

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624147>

# Лекарственное лечение первичных злокачественных опухолей кости. Достижения и перспективы развития

Г.Н. Мачак

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

Химиотерапия в сочетании с радикальным хирургическим вмешательством является золотым стандартом лечения сарком кости высокой степени злокачественности. Число излечиваемых пациентов за последние десятилетия не изменилось. Около 30% больных со IIB стадией, 70% — с IIIB стадией и более 80% больных с рецидивирующими саркомами кости резистентны к современным схемам химиотерапии и в конечном счёте умирают от прогрессирования заболевания. Доступные в настоящее время таргетные препараты, преимущественно ингибиторы нескольких тирозинкиназ (мультитаргетные препараты), не излечивают пациента, однако у значительной части больных с генерализованными саркомами достигается стабилизация. Это открывает возможность комбинирования местного и системного лечения для консолидации клинического ответа, снижения опухолевой нагрузки и продления периода без прогрессирования. Оптимальное сочетание системных и местных методов (хирургия, лучевая терапия, радиохирургия) позволяет в ряде случаев эффективно воздействовать на метастатические очаги, переводя распространённый опухолевый процесс из прогрессирующего заболевания в хроническое. Раннее выявление рецидива может оказать положительное влияние на результаты системного лечения за счёт низкой опухолевой нагрузки и менее развитых механизмов резистентности. Перспективы улучшения результатов лечения распространённых сарком кости связаны с разработкой персонализированных подходов и дальнейшим изучением биологии этих новообразований с использованием омиксных технологий.

**Ключевые слова:** саркома кости; химиотерапия; таргетная терапия; гигантоклеточная опухоль кости; деносуаб.

## Как цитировать:

Мачак Г.Н. Лекарственное лечение первичных злокачественных опухолей кости. Достижения и перспективы развития // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 2. С. 229–249. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624147>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624147>

# Current status and future directions of systemic therapy in high-grade bone sarcomas

Gennady N. Machak

Priorov Central Institute of Traumatology and Orthopedic, Moscow, Russia

## ABSTRACT

Chemotherapy combined with radical surgery is the gold standard treatment for high-grade bone sarcomas. The number of cured patients has remained unchanged over the past decades. Approximately 30% of patients with stage IIB tumors, 70% with stage IIIB tumors, and more than 80% of recurrent bone sarcomas are resistant to currently used chemotherapy regimens and ultimately die from the disease. Currently available targeted therapies, mainly multiple tyrosine kinase inhibitors, are not curative, but a significant proportion of patients with advanced sarcomas achieve disease stabilization. This opens up the possibility of combining local and systemic treatments to consolidate clinical response, reduce tumor burden, and prolong progression-free interval. The optimal combination of systemic and local treatment methods (surgery, radiation therapy, radiosurgery) makes it possible to impact metastatic lesions, transforming an advanced tumor process into a chronic disease in responding patients. Early detection of relapse may improve the effectiveness of systemic treatment due to low tumor burden and lack of established resistance mechanisms. Future directions in the field of advanced sarcoma include the development of personalized treatment approaches and further studies of tumor biology based on “omics” technologies.

**Keywords:** high grade bone sarcoma; chemotherapy; targeted therapy; giant cell tumor of bone; denosumab.

## To cite this article:

Machak GN. Current status and future directions of systemic therapy in high-grade bone sarcomas. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(2):229–249. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto624147>

Received: 01.12.2023

Accepted: 27.12.2023

Published online: 06.05.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Первичные злокачественные опухоли кости представляют собой редкую и гетерогенную группу новообразований, которые составляют около 1% в общей структуре заболеваемости раком. Современная концепция лечения этих заболеваний основывается на учёте биологии (гистогенеза) и стадии. Доброкачественные опухоли и высокодифференцированные саркомы лечатся преимущественно хирургически, в то время как агрессивные, склонные к гематогенной диссеминации — комбинированными подходами. К агрессивным саркомам относятся конвенциональная и низкодифференцированные юстакортикальные остеосаркомы, недифференцированные мелкокруглоклеточные опухоли (семейство саркомы Юинга), низкодифференцированные хондросаркомы (ХС): конвенциональная G3, дедифференцированная и мезенхимальная, недифференцированная плеоморфная саркома кости (прежнее название — злокачественная фиброзная гистиоцитома) и низкодифференцированные хордомы. Эти новообразования в обязательном порядке требуют сочетания радикальной хирургии с полихимиотерапией, поскольку только такой подход гарантирует в большинстве случаев благоприятный исход с хорошим функциональным результатом. Отдельно среди новообразований кости стоит гигантоклеточная опухоль (ГКО), которая относится к локально агрессивным и редко метастазирующим процессам, занимая промежуточное положение между доброкачественными опухолями и саркомами.

