достоверной взаимосвязи между экспрессией белка *TOP2A* выше 30% и наличием амплификации или делеции гена *TOP2A* ( $p > 0,05$ ) в связи с недостаточным количеством наблюдений [28].

X. Xiao с соавт. представлены результаты исследования персонализированного подхода к назначению химиотерапии в зависимости от наличия или отсутствия маркеров лекарственной резистентности у 28 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы. Средний возраст в группе пациентов составил 20,1 г. Для определения чувствительности к химиопрепаратам применялись следующие маркеры: к доксорубину – экспрессия микро-РНК *TOP2A*, мутация гена *ABCB1*, мутация гена *GSTP1*; к цисплатину – экспрессия микро-РНК ERCC1, BRCA1, мутация генов *XRCC1-exon6* и *XRCC1-exon10*, к ифосфамиду – мутация *CYP2C9\*3*.

При этом высокий уровень чувствительности к ифосфамиду выявлен у всех пациентов (100%), к цисплатину

– у 11 из 28 (39,2%), доксорубицину – у 6 из 28 (21,4%); средний и высокий уровни чувствительности к цисплатину у 17 из 28 (60,7%), доксорубицину – у 20 из 28 (71,4%). Химиотерапия с учетом чувствительности опухоли к препаратам проведена 8 из 28 пациентов (28,5%). В данной группе выявлен только 1 рецидив заболевания, в то время как в остальной группе из 20 пациентов выявлено 4 рецидива заболевания, в 1 случае прогрессирование во время неoadъювантной химиотерапии и в 1 случае – фатальный исход от токсичности терапии. Средняя продолжительность наблюдения за группами не указана и статистически достоверной разницы не получено в связи с недостаточным количеством наблюдений [35].

Кроме того, особого внимания заслуживает изучение маркеров стволовых опухолевых клеток CD133 (Prominin 1) и OCT4 (Octamer-binding transcription factor 4), а также транскрипционных факторов STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) и C-MYC (myelocytomatosis viral oncogene homolog), которыми определяется инвазивный и метастатический потенциал опухоли [33].

В некоторых работах отмечена достоверная корреляция между экспрессией CD133 в опухолевых клетках и более высокой частотой метастатического поражения, более низкой медианой общей выживаемости. CD133-позитивный вариант выявлен у 46 из 70 (65,7%) пациентов, у 6 из 16 (37,5%) в группе с локализованным вариантом остеосаркомы и у 40 из 54 (74%) в группе с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы ( $p = 0,002$ ). Медиана показателя общей выживаемости была статистически достоверно ниже в группе с CD133-позитивным вариантом опухоли ( $p = 0,000$ ). При проведении исследования «Transwell invasion» установлен достоверно более высокий инвазивный потенциал CD133-позитивного варианта опухоли ( $p < 0,05$ ). Методом ПЦР в реальном времени установлен более высокий уровень экспрессии микро-РНК OCT4 в CD133-позитивном варианте опухоли ( $p < 0,05$ ) [26].

J.I. Li с соавт. в экспериментальной модели на клеточных линиях показали, что около 80% клеток в CD133-позитивном варианте опухоли находятся в G0/G1 фазах клеточного цикла ( $p < 0,01$ ). Также методом ПЦР в реальном времени был выявлен достоверно более высокий уровень экспрессии гена множественной лекарственной резистентности (MDR1) в

CD133-позитивном варианте опухоли ( $p < 0,05$ ) [24].

В работах В. Ту с соавт. было отмечено значение активации мезенхимальными стволовыми клетками IL6R / STAT3 / p-STAT3tyr705 сигнального пути для повышения метастатического потенциала опухолевых клеток на примере клеточных линий (Saos 2 и U2-OS). Установлена взаимосвязь между повышением экспрессии p-STAT3tyr705 и повышением экспрессии маркеров лекарственной резистентности MRP (multidrug resistance protein) и MDR1. Также отмечено повышение чувствительности к доксорубицину, но не к цисплатину при ингибировании данного сигнального пути [34].

G. Nan с соавт. на примере клеточных линий (MG63 и SAOS2) показали, что повышение экспрессии C-MYC приводит к активации MEK-ERK сигнального пути и увеличению экспрессии MMP2 и MMP9, которые способствуют усилению инвазивного и метастатического потенциала опухоли [16].

X. Wu с соавт. исследовали прогностическую значимость экспрессии C-MYC в биопсийном опухолевом материале у 56 детей с остеосаркомой, которым проведено лечение с применением препаратов метотрексат, цисплатин, адриамицин. Экспрессия протеина C-MYC выявлена у 48 из 56 (85,7%) пациентов. Установлена статистически достоверная взаимосвязь между наличием экспрессии C-MYC и снижением апоптотического индекса ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в группе пациентов с C-MYC-позитивным вариантом опухоли и интенсивностью экспрессии на 2+ и 3+ установлен достоверно более низкий показатель 3-летней ОВ ( $p < 0,05$ ).

