

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-56-62

СЛУЧАЙ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОСАРКОМЫ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

А.А. Филимонов, Н.М. Кутаков, Д.А. Чекини, Э.М. Мусаев, А.О. Ахов, А.Г. Жуков, О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, А.А. Феденко, Э.К. Ибрагимов

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и Дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Алексей Алексеевич Филимонов aleksii.f.cz@gmail.com

Остеосаркомы представляют собой редкие опухоли с агрессивной биологией, при подозрении на которые важно направить пациента в референсный центр, где постановка точного диагноза и выработка оптимальной тактики лечения наиболее вероятны. В отличие от саркомы Юинга остеосаркома традиционно считается резистентной к лучевой терапии, и основными компонентами полноценного лечения являются радикальное хирургическое вмешательство и химиотерапия. В представленном клиническом случае продемонстрирована эффективность комбинированного лечения остеосаркомы бедренной кости. Проведение предоперационной химиотерапии позволило оценить чувствительность опухоли к системному лечению *in vivo* и оптимизировать адъювантную терапию после выполнения R0-резекции, что способствовало достижению полного клинического ответа на лечение.

Ключевые слова: остеосаркома, саркома кости, комбинированное лечение, резекция кости, химиотерапия, порт-системы, инфузионные помпы

Для цитирования: Филимонов А.А., Кутаков Н.М., Чекини Д.А. и др. Случай комбинированного лечения остеосаркомы бедренной кости. MD-Onco 2022;2(4):56–62. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-56-62

A CASE OF COMBINATION TREATMENT OF FEMORAL OSTEOSARCOMA

A.A. Filimonov, N.M. Kutakov, D.A. Chekini, E.M. Musaev, A.O. Akhov, A.G. Zhukov, O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, A.A. Fedenko, E.K. Ibragimov

Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

Contacts: Aleksey Alekseevich Filimonov aleksii.f.cz@gmail.com

Osteosarcomas are rare tumors with aggressive biology. It is important to refer such patients to a high-volume center, where an accurate diagnosis and optimal treatment are more likely to be performed. In contrast to Ewing's sarcoma, conventional osteosarcomas are believed to be generally resistant to radiation therapy, and the main treatment modalities are surgery and chemotherapy. In this clinical case, we demonstrate the efficacy of combined treatment of osteosarcoma of the femur.

Preoperative chemotherapy allowed to evaluate tumor sensitivity to systemic treatment *in vivo* and optimize adjuvant treatment after R0 resection which allowed to achieve complete clinical response to treatment.

Keywords: osteosarcoma, bone sarcoma, combined treatment, bone resection, chemotherapy, port systems, infusion pumps

For citation: Filimonov A.A., Kutakov N.M., Chekini D.A. et al. A case of combination treatment of femoral osteosarcoma. MD-Onco 2022;2(4):56–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-56-62

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиология и этиология заболевания

Первичные злокачественные опухоли костей – крайне редкие новообразования, составляющие менее 1 % всех случаев злокачественных новообразований [1]. Остеосаркома (ОС) – первичная злокачественная опухоль кости, развивающаяся из мезенхимальных клеток, которые формируют характерный остеонид [2].

Известно бимодальное возрастное распределение заболеваемости ОС: первый пик приходится на возраст от 13 до 16 лет, второй – на возраст старше 65 лет. ОС встречается у мужчин чаще, чем у женщин, – в соотношении 1,4:1 [3].

Основные факторы риска ОС – ранее проведенные лучевая и химиотерапия (ХТ), а также наследственные мутации [4]. ОС является самым распространенным

вторичным злокачественным новообразованием, возникающим в течение первых 20 лет после лучевой терапии по поводу солидных опухолей детского возраста. Интервал между лучевой терапией и появлением вторичной ОС составляет в среднем 12–16 лет. ХТ, особенно алкилирующими агентами, также может повышать риск развития первичной ОС. ОС у пациентов старше 40 лет может развиваться на фоне болезни Педжета – очагового заболевания, для которого характерен гиперметаболизм костной ткани [5]. Специфические молекулярные события, которые являются драйверами канцерогенеза, до сих пор не определены. ОС характеризуются сложным кариотипом, который, вероятно, возникает в результате феномена хромотрипсиса. Хромотрипсис – одномоментный клеточный кризис, вызывающий хромосомную перестройку [6, 7]. Наиболее часто хромосомные делеции при ОС лоцируются в областях 3q и 13q (ген *RB*), 17p (ген *TP53*) и 18q (локус, связанный с ОС на фоне болезни Педжета). По данным обсервационных исследований, частота герминальных патогенных вариантов среди детей, больных ОС, составляет от 18 до 28 % [8, 9]. Большинство отмечено в генах *RB1* (мутации которого связаны с наследственной ретинобластомой) и *TP53* (мутации которого связаны с синдромом Ли–Фраумени). Таким образом, у пациента с диагнозом ОС важно тщательно собрать семейный анамнез для оценки факторов, предрасполагающих к опухолевым синдромам, и при необходимости направить на консультацию генетика. Развитие ОС у детей может быть связано с быстрым ростом костей, поскольку пик заболеваемости приходится на подростковый период «вытяжения» [10]. ОС чаще всего возникает в зонах, где происходит наибольшее увеличение длины и размера кости, например в метафизе дистального отдела бедренной кости, проксимальном отделе большеберцовой и плечевой костей. Считается, что этот процесс происходит из-за нарушения нормального процесса роста и ремоделирования костей, поскольку в это время пролиферирующие клетки особенно восприимчивы к онкогенным факторам, ошибкам митоза или другим событиям, ведущим к неопластической трансформации [11]. Тем не менее точная этиология развития ОС остается неясной, а исследования, изучающие взаимосвязь между факторами, связанными с ростом организма, такими как длина тела или скорость роста, не выявили закономерного повышения риска развития ОС в зависимости от этих факторов [12–14].

Гистологическая диагностика

Обязательной является морфологическая верификация диагноза путем выполнения биопсии и дальнейшего гистологического исследования. В классификации опухолей костей Всемирной организации здравоохранения (2020) выделяют несколько видов

ОС, наиболее распространенный вид – ОС БДУ (без дополнительного уточнения), которая включает классическую, телеангиэктатическую и мелкоклеточную ОС. Стоит отметить классическую ОС, на долю которой приходится примерно 90 % всех ОС [15]. Эти опухоли возникают в интрамедуллярной области и обычно поражают метафизы длинных костей. В зависимости от преобладающего клеточного компонента классические ОС подразделяются на остеобластные (от 76 до 80 %), хондробластные (от 10 до 13 %) и фибробластные (10 %). Несмотря на гистологические различия, клиническая картина этих опухолей, возрастное распределение и тактика их лечения схожи.

Принципы комбинированного лечения

Органосохраняющие операции – современный стандарт лечения пациентов с ОС. В случае невозможности выполнения радикальной органосохраняющей операции рекомендовано выполнение калечащей операции в объеме ампутации или экзартикуляции конечности. Возможность изучить эффективность ХТ *in vivo* для определения лекарственной чувствительности опухоли и индивидуализации послеоперационной терапии – один из наиболее сильных доводов в пользу предоперационной ХТ, и в данный момент проведение системной терапии как до, так и после операции является общепринятым подходом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 23 лет, в середине декабря 2020 г. стал отмечать дискомфорт и боль в правом коленном суставе при ходьбе с иррадиацией в правое бедро. Выполнена компьютерная томография правого коленного сустава (рис. 1): признаки остеолитического очага в дистальном метафизе правой бедренной кости с мягкотканым компонентом. По данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой в дистальном метафизе правой бедренной кости по задней поверхности определяется субкортикально расположенное гетерогенное образование с гиперфиксацией радиофармпрепарата, отдаленных метастазов не обнаружено. 25.01.2021 проведена открытая биопсия правой бедренной кости. По результатам гистологического исследования установлен диагноз классической ОС бедренной кости Grade 3.

Клинический случай обсужден на мультидисциплинарном консилиуме с участием химиотерапевтов, хирургов-онкоортопедов, лучевых терапевтов и радиологов. Принято решение провести комбинированное лечение: на 1-м этапе – 4 цикла предоперационной ХТ по схеме AP: доксорубицин 75 мг/м² в 1–3-й дни (по 25 мг/м² в сутки) + цисплатин 100 мг/м² в 4-й день на фоне гипергидратации + эмпагфилграстим 7,5 мг подкожно в 5-й день, цикл – каждые 3 нед.



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография нижней трети правого бедра с 3D-моделью до начала предоперационной химиотерапии

Fig. 1. Multispiral computed tomography of the lower third of the right thigh with 3D model prior to the start of preoperative chemotherapy

Пациенту имплантирована центральная венозная порт-система для выполнения длительных 72-часовых инфузий доксорубицина с помощью инфузионной помпы, что также обеспечивало более комфортные и безопасные инфузии цисплатина. Известно, что доксорубицин является везикантом, а цисплатин – ирритантом в концентрациях менее 0,5 мг/мл и везикантом в концентрациях $\geq 0,5$ мг/мл. Экстравазация любого из данных цитотоксических препаратов может привести к нежелательным осложнениям противоопухолевой лекарственной терапии, снижению дозоинтенсивности ХТ и значительному снижению

качества жизни пациентов, поэтому для инфузий необходим центральный венозный доступ [16]. С 09.02.2021 через установленную порт-систему пациенту проведено 4 курса предоперационной ХТ по схеме AP.

По данным компьютерной томографии после 2 курсов ХТ: признаки уплотнения очага поражения в структуре кости и мягких тканях, возможно, за счет лечебного патоморфоза (рис. 2). По данным магнитно-резонансной томографии после 4-го курса ХТ, по сравнению с предыдущим исследованием размеры образования без динамики, отмечается менее интенсивное накопление контрастного препарата,



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография правого бедра с 3D-моделью после 2 курсов предоперационной химиотерапии. Признаки уплотнения очага поражения в структуре кости и мягких тканях (возможно, за счет лечебного патоморфоза на фоне курса полихимиотерапии)

Fig. 2. Multispiral computed tomography of the right thigh with 3D model after 2 courses of preoperative chemotherapy. Signs of compaction of the lesion in bone structure and soft tissues (possibly due to therapeutic pathomorphosis caused by polychemotherapy treatment)

уменьшение явлений отека прилежащего костного мозга, периартикулярной жировой клетчатки.

17.06.2021 выполнена резекция правой бедренной кости с эндопротезированием.

Послеоперационное гистологическое исследование: резецированная кость с ростом центрально расположенной опухоли, прорастающей в слой с инвазией мягких тканей. Опухоль представлена патологическим остеомой кружевного вида и немногочисленными патологическими балками, среди которых определяются дискретно расположенные группы жизнеспособных опухолевых клеток с выраженным ядерным полиморфизмом в количестве около 20 %. Также выявляются мелкие хондронидные зоны. Край отпила без признаков опухолевого роста. В краях мягких тканей также без опухолевого роста. Заключение: классическая остеобластическая ОС дистального отдела правой бедренной кости со слабо выраженным неполным морфологическим регрессом (>10 % жизнеспособных опухолевых клеток, или Grade 2 по P. Picci P, A.K. Raymond). Хирургические края отрицательные.

Учитывая неполный лечебный патоморфоз (некроз менее 90 % опухоли), пациенту рекомендовано проведение 4 курсов послеоперационной ХТ по схеме HD I: ифосфамид 2000 мг/м^2 – инфузия 24 ч в 1–7-й дни (суммарная курсовая доза – $14\,000 \text{ мг/м}^2$) + месна

120 % дозы ифосфамида – инфузия 24 ч в 1–7-й дни + эмпагфилграстим $7,5 \text{ мг}$ подкожно в 8-й день, цикл – каждые 3 нед. Послеоперационная ХТ по схеме HD I проводилась с использованием имплантированной порт-системы и была завершена 05.10.2021 без каких-либо значимых осложнений.

По данным ПЭТ-КТ после завершения первичного комбинированного лечения – без признаков прогрессирования процесса. Пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение: ПЭТ-КТ 1 раз в 3 мес в течение первых 2 лет после завершения комбинированной терапии. По состоянию на октябрь 2022 г. продолжается динамическое наблюдение, у пациента не отмечается признаков прогрессирования процесса (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально в качестве системного лечения ОС использовалась адъювантная ХТ, которая позволила добиться увеличения 5-летней выживаемости с менее чем 20 % до 40–60 % в 1970-х годах [17]. Последующие рандомизированные исследования, проведенные в 1980-х годах, продемонстрировали улучшение безрецидивной и общей выживаемости при проведении адъювантной ХТ, которое сохранялось с течением времени [18–21], хотя эти исследования имели ограниченные выборки, а преимущества в общей выживаемости были скромными. Схемы ХТ, используемые в этих исследованиях, включали высокодозный метотрексат (HDMTX) + доксорубин, блеомицин, циклофосфамид и дактиномицин, а также либо винкристин [18], либо цисплатин [19, 20]. Концепция индукционной или предоперационной ХТ возникла в связи с развитием хирургии и появлением первых органосохраняющих операций. Из-за времени, необходимого для изготовления индивидуальных металлических эндопротезов, ХТ часто назначали в ожидании радикальной операции [22]. По данным литературы, чувствительность ОС к предоперационной ХТ является основным фактором, определяющим клинический исход для большинства гистологических подтипов [23–25]. Пятилетняя выживаемость у пациентов с саркомой конечности и «хорошим» ответом на ХТ (90 % и более некроз опухоли в операционном образце) значительно выше, чем у пациентов с меньшим ответом (от 71 до 80 % или от 45 до 60 %) [26–28]. Также важно отметить улучшение условий для радикального локального лечения на фоне ХТ и раннее системное воздействие на микрометастазы опухоли.

Положительные результаты неoadъювантной ХТ привели к рандомизированному клиническому исследованию, проведенному в период с 1986 по 1993 г. (исследование Pediatric Oncology Group (POG) 8651), в котором сравнивали операцию + адъювантную ХТ с 10 нед того же режима ХТ и последующей операцией у 100 пациентов в возрасте до 30 лет с локализованной



Рис. 3. Рентгенография правого коленного сустава. Состояние после сегментарной резекции дистального отдела бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава (22.06.2021)

Fig. 3. X-ray of the right knee joint. Condition after segmental resection of the distal part of the femur with knee joint endoprosthesis (22.06.2021)

ОС высокой степени злокачественности [29]. ХТ состояла из чередующихся курсов высокодозного метотрексата, цисплатина и доксорубина; блеомицина, циклофосфида и дактиномицина (BCD). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в 2 группах была схожей (65 и 61 % для адъювантной и неoadъювантной терапии соответственно), как и показатель частоты сохранения конечностей (55 и 50 % для немедленной и отсроченной хирургии соответственно). Исследование подверглось критике за относительно низкую частоту органосохраняющих операций в обеих группах (по современным меркам) и включение BCD в схему ХТ. Вклад BCD в терапевтическую эффективность этой схемы неясен, в то время как он явно может способствовать отсроченной легочной токсичности, связанной с блеомицином. Тем не менее в этом исследовании установлено, что на выживаемость может повлиять как дооперационная, так и послеоперационная ХТ, кроме того, была определена контрольная точка для будущих исследований (5-летняя бессобытийная выживаемость 65 %). Благодаря успешному уничтожению раковых клеток (хотя фактическое уменьшение размеров опухоли во время лечения не является обычным явлением, особенно при хондробластных ОС) неoadъювантная ХТ обусловила увеличение доли пациентов, которые могут стать кандидатами на операцию с сохранением конечности. Большинство органосохраняющих хирургических вмешательств при ОС конечностей в настоящее время выполняются в учреждениях, использующих предоперационную ХТ, и частота органосохраняющих операций при ОС конечностей увеличилась. Однако это наблюдение может отражать совершенствование методов реконструктивной хирургии и наработку опыта хирургами-онкологами, а не преимущество, связанное с использованием индукционной ХТ. При этом не следует забывать, что неoadъювантная ХТ никогда не заменяет радикальное хирургическое лечение, и в некоторых случаях калечащие операции необходимы.

В представленном клиническом случае продемонстрирована важная роль неoadъювантной ХТ для оценки чувствительности ОС к системному лечению *in vivo*, это позволило подобрать наиболее эффективную

схему послеоперационной ХТ и добиться полного клинического ответа на комбинированное лечение. Все этапы диагностики и терапии выполнялись в центре, имеющем опыт лечения сарком костей скелета. ХТ до и после оперативного вмешательства проводилась с использованием всех возможностей поддерживающей терапии, что позволило соблюдать оптимальную дозоинтенсивность лечения и управляемую токсичность ХТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на агрессивную биологию данных опухолей, их быстрый рост и метастазирование, пациенты, получившие комбинированное лечение ОС костей скелета, имеют шанс на полное излечение. Важнейшим условием в достижении этой цели является строгое соблюдение всех современных стандартов диагностики и терапии. Необходимо как можно раньше направлять таких пациентов в референсные центры, в которых проводится полноценная диагностика с последующей разработкой плана лечения мультидисциплинарной командой экспертов. В референсных центрах значительно снижается число диагностических и терапевтических ошибок, что напрямую влияет на выживаемость пациентов. ХТ является неотъемлемым компонентом лечения таких пациентов. Использование схем ХТ, содержащих высокие дозы везикулянтов и ирритантов, а также длительные инфузии цитотоксических препаратов требуют обязательного наличия центрального венозного доступа. Для обеспечения комфорта и безопасности пациентов за счет снижения частоты экстравазаций и химических флебитов оптимальным решением является использование венозных порт-систем. Важно отметить, что длительные введения цитотоксических препаратов, например в описанном клиническом случае доксорубина, требуют использования инфузионных помп, от качества которых зависят скорость введения препарата и эффективность проводимого лечения. В представленном клиническом случае соблюдение всех вышеуказанных условий привело к достижению полного клинического ответа и удовлетворительной переносимости лечения у молодого пациента с ОС бедренной кости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gatta G., Capocaccia R., Botta L. et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1022–39. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30445-X. Erratum in: *Lancet Oncol* 2017;18(8):e433.
- Baumhoer D., Böhlting T.O., Cates J.M.M. et al. Osteosarcoma. WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours, 5th edn. The WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), IARC Press, 2020. 403 p.
- Mirabello L., Troisi R.J., Savage S.A. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009;115(7):1531–43. DOI: 10.1002/cncr.24121
- Fuchs B., Pritchard D.J. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002;(397):40–52. DOI: 10.1097/00003086-200204000-00007
- Grimer R.J., Cannon S.R., Taminiau A.M. et al. Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer* 2003;39(2):157–63. DOI: 10.1016/s0959-8049(02)00478-1
- Cortés-Ciriano I., Lee J.J., Xi R. et al. Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing. *Nat Genet* 2020;52(3):331–41. DOI: 10.1038/s41588-019-0576-7
- Meltzer P.S., Helman L.J. New horizons in the treatment of osteosarcoma. *N Engl J Med* 2021;385(22):2066–76. DOI: 10.1056/NEJMra2103423
- Zhang J., Walsh M.F., Wu G. et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med* 2015;373(24):2336–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1508054
- Mirabello L., Zhu B., Koster R. et al. Frequency of pathogenic germline variants in cancer-susceptibility genes in patients with osteosarcoma. *JAMA Oncol* 2020;6(5):724–34. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0197
- Ottaviani G., Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009;152:3–13. DOI: 10.1007/978-1-4419-0284-9_1
- Gorlick R., Janeway K., Marina N. Osteosarcoma. In: Principles and practice of pediatric oncology. 7th edn. Ed. by P.A. Pizzo, D.G. Poplack. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2016. 882 p.
- Buckley J.D., Pendergrass T.W., Buckley C.M. et al. Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood: a study of 305 cases by the Children's Cancer Group. *Cancer* 1998;83(7):1440–8. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19981001)83:7<1440::aid-cncr23>3.0.co;2-3
- Troisi R., Masters M.N., Josphipura K. et al. Perinatal factors, growth and development, and osteosarcoma risk. *Br J Cancer* 2006;95(11):1603–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603474
- Zhang C., Morimoto L.M., de Smith A.J. et al. Genetic determinants of childhood and adult height associated with osteosarcoma risk. *Cancer* 2018;124(18):3742–52. DOI: 10.1002/cncr.31645
- Inwards C.Y., Unni K.K. Classification and grading of bone sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9(3):545–69. PMID: 7649942.
- Kreidieh F.Y., Moukadem H.A., El Saghir N.S. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol* 2016;7(1):87–97. DOI: 10.5306/wjco.v7.i1.87
- Rosen G., Marcove R.C., Huvos A.G. et al. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106(Suppl):55–67. DOI: 10.1007/BF00625054
- Eilber F., Giuliano A., Eckardt J. et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5(1):21–6. DOI: 10.1200/JCO.1987.5.1.21
- Link M.P., Goorin A.M., Miser A.W. et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314(25):1600–6. DOI: 10.1056/NEJM198606193142502
- Link M.P., Goorin A.M., Horowitz M. et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop Relat Res* 1991;(270):8–14. PMID: 1884563.
- Berthel N.M., Federman N., Eilber F.R. et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer* 2012;118(23):5888–93. DOI: 10.1002/cncr.27651
- Rosen G. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience. *Orthopedics* 1985;8(5):659–64. DOI: 10.3928/0147-7447-19850501-19
- Picci P., Sangiorgi L., Rougraff B.T. et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994;12(12):2699–705. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.12.2699
- Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Winkler K. Osteosarcoma: relationship of response to preoperative chemotherapy and type of surgery to local recurrence. *J Clin Oncol* 1996;14(2):683–4. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.2.683
- Kawai A., Healey J.H., Boland P.J. et al. Prognostic factors for patients with sarcomas of the pelvic bones. *Cancer* 1998;82(5):851–9. PMID: 9486573.
- Bacci G., Bertoni F., Longhi A. et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer* 2003;97(12):3068–75. DOI: 10.1002/cncr.11456
- 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(3):776–90. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.776
- Hauben E.I., Weeden S., Pringle J. et al. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer* 2002;38(9):1218–25. DOI: 10.1016/s0959-8049(02)00037-0
- Goorin A.M., Schwartzentruber D.J., Devidas M. et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1574–80. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.165

Вклад авторов

А.А. Филимонов, Н.М. Кутаков: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 Д.А. Чекини, Э.К. Ибрагимов, Ю.Е. Рябухина: обобщение результатов противоопухолевой терапии;
 Э.М. Мусаев, А.О. Ахов: участие в операции, наблюдение больного;
 А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;
 О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбеи: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение пациентов, непосредственная работа с пациентом;
 П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;
 А.А. Феденко: назначение лекарственной терапии, определение концепции, планирование, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.A. Filimonov, N.M. Kutakov: performing diagnostic procedures, data analysis and interpretation, analyzing publications on the topic of the article, article writing;
D.A. Chekini, E.K. Ibragimov, Yu.E. Ryabukhina: generalization of the results of antitumor therapy;
E.M. Musaev, A.O. Akhov: participation in the operation, observation of the patient;
A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting;
O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, analyzing the data obtained, observing patients, working directly with the patient;
P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing, scientific consulting;
A.A. Fedenko: appointment drug therapy, defining the concept, planning, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.A. Филимонов / A.A. Filimonov: <https://orcid.org/0000-0001-5842-244X>
Н.М. Кутаков / N.M. Kutakov: <https://orcid.org/0000-0002-0103-446X>
А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>
О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>
Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>
Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>
Э.К. Ибрагимов / E.K. Ibragimov: <https://orcid.org/0000-0002-8361-6200>

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

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

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.