

Остеосаркома — на пути к персонализированной терапии.

Часть I: стандартная химиотерапия в настоящее время

М.Ю. Рыков^{1,2}, Э.Р. Сенжапова¹

¹ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. академика Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Osteosarcoma — on the way to personalized therapy.

Part I: standard chemotherapy in the present

М.Ю. Rykov^{1, 2}, E.R. Senzhapova¹

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Саркомы костей составляют 7% в структуре злокачественных новообразований у детей, из них 35–50% — остеосаркомы. Значительное число пациентов выявляются на распространенных стадиях заболеваний, что диктует необходимость поиска новых подходов к лечению. При этом оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна, результаты лечения детей остаются неудовлетворительными. В части I данной статьи описаны схемы лечения, применяемые в настоящее время. В части II будут представлены достижения в области персонализированной терапии. Таким образом, изменения в подходах к лечению иллюстрируют вектор развития принципов терапии столь сложных заболеваний, которые еще несколько лет назад являлись для большинства пациентов фатальными.

Ключевые слова: детская онкология, остеосаркома, персонализированная терапия, химиотерапия.

Для цитирования: Рыков М.Ю., Сенжапова Э.Р. Остеосаркома — на пути к персонализированной терапии. Часть I: стандартная химиотерапия в настоящее время. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 47–51. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-47-51>

Bone sarcomas account for 7% of malignant tumors in children, and osteosarcomas make up 35–50% of them. Many patients are diagnosed at spread stages of the disease, which dictates the need to search for new approaches to treatment. At the same time, the optimal therapeutic strategy is unknown, the results of treatment of such children remain unsatisfactory. Part I of this article describes currently used treatment regimens. Part II presents achievements in the field of personalized therapy. Thus, changes in treatment approaches illustrate the vector of development of the treatment principles of such complex diseases, being fatal for most patients a few years ago.

Key words: pediatric oncology, osteosarcoma, personalized therapy, chemotherapy.

For citation: Rykov M.Yu., Senzhapova E.R. Osteosarcoma — on the way to personalized therapy. Part I: standard chemotherapy in the present. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(2): 47–51 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-47-51>

Остеосаркома — первично злокачественная опухоль костей, которая развивается из примитивных мезенхимальных стволовых клеток, способных дифференцироваться в костную, хрящевую или фиброзную ткани [1]. Остеосаркома составляет 3% от всех злокачественных опухолей и 35–50% от злокачественных опухолей костей у детей, встречается с частотой 4 случая на 1 млн детей в год. Около

60% случаев заболевания регистрируется в возрасте от 10 до 20 лет (преимущественно в препубертатном и пубертатном периодах). Гендерное соотношение (мальчики/девочки) составляет 1,3–1,6:1 [2].

У 50% пациентов опухоль располагается в проекции коленного сустава (дистальные отделы бедренной кости, проксимальные отделы большеберцовой кости). Второе место по частоте занимает поражение проксимального метадиафиза плечевой кости. Поражение аксиального скелета (таз, позвоночный столб) выявляется в 12% случаев [3–5].

Классификация ВОЗ опухолей мягких тканей и костей от 2013 г. (четвертый пересмотр) выделяет локализованный (местнораспространенный) и диссеминированный (первичный метастатический) варианты остеосаркомы (80 и 20% случаев соответственно) [4].

Гистологическая классификация остеосаркомы:

- низкой степени злокачественности, центральная;
- классический (конвенциональный) вариант
 - хондробластический,
 - фибробластический,

© М.Ю. Рыков, Э.Р. Сенжапова, 2019

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — к.м.н., зам. директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. академика Н.Н. Блохина, доцент кафедры онкологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, гл. внештатный детский специалист-онколог Минздрава России по Центральному федеральному округу, ORCID: 0000-0002-8398-7001, SPIN-код: 7652-0122 e-mail: wordex2006@rambler.ru

Сенжапова Эльмира Рифатовна — к.м.н., науч. сотр. отделения опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. академика Н.Н. Блохина, ORCID: 0000-0003-2310-3259 115478 Москва, Каширское ш., д. 24

- остеобластический,
- неуточненной принадлежности;
- телеангиэктатическая;
- мелкоклеточная;
- высокой степени злокачественности, поверхностная.

Методы лечения пациентов с остеосаркомой на протяжении последних 30 лет практически не менялись.