Следовательно, в работах В. Ту, G. Nan и X. Wu с соавт. установлено значение транскрипционных факторов в развитии лекарственной резистентности, инвазии и метастазировании опухоли.

Инновационные терапевтические подходы применяются преимущественно у пациентов с метастатическим вариантом остеосаркомы, рецидивом и рефрактерным течением заболевания. В настоящее время выделяют следующие ключевые направления: 1) применение препаратов моноклональных антител; 2) опухольмодифицирующая терапия с применением азотсодержащих бисфосфонатов; 3) применение химиотерапевтических препаратов, влияющих на различные клеточные сигнальные пути (мультикиназные ингибиторы,

mTOR ингибиторы); 4) использование препаратов, способствующих активации опухоль-ассоциированных макрофагов.

B. Rossi с соавт. представили результаты исследования, направленного на определение экспрессии VEGF (vascular endothelial growth factor) в биопсийном опухолевом субстрате и в опухолевом материале после неoadъювантной химиотерапии (2 курсов MAP) у 16 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы, которым проведено программное лечение по протоколу SSG XIV. Оценивались 4 уровня экспрессии: отрицательный и низкий – при уровне экспрессии  $< 25\%$ , средний – при 25 – 50% (1+), высокий – при 50 – 75% (2+), очень высокий – при  $> 75\%$  (3+). Средний и высокий уровни экспрессии VEGF в биопсийном опухолевом материале выявлены у 11 (у 6 – средний, у 5 – высокий) из 16 пациентов (68,7%). После проведения неoadъювантной химиотерапии и удаления первичного опухолевого очага экспрессия VEGF установлена во всех образцах, а также отмечалось увеличение экспрессии в образцах, которые были позитивны при первичном исследовании.

Высокий и очень высокий уровни экспрессии, увеличение экспрессии после неoadъювантной химиотерапии статистически достоверно коррелировали с локализацией первичного опухолевого очага в бедренной кости ( $p = 0,02$ ), с появлением локального рецидива ( $p = 0,04$ ) и/или ранних метастатических очагов в легких ( $p = 0,04$ ), с фатальным исходом от рефрактерного течения заболевания ( $p = 0,04$ ).

Следовательно, наличие экспрессии VEGF в биопсийном материале, увеличение экспрессии VEGF после неoadъювантной химиотерапии являются факторами неблагоприятного прогноза заболевания [14]. Но данное исследование требует продолжения в связи с тем, что в него включено небольшое количество пациентов.

В настоящее время накоплен небольшой опыт применения препарата бевацизумаб у детей с остеосаркомой.

Бевацизумаб представляет собой частично гуманизированное моноклональное антитело к VEGF-A, IgG1, которое реализует свою активность через второй тип иммунопатологических реакций (антитело-опосредованную комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-опосредованную клеточно-зависимую цитотоксичность) [16].

Еще в 1999 г. сотрудники Memorial

Sloan-Kettering Cancer Center представили результаты исследования по оценке влияния экспрессии ErbB2 (erb-b2 receptor tyrosine kinase 2) на характер гистологического ответа после неоадьювантной полихимиотерапии и на показатели ОБ и БСВ. В исследовании было включено 53 пациента. Гиперэкспрессия ErbB2 была обнаружена у 42% пациентов во всей исследуемой группе, у 50% с метастатическим вариантом и у 76% в момент выявления рецидива или рефрактерного течения заболевания, а также статистически достоверно коррелировала с плохим гистологическим ответом ( $p = 0,02$ ) и БСВ ( $p = 0,05$ ). 5-летняя БСВ у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы и ErbB2-позитивным статусом составила 47%, с ErbB2-негативным статусом – 79% [14].

Получены противоречивые данные о прогностической значимости ErbB2-позитивного статуса у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы.

В 2002 г. японской группой, занимающейся изучением остеосаркомы (Japanese Osteosarcoma Group), опубликованы результаты исследования, в которое с 1984 по 1995 г. включено 155 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы. При этом 5-летняя БСВ у пациентов с ErbB2-позитивным статусом составила 45%, с ErbB2-негативным статусом – 72%.

В 2014 г. Американской детской онкологической группой (COG) представлены совершенно иные результаты исследования, в которое с 1999 по 2002 г. включено 135 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы. Только у 13% пациентов отмечен ErbB2-позитивный статус. 5-летняя ОБ у пациентов с ErbB2-позитивным статусом составила 73%, с ErbB2-негативным статусом – 72%, 5-летняя БСВ – 59 и 69% соответственно. Статистически достоверной разницы в выживаемости не отмечено [15].

