

НИИ ДОиГ ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Протокол лечения остеосаркомы у детей
ОС - 2014**

г. Москва, 2013

Результаты лечения локализованной остеосаркомы

	5 –летняя ОВ	5 –летняя БСВ
IOR/OS2 the Istituto Ortopedico Rizzoli	75	63
ISG/OS1 (Italian Sarcoma Group)	74	64
ISG/SSG1 (Italian and Scandinavian Sarcoma Group)	77	64
EOI BO 03 (European Osteosarcoma Intergroup)	58	41
COSS 88/96 (Cooperative Osteosarcoma Study Group)	79	
SSG XIV (Scandinavian Sarcoma Group)		65
NECO93J/95J (Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma)	78	65
BOTG III/IV (Brazilian Osteosarcoma Treatment Group)	61	45
POG8651 (Pediatric Oncology Group)	78	65
SFOP94 (Société Française d'Oncologie Pédiatrique)	76	62
St.Jude CRH OS91 (Children Research Hospital)	74	65
St.Jude CRH OS99 (Children Research Hospital)	79	67
INT0133-COG (+MTP/-MTP) Children's Oncology Group	78/70	67/61
MSKC NY (+PAM) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY	94	72
COG INT0133, CCG7943, AOST0121 (пациенты с поражением костей таза)	47	22
ISG/SSG II (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) с поражением таза	55	46

Результаты лечения метастатической остеосаркомы

	5 –летняя ОВ	5 –летняя БСВ
St.Jude CRH OS86/91 (Children’s Research Hospital)	24	8
COSS 88/96 (Cooperative Osteosarcoma Study Group)	17	
IOR/OS4-5 (the Istituto Ortopedico Rizzoli)		20
ISS/SSG II (Italian and Scandinavian Sarcoma Group)	34	16
BOTG III/IV (Brazilian Osteosarcoma Treatment Group)	12	12
COG (MAPIE+TZ/-TZ) Children’s Oncology Group	59/50 (3-x)	32/32 (3-x)
COG (MAPIE+ZA) Children’s Oncology Group	60 (2-x)	32 (2-x)
MSKC NY (MAP+PAM) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY	64	45
COG INT0133, CCG7943, AOST0121 (пациенты с поражением костей таза)	22	20
ISG/SSG II (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) с поражением таза	27	23