Стандартная химиотерапия. Существуют 5 основных препаратов (цисплатин, доксорубин, метотрексат, ифосфамид, этопозид), которые применялись в различных комбинациях и дозах [6–11]. Показатели результатов лечения в мире остаются приблизительно на одном уровне. У пациентов с локализованным вариантом 5-летняя общая выживаемость не превышает 75%, 5-летняя бессобытийная* выживаемость — 62% (табл. 1). У больных с первичным метастатическим вариантом результаты намного хуже, несмотря на попытки применения высоких доз препаратов, включая высокодозную полихимиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. При этом 5-летняя общая выживаемость в среднем не превышает 35%, 5-летняя бессобытийная выживаемость — 25% (табл. 2).

Наибольший 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 Pediatrique — SFOP OS94), а также Европейской и Американской групп по изучению сарком (European and American Osteosarcoma Study group — EURAMOS).

S. Ferrari и соавт. [30] представили данные объединенного исследования Итальянской и Скандинавской групп (ISG/SSG I), проведенного с 1997 по 2000 г. В исследование были включены 182 пациента. Особенность неадекватной химиотерапии — применение двух курсов монотерапии высокодозным ифосфамидом (в курсовой дозе 15 г/м²) и двух курсов MAP: метотрексат (М) 12 г/м², доксорубин (А) 75 мг/м², цисплатин (Р) 120 мг/м² в альтернирующем режиме. Адекватная химиотерапия начиналась с 14-й недели. При этом курсовая доза доксорубина была увеличена до 90 мг/м², доза цисплатина — до 150 мг/м², высокодозный ифосфамид вводился в курсах химиотерапии Р1М (цисплатин, ифосфамид, метотрексат) и РА1 (цисплатин, доксорубин, ифосфамид).

После удаления первичного опухолевого очага выраженный гистологический ответ (лечебный патоморфоз 3–4-й степени) достигнут у 63% пациентов, неблагоприятный гистологический ответ (лечебный патоморфоз 1–2-й степени) — у 37%. При этом 5-летняя общая и бессобытийная выживаемость

составили 77 и 64% соответственно. Следовательно, применение высокодозного ифосфамида в альтернирующем режиме со схемой MAP привело к увеличению частоты достижения хорошего гистологического ответа, но не влияло на показатели общей и бессобытийной выживаемости [13, 14, 30].

S. Smeland и соавт. [27] представили данные проведенного с 2001 по 2005 г. исследования Скандинавской группы. В исследование были включены 63 пациента. Неадекватная химиотерапия состояла из 2 курсов MAP. Высокодозный ифосфамид (в курсовой дозе 10 г/м²) применялся в виде монотерапии у пациентов с плохим гистологическим ответом на лечение, только после 5 курсов MAP.

После удаления первичного опухолевого очага благоприятный гистологический ответ был достигнут у 45% пациентов, неблагоприятный гистологический ответ — у 55%. При этом 5-летняя общая и бессобытийная выживаемость составили 76 и 65%, 5-летняя бессобытийная выживаемость в группе с выраженным гистологическим ответом — 89%, с неблагоприятным гистологическим ответом — 48%. Следовательно, применение ифосфамида после курсов MAP в адекватном режиме не привело к увеличению общей и бессобытийной выживаемости, а частота достижения выраженного гистологического ответа была ниже, чем в исследованиях, в которых схема MAP применялась в альтернирующем режиме с ифосфамидом [16].

M.C. Le Deley и соавт. [20] представили результаты рандомизированного исследования SFOP OS94, которое проводилось с 1994 по 2001 г. и охватывало 239 пациентов (120 в группе А и 119 в группе В). Неадекватная терапия включала 7 курсов высокодозного метотрексата и 2 курса монотерапии доксорубином (в курсовой дозе 70 мг/м²) в группе А или 7 курсов высокодозного метотрексата и 2 курса IE (ифосфамид (I) 12 г/м², этопозид (Е) 300 мг/м²) в группе В. В адекватном 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 осуществлялся на 12-й и 14-й неделях в группах А и В соответственно.

Выраженный гистологический ответ был достигнут в группе А у 43% пациентов, в группе В — у 64%, неблагоприятный гистологический у 57 и 36% соответственно ($p=0,009$). Пятилетняя общая выживаемость в группе А составила 75%, в группе В — 76%, 5-летняя бессобытийная выживаемость — 58 и 66% соответственно; 3-летняя бессобытийная выживаемость 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, этопозидов в неадекватной химиотерапии

* Промежуток времени от начала/окончания лечения до наступления некоего «отрицательного» события.