В данном обзоре будут рассмотрены вопросы системной терапии сарком кости высокой степени злокачественности и ГКО, отражены достижения и пути дальнейшего развития этого направления в клинической онкологии. Без понимания биологии опухолевого роста невозможны разработка новых подходов и улучшение результатов лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Вначале остановимся на различных аспектах патогенеза наиболее часто встречаемых новообразований этой группы.

### Биология и патогенез опухолей кости

Как правило, генетические и эпигенетические нарушения, лежащие в основе патогенеза сарком кости, активируют онкогенные программы, которые отличаются, во-первых, разнообразием функционирующих аутокринных и паракринных механизмов регуляции, а во-вторых, эволюционной изменчивостью активных сигнальных путей под прессингом проводимой терапии. С точки зрения клиники, наиболее привлекательными мишенями для таргетной терапии являются тирозинкиназы (ТК), поэтому они вызывают наибольший интерес исследователей. В настоящее время описано 90 ТК, из них 32 — не связанные

с рецепторами (для передачи внутриклеточных сигналов) и 58 — рецепторные (РТК, для передачи паракринных сигналов) [1]. Онкогенные программы в саркомах кости активируют оба вида ТК, что вносит многочисленные и сложные изменения в нормальное функционирование внутриклеточных молекулярных механизмов. Итогом этих нарушений являются неконтролируемый рост опухолевых клеток, их репликативное бессмертие, уход от апоптоза и иммунного ответа, инвазия и метастазирование.

Современные технологии изучения генома пока не смогли выявить клинически значимые мутации в саркомах кости, что существенно затрудняет патогенетическую/таргетную терапию. Данную группу новообразований принято считать «умными и креативными» опухолями, поскольку их невозможно контролировать блокадой одного сигнального пути или одной молекулы, как это происходит, например, при нелеченой гастроинтестинальной стромальной опухоли, отвечающей на монотерапию иматинибом. Кроме этого, под влиянием таргетной терапии опухоли нередко активируются альтернативные каскады, в том числе за счёт вторичных мутаций, что в итоге позволяет им продолжить рост. Ниже остановимся на частных аспектах патогенеза наиболее распространённых сарком кости.

### Остеосаркома

Данная опухоль отличается крайне сложным и нестабильным геномом, а также отсутствием специфических драйверных мутаций. Современные технологии позволили открыть в остеосаркомах поистине геномный хаос на уровне хромосом в виде их дупликаций, хромотрипсиса или катаэзиса [2]. В большинстве случаев остеосаркома характеризуется повреждением гена *TP53*, инактивацией гена *RB1* и редко — амплификацией гена *MDM2* (5%). Геном данной опухоли содержит большое количество структурных вариантов (>200) в виде внутри- и межхромосомных транслокаций [3] и отличается низким потенциалом репарации поломок ДНК [4]. В целом генетические нарушения в остеосаркомах в большей степени сводятся к инактивации генов-супрессоров опухолевого роста (*TP53*, *RB1*, *PTEN*).

Программа онкогенеза опухоли сложна и многогранна, что делает её чрезвычайно сложным объектом для таргетной терапии, поскольку в ней не показано наличие клинически значимых драйверных мутаций и активированных онкогенов [3]. Молекулярно-генетические нарушения приводят к aberrантной транскрипционной деятельности десятков генов, дающей ей преимущества в пролиферации, устойчивости к апоптозу, неоангиогенезу, ускользанию от иммунного ответа, инвазии, метастазированию. Тем не менее получены данные о наличии потенциально таргетируемых сигнальных каскадов примерно у 20% пациентов. Они связаны с амплификацией генов *CDK4* и/или *MDM2*, мутацией/делецией генов *BRCA2* и *PTCH1*, а также амплификацией генов *KIT*, *KDR*, *PDGFRA* и *VEGFA*

[5]. Кроме того, среди потенциальных мишеней для таргетирования на уровне клеточной мембраны выделяют следующие молекулы: VEGFR, Ephrin, AXL, IGF-1R, FGFR1/2, MET, PDGFR и RET, а также ACK, FAK, SRC и каскад PI3K/AKT/mTOR — на уровне цитоплазмы [6].