Таким образом, было подтверждено, что ErbB2 может рассматриваться в качестве потенциальной мишени для таргетной терапии при метастатическом варианте, рецидиве и рефрактерном течении заболевания.

Трастузумаб представляет собой частично-гуманизованное IgG1κ моноклональное антитело к ErbB2, которое также реализует свою активность через второй тип иммунопатологических реакций (антитело-опосредованную комплементзависимую цитотоксичность, антитело-опосредованную клеточно-зависимую цитотоксич-

ность). Препарат вводился в дозе 4 мг/кг на первой неделе, далее 2 мг/кг 1 раз в неделю (всего 34 введения) только у пациентов, в опухолевом субстрате которых выявлена экспрессия ErbB2.

В группе с трастузумабом хороший гистологический ответ выявлен у 56% пациентов, без трастузумаба – 40%, плохой гистологический ответ – 44 и 60% соответственно. При этом 3-летняя ОБ и БСВ в группе пациентов, получивших лечение с трастузумабом, составили 59 и 32%, а в группе пациентов, получивших лечение без трастузумаба – 50 и 32%. Следовательно, применение трастузумаба с полихимиотерапией MAPIE привело к увеличению частоты достижения хорошего гистологического ответа, но не к увеличению показателей ОБ и БСВ [8].

Особый интерес вызывает опухолямодифицирующая терапия с применением азотсодержащих бисфосфонатов.

В настоящее время выявлены следующие механизмы действия азотсодержащих бисфосфонатов, которые представлены активацией апоптоза опухолевой клетки по каспазному механизму (опосредованно через протеин Rb и P53) и без участия каспазного механизма (увеличение AIF-апоптоз индуцирующего фактора); увеличением экспрессии TRAIL-DR5 (TNF-related apoptosis-inducing ligand – death receptor 5, TRAIL-индуцированного апоптоза); уменьшением экспрессии RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – лиганда рецептора активации ядерного фактора κB) в клетках остеосаркомы, которое приводит к подавлению пролиферации опухолевых клеток, активности остеокластов, изменению микроокружения опухоли, к снижению резорбции костной ткани и риска метастазирования; активацией γδТ клеточной цитотоксичности; активацией опухолиассоциированных макрофагов [24].

В настоящее время накоплен достаточно небольшой опыт применения данных препаратов у детей с остеосаркомой.

P.A. Meyers с соавт. опубликовали результаты исследования совместного применения памидроната с химиотерапией MAP. В исследование включено 40 пациентов, из них 32 в возрастной группе до 18 лет: 29 с локализованным вариантом остеосаркомы, 11 с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы.

В соответствии с программой памидронат вводился 1 раз в месяц в дозе 2 мг/кг через 48-72 ч после адриами-

цина, метотрексата, суммарно 12 введений.

Оперативное удаление первичного опухолевого очага проводилось на 11-й нед. Адьювантная химиотерапия начиналась с 13-й нед. Удаление метастатических очагов проводилось индивидуально на этапе адьювантной терапии.

Частота достижения хорошего и плохого гистологического ответа не указаны. Но получены достаточно высокие показатели 5-летней ОБ и БСВ: 93 и 72% у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы, 64 и 45% у пациентов с метастатическим вариантом остеосаркомы [26].

Американской детской онкологической группой (COG) были представлены результаты пилотного протокола AOST06P1, направленного на изучение совместного применения золедроновой кислоты с полихимиотерапией MAPIE у детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы. В данное исследование включено 24 пациента. Золедроновая кислота вводилась в дозе 1,2-3,5 мг/м<sup>2</sup> в каждом курсе химиотерапии.

S. Piperno-Neumann с соавт. представили результаты III фазы рандомизированного исследования OS 2006, целью которого было выявление потенцирующего эффекта золедроновой кислоты при совместном применении с полихимиотерапией MIE и MAP.

В исследовании включено 217 детей: 107 в группе контроля и 110 в группе с золедроновой кислотой. Группы пациентов были статистически достоверно сопоставимы по полу, возрасту, очагам первичного и метастатического поражения, гистологическому варианту опухоли.

Золедроновая кислота вводилась в дозе 0,05 мг/кг (максимальной дозе 4 мг) с каждым курсом химиотерапии (IE и AP).

Неоадьювантная химиотерапия состояла из 2 курсов IE (ифосфамид (I) 12 г/м<sup>2</sup>, эпозид 300 мг/м<sup>2</sup>) и 7 введений высокодозного метотрексата (M) (12 г/м<sup>2</sup>). Оперативное удаление первичного опухолевого очага проводилось на 14-й нед. Адьювантная химиотерапия включала 2 курса MIE в группе с хорошим гистологическим ответом и 5 курсов MAP в группе с плохим гистологическим ответом. Хороший гистологический ответ после неоадьювантной полихимиотерапии был достигнут у 73% пациентов. При этом не было отмечено статистически достоверной разницы в достижении хорошего гистологического ответа, в показателях ОБ

и БСВ в группах пациентов, получавших программное лечение с золедроновой кислотой или без нее. Количество событий в группе с золедроновой кислотой составило 42% (47/110), в группе без золедроновой кислоты – 31% (34/107). Следовательно, в данном исследовании показана высокая эффективность курсов химиотерапии IE в сочетании с метотрексатом в неоадьювантном режиме. Наличие потенцирующего эффекта применения золедроновой кислоты не доказано.

В терапии рефрактерных форм остеосаркомы также используются препараты, влияющие на различные клеточные сигнальные пути.

Понимание механизмов опухолевой активации открывает возможность применения мультикиназных и mTOR (mammalian target of rapamycin complex) ингибиторов.

S. Takagi и N. Peng с соавт. в эксперименте *in vitro* на клеточных линиях (SaOS2, MG63, HOS) были показаны патогенетические механизмы цитокин-индуцированной опухолевой трансформации и пролиферации через активацию VEGF / VEGFR / PI3K (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase) / AKT (Protein kinase B) и PDGFR (Platelet-derived growth factor receptor) / PI3K / AKT сигнальных путей. Наиболее изученными препаратами из данной группы в настоящее время являются сорафениб (нексавар) и эверолимус. Сорафениб представляет собой неселективный мультикиназный ингибитор, подавляющий активность различных клеточных сигнальных путей, в частности VEGFR1, VEGFR2, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , в то время как эверолимус является mTOR ингибитором.

P. Ymera с соавт. из Italian Sarcoma Group опубликовали результаты преκληического исследования (*in vitro* и *in vivo*), в котором был отмечен взаимный потенцирующий противоопухолевый эффект эверолимуса и сорафениба в отношении клеточных линий остеосаркомы (KHOS, MNNG-HOS, U2OS). Влияние эверолимуса и сорафениба на mTORC1/mTORC2 проявляется в уменьшении экспрессии mTORC1 и увеличении экспрессии mTORC2, чем обеспечиваются проапоптотический и антипролиферативный эффекты. При совместном применении эверолимуса и сорафениба происходит уменьшение экспрессии как mTORC1, так и mTORC2.

С 2008 по 2009 г. G. Grignani с соавт. из Italian Sarcoma Group провели вторую фазу клинических испытаний препарата сорафениб у пациентов с

рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы. В исследование было включено 35 пациентов с остеосаркомой в возрастной группе старше 14 лет. Частичный ответ был достигнут у 5 (14%) пациентов, стабилизация заболевания у 12 (34%) пациентов. Общая частота ответа составила 48%. При этом 4-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания составила 45% (15 из 35).

Таким образом, учитывая данные исследований 2008 (применение сорафениба в монорежиме) и 2011 гг. (применение комбинации сорафениба с эверолимусом), можно говорить о том, что сочетание сорафениба с эверолимусом приводит к увеличению общей частоты ответов, увеличению показателя выживаемости без прогрессирования заболевания в течение 6 мес. Однако к году эта разница исчезает.

В сравнении с международными данными (Italian sarcoma group) в представленном исследовании достижение частичного ответа, стабилизации заболевания и общая частота ответа были значительно выше.

В настоящее время проведен ряд исследований, направленных на изучение роли опухолюассоциированных макрофагов. Активация опухолюассоциированных макрофагов может осуществляться за счет применения препаратов липосомальных трипептидов (мифамуртид), препаратов интерферонов (интерферона альфа-2A).

P.A. Meyers с соавт. представили результаты рандомизированного исследования CCG 7921 / POG 9351, которое проведено с 1993 по 1997 г. В исследование включено 662 пациента с локализованным вариантом остеосаркомы.

Особенностью в линии терапии А было применение 2 курсов неоадьювантной химиотерапии MAP; в линии терапии В: 2 курсов неоадьювантной химиотерапии MAi, альтернирующих курсов MAP и MAi на этапе адьювантной химиотерапии. Оперативное удаление первичного опухолевого очага проводилось на 10-й нед. Мифамуртид (MTP) вводился в дозе 2 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в нед. 12 нед., далее 1 раз в нед. 24 нед. в соответствии с рандомизацией.

Механизм действия мифамуртида (MTP) заключается в активации моноцитов/макрофагов, обладающих противоопухолевой активностью, и реализуется в результате связывания со специфическими рецепторами TLR4 (toll-like receptor 4) и NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2 receptor) с последующим изменени-

ем активности клеточных сигнальных путей (ERK1/2 – extracellular-signal regulated kinase 1/2), NF-kB – nuclear factor kappa-B, AP1 – adapter protein 1).