Таблица 1. Результаты лечения пациентов детского возраста с локализованной остеосаркомой
Table 1. The results of the treatment of pediatric patients with localized osteosarcoma

Научные группы	5-летняя ОВ, %	5-летняя БСВ, %
Ортопедический институт Рицолли [12]	75	63
Итальянская группа по изучению сарком [13]	74	64
Итальянская и Скандинавская группы по изучению сарком [14]	77	64
Объединенная группа по изучению остеосарком [15]	79	
Скандинавская группа по изучению сарком [16]		65
Японская группа по изучению сарком [17]	78	65
Бразильская группа терапии сарком [18]	61	45
Детская онкологическая группа [19]	78	65
Ассоциация детских онкологов Франции [20]	76	62
Детский исследовательский центр [21, 22]	74	65
Детская онкологическая группа [23]	78/70	67/61
Онкологический центр Слоан—Кетеринг [24]	94	72
Детская онкологическая группа (пациенты с поражением костей таза) [25]	47	22
Итальянская и скандинавская группы по изучению сарком (пациенты с поражением таза) [26]	55	46
Европейская и Американская группы по изучению сарком [27, 28]	75	59

Примечание: ОВ — общая выживаемость; БСВ — бессобытийная выживаемость.

Таблица 2. Результаты лечения пациентов детского возраста с метастатическим вариантом остеосаркомы
Table 2. The results of the treatment of pediatric patients with metastatic osteosarcoma

Научные группы	5-летняя ОВ, %	5-летняя БСВ, %
Детский исследовательский центр [29]	24	8
Объединенная группа по изучению остеосарком [15]	17	
Итальянская и Скандинавская группы по изучению остеосарком [26]	34	16
Бразильская группа по терапии остеосарком [18]	12	12
Онкологический центр Слоан—Кетеринг [24]	64	45
Детская онкологическая группа (пациенты с поражением костей таза) [25]	22	20
Итальянская и Скандинавская группы по изучению остеосарком (пациенты с поражением таза) [26]	27	23
Европейская и Американская группы по изучению сарком [27, 28]	46	29

Примечание: ОВ — общая выживаемость; БСВ — бессобытийная выживаемость.

привело к статистически достоверному увеличению частоты достижения выраженного гистологического ответа, в отличие от общей и бессобытийной выживаемости [20].

В лечении пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы особенный интерес представляют исследования POG IE (Pediatric oncology group) и ISG/SSG II. А.М. Googin и соавт. [31] представили результаты II/III фазы нерандомизированного клинического исследования по оценке эффективности применения высокодозного ифосфамида и этопозида у 43 больных с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы. Неадекватная химиотерапия была представлена 2 курсами IE: ифосфамид (I) 17,5 г/м², этопозид (E) 500 мг/м². Удаление первичного опухо-

левого очага проводилось после 2 курсов IE на 7–8-й неделе 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 12 г/м²) в альтернирующем режиме.

Выраженный гистологический ответ достигнут у 65% пациентов, неблагоприятный — у 35%. Однако 2-летняя общая и бессобытийная выживаемость составили 55 и 45%. Следовательно, применение высокодозного ифосфамида в сочетании с этопозидом терапии привело к увеличению частоты достижения выраженного гистологического ответа, в отличие от показателей общей и бессобытийной выживаемости [31].

К. Воуе и соавт. [26] опубликовали результаты нерандомизированного исследования ISG/SSG II, которое проводилось с 1996 по 2004 г. В исследование были включены 57 пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы. Неадекватная химиотерапия включала 2 курса МАР. В адъювантном режиме применялись 2 курса АСУР: доксорубин (А) 90 мг/м², циклофосфамид (Су) 4 г/м², вепезид (VP) 600 мг/м² и 2 курса высокодозной химиотерапии VPCarbo: вепезид (VP) 600 мг/м², карбоплатин (Carbo) 1,5 г/м² с поддержкой трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Оперативное удаление первичного опухолевого очага выполнялось на 14-й неделе. Выраженный гистологический ответ был достигнут у 29% пациентов, неблагоприятный — у 71%. Пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость составили 31 и 27% соответственно [26].