### **Саркома Юинга**

Драйверной соматической мутацией в саркоме Юинга является структурная хромосомная перестройка в результате транслокации *FET-ETS* (около 85% случаев составляют *EWSR1/FLI1* и около 10% — *EWSR1-ERG*). На оставшиеся 5% приходится другие партнёры транслокации гена *EWSR1*: гены *ETV-1*, *FEV*, *E1AF*, *ERG* и др., всего около 13 [7]. Дополнительные мутации могут наблюдаться с разной частотой в генах *STAG2* (15–22%), *CDKN2A* (12%) и *TP53* (7%). В результате транслокаций синтезируются химерные транскрипционные факторы, которые участвуют в регулировании экспрессии тысяч других генов, важных для онкогенеза саркомы Юинга, как, например, гены, ответственные за пролиферацию, дифференцировку, восстановление поломок ДНК, апоптоз, клеточный цикл и межклеточный диалог. Результатом геномных нарушений при саркоме Юинга является активация генов *NKX2*, *TOPK*, регуляторов дифференцировки *SOX2* и *E2H2*, подавление экспрессии генов *IGFBP3*, *p57kip*, *p21* и *TGFB2*, ответственных за клеточный цикл и апоптоз. В данной опухоли показана активация киназ семейства SRC, а также DDR2 и FAK. С точки зрения таргетной терапии представляют интерес конститутивная активация рецепторных тирозинкиназ IGF-1R, INSR, MER, RET, ERBB4, ERHA2/3, ERHB3/4 и нижестоящий по каскаду медиатор ERK [6].

Поскольку нормальные клетки человека не могут быть трансформированы *in vitro* химерным белком *EWSR1-FLI1*, сделан вывод о существовании дополнительных патогенетических событий, необходимых для реализации этой онкогенной программы. В частности, речь идёт о мутациях в p53 и/или других каскадах: тирозинкиназы, INK4A, IGF-1/IGF-1R, bFGF, CD99, Wnt, а также некоторых микроРНК [7].

В последние годы среди сарком Юинга стали выделять редкую группу недифференцированных мелкокруглоклеточных сарком без специфической транслокации. Речь идёт о саркомах с транслокацией генов *CIC*, *BCOR* и *EWSR1-ne-ETS*, биология которых отличается от классической саркомы Юинга.

### **Хондросаркома**

Хондросаркомы характеризуются анеупloidией и сложным кариотипом. Около 50–60% опухолей имеют мутации в генах *IDH1* и *IDH2*, которые кодируют изоцитрат дегидрогеназы. Ген *TP53* мутирован в 20–49% случаев. Мутации в гене *COL2A1*, кодирующем альфа-цепь коллагеновых волокон II типа, одного из главных компонентов хрящевого матрикса, наблюдаются примерно в 45% случаев центральных хондросарком. В опухолях высокой

степени злокачественности примерно в 75% случаев отмечается увеличение количества копий гена *CDKN2A*, а в 86% случаев — дисфункция гена *RB1*. Дополнительные мутации касаются генов *YEATS2* (12,3%), *EGFR* (19%), *NRAS* (p.Gln61Lys и p.Gln61His; <12%) и *IHH* (18%) [8].

Геномные нарушения вызывают активацию ряда сигнальных путей и молекул, в числе которых RET, MET, FGFR, c-KIT Hedgehog, VEGF-A, PI3k-AKT-mTOR, SRC, HIF, CDK4, матриксные металлопротеиназы и метаболический каскад, что, в свою очередь, приводит к биологическим эффектам в виде неконтролируемой пролиферации, ухода от апоптоза и иммунного ответа, стимуляции ангиогенеза, инвазии и метастазирования [6, 9–11]. В результате мутации в гене *IDH1* в клетках повышается уровень онкометаболита 2-гидроксиглутарата (2-HG), который блокирует дифференцировку опухолевых клеток, сохраняя их злокачественный потенциал. Вышеуказанные каскады и молекулы рассматриваются как потенциальные мишени для таргетной терапии.