После удаления первичного опухолевого очага хороший гистологический ответ в группе А был достигнут у 42% пациентов, в группе В – у 48%, плохой гистологический ответ – у 58 и 52% соответственно. При этом 6-летняя ОВ составила 74%, без применения MTP – 70, с MTP – 78; БСВ – 64, без применения MTP – 61, с MTP – 67%. В группе А: ОВ без применения MTP – 71%, с MTP – 75%; БСВ без MTP – 64, с MTP – 63%, в группе В: 71; 75; 64; 63%. Добавление MTP к полихимиотерапии привело к статистически достоверному увеличению показателя 6-летней ОВ с 70 до 78% ( $p = 0,03$ ), а также отмечена тенденция к увеличению показателей БСВ, преимущественно в группе В ( $p = 0,08$ ) [27].

T. Kubo с соавт. опубликовали результаты пилотного исследования, в котором определялась прогностическая значимость уровня экспрессии рецепторов интерферона  $\alpha/\beta$  у 40 пациентов с локализованной остеосаркомой, получивших лечение по программе NECO95J. У 45% пациентов была выявлена экспрессия рецепторов интерферона  $\alpha/\beta$ . При проведении мультивариантного статистического анализа была отмечена достоверная связь между экспрессией рецепторов интерферона  $\alpha/\beta$  и 5-летней ОВ и выживаемостью свободной от метастатического поражения (ВСМП). 5-летняя ОВ при наличии в опухолевом субстрате экспрессии рецептора интерферона  $\alpha/\beta$  составила 81%, при отсутствии экспрессии – 47% ( $p = 0,043$ ), 5-летняя ВСМП – 75% и 41% ( $p = 0,023$ ). Данное исследование подтверждает возможность применения препаратов интерферона при лечении остеосаркомы у пациентов с гиперэкспрессией рецепторов интерферона  $\alpha/\beta$  [13].

S.S. Bielack с соавт. представили результаты исследования EURAMOS1 у пациентов с хорошим гистологическим ответом после неоадьювантной химиотерапии MAP. В возрастной группе до 30 лет линия терапии MAP проведена 359 пациентам, линия MAP INF –  $\alpha$  – 2b – 357 пациентам, в возрастной группе до 20 лет – 333 (92,7%) и 332 (92,9%). Группы пациентов статистически достоверно сопоставимы по полу, возрасту, локализации первичного опухолевого очага, наличию метастатического поражения, гистологическому варианту опухоли.

В соответствии с программой пегелированный INF- $\alpha$ -2b вводился в дозе

0,5 мг/кг (в максимальной дозе 50 мг) 1 раз в нед. в течение 4 нед., далее 1 мг/кг (в максимальной дозе 100 мг) 1 раз в нед. (с 30 по 104 нед. программного лечения).

В группе из 630 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы выявлено 135 событий, 72 у пациентов, получивших линию терапии MAP, 63 у пациентов, получивших линию терапии MAP INF- $\alpha$ -2b. При этом 3-летняя БСВ составила 77 и 80% соответственно. Следовательно, применение INF- $\alpha$ -2b в качестве поддерживающей терапии после MAP у пациентов с хорошим гистологическим ответом не привело к увеличению БСВ [7].

**Заключение.** Таким образом, результаты лечения детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы, рецидивом и рефрактерным течением заболевания остаются неудовлетворительными. В настоящее время выявлены молекулярно-биологические факторы, определяющие чувствительность к химиотерапии, инвазивный и метастатический потенциал опухоли, а также прогноз заболевания, среди которых особого внимания заслуживают: экспрессия белка MGMT, метилирование промоторной части гена MGMT, экспрессия белков ERCC1, VEGF, CD133, p-STAT3tyr705, C-MYC, экспрессия микро-РНК RFC1 и наличие реаранжировки гена TOP2A. Важно отметить следующий факт, что комплексной оценки значения данных маркеров для гистологического ответа на неoadъювантную химиотерапию и показателей выживаемости у пациентов с остеосаркомой не проводилось.