N.M. Marina и соавт. представили результаты исследования EURAMOS1 у больных с неблагоприятным гистологическим ответом после неадекватной химиотерапии МАР. В рамках протокола пациенты были рандомизированы по линиям терапии МАР: метотрексат (М) 12 г/м², доксорубин (А) 75 мг/м², цисплатин (Р) 120 мг/м² и МАР: ифосфамид (И) 14 г/м², этопозид 500 мг/м². В возрастной группе до 30 лет линия терапии МАР проведена 310 пациентам, линия МАР — 308 больным, в воз-

растной группе до 20 лет — 259 (84%) и 271 (88%) соответственно. Группы 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 МАР, 129 — у пациентов, получивших линию терапии МАР. При этом 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 60 и 57% соответственно. В группе пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы 3-летняя бессобытийная выживаемость была 24 и 18% для МАР и МАР соответственно. Следовательно, в данном исследовании показано, что применение альтернирующих курсов химиотерапии МАР, IE и AI в адъювантном режиме не привело к увеличению показателей бессобытийной выживаемости [32].

Заключение

Результаты лечения детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы остаются крайне низкими, и оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна. Возможно, путь к успеху лежит в плоскости персонализированной терапии, основные аспекты которой рассмотрены в части II данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Isakoff M.S., Bielack S.S., Meltzer P., Gorlick R. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success. *J Clin Oncol* 2015; 33(27): 3029–3035. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4895.
2. Пунанов Ю.А., Андреева Т.В., Гафтон Г.И., Гудзь Ю.В., Сафонова С.А., Набоков В.В., Новик В.И. Результаты комбинированного лечения детей и подростков с остеосаркомой. *Онкопедиатрия* 2014; 1(2): 49–53. [Punanov Yu.A., Andreeva T.V., Gafton G.I., Gudzy Y.V., Safonova S.A., Nabokov V.V., Novik V.I. The Results of Combined Therapy in Children and Adolescents with Osteosarcoma. *Onkopediatriya (Onkopediatria)* 2014; 1(2): 49–53. (in Russ).]
3. Doyle L.A. Sarcoma classification: An update based on the 2013 World health organization classification of tumors of soft tissue and bone. *Cancer* 2014; 120(12): 1763–1774. DOI: 10.1002/cncr.28657
4. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn J.A., Mertens F. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. WHO, 2013; 427.
5. Ritter J., Bielack S.S. Osteosarcoma. *Ann Oncol* 2010; 21: 320–325. DOI: 10.1093/annonc/mdq276.
6. Avella M., Bacci G., McDonald D.J., Di Scioscio M., Picci P., Campanacci 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. *Chimioterapia* 1988; 7(2): 133–137.
7. Fuchs N., Bielack S.S., Epler D., Biding P., Delling G., Krolz D. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998; 9: 893–899.
8. Ngan R.K.C. Chemotherapy for non-metastatic high-grade osteosarcoma of extremity — is neoadjuvant better than adjuvant? *Hong Kong J Radiol* 2003; 6: 7–14.
9. Pratt C.B., Meyer W.H., Rao B.N., Parham D.M., Fleming I.D. Osteosarcoma studies at St. Jude Children's research hospital from 1968 through 1990. *J Cancer Treatment Res* 1993; 62: 323–326.
10. Saeter G., Alvegard T.A., Elomaa I., Stenwig A.E., Holmstrom T., Solheim O.P. Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T-10 protocol, with emphasis on the effect of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: a Scandinavian Sarcoma Group study. *J Clin Oncol* 1991; 9(10): 1766–1775. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.10.1766
11. Souhami R.L., Craft A.W., der Eijken J.W.V., Nooij M., Spooner D., Bramwell V.H. et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy inoperable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *The Lancet* 1997; 350: 911–917. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)02307-6
12. Bacci G., Ferrari S., Bertoni F., Ruggieri P., Picci P., Longhi A. et al. Long-Term Outcome for Patients With Non-metastatic Osteosarcoma of the Extremity Treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli According to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma-2 Protocol: An Updated Report. *J Clin Oncol* 2000; 18(24): 4016–4027. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.24.4016
13. Ferrari S., Ruggieri P., Cefalo G., Tamburini A., Rodolfo C., Fagioli F. et al. Neoadjuvant Chemotherapy With Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin With or Without Ifosfamide

- in Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity: An Italian Sarcoma Group Trial ISG/OS-1. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2112–2118. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4420
14. Ferrari S., Smeland S., Mercuri M., Bertoni F., Longhi A., Ruggeri P. et al. Neoadjuvant Chemotherapy With High-Dose Ifosfamide, High-Dose Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin for Patients With Localized Osteosarcoma of the Extremity: A Joint Study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8845–8852. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.5785
15. Hegyi M., Semsei A.F., Jakab Z., Antal I., Kiss J., Szendroi M. et al. Good Prognosis of Localized Osteosarcoma in Young Patients Treated With Limb-Salvage Surgery and Chemotherapy. *Pediatric Blood Cancer* 2011; 57: 415–422. DOI: 10.1002/pbc.23172
16. Smeland S., Bruland O.S., Hjorth L., Brosjo O., Bjerkehagen B., Osterlundh G. et al. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma. *Acta Orthopaedica* 2011; 82(2): 211–216. DOI: 10.3109/17453674.2011.566141
17. Iwamoto Y., Tanaka K., Isu K., Kawai A., Tatzaki S., Ishii T. et al. Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J. *J Orthoped Sci* 2009; 14: 397–404. DOI: 10.1007/s00776-009-1347-6
18. Petrilli S., de Camargo B., Filho V.O., Bruniera P., Brunetto A.L., Jesus-Garcia R. et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: Prognostic Factors and Impact on Survival. *J Clin Oncol* 2006; 24(7): 1161–1168. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.5352
19. Goorin A.M., Shwartzentruber D.J., Devidas M., Gebhardt M.C., Ayala A.G., Harris M.B. Presurgical Chemotherapy Compared With Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1574–1580. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.165
20. Le Deley M.C., Guinebreiere J.M., Gentet V.C. SFOP OS94: A randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. *Eur J Cancer* 2007; 43: 752–761. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.10.023
21. Hinds P.S., Gattuso J.S., Billups C.A., West N.K., Wu J., Rivera C. et al. Aggressive treatment of non-metastatic osteosarcoma improves health-related quality of life in children and adolescents. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2007–2014. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.04.020
22. Daw N.C., Neel M.D., Rao B.N., Billups C.A., Wu J., Jenkins J. et al. Frontline Treatment of Localized Osteosarcoma Without Methotrexate: results of the St. Jude Children's research hospital OS99 trial. *Cancer* 2011; 117(12): 2770–2778. DOI: 10.1002/cncr.25715
23. Meyers P.A., Schwartz C.L., Krailo M.D., Healey J.H., Bernstein M.L., Betcher D. et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 28(9): 633–638. DOI: 10.1200/JCO.2008.14.0095
24. Meyers P. A., Healey J.H., Chou A.J., Wexler L.H., Merola P.L., Morris C.D. et al. Addition of pamidronate to chemotherapy for the treatment of osteosarcoma. *Cancer* 2011; 117(8): 1736–1744. DOI: 10.1002/cncr.25744
25. Isakoff M.S., Barkauskas D.A., Ebb D. Poor Survival for Osteosarcoma of the Pelvis: A Report from the Children's Oncology Group. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470: 2007–2013. DOI: 10.1007/s11999-012-2284-9
26. Boye K., Del Prever A.B., Eiksson E., Saeter G., Tienghi A., Lindholm P. et al. High-Dose Chemotherapy with Stem Cell Rescue in the Primary Treatment of Metastatic and Pelvic Osteosarcoma: Final Results of the ISG/SSG II Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(5): 840–845. DOI: 10.1002/pbc.24868
27. Smeland S., Whelan J.S., Bielack S.S., Marina N.M., Jovic G., Butterfass-Bahloul T. et al. Event-free survival and overall survival in 2,253 patients with osteosarcoma registered to EURAMOS-1. *J Clin Oncol* 2015; 33(suppl): abstr 10512.
28. Whelan J.S., Bielack S.S., Marina N., Smeland S., Jovic G., Hook J.M. et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol* 2015; 26: 407–414. DOI: 10.1093/annonc/mdl526
29. Daw N.C., Billups C.A., Rodrigues-Galindo C. Metastatic Osteosarcoma. Results of Two Consecutive Therapeutic Trials at St. Jude Children's Research Hospital. *Cancer* 2006; 106: 403–412. DOI: 10.1002/cncr.21626
30. Ferrari S., Meazza C., Palmerini E., Tamburini A., Fagioli F., Cozza R. et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, doxorubicin and ifosfamide. An Italian sarcoma group (ISG/OS-oss). *Tumori* 2014; 100: 612–618. DOI: 10.1700/1778.19262
31. Goorin A.M., Harris M.B., Bernstein M., Ferguson W., Devidas M., Siegal G. et al. 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: 426–433. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.2.426
32. Marina N.M., Smeland S., Bielack S.S., Bernstein M., Jovic G., Krail M. et al. 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. *Lancet Oncology* 2016; 17 (10): 1396–1408. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30214-5.

Поступила: 14.01.19

Received on: 2019.01.19

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.