### **Хордома**

В хордомах отмечается гиперэкспрессия эмбрионального белка brachyury, кодируемого геном *TBXT* [12, 13]: в 27% случаев это связано с увеличением числа копий *TBXT*, фактора транскрипции, необходимого для развития хорды [14, 15]. Аналогичная tandemная дупликация *TBXT* лежит в основе семейной хордомы [15, 16]. Выраженная корреляция между однонуклеотидным полиморфизмом rs2305089 в гене *TBXT* и возникновением хордомы является убедительным доказательством того, что это изменение ДНК вносит существенный вклад в патогенез хордом [17]. Brachyury также действует как главный регулятор сложной онкогенной транскрипционной сети, охватывающей различные пути передачи сигналов, включая компоненты клеточного цикла и внеклеточный матрикс [18]. Остановка роста и старение клеточных линий хордомы при инактивации *TBXT* ещё раз доказывают ключевую патогенетическую роль гена *TBXT* [14]. Также описаны мутации, связанные с передачей сигналов посредством PI3K (в 16% случаев), и мутации (всегда инактивирующие) в гене *LKST* (10% случаев) [15]. Фосфорилированный и общий EGFR (HER1), по-видимому, также играет важную роль в развитии заболевания, поскольку он экспрессируется в 47 и 67% хордом соответственно, а ингибиторы EGFR (HER1) снижают выживаемость опухолевых клеток [19, 20]. Кроме того, в качестве мишеней используются PDGFR, c-KIT, VEGFR и каскад PI3K/AKT/mTOR.

### **Гигантоклеточная опухоль кости**

ГКО представлена тремя основными клеточными компонентами: опухолевыми стромальными клетками остеобластической природы, одноклеточными моноцитами и реактивными гигантскими многоядерными клетками, которые являются ответственными за остеоклазию. Около 95% опухолевых клеток характеризуются типичной

мутацией в гене *H3-3A (H3F3A)*. Из них подавляющее большинство (90%) составляют мутации в гене *H3.3 p.Gly34Trp (G34W)*, а на остальные приходится такие редкие варианты, как *p.Gly34Leu*, *p.Gly34Met*, *p.Gly34Arg* и *p.Gly34Val* [21]. В злокачественных вариантах ГКО, которые могут экспрессировать белок G34W, в саркоматозном компоненте выявляются дополнительные мутации, в частности в генах *TP53* и *HRAS*. Стромальные опухолевые клетки экспрессируют маркеры преостеобластов, *RUNX2*, *SP7 (osterix)*, и *SATB2*. Совместно с клетками миеломакрофагальной линии они формируют на уровне микроокружения порочный круг, который стимулирует остеокластогенез и костную деструкцию за счёт избытка лиганда *RANKL* и дефицита остеопротегерина. В свою очередь, *RANK*-позитивные гигантские многоядерные клетки блокируют терминальную дифференцировку опухолевых клеток, удерживая их в лиганд-синтезирующем и активно пролиферирующем состоянии, а также в состоянии неспособности синтезировать и минерализовать костный матрикс. Разрыв этого порочного круга является сегодня основным методом влияния на патогенез ГКО.

## Общие принципы лекарственной терапии сарком кости

Лекарственная терапия является частью комбинированного лечения сарком кости с высокой локальной агрессивностью или склонных к гематогенной диссеминации [22]. Она показана в качестве предоперационного/неоадьювантного, адьювантного или профилактического лечения, а также при прогрессировании и генерализации после ранее проведённого программного лечения. В рамках современной концепции комбинированного лечения лекарственное воздействие на саркомы кости условно подразделяют на следующие методы:

- химиотерапия;
- патогенетическая/таргетная терапия;
- иммунотерапия и воздействие на микроокружение опухоли.

В данной статье остановимся на первых двух методах лечения, а иммунному профилю и иммунотерапии сарком кости будет посвящён отдельный обзор.