## Литература

1. Пунанов Ю.А. Результаты комбинированного лечения детей и подростков с остеосаркомой / Ю.А. Пунанов, Т.В. Андреева, Г.И. Гафтон, Ю.В. Гудзь, С.А. Сафонова, В.В. Набоков, В.И. Новик // *Онкопедиатрия*. – 2014. – №1(2). – С. 49-53.
2. Punanov Y.A. The Results of Combined Therapy in Children and Adolescents with Osteosarcoma / Y.A. Punanov, T.V. Andreeva, G.I. Gafton, Y.V. Gudzy, S.A. Safonova, V.V. Nabokov, V.I. Novik // *Oncopediatrics*. – 2014. – №1(2). – С. 49-53.
3. Avella M. Adjuvant chemotherapy with six drugs (Adriamycin, methotrexate, cisplatin, bleomycin, cyclophosphamide and dactinomycin) for non-metastatic high grade osteosarcoma of the extremities. Results of 32 patients and comparison to 127 patients concomitantly treated with the same drugs in a neoadjuvant form / M. Avella, G. Bacci, D.J. McDonald // *Chemioterapia*. – 1988. – №7(2). – P. – 133-137.
4. Bacci G. 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 / G. Bacci, S. Ferrari, F. Bertoni // *Journal of clinical oncology*. – 2000. – №18(24). – P.4016-4027. doi: 10.1200/JCO.2000.18.24.4016.
5. Boye K. High-Dose Chemotherapy with Stem Cell Rescue in the Primary Treatment of Metastatic and Pelvic Osteosarcoma: Final Results of the ISG/SSG II Study / K. Boye, A.B. Del Prever, E. Eiksson // *Pediatric blood cancer*. – 2014. – №61(5). – P. 840-845. doi: 10.1002/xbc.24868.
6. Cui Q. Relationship between hypermethylated MGMT gene and osteosarcoma necrosis rate after chemotherapy / Q. Cui, W. Jiang, J. Guo // *Pathology oncology research*. – 2011. – №17. – P. 587-591. doi: 10.1007/s12253-010-9354-7.
7. Daw N.C. Metastatic Osteosarcoma. Results of Two Consecutive Therapeutic Trials at St. Jude Children's Research Hospital / N.C. Daw, C.A. Billups, C. Rodrigues-Galindo // *Cancer*. – 2006. – №106. – P. 403-412. doi: 10.1002/cncr.21626.
8. Daw N.C. Frontline Treatment of Localized Osteosarcoma Without Methotrexate: results of the St. Jude Children's research hospital OS99 trial / N.C. Daw, M.D. Neel, B.N. Rao // *Cancer*. – 2011. – №117(12). – P. 2770-2778. doi: 10.1002/cncr.25715.
9. Ebb D. Phase II Trial of Trastuzumab in Combination With Cytotoxic Chemotherapy for Treatment of Metastatic Osteosarcoma With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression: A Report From the Children's Oncology Group / D. Ebb, G. Holcombe, M. Karen // *Journal of clinical oncology*. – 2012. – №30(20). – P. 2245-2551. doi: 10.1200/JCO.2011.37.4546.
10. Ferrari S. 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 / S. Ferrari, P. Ruggieri, G. Cefalo // *Journal of clinical oncology*. – 2012. – №30(17). – P. 2112-2118. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4420.
11. Ferrari S. Neoadjuvant Chemotherapy With High-Dose Ifosfamide, High-Dose Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin for Patients With Localized Osteosarcoma of the Extremity: A Joint Study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups / S. Ferrari, S. Smeland, M. Mercuri // *Journal of clinical oncology*. – 2005. – №23(34). – P. 8845-8852. doi: 10.1200/JCO.2004.00.5785.
12. Fletcher, C.D.M. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone / C.D.M. Fletcher, J.A. Bridge, J.A. Hogendorn // WHO classification 2013. – <http://sarcomahelp.org/reviews/who-classification-sarcomas.html>
13. Goorin A.M. Phase III/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial / A.M. Goorin, M.B. Harris, M. Bernstein // *Journal of clinical oncology*. – 2002. – №2. – P. 426-433. doi: 10.1200/JCO.2002.20.2.426.
14. Goorin A.M. Presurgical Chemotherapy Compared With Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651 / A.M. Goorin, D.J. Schwartzentruber, M. Devidas // *Journal of clinical oncology*. – 2003. – №21. – P. 1574-1580. doi: 10.1200/JCO.2003.08.165.
15. Gorlick R. Expression of HER2/erbB-2 Correlates With Survival in Osteosarcoma / R. Gorlick, A.G. Huvos, G. Heller // *Journal of clinical oncology*. – 1999. – №17. – P. 2781-2788. doi: 10.1200/JCO.1999.17.9.2781.
16. Gorlick S. HER-2 Expression is Not Prognostic in Osteosarcoma; A Children's Oncology Group Prospective Biology Study / S. Gorlick, D.A. Barkauskas, M. Krailo // *Pediatric blood cancer*. – 2014. – №61. – P. 1558-1564. doi: 10.1002/xbc.25074.
17. Han G. C-MYC overexpression promotes osteosarcoma cell invasion via activation of MEK-ERK pathway / G. Han, Y. Wang, W. Bi // *Oncology research*. – 2012. – №20. – P. 149-156. doi: 10.3727/096504012X1352227232237.
18. Hattinger C.M. ERCC1 protein expression predicts survival in patients with high-grade, non-metastatic osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy / C.M. Hattinger, F. Michelacci, F. Sella // *Histopathology*. – 2015. – №67(3). – P. 338-347. doi: 10.1111/his.12653.
19. Hegyi M. Good Prognosis of Localized Osteosarcoma in Young Patients Treated With Limb-Salvage Surgery and Chemotherapy / M. Hegyi, A.F. Semsei, Z. Jakab // *Pediatric Blood Cancer*. – 2011. – №57. – P. 415-422. doi: 10.1002/xbc.23172.
20. Hinds P.S. Aggressive treatment of non-metastatic osteosarcoma improves health-related quality of life in children and adolescents / P.S. Hinds, J.S. Gattuso, C.A. Billups // *European journal of cancer*. – 2009. – №45. – P. 2007-2014. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.020.
21. Isakoff M.S. Poor Survival for Osteosarcoma of the Pelvis: A Report from the Children's Oncology Group / M.S. Isakoff, D.A. Barkauskas, D. Ebb // *Clinical Orthopedics Related Research*. – 2012. – №470. – P. 2007-2013. doi: 10.1007/s11999-012-2284-9.
22. Isakoff M.S. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success / M.S. Isakoff, S.S. Bielack, P. Meltzer // *Journal of clinical oncology*. – 2015. – №33(27) – P. 3029-3035. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4895.
23. Iwamoto Y. Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J / Y. Iwamoto, K. Tanaka, K. Isu // *Journal of orthopedic science*. – 2009. – №14. – P. 397-404. doi: 10.1007/s00776-009-1347-6.
24. Le Deley M.C. SFOP OS94: A randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients / M.C. Le Deley, J.M. Guinebretiere, V.C. Gentet // *European journal of cancer*. – 2007. – №43. – P.752-761. doi: 10.1016/j.ejca.2006.10.023.
25. Li J.I. CD133 expression in osteosarcoma and derivation of CD133 cells / J.I. Li, X.Y. Zhong, Z.Y. Li // *Molecular medicine reports*. – 2013. – №7. – P. 577-584. doi: 10.3892/mmr.2012.1231.
26. Marina N.M. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS1): an open-label, international, randomized controlled trial / N.M. Marina, S. Smeland, S.S. Bielack // *Lancet oncology*. – 2016. – №17(10). – P. 1396-1408. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30214-5.
27. Meyers P.A. Addition of pamidronate to chemotherapy for the treatment of osteosarcoma / P.A. Meyers, J.H. Healey, A.J. Choua // *Cancer*. – 2011. – №117(8). – P. 1736-1744. doi: 10.1002/cncr.25744.
28. Meyers P.A. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – a report from the Children's Oncology Group / P.A. Meyers, C.L. Schwartz, M.D. Krailo // *Journal of clinical oncology*. – 2008. – №28(9). – P. 633-638. doi: 10.1200/JCO.2008.14.0095.

28. Nguyen A. Role of topoisomerases in pediatric high grade osteosarcomas: TOP2A gene is one of the unique molecular biomarkers of chemoresistance / A. Nguyen, C. Lasthaus, E. Guerin // Cancer. – 2013. – №5. – P. 662-675. doi: 10.3390/cancers5020662.

29. Petrilli S. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: Prognostic Factors and Impact on Survival / S. Petrilli, B. de Camargo, V.O. Filho // Journal of clinical oncology. – 2006. – №24(7). – P. 1161-1168. doi: 10.1200/JCO.2005.03.5352.

30. Pitano-Garcia A. Methotrexate in pediatric osteosarcoma: response and toxicity in relation to genetic polymorphisms and dihydrofolate

reductase and reduced folate carrier 1 expression / A. Pitano-Garcia, M. Zalacain, L. Marrodan // Journal of pediatrics. – 2009. – №154(5). – P. 688-693. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.

31. Smeland S. Event-free survival and overall survival in 2,253 patients with osteosarcoma registered to EURAMOS-1 / S. Smeland, J.S. Whelan, S.S. Bielack // Journal of clinical oncology. – 2015. – №33. – P. 1051.

32. Smeland S. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma / S. Smeland, O.S. Bruland, L. Hjorth // Acta Orthopaedica. – 2011. – №82(2). – P.211–216. doi: 10.3109/17453674.2011.566141.

33. Souhami R.L. Randomised trial of two re-

gimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup / R.L. Souhami, A.W. Craft, J.W.V. der Eijken // The Lancet. – 1997. – №350. – P. 911-917. doi: 10.1016/S0140-6736(97)02307-6.

34. Tu B. Mesenchymal stem cells promote osteosarcoma cell survival and drug resistance through activation of STAT3 / B. Tu, J. Zhu, S. Liu // Oncotarget. – 2016. – №7(30). – P. 48296-48308. doi: 10.18632/oncotarget.10219.