Pan-European/American Cooperation

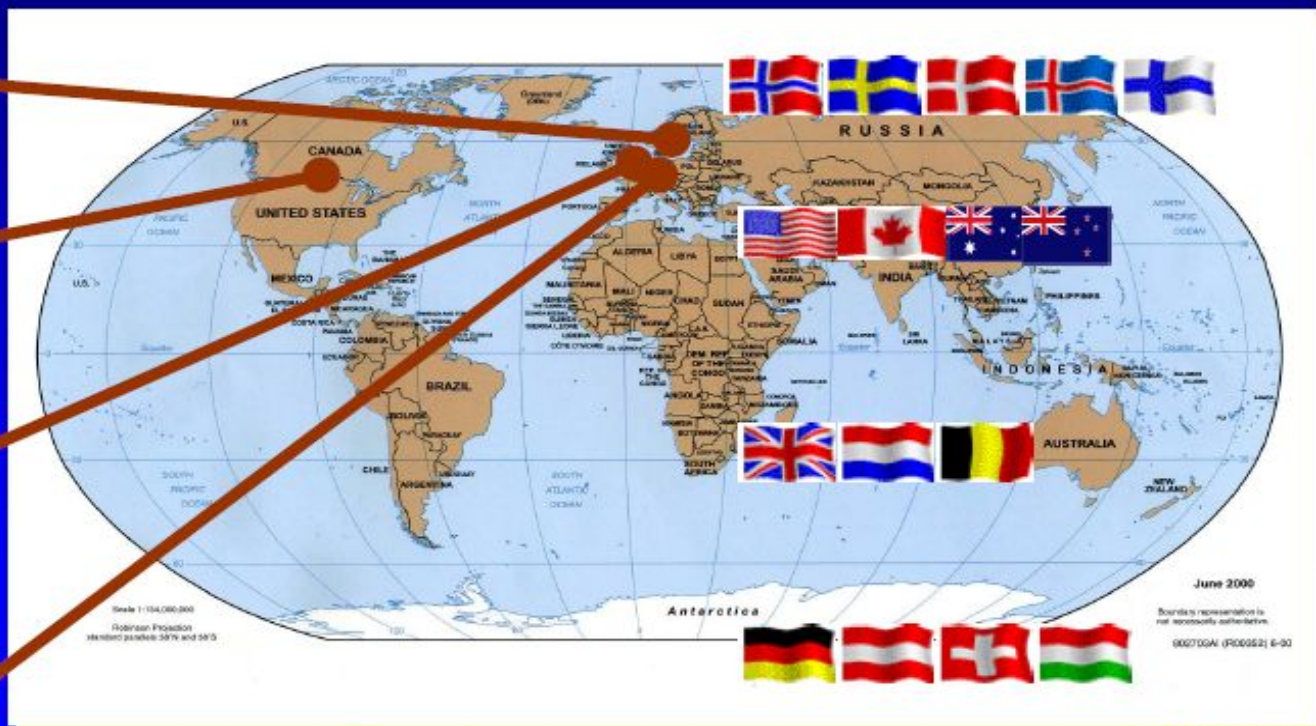
EURAMOS / AOST 0331

SSG

COG

EOI

COSS



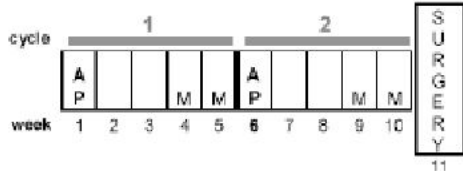
4 крупнейшие онкологические группы: COG – Children’s Oncology Group, EOI European Osteosarcoma Intergroup, SSG – Scandinavian Sarcoma Group, COSS – Cooperative Osteosarcoma Study

17 стран, 320 клинических центров принимают участие в данном исследовании.

Сроки проведения: 2005 – 2011 годы.

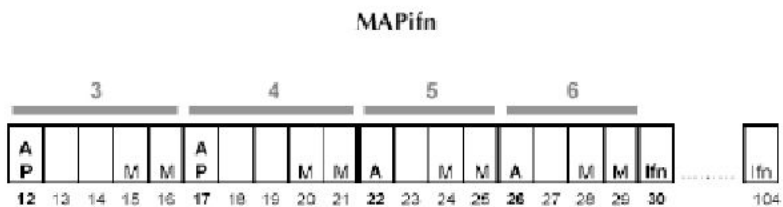
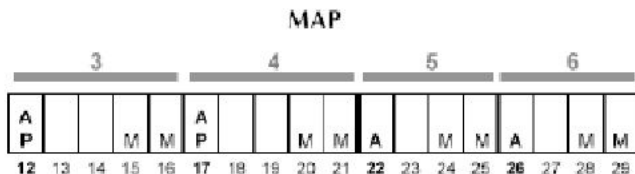
Дизайн исследования

A – Doxorubicin 75mg/m²/course
 P – Cisplatin 120mg/m²/course
 M – Methotrexate 12g/m²/course
 E – Etoposide 500mg/m²/course
 I – Ifosfamide 14g/m²/course
 i – Ifosfamide 9g/m²/course
 Ifn – Interferon-α 0.5-1.0µg/kg weekly

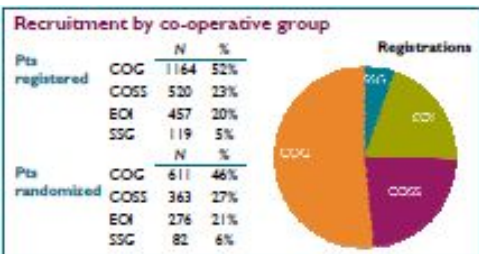
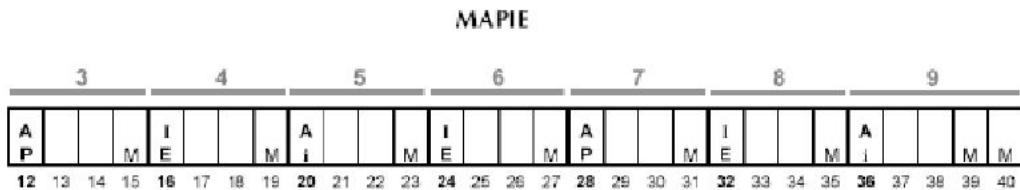
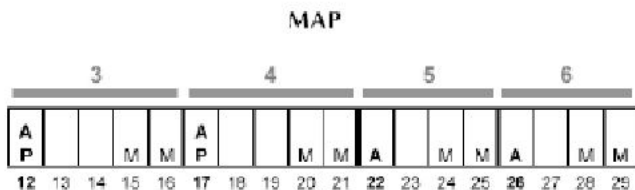


Evaluation of histological response

GOOD RESPONSE
 RANDOMISE



POOR RESPONSE
 RANDOMISE



Зарегистрировано: 2260 пациентов.

Рандомизировано: 1332 пациента (из которых 46% COG).

GR (хороший ответ) достигнут у 1034 пациентов (46%).

Рандомизировано 715 (MAP 358, MAPifn 357).

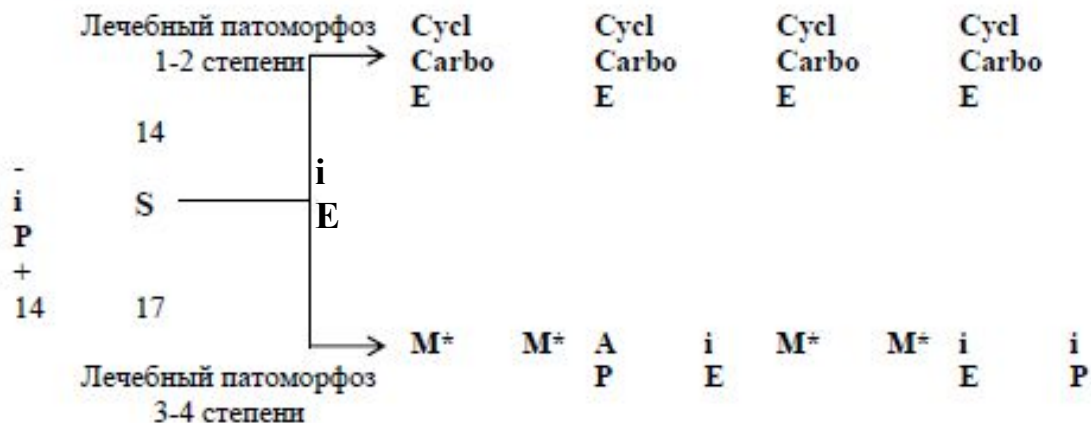
PR (плохой ответ) достигнут у 1226 пациентов (54%).

Протокол НИИ ДОнГ «лечение остеосаркомы у детей 2006»

Локализованная остеосаркома

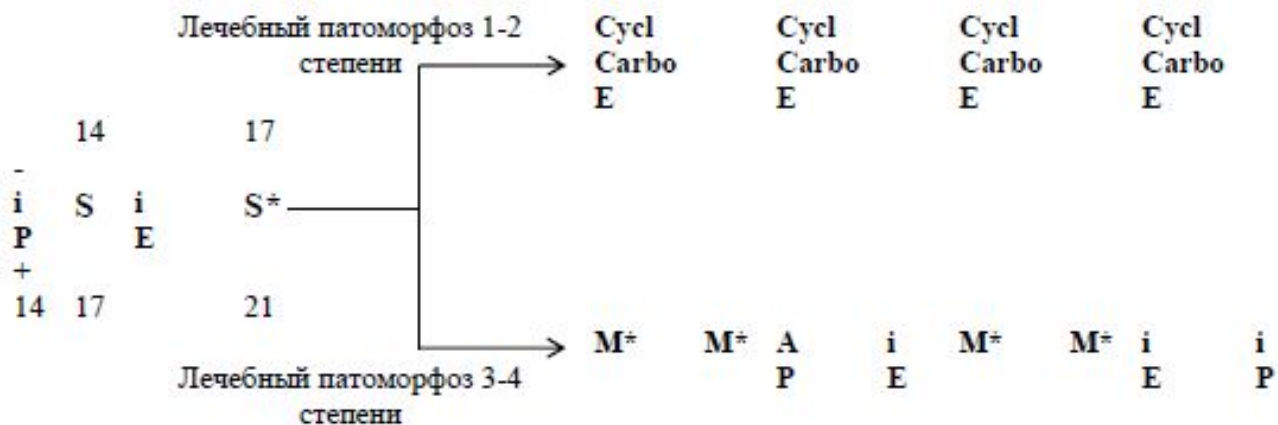
A - адриамицин
 P - цисплатин
 M - метотрексат
 i - ифосфамид
 E - этопозид
 Cycl - циклофосфамид
 Carbo - карбоплатин

1 4 5 6 9 10 11
 A M M i M M A
 P E P
 1 4 5 6 9 10 11



Метастатическая остеосаркома

1 4 5 6 9 10 11
 A M M i M M A
 P E P
 1 4 5 6 9 10 11



Протокол лечения остеосаркомы у детей ОС-2014

Цель исследования:

улучшить результаты лечения детей с остеосаркомой с помощью дифференцированного подхода к назначению химиотерапии, уменьшения дозы антрациклинов для пациентов с «хорошим ответом» на лечение, применения бисфосфонатов, высокодозного метотрексата и ифосфамида на этапах индукции и консолидации, использования гемцитабина, доцетаксела и сорафениба, эверолимуса для пациентов с «плохим ответом» на лечение.

Задачи исследования:

- ❖ оценить характер гистологического ответа после неoadьювантной химиотерапии у пациентов с локализованной и метастатической остеосаркомой;
- ❖ изучить молекулярно-биологические особенности опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения до и после неoadьювантной химиотерапии, с учетом которых, определить возможность применения новых препаратов;
- ❖ выявить прогностическую значимость молекулярно-биологических маркеров у пациентов с локализованной и метастатической остеосаркомой;
- ❖ проанализировать токсичность проводимой терапии у пациентов с локализованной и метастатической остеосаркомой;
- ❖ оценить выживаемость пациентов с локализованной и метастатической остеосаркомой.

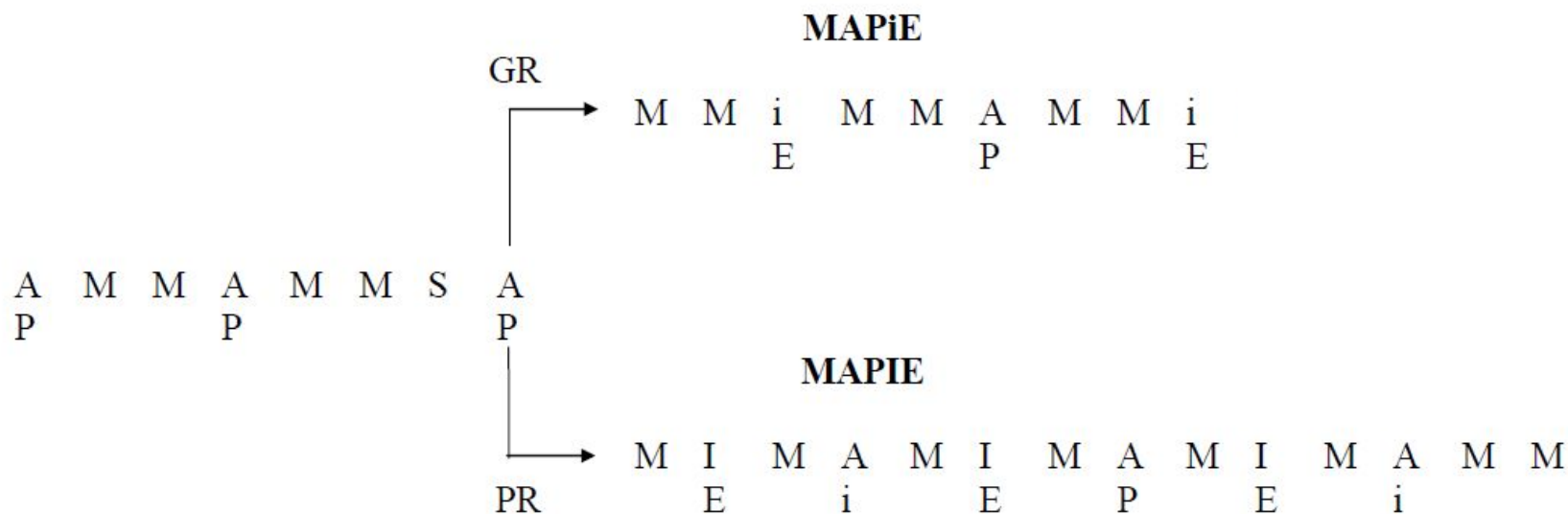
Критерии включения в протокол

- ❖ пациенты с локализованной и метастатической остеосаркомой до 18 лет;
- ❖ наличие впервые установленного морфологического диагноза;
- ❖ отсутствие тяжелой органной дисфункции (адекватная почечная функция с клиренсом креатинина не менее $70\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2$ и уровнем сывороточного креатинина не более $1,5\text{N}$; уровень билирубина не должен превышать $1,5\text{N}$, сывороточных трансаминаз $2,5\text{N}$; адекватная сократительная способность миокарда);
- ❖ отсутствие в анамнезе химиотерапевтического лечения по поводу данной опухоли;
- ❖ согласие родителей (пациента) на лечение по данному протоколу.

Критерии исключения из протокола

- ❖ отказ от предложенного лечения;
- ❖ проведение других курсов химиотерапии, не соответствующих указанным в протоколе, или неоправданное увеличение интервалов между курсами;
- ❖ возникновение органных дисфункций, не позволяющих проводить в дальнейшем полихимиотерапию.

Схема лечения локализованной остеосаркомы (ОС-2014)



Дозы препаратов:

P - цисплатин 120 мг/м² (разовая доза 60 мг/м², суммарная доза 480 мг/м²)

A - адриамицин 75 мг/м² (разовая доза 37.5 мг/м², **суммарная доза в MAPIE 300 мг/м²**, в MAPIE 450 мг/м²)

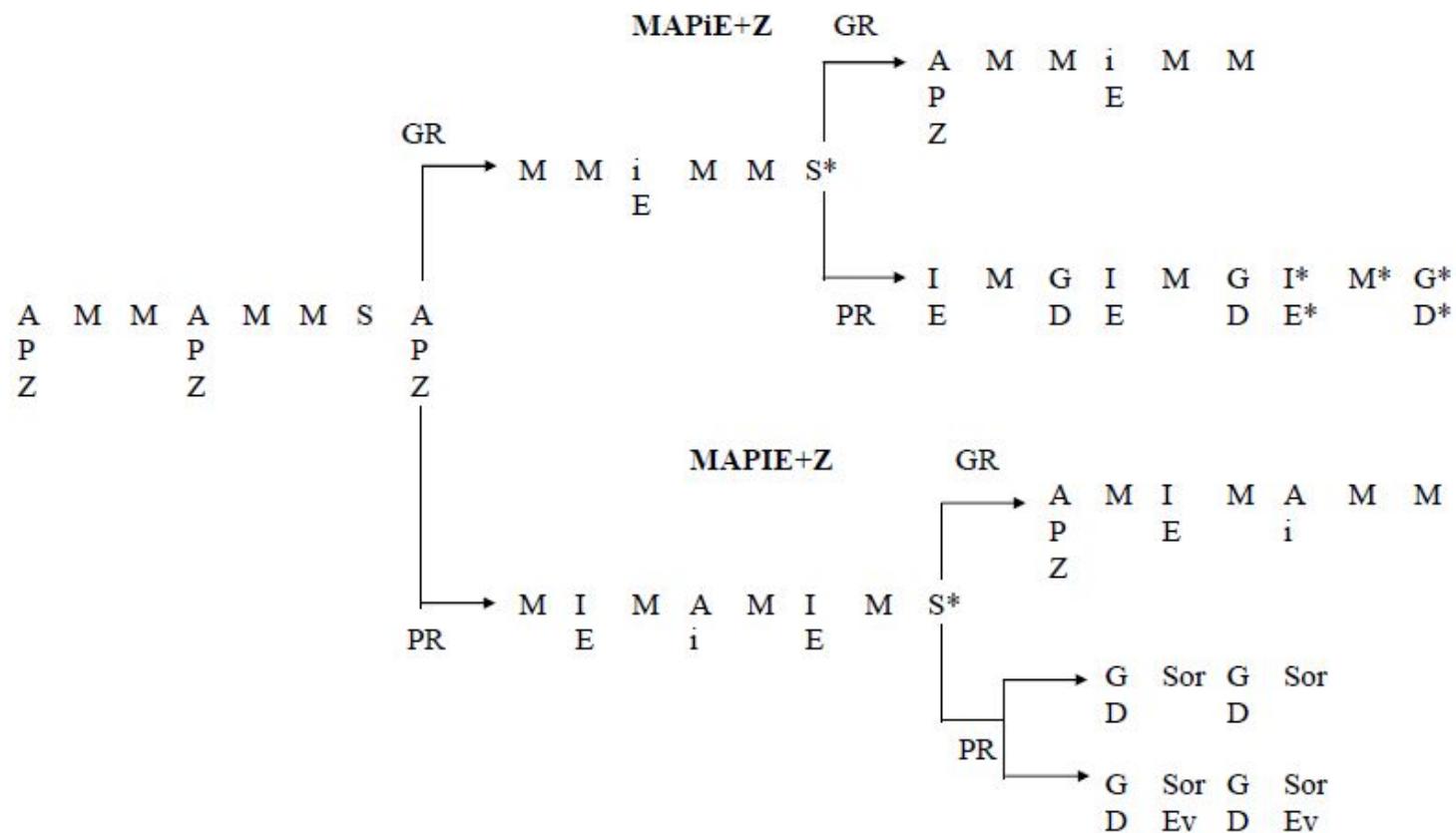
M - метотрексат 12 г/м² (суммарная доза 144 г/м²)

E – этопозид 500 мг/м² (разовая доза 100 мг/м², суммарная доза в MAPIE 1 г/м², в MAPIE 1.5 г/м²)

i – ифосфамид 9 г/м² (разовая доза 3 г/м², суммарная доза в MAPIE 18 г/м²)

I – ифосфамид 14 г/м² (разовая доза 2.8 г/м², суммарная доза в MAPIE 60 г/м²)

Схема лечения метастатической остеосаркомы (ОС-2014)



Дозы препаратов:

P - цисплатин 120 мг/м² (разовая доза 60 мг/м²)

M - метотрексат 12 г/м²

i – ифосфамид 9 г/м² (разовая доза 3 г/м²)

Z – золедроновая кислота 2.4 мг/м²

D – доцетаксел 75 мг/м²

Ev – эверолимус 5 мг/м²

A - адриамицин 75 мг/м² (разовая доза 37.5 мг/м²)

E – этопозид 500 мг/м² (разовая доза 100 г/м²)

I – ифосфамид 14 г/м² (разовая доза 2.8 г/м²)

G – гемцитабин 675 г/м²

Sor – 150 мг/м² 2 раза в день, возможно увеличение до 200 мг/м²

Молекулярно – биологические исследования в рамках протокола ОС - 2014

Изучение иммуногистохимических маркеров с целью выявления прогностической значимости и возможности применения различных препаратов:

PDGFR α (platelet-derived growth factor receptor α)	}	сорафениб
PDGFR β (platelet-derived growth factor receptor β)		
VEGFR1 (vascular endothelial growth factor receptor 1)		
VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2)		
VEGFR3 (vascular endothelial growth factor receptor 3)		
VEGF (vascular endothelial growth factor)	}	бевацизумаб эверолимус
mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex1)		
p-mTOR (phosphorylated mammalian target of rapamycin)	}	бортезомиб цисплатин иринотекан адриамицин, этопозид
p65 NF- κ B (protein 65 nuclear factor κ B)		
ERCC1 (excision repair cross complementation group1 protein)		
TOPO1 α (topoisomerase 1 α)		
TOPO2 α (topoisomerase 2 α)		
TRAIL DR5 (R2) (TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor 2)	}	бисфосфонаты
RANK (receptor activator of nuclear factor κ B)		
RANKL (ligand receptor activator nuclear factor κ B)		
OPG (osteoprotegerin)		

Серологическое определение mRNA для оценки прогностической значимости и возможной чувствительности к химиопрепаратам.

Выявление взаимосвязи между уровнем экспрессии иммуногистохимических маркеров до и после неoadъювантной химиотерапии, между экспрессией иммуногистохимических маркеров и различными видами mRNA.



Спасибо за внимание!