## Химиотерапия сарком кости

Химиотерапия направлена на решение нескольких важных клинических задач. Во-первых, она оказывает воздействие на первичную опухоль, как правило, вызывая массивный некроз неопластических клеток, а также уменьшает размеры новообразования, отграничивает его от внескелетных тканей и тем самым создаёт условия для радикального и в то же время органосохраняющего хирургического вмешательства. Во-вторых, предоперационная химиотерапия влияет на гематогенные микрометастазы, которые формируются на начальных этапах развития агрессивных сарком кости. В-третьих, адьювантная химиотерапия консолидирует противоопухолевый эффект

путём продолженного воздействия на клетки, которые потенциально могут остаться в организме после индукционного этапа. Строгое соблюдение данной парадигмы позволяет достичь не только стойкой ремиссии, но и хороших функциональных результатов у большинства пациентов. Химиотерапия также применяется при рецидивах заболевания, главным образом в случае прогрессирования отдалённых метастазов. Ниже остановимся на общих аспектах химиотерапии наиболее распространённых новообразований данной группы.

## Остеосаркома

Неоадьювантная и адьювантная химиотерапия в сочетании с радикальным хирургическим лечением позволяет достичь показателя общей пятилетней выживаемости около 70%, а при локализованной форме — приблизить его к 80% [23]. Активные цитостатики, их комбинации и режимы введения хорошо известны и подробно описаны в клинических рекомендациях [24], поэтому на этом останавливаться не будем. Отметим, что к стандартным комбинациям первой линии предоперационной химиотерапии относятся схемы AP (доксорубицин+цисплатин) и MAP (метотрексат в высоких дозах+доксорубицин+цисплатин). При проведении ответ-адаптированной предоперационной химиотерапии, в случае отсутствия клинико-рентгенологического эффекта, могут применяться режимы второй линии: высокие дозы ифосфамида или схема AP внутриартериально. Продолжительность предоперационного этапа составляет 3–4 месяца, после чего выполняется радикальное, чаще всего органосохраняющее хирургическое вмешательство.

Лечебный патоморфоз в виде процента некротизированных опухолевых клеток продолжает оставаться независимым фактором прогноза. При некрозе опухоли >90% безрецидивная выживаемость достигает 70–80%, а в альтернативной ситуации — около 45–57% [23, 25, 26].

Попытки улучшения прогноза при слабовыраженном гистологическом ответе за счёт альтернативных схем химиотерапии или добавления новых цитостатиков (схема IE — ифосфамид+этопозид) в целом оказались безуспешными [23]. В связи с этим при проведении адьювантной химиотерапии у данного контингента больных рекомендуется продолжение лечения теми же препаратами, как, например, в протоколе EURAMOS [23, 27]. Важно отметить, что адьювантная химиотерапия должна проводиться в полном объёме, независимо от степени лечебного патоморфоза, поскольку сокращение количества курсов значительно ухудшает прогноз [25, 28]. Таким образом, современное программное лечение остеосаркомы длится около года.

В настоящее время риск-адаптированное предоперационное лечение остеосаркомы с учётом стадии не разработано, поэтому режимы химиотерапии при локализованной и генерализованной формах совпадают [25]. Возможности стратификации пациентов до начала

лечения находятся на стадии изучения, в частности в качестве критерия выбора программы химиотерапии предлагается экспрессия опухолевыми клетками P-gp [29].

При остеосаркомах IIIB стадии определяющим моментом является локальное лечение отдалённых метастазов в качестве этапа программной терапии. Факторами, которые ассоциируются с лучшей выживаемостью у данного контингента больных, являются олигометастатическое поражение (1–2 метастаза в одном лёгком) и достижение полной хирургической ремиссии (удаление первичной опухоли+метастазэктомия) [30–32]. В последние годы активно изучаются альтернативные методы лечения изолированных отдалённых метастазов, в частности аблативная лучевая терапия [33].

Роль химиотерапии при рецидиве заболевания после программной терапии продолжает обсуждаться, при этом некоторые авторы склонны придавать ей второстепенное значение в силу низкой эффективности из-за селекции резистентных клонов [34]. По мнению многих исследователей, основные усилия в таких случаях должны быть направлены на достижение второй ремиссии путём хирургического удаления всех опухолевых образований [35] или применения аблативных методик. В то же время при прогрессировании в виде множественных метастазