

Метотрексат в терапии остеосаркомы у детей и подростков: опыт научно-клинической группы по исследованию сарком опорно-двигательного аппарата

Е.И. Коноплева, А.И. Карачунский, О.И. Быданов, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

АННОТАЦИЯ

Высокие дозы метотрексата (МТХ) являются одним из важнейших элементов комплексного лечения детей и подростков с остеосаркомой (ОС). В данном исследовании оценивалась прогностическая значимость пиковых концентраций метотрексата (12 г/м²) в плазме крови в конце 4 часа инфузии среди первичных пациентов с ОС младше 18 лет, получавших комплексное лечение в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. По результатам анализа 1195 измерений у 136 пациентов, среднее значение пиковых концентраций составило 1249 ± 337 мкмоль/л. Было обнаружено, что средние значения пиковых концентраций метотрексата достоверно выше среди пациентов с хорошим ответом на неоадьювантную полихимиотерапию (ПХТ) (1154 против 1274 мкмоль/л, $p = 0,0056$), а также среди пациентов с локализованными формами ОС (1280 против 1180 мкмоль/л, $p = 0,0131$). Путем анализа выживаемости пациентов с ОС, отмечены более высокие показатели 5-летней БСВ среди пациентов со средними значениями концентрации МТХ ≥ 1500 мкмоль/л (79,4% против 53,8%, $p = 0,044$). Достоверной разницы в показателях общей выживаемости в зависимости от значений пиковых концентраций МТХ не выявлено.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеосаркома; высокие дозы метотрексата; дети

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: Коноплева Елена Ивановна, врач - детский онколог, научный сотрудник отдела исследования сарком опорно-двигательного аппарата ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

E-mail: konoplevadoc@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ: Коноплева Е.И., Карачунский А.И., Быданов О.И., Новичкова Г.А. Метотрексат в терапии остеосаркомы у детей и подростков: опыт научно-клинической группы по исследованию сарком опорно-двигательного аппарата // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2025. – Т. 24. – № 3. – С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.24287/j.990>

Поступила: 01.07.2025

Принята к печати: 17.09.2025

FOR PRINT

Methotrexate in the treatment of osteosarcoma in children and adolescents: the experience of the scientific and clinical group for the study of sarcomas of the musculoskeletal system

E.I. Konopleva, A.I. Karachunsky, O.I. Bydanov, G.A. Novichkova
Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
named after, Moscow, Russia

ABSTRACT

High-dose methotrexate (HD-MTX) represents a key component of multimodal therapy for pediatric osteosarcoma (OS). This study aimed to evaluate the prognostic significance of peak serum concentrations of methotrexate (12 g/m²) at the end of the 4-hour infusion in patients diagnosed with OS under 18 years of age.

A total of 1,195 methotrexate concentration measurements were analyzed across 136 patients with localized and metastatic OS. The mean peak plasma concentration was 1249 ± 337 μmol/L. Significantly higher mean peak MTX concentrations were observed in patients demonstrating a good histological response to neoadjuvant chemotherapy (1154 vs. 1274 μmol/L, $p = 0.0056$), as well as in those with localized disease compared to patients with metastatic OS (1280 vs. 1180 μmol/L, $p = 0.0131$).

Survival analysis revealed superior 5-year event-free survival (EFS) rates among patients with mean peak MTX concentrations ≥ 1500 μmol/L (79.4% vs. 53.8%, $p = 0.044$). No statistically significant difference in overall survival (OS) was observed in relation to peak methotrexate levels.

KEY WORDS: osteosarcoma; high-dose methotrexate; children

FOR CORRESPONDENCE: Elena I. Konopleva, pediatric oncologist, Researcher at the Department of Research of sarcomas of the Musculoskeletal System of the Federal State Budgetary Institution "NMITS DGOI named after Dmitry Rogachev" Ministry of Health of Russia

Address: 1 Zamora Mashela str., Moscow, 117997

E-mail: konoplevadoc@gmail.com

How to cite: Konopleva EI, Karachunsky AI, Bydanov OI, Novichkova GA. Methotrexate in the treatment of osteosarcoma in children and adolescents: the experience of the scientific and clinical group for the study of sarcomas of the musculoskeletal system. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*.

2025;24(3):XX–XX. <https://doi.org/10.24287/j.990>

Received: 01.07.2025

Accepted: 17.09.2025

ВВЕДЕНИЕ

Остеосаркома (ОС) представляет собой первичную злокачественную опухоль костей, которая развивается из примитивных мезенхимальных стволовых клеток, продуцирующих патологический остеоид [1]. ОС является самой частой первичной злокачественной опухолью костей среди пациентов детского и подросткового возраста, на ее долю приходится до 56% случаев всех злокачественных новообразований костей у детей [2]. Заболеваемость остеосаркомой составляет 4.8 случая на 1 миллион детского населения, среди пациентов в возрасте от 15 до 19 лет данный показатель возрастает до 9 случаев на 1 миллион детского населения [2, 3].

Остеосаркома характеризуется локально агрессивным ростом и быстрой гематогенной диссеминацией, в связи с чем уже на момент диагностики до 25% пациентов имеют отдаленные метастазы. С точки зрения распространенности заболевания говорят о локализованной и метастатической формах ОС. В 85% случаев отмечается метастатическое поражение легких, на 2-м месте по частоте метастазирования – кости, метастазы в лимфатические узлы наблюдаются крайне редко [4].

В настоящий момент стандартом лечения детей и подростков с установленным диагнозом ОС является проведение специфической терапии в составе курсов МАР (доксорубицин, цисплатин, метотрексат) в нео- и адъювантном режиме, в комбинации с оперативными этапами лечения, направленными на достижение хирургической ремиссии [5,6]. При этом, показатели 5-летней БСВ для пациентов с локализованной и метастатической формами ОС не превышают 76% и 40% соответственно [7].