35. Xiao X. Individualized chemotherapy for osteosarcoma and identification of gene mutations in osteosarcoma / X. Xiao, W. Wang, H. Zhang // Tumour biology. – 2015. – №36(4). – P. 2437-35. doi: 10.1007/s13277-014-2853-5.

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.65.30

УДК 314(571.56)(091)

## С.С. Слепцов, С.С. Слепцова, А.Г. Егорова, З.Н. Алексеева ФЕНОМЕН ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТИ В ЯКУТИИ – МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ

На основе изучения архивных материалов и данных переписей населения установлено, что представление, сформировавшееся в советские годы, о том, что Якутия является одним из центров долголетия по стране, является ошибочным. Показаны причины, способствовавшие распространению этого ложного утверждения. В качестве наглядного примера рассмотрены церковные и статистические документы Оймяконского и Сунтарского улусов как районов Якутии, где так называемый феномен долголетия был наиболее выражен. Сравнен возраст конкретных жителей Оймяконского района из посемейного списка за 1928 г. со списками, составленными в период с 1942 по 1946 г., в результате чего установлено, что в большинстве случаев селяне предоставляли завышенные сведения о своем возрасте.

**Ключевые слова:** демография, якуты, старение, долголетие, Якутия.

In the Soviet years, the idea was formed, that Yakutia was one of the centers of longevity in the country. Based on the study of archival materials and census data, it was established that this statement was erroneous. The reasons for spreading this false statement are shown. As an illustrative example, the church and statistical documents of the Oymyakonsky and Suntarsky uluses were considered as areas of Yakutia, where the so-called longevity phenomenon was most pronounced. The age of specific residents of Oymyakonsky district from the family list for 1928 was compared with the lists compiled from 1942 to 1946, as a result of which it was established that in most cases the villagers provided overestimated information about their age.

**Keywords:** demography, Yakuts, aging, longevity, Yakutia.

В 1897 г. в Якутской области была проведена первая всеобщая перепись населения, по результатам которой установили, где проживает 1043 долгожителя, в т. ч. 90 чел. в возрасте 100 и более лет [9]. В конце 1898 г. управляющий делами Центрального статистического комитета адресовал письмо губернатору Якутской области В.Н. Скрипицыну с просьбой предоставить подробные сведения о каждом жителе области, перешагнувшем столетний рубеж: «...Требуется особое о каждом обследование, в видах уяснения всех условий их жизни и достоверности показанного возраста...» [16]. К письму прилагалось 50 экземпляров анкет с 38 вопросами, касающимися образа

жизни, физического состояния и наследственности респондента.

15.02.1899 г. по указанию губернатора исправнику Якутского округа отослали 10 анкет, Олекминского – 12, Вилюйского – 4, Верхоянского – 5 [18]. Позже выяснилось, что при их заполнении возраст 19, оставшихся к тому времени в живых, респондентов в округах записали со слов, в связи с чем Скрипицын потребовал дополнительных подтверждений: «...Считаю не лишним указать на необходимость во всех 19 случаях просить местные причты удостовериться в справедливости показаний в возрасте по метрическим записям и, если будет невозможно извлечь данные из книги о родившихся, то проследить показания о возрасте по исповедным росписям и книгам на записку браков. При отсутствии по каким-либо причинам второго экземпляра сих книг при причтах, необходимы подробные сведения о времени предоставления метрических книг в духовную консисторию с точным обозначением наименования причта...» [17].

Хотя поиски продолжались более

2 лет, в большинстве случаев установить точную дату рождения оказалось невозможным. В основном это было связано с отсутствием в церковных документах сведений об этих людях, так как многие причты появились позднее, чем предполагаемая дата рождения опрашиваемого. Но в том случае, когда удавалось установить необходимую информацию, оказывалось, что респондент значительно моложе, чем предполагалось. Так, на тот период наиболее старой из верифицированных долгожителей Якутии была 94-летняя Анна Иванова Максимова из Вилюйского округа [19], остальным же «престарелым» было по 70-80 лет. В этом плане довольно показательным является письмо земского заседателя 3-го участка Якутского округа от 10.12.1901 г., адресованное исправнику Якутского округа: «...имею честь при сем представить сведения о трех престарелых лицах Дюпсинского улуса и донести, что по прилагаемым справкам исповедных книг, лицам этим в год всеобщей переписи было не по 100 лет, а гораздо меньше, именно Матрене Ивановой Дмитрие-

ФГБНУ «ЯНЦ КМП»: **СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович** – к.б.н., доцент, с.н.с., sachaja@yandex.ru, **ЕГОРОВА Айтилина Григорьевна** – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела, aitalina@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВА Зинаида Николаевна** – м.н.с., gzinaida@mail.ru; **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой СВФУ им. М.К. Аммосова, sssleptsova@yandex.ru.