Несмотря на использование метотрексата в терапии пациентов с ОС на протяжении более чем 40 лет, остается нерешенным вопрос о его оптимальном режиме введения, а именно дозе препарата и времени его экспозиции, а также необходимой концентрации в плазме крови, обладающей достаточной эффективностью.

Впервые исследование фармакокинетики метотрексата среди детей и подростков разного возраста было проведено N. Delepine, после чего появились данные о необходимости достижения концентрации метотрексата в 1000 мкмоль/л в конце инфузии для достижения системного контроля над заболеванием [8,9]. Позднее, эти данные были подтверждены в работе N. Graf по результатам исследования 198 пациентов получавших специфическую терапию в соответствии с протоколами COSS-80, -82, -86 [10].

Количество работ, посвященных роли пиковых концентраций метотрексата в терапии пациентов с остеосаркомой, на сегодняшний день крайне ограничено, а их результаты крайне противоречивы ввиду небольшого количества пациентов в исследуемых группах и разнородности схем лечения между исследованиями.

С 2012 года на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева работает научно-клиническая группа по исследованию сарком опорно-двигательного аппарата у детей и подростков. В основе функционирования группы заложен принцип мультидисциплинарного подхода в лечении детей и подростков со злокачественными новообразованиями костей и мягких тканей, что позволяет координировать этапы терапии (химиотерапия, хирургическое лечение, лучевая терапия), а также оптимизировать лечение пациентов на территории Российской Федерации.

ЦЕЛЬ

В настоящей работе представлены результаты исследования пиковых концентраций метотрексата у детей и подростков с остеосаркомой, получавших специфическую терапию в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ПАЦИЕНТЫ

В исследование были включены пациенты в соответствии со следующими критериями:

- Первичные больные с диагнозом high-grade остеосаркома
- Диагноз подтвержден в патологоанатомическом отделении НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.
- Регистрация в исследовании в период с 01.01.2012 по 31.12.2023г.
- Возраст пациента на момент постановки диагноза < 18 лет
- Получено информированное согласие пациента или его законного представителя на проведение специфической терапии и хирургических вмешательств
- Наличие данных о пиковых концентрациях метотрексата, измеренных в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
- У пациента возможно достижение хирургической ремиссии

ДИАГНОСТИКА

Диагностика остеосаркомы включала в себя гистологическую верификацию диагноза, с оценкой гистологического типа и степени дифференцировки опухоли. С целью оценки распространенности опухолевого процесса, проводилось комплексное обследование пациента в объеме МРТ области первичного очага с контрастным усилением, КТ органов грудной клетки с контрастным усилением, сцинтиграфии костей скелета с Tc99. Стадирование пациентов проводилось в соответствии с классификацией AJCC 8 пересмотра [11].

После проведения хирургической резекции опухоли проводилась оценка ответа на неоадьювантную полихимиотерапию в соответствии с классификацией A. Nuvos: хороший ответ, или 3 и 4 степень терапевтического патоморфоза, предусматривает наличие не более 10% витальных опухолевых клеток или тотальный некроз опухоли соответственно; плохой ответ констатировался среди пациентов, у которых степень некроза опухоли не

превышала 90% и 50% (2 и 1 степень терапевтического патоморфоза соответственно) [12].

Ремиссия заболевания оценивалась на основании результатов контрольного обследования, проведенного после окончания специфической терапии, в объеме КТ первичного очага с контрастным усилением, КТ органов грудной клетки с контрастным усилением и расценивалась как отсутствие признаков локального или отдаленного опухолевого поражения.

ТЕРАПИЯ И ОЦЕНКА УРОВНЯ МЕТОТРЕКСАТА

Все пациенты с подтвержденным диагнозом high-grade остеосаркомы получали комплексное лечение, включающее в себя неoadъювантную химиотерапию по схеме MAP (доксорубицин, цисплатин, метотрексат), хирургическую резекцию всех определяющихся очагов (первичного и метастатических, при наличии) и адъювантную химиотерапию по схеме MAP, что соответствует схеме лечения, описанной в международном протоколе EURAMOS-1 (Рисунок 1).

Измерения пиковой концентрации метотрексата в плазме крови проводились путем забора крови из центрального венозного катетера за 15 минут до окончания 4-часовой инфузии (12 г/м²). Все измерения выполнены на анализаторе ARCHITECT (Abbott Laboratories).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Результаты лечения пациентов с остеосаркомой оценивались по числу пациентов, у которых была достигнута ремиссия по основному заболеванию или была констатирована прогрессия заболевания на фоне терапии или рецидив заболевания, а также по показателям бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости, рассчитанным по методу Каплана-Майера. Статистические различия в выживаемости рассчитывались с помощью log-rank критерия.

Выживаемость рассчитывалась от даты диагностики остеосаркомы до даты наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с

пациентом. Для бессобытийной выживаемости такими событиями считались:

1. рецидив заболевания, локальный и/или метастатический, диагностированный у пациента при возникновении признаков опухоли после достижения хирургической ремиссии; 2. прогрессия заболевания, определяемая как увеличение размеров первичного очага и/или появление метастатических очагов до наступления хирургической ремиссии заболевания; 3. ранняя смерть; 4. смерть от терапии в ремиссии; 5. потеря наблюдения; 6. вторая опухоль. Для общей выживаемости событиями считались смерть от любой причины и потеря наблюдения.

Кумулятивный риск развития рецидива рассчитывался с помощью метода конкурирующих рисков, статистические различия определялись критерием Grey.

Уровень концентрации МТХ в плазме крови определялся как среднее значение всех измерений у пациента. Концентрации метотрексата в группах пациентов характеризовали такие параметры, как минимум, медиана, максимум (min-mediана-max) средних значений всех измерений у одного пациента. Статистические различия в группах рассчитывались с помощью критерия Манн-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 01.01.2012 по 31.12.2023г. в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева зарегистрировано 486 случаев остеосаркомы (Таблица 1). Измерение пиковой концентрации метотрексата проведено у 152 пациентов, получавших специфическую терапию полностью или его часть в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В анализ вошло 136 пациентов, у которых было возможным достижение хирургической ремиссии.

Инициальная характеристика пациентов представлена в Таблице 2.

Всего проведено и доступно для анализа 1195 измерений концентрации метотрексата (в среднем 8,79 измерений на пациента из 12 возможных).

Среднее значение всех измерений пиковых концентраций метотрексата составило 1249 ± 337 мкмоль/л (Рисунок 2).

По результатам проведенного анализа, нами не было обнаружено значимых различий в средних значениях концентрации метотрексата в зависимости от пола, возраста, гистологического типа и локализации первичного очага (Таблица 2). Достоверные различия в средних значениях пиковых концентраций метотрексата были выявлены в зависимости от распространенности опухолевого процесса: среди пациентов с локализованной формой ОС средние значения были достоверно выше в сравнении с метастатическими формами ОС ($p = 0,0131$) (Рисунок 3).

Для исследования взаимосвязи между средними значениями пиковых концентраций метотрексата и степенью терапевтического патоморфоза были взяты пациенты, у которых для анализа доступно не менее 4 измерений, предусмотренных протоколом лечения в рамках неoadъювантного этапа. Среди 28 пациентов с плохим ответом на предоперационную ПХТ, среднее значение концентрации метотрексата было достоверно ниже, в сравнении с пациентами, достигшими хорошего ответа (1154 против 1274 мкмоль/л, $p = 0,0056$) (Рисунок 4).

По результатам анализа бессобытийной выживаемости и кумулятивных рисков развития рецидивов у пациентов с остеосаркомой в зависимости от средней концентрации метотрексата в 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500 мкмоль/л в конце 4 часа инфузии, достоверная разница была обнаружена только при достижении пиковой концентрации ≥ 1500 мкмоль/л. Показатель 5-летней БСВ в группах со средним значением концентрации больше 1500 мкмоль/л составил 79,4% против 53,8% для пациентов с меньшими средними значениями концентрации метотрексата ($p=0,044$). Вероятность возникновения рецидива заболевания в тех же группах составила 20,6% против 43,5% соответственно ($p = 0.0497$) (Рисунок 5). Все пациенты со

средним значением концентрации метотрексата ≥ 1500 мкмоль/л характеризовались локализованной формой заболевания.

По результатам исследования показателей БСВ и КРР отдельно в группах пациентов с локализованной и метастатической формами остеосаркомы, не удалось обнаружить критически значимый уровень концентрации метотрексата влияющий на исход заболевания.

Достоверной разницы в показателях 5-летней общей выживаемости среди пациентов в зависимости от средних значений концентрации метотрексата в 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500 мкмоль/л обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Остеосаркома представляет собой первичную злокачественную опухоль костей, с пиком заболеваемости во второй декаде жизни [1,2]. Единственным доступным методом лечения пациентов с остеосаркомой до 1970-ых годов являлось проведение локального контроля в объеме оргоуносящего оперативного вмешательства и/или лучевой терапии на область первичного очага, при этом медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) составляла 8,5 месяцев, а показатель общей пятилетней выживаемости (ОВ) не превышал 20% [13,14]. Основной причиной неблагоприятного исхода являлось возникновение отдаленного метастатического поражения легких и костей скелета.

Одним из немногих цитостатических препаратов, продемонстрировавших свою активность в отношении остеосаркомы оказался антагонист фолиевой кислоты - метотрексат, еще в середине 1940-ых годов зарекомендовавший себя в лечении пациентов с острой лимфобластной лейкемией [15]. Введение метотрексата в дозе 50 - 500 мг/кг путем внутривенной инфузии за 6 часов с интервалом в 2-3 недели позволило достичь полного регресса метастатических очагов в легких у 2 из 10 пациентов и частичного регресса метастатических очагов расположенных в паренхиме

легких и костей таза еще у 2 пациентов [15]. Кроме того, интересным наблюдением по результатам данного исследования было возобновление чувствительности опухоли к метотрексату путем увеличения длительности инфузии до 24 часов [15].

Внедрение доксорубина в адъювантном режиме после этапа локального контроля позволило увеличить показатель 2-летней БСВ до 70% [16]. Схожие результаты были достигнуты среди пациентов, которые в послеоперационном периоде получали метотрексат в дозе 1500 - 7500 мг/м² путем 6-часовой инфузии в комбинации с винкристином [17].

Возможность проведения органосохраняющих операций, т.е. хирургической резекции первичного очага с одномоментной реконструкцией, предопределила роль неоадъювантной химиотерапии, которая позволила уменьшить размеры первичного очага, а также оценить степень лекарственного патоморфоза в опухоли, которая и по сей день является независимым фактором прогноза заболевания [18]. Комплексная терапия пациентов с остеосаркомой, включающая в себя неоадъювантную ПХТ в составе доксорубина, метотрексата и винкристина, оперативный этап лечения с последующей адъювантной ПХТ впервые была реализована в рамках протокола T-5 в середине 1970-ых годов под руководством G. Rosen [12,18]. Данный режим терапии позволил увеличить показатель 4-летней общей выживаемости с 20% до 77%, а в группе пациентов с хорошим ответом на предоперационную химиотерапию (3 и 4 степень терапевтического патоморфоза), который был выявлен среди 15 из 31 пациента, достичь показателя 4-летней БСВ в 100% [12, 18].

Еще одной важной вехой в лечении пациентов с остеосаркомой стало исследование N. Jaffe, продемонстрировавшее большую эффективность еженедельного режима введения метотрексата в сравнении со стандартным трехнедельным интервалом [19]. Частота объективных ответов в группе пациентов с интенсивным режимом введения метотрексата составила 88%, в

то время как тот же показатель среди пациентов получавших стандартную терапию не превышал 35% ($p = 0.02$) [19]. Результаты данного исследования прочно легли во все последующие исследовательские протоколы лечения пациентов с остеосаркомой и на сегодняшний день не теряют своей актуальности.

Дальнейшая интенсификация специфической терапии легла в основу протокола T-7, и предусматривала 4 еженедельных введения метотрексата в рамках предоперационного этапа лечения в дозе 12 г/м² для пациентов младше 12 лет и 8 г/м² для пациентов подросткового возраста [12,20]. Увеличение дозы метотрексата в группе пациентов младшего возраста, характеризующейся неблагоприятным прогнозом, было связано в первую очередь с более высоким уровнем скорости клубочковой фильтрации, негативно влияющей на эффективность препарата. По результатам данного исследования, показатель 3-летней БСВ составил 88%, а хороший ответ на предоперационную терапию был констатирован среди 74% пациентов [20].

Именно особенности фармакокинетики метотрексата среди детей и подростков разного возраста стали отправной точкой в поиске необходимого уровня концентрации препарата в плазме крови, достаточной для его эффективности [8,9]. Исследование N. Delepine, в основу которого легло изучение фармакокинетики метотрексата у детей и подростков с остеосаркомой, позволило увеличить дозу препарата, площадь под кривой «концентрация - время», а также избежать излишней токсичности. При этом, терапия основанная на индивидуальной фармакокинетике позволила значительно увеличить показатели 5-летней бессобытийной выживаемости (с 76% до 92%) и долю хороших ответов (45% против 66%) [9]. Критическим пороговым значением концентрации метотрексата, необходимым для достижения адекватного системного контроля над заболеванием, оказалось 1000 мкмоль/л в конце 6-часовой инфузии метотрексата [8,9].

Одной из первых и основополагающих работ, посвященных фармакокинетике метотрексата стало исследование N. Graf, в котором было проанализировано 198 пациентов с остеосаркомой, получавших терапию в соответствии протоколами COSS-80 (n = 84), COSS-82 (n = 64) и COSS-86 (n = 48) [10]. Во всех исследовательских протоколах, доза метотрексата вне зависимости от возраста пациента составляла 12 г/м², а количество курсов составило 14, 8 и 8-14 (в зависимости от группы риска) в протоколах соответственно.

Средняя концентрация метотрексата на всех курсах ХТ по результатам анализа 1703 измерений составила 1354 ± 775 мкмоль/л, при этом, несмотря на стандартизированную терапию, были отмечены существенные различия в концентрациях метотрексата у одного пациента на разных курсах лечения, так и между пациентами. Из 1703 измеренных концентраций, 438 значений (25,7%) были ниже 1000 мкмоль/л. В нашем исследовании среднее значение всех измерений концентрации МТХ составило 1249 ± 337 мкмоль/л, что сопоставимо с результатами, полученными N. Graf. В то же время, количество измерений концентрации МТХ менее 1000 мкмоль/л в нашем исследовании было несколько ниже и не превышало 18% (215 из 1195 измерений).

Достоверной разницы между значениями концентрации метотрексата у пациентов разных возрастных групп в исследовании N. Graf выявлено не было. Это подтверждается и результатами нашего анализа.

Показатель 5-летней БСВ в зависимости от концентрации метотрексата более и менее 1000 мкмоль/л для пациентов получавших терапию в рамках COSS-80 составил 70% против 18%, в то время как разницы в данном показателе у пациентов в исследованиях COSS-82, -86 выявлено не было (74% против 69%). Исследование COSS-80 наиболее совпадает по своему дизайну с исследованием EURAMOS-1, схема которого была основой лечения пациентов, вошедших в наше исследование. В нашем исследовании нам не удалось увидеть разницу в показателях БСВ и КРР для пациентов со средним

уровнем $MTX \geq 1000$ мкмоль/л, что может быть обусловлено малым количеством пациентов со средним значением менее 1000 мкмоль/л (12,5%). Однако по результатам исследования клинически значимые и высокодостоверные различия в показателях БСВ и КРР были выявлены при достижении концентрации ≥ 1500 мкмоль/л.

Несмотря на отсутствие определений событий, а именно рецидива и прогрессии заболевания у пациентов с ОС, результаты исследования N. Graf свидетельствуют о значительно большем риске развития неблагоприятного исхода в группе пациентов, средние значения метотрексата которых не превышают 1000 мкмоль/л ($p=0,0001$). Рецидив заболевания был диагностирован в 82% случаев среди пациентов с меньшими значениями MTX и у 36% пациентов, концентрация которых была выше.

Данные результаты оказались релевантны только в отношении пациентов, получавших терапию в соответствии с протоколом COSS-80, но не COSS - 82, -86, что конечно может быть обусловлено малым количеством пациентов в исследованиях или различиями в протоколах лечения. При этом, авторы заявляют, что из 14 курсов высокодозного метотрексата, предусмотренного протоколом COSS-80, достаточным было достижение концентрации более 1000 мкмоль/л на 6 курсах ПХТ, т.е. во всех протоколах было достаточное количество курсов с MTX . По результатам нашего исследования, частота кумулятивных рисков рецидива среди пациентов со средними значениями $MTX \geq 1500$ мкмоль/л была вдвое ниже, и составила 20,6% против 43,5% соответственно для групп с большим и меньшим значениями средних концентраций метотрексата ($p = 0.0497$).

Одним из важных прогностических факторов является степень терапевтического патоморфоза [18,20]. По результатам исследования N. Graf было обнаружено, что среди пациентов с хорошим ответом на неoadъювантную ПХТ, средние концентрации метотрексата были достоверно выше в сравнении с группой с плохим ответом на ПХТ - 1580 против 1294

мкмоль/л. Однако эти наблюдения применимы только для пациентов, получавших терапию в рамках протокола COSS-80, в то время как для протоколов COSS-82,86 данная корреляция выявлена не была. Это опять же может быть связано с малым количеством пациентов, или с наличием всего лишь одной предоперационной пары метотрексатов, предусмотренной протоколом COSS-86. По результатам нашего исследования, средние значения концентрации метотрексата на неоадьювантном этапе лечения также были достоверно выше в группе больных с хорошим ответом в сравнении с таковой с плохим ответом (1274 против 1154 мкмоль/л, $p = 0,0056$), хотя оба этих значения ниже, нежели в предоставленных N. Graf результатах. Кроме того, в наших с N. Graf исследованиях есть различия в схемах неоадьювантного лечения, в пользу более интенсивного режима в исследовании EURAMOS-1, путем инкорпорирования цисплатина и доксорубина к первому и четвертому курсу ХТ соответственно, что может снизить вклад метотрексата в достижение патоморфоза.

Все пациенты, вошедшие в анализ N. Graf, характеризовались отсутствием отдаленного метастазирования на момент исследования, в связи с чем полученные результаты применимы только для локализованных форм ОС. Особенностью нашего исследования являлось включение пациентов с метастатическими формами ОС на долю которых пришлось до трети всех случаев ($n = 42$).

Интересной особенностью, которая могла повлиять на результаты, полученные N. Graf, являлась разная степень гидратации в первые 24 часа введения метотрексата в представленных протоколах лечения. Так, исследование COSS-80 предусматривало гидратацию в 4,5 л/м², в то время как в исследованиях COSS-82, -86 уровень гидратации составил 3 л/м², что оказало влияние на период полувыведения метотрексата в исследовании COSS-80 и площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) в сторону их меньших значений. Это может являться существенным лимитирующим

фактором в интерпретации результатов, полученных N. Graf в исследовании пациентов COSS-80, и сопоставлении с результатами нашего исследования. Кроме того, исследование N. Graf не предусматривало оценку прогностической значимости других значений метотрексата кроме 1000 мкмоль/л, ведь основной его целью было подтверждение результатов полученных N. Delepine.

Еще одним крупным исследованием фармакокинетики метотрексата в терапии пациентов с остеосаркомой стало исследование K. Crews, включившее 140 пациентов, получавших специфическую терапию в соответствии с протоколами MIOS (n = 36), OS86 (n=48) и OS91 (n = 56). Количество курсов высокодозного метотрексата (12 г/м² за 4 часа) в протоколах варьировало от 9 до 12, при этом исследование MIOS предусматривало проведение только адъювантной ПХТ, а в неоадъювантном режиме протокола OS91 метотрексат отсутствовал [21].

По результатам анализа 1083 значений концентрации метотрексата было выявлено, что среднее значение метотрексата для всех пациентов составило 1605 ± 56 мкмоль/л. Из 1083 измеренных концентраций, только 70 значений (6%) были ниже 1000 мкмоль/л. Этот показатель значительно ниже, представленного в работе N. Graf и нашем исследовании.

В анализ выживаемости K. Crews были включены только 107 пациентов с локализованными формами остеосаркомы. По результатам исследования была продемонстрирована обратная связь между концентрацией метотрексата и показателями БСВ. Так, показатель 5-летней БСВ среди пациентов со средним значением метотрексата более 1500 мкмоль/л составил 58,5% против 75,5% для пациентов с меньшими средними концентрациями ($p = 0,02$). Представленные K. Crews результаты противоречат данным, полученными в ходе нашей работы о значимости достижения средних концентраций метотрексата 1500 мкмоль/л и выше. Противоречивость результатов наших исследований может быть обусловлена различными режимами ПХТ внутри

самого исследования K.Crews и соответственно малым количеством пациентов внутри каждой группы, значимыми отличиями дизайна исследования в сравнении с EURAMOS-1, предусматривающим отсутствие ифосфамида, цисплатина в программной терапии, а также большими дозами антрациклинов. Высокие концентрации метотрексата, по мнению K. Crews, компрометировали тайминг специфичекой терапии и дозы других нефротоксичных препаратов, предусмотренных указанными протоколами лечения, что могло негативно повлиять на результаты лечения пациентов с ОС [21].

Группой исследователей под руководством R. Gorlick в Memorial Sloan Kettering Cancer Center также было проведен анализ фармакокинетики метотрексата у детей и подростков с остеосаркомой [22]. При анализе 48 пациентов с локализованной формой ОС, было выявлено, что среднее значение концентрации метотрексата на всех курсах составило 1200 ± 440 мкмоль/л. При этом, достоверной разницы между значениями концентрации метотрексата в группах с разным ответом на неоадьювантную ПХТ получено не было. Эти результаты противоречат данным, полученным в ходе нашей работы, а также результатам исследования N. Graf, что может быть обусловлено значительно меньшим количеством пациентов в исследуемой R. Gorlick группе, а также, что немаловажно, включением в анализ пациентов с наличием даже 1 значения из 4 предусмотренных протоколом, что могло значительно исказить полученные результаты. Анализ выживаемости пациентов с локализованными формами остеосаркомы также не выявил связи между средними значениями концентрации метотрексата и показателями БСВ и ОВ, что в первую очередь объясняется малым количеством измерений на одного пациента и количеством выборки [22].

Последней из опубликованных на сегодняшний день работ, также исследующей влияние пиковых концентраций метотрексата на результаты лечения пациентов с остеосаркомой, является исследование проведенное В.

Wang [23]. В анализ было включено 567 пациентов в возрасте до 45 лет с локализованными формами ОС. Введение метотрексата осуществлялось в дозе 8-12 г/м² за 6 часов, при этом в рамках неоадьювантного этапа лечения пациентам проводилось 2 еженедельных курса высокодозного метотрексата и 3 дополнительных курса высокодозного метотрексата (не парами) в адьювантном режиме (суммарно 5 курсов). Данное исследование является одним из наиболее крупных, включающих в себя пациентов с одинаковым режимом ПХТ. По результатам анализа 2817 измерений, среднее значение концентрации метотрексата составило 931 ± 106 мкмоль/л. При этом в 8,5% случаев средняя концентрация метотрексата в плазме крови составила ≥ 1500 мкмоль/л. Несмотря на существенные отличия в схеме лечения и возрасте пациентов, вошедших в анализ, данные результаты сопоставимы с результатами нашего исследования, где средняя концентрация ≥ 1500 мкмоль/л была выявлена среди 11% пациентов. Хотя достоверной разницы в показателях общей и бессобытийной выживаемости в группах, где средняя концентрация метотрексата составляла <700 , >700 , >1000 , >1500 мкмоль/л выявлено не было, клинически были отмечены лучшие показатели БСВ и ОВ для группы со средней концентрацией метотрексата более 1500 мкмоль/л, что подтверждает результаты нашего исследования.

Таким образом, наше исследование, проведенное с участием 136 пациентов в возрасте до 18 лет, получавших одинаковой режим ПХТ, основанный на протоколе EURAMOS-1, является одним из крупнейших, опубликованных на сегодняшний день.

Основываясь на результатах проведенного исследования мы отмечаем, что в отличие от исследования N. Delepine и N. Graf, необходимый («терапевтический») уровень средних значений концентрации метотрексата может быть выше, чем 1000 мкмоль/л. Введение метотрексата в дозе 12 г/м² за 4 часа на фоне инфузии 3 л/м² позволяет достичь пиковых значений концентрации МТХ ≥ 1000 мкмоль/л практически в 90% случаев. Значимые

различия в показателях БСВ и КРР среди пациентов в нашем исследовании были выявлены при достижении средних концентраций в 1500 мкмоль/л и выше.

Хотя эффективность метотрексата как в неадьювантном, так и в адьювантном режиме была продемонстрирована множеством исследований, его вклад в достижение хорошего ответа на предоперационную ПХТ, как одного из наиболее значимых факторов прогноза, в рамках многокомпонентного режима ПХТ остается не ясным. Данные, свидетельствующие о больших концентрациях метотрексата на предоперационных курсах ХТ среди пациентов с хорошим ответом, продемонстрированные N. Graf и нашей работой, могут служить обоснованием для увеличения дозы метотрексата для пациентов с остеосаркомой. Необходимость увеличения дозы метотрексата для пациентов с остеосаркомой также подтверждается и лучшими показателями выживаемости при достижении средних концентраций 1500 мкмоль/л и больше, которая к сожалению была выявлена только среди 11% пациентов с остеосаркомой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для улучшения результатов лечения детей и подростков с остеосаркомой требуется рутинная оценка концентрации метотрексата в конце инфузии для получения большей информации о его фармакокинетике, а также проведение проспективного, рандомизированного исследования с более интенсивным режимом ведения метотрексата.

Благодарности

Врачам и среднему медицинскому персоналу отделения онкологии/гематологии старшего возраста и отделения клинической онкологии, сотрудникам клинико-диагностической лаборатории НМИЦ

ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за их помощь и поддержку в проведении данного исследования.

Acknowledgements

To doctors and secondary medical staff of the Department of Oncology/Hematology of the senior age and the Department of Clinical Oncology, staff of the clinical and diagnostic laboratory of the National Research Medical Center named after Dmitry Rogachev for their help and support in conducting this research.

Источники финансирования. Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. This study did not have financial support from outside organizations.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Вклад авторов: Е.И. Коноплева — концепция и дизайн исследования, написание текста; А.И. Карачунский, О.И. Быданов, Новичкова Г.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала.

Authors contribution: E.I. Konopleva — concept and design of research, writing the text; A.I. Karachunsky, O.I. Bydanov, Novichkova G.A. — concept and design of research, collection and processing of material.

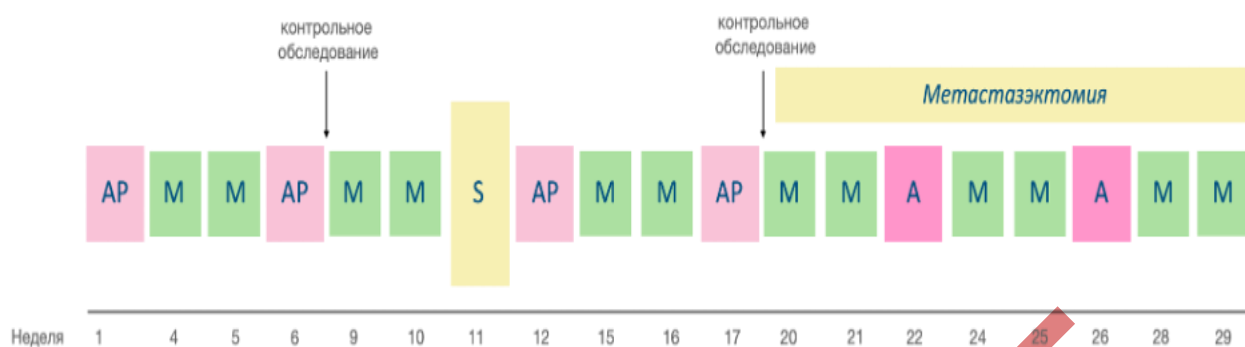


Таблица 1. Включение пациентов в исследование

Table 1. Inclusion of patients in the study

Показатель	n
Всего	486
Лечение в клинике не входящей в исследование	109
Нарушение протокола без медицинских аргументов	7
Отказ от лечения со стороны родителей	1
Тяжелое фоновое заболевание	1
Study patients	368
Есть данные по пиковым концентрациям	152
Возможно достижение хирургической ремиссии	136

Таблица 2. Инициальная характеристика пациентов и измерения концентрации

Table 2. Initial characteristics of patients and measurements

Показатель	n	%	min MTX	медиана MTX	среднее MTX	max MTX
Всего	136	100	6	1221	1223	1748
Пол						
мальчики	74	54,4	6	1239	1228	1648
девочки	62	45,6	667	1211	1217	1748
Возраст, лет						
<5	2	1,5	935	1123	1311	1311
5-10	25	18,4	6	1204	1157	1648
10-15	77	56,6	667	1222	1230	1624
>15	32	23,5	915	1222	1264	1748
Стадия заболевания						
M0	94	69,1	747	1280	1259	1748
M1a	41	30,1	6	1177	1135	1397
M1b	1	0,7	1436	1436	1436	1436
Гистологический тип						
Остеобластический	81	59,6	667	1212	1228	1748
Хондробластический	16	11,8	937	1152	1180	1561
Фибробластический	6	4,4	6	1330	1234	1562
Телеангиэктатический	14	10,3	971	1322	1267	1454
Мелкоклеточный	2	1,5	1064	1198	1232	1533
Остеосаркома БДУ	15	11	918	1045	1045	1171
Параостальный	1	0,7	1051	1051	1051	1051
Периостальный	1	0,7	1151	1151	1151	1151
Локализация						
Нижняя конечность	118	86,7	6	1216	1223	1748
Верхняя конечность	11	8,1	934	1222	1219	1458
Кости черепа	4	3,0	1159	1439	1215	1575

Таблица 2. Инициальная характеристика пациентов и измерения концентрация

Table 2. Initial characteristics of patients and measurements

Показатель	n	%	min MTX	медиана MTX	среднее MTX	max MTX
Ребра	2	1,5	918	1157	1402	1396
Кости таза	1	0,7	1184	1184	1184	1184

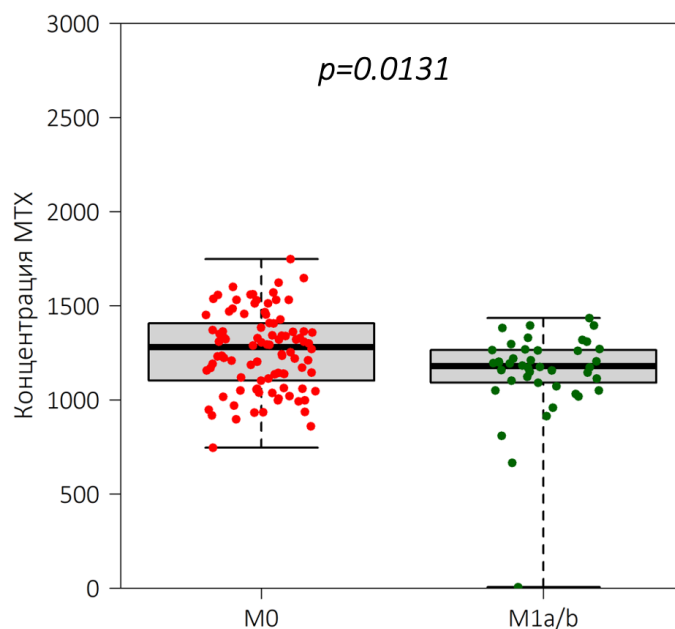


Рисунок 3. Распределение средних значений концентрации метотрексата в зависимости от стадии заболевания.

Figure 3. Distribution of average concentrations of

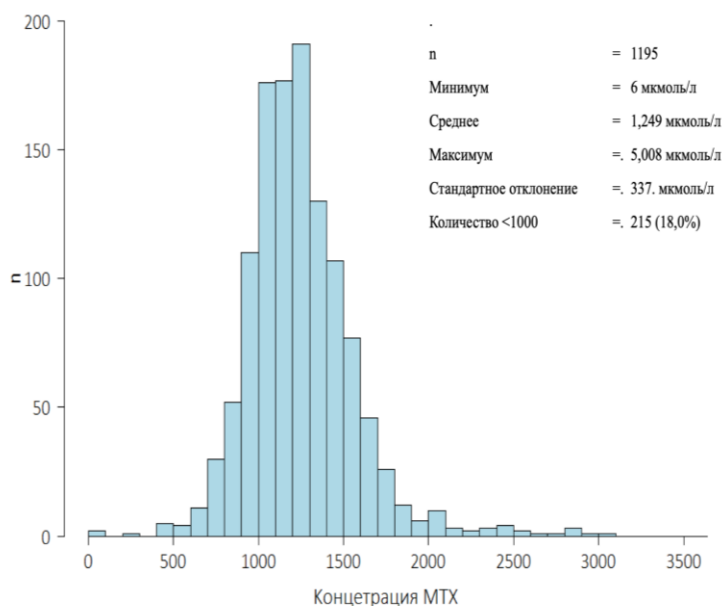


Рисунок 2. Гистограмма пиковых концентраций метотрексата. Среднее значение 1249 ± 337 мкмоль/л.

Figure 2. Histogram of peak concentrations of methotrexate. The average value is 1249 ± 337 mmol/l.

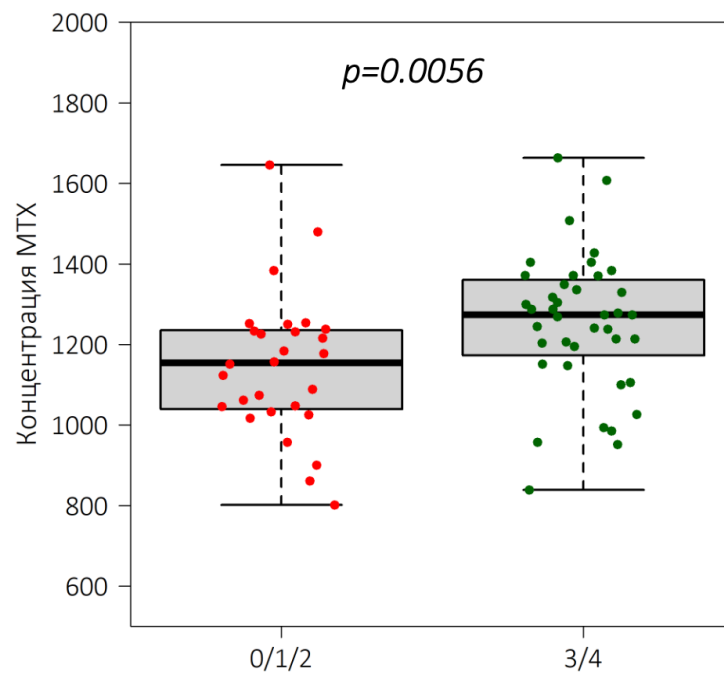


Рисунок 4. Распределение средних значений концентрации метотрексата в зависимости от патоморфоза после неoadъювантной терапии.
Figure 4. Distribution of average methotrexate concentrations depending on pathomorphosis after neoadjuvant therapy

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Soft tissue and bone tumours, 5th ed. Vol. 3. Lyon: IARC; 2020.
2. Stiller C.A., Bielack S.S., Jundt G., et al. Bone tumours in European children and adolescents, 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2124–2135.
3. Gurney J.G., Young J.L., Roffers S.D. Malignant Bone Tumors // Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. 1999. P. 99–110.
4. Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Delling G., et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1.702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776–790.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 2.2024, 03/12/24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
6. Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей: остеосаркома, саркома Юинга. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/70_2
7. Smeland S., Bielack S.S., Whelan J., et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer*. 2019 Mar;109:36-50. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.027. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30685685; PMCID: PMC6506906.
8. Delepine N, Delepine G, Jasmin C, Desbois JC, Cornille H, Mathé G. Importance of age and methotrexate dosage: prognosis in children and young adults with high-grade osteosarcomas. *Biomed Pharmacother*. 1988;42(4):257-62. PMID: 3191203.
9. Delepine N, Delepine G, Cornille H, Brion F, Arnaud P, Desbois JC. Dose escalation with pharmacokinetics monitoring in methotrexate chemotherapy of osteosarcoma. *Anticancer Res*. 1995 Mar-Apr;15(2):489-94. PMID: 7763028.
10. Graf N, Winkler K, Betlemovic M, Fuchs N, Bode U. Methotrexate pharmacokinetics and prognosis in osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1994 Jul;12(7):1443-51. doi: 10.1200/JCO.1994.12.7.1443. PMID: 8021736.
11. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. New York: Springer; 2017.
12. Rosen G, Marcove RC, Caparros B, Nirenberg A, Kosloff C, Huvos AG. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer*. 1979 Jun;43(6):2163-77. doi: 10.1002/1097-0142(197906)43:6<2163::aid-cnrcr2820430602>3.0.co;2-s. PMID: 88251.

13. Sweetnam R., Knowelden J., Seddon H. Bone sarcoma: treatment by irradiation, amputation, or a combination of the two. *Br Med J.* 1971 May 15;2(5758):363-7. doi: 10.1136/bmj.2.5758.363. PMID: 4995895; PMCID: PMC1795781.
14. Friedman MA, Carter SK. The therapy of osteogenic sarcoma: current status and thoughts for the future. *J Surg Oncol.* 1972;4(5):482-510. doi: 10.1002/jso.2930040512. PMID: 4566220.
15. Jaffe N. Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer.* 1972 Dec;30(6):1627-31. doi: 10.1002/1097-0142(197212)30:6<1627::aid-cnrcr2820300631>3.0.co;2-h. PMID: 4539306.
16. Cortes E.P., Holland J.F., Wang J.J., et al. Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma. *N Engl J Med.* 1974 Nov 7;291(19):998-1000. doi: 10.1056/NEJM197411072911903. PMID: 4528415.
17. Jaffe N., Frei E., Traggis D., et al. Adjuvant methotrexate and citrovorum-factor treatment of osteogenic sarcoma. *N Engl J Med.* 1974 Nov 7;291(19):994-7. doi: 10.1056/NEJM197411072911902. PMID: 4606174.
18. Rosen G., Murphy M.L., Huvos A.G., et al. Chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer.* 1976 Jan;37(1):1-11. doi: 10.1002/1097-0142(197601)37:1<1::aid-cnrcr2820370102>3.0.co;2-3. PMID: 1082364.
19. Jaffe N, Frei E 3rd, Traggis D, Watts H. Weekly high-dose methotrexate-citrovorum factor in osteogenic sarcoma: pre-surgical treatment of primary tumor and of overt pulmonary metastases. *Cancer.* 1977 Jan;39(1):45-50. doi: 10.1002/1097-0142(197701)39:1<45::aid-cnrcr2820390109>3.0.co;2-t. PMID: 299828.
20. Rosen G, Nirenberg A, Caparros B, Juergens H, Kosloff C, Mehta BM, Marcove RC, Huvos AG. Osteogenic sarcoma: eight-percent, three-year, disease-free survival with combination chemotherapy (T-7). *Natl Cancer Inst Monogr.* 1981 Apr;(56):213-20. PMID: 6946291.
21. Crews KR, Liu T, Rodriguez-Galindo C, Tan M, Meyer WH, Panetta JC, Link MP, Daw NC. High-dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma. *Cancer.* 2004 Apr 15;100(8):1724-33. doi: 10.1002/cncr.20152. PMID: 15073863.
22. Zelcer S, Kellick M, Wexler LH, Shi W, Sankaran M, Lo S, Healey J, Huvos AG, Meyers PA, Gorlick R. Methotrexate levels and outcome in osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2005 Jun 15;44(7):638-42. doi: 10.1002/pbc.20314. PMID: 15704189.
23. Wang B, Yao H, Xie X, Yin J, Zou C, Huang G, Shen J. Relationship of peak serum methotrexate concentration to prognosis and drug tolerance in non-metastatic extremity osteosarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018 Aug;82(2):221-227. doi: 10.1007/s00280-018-3592-x. Epub 2018 May 28. PMID: 29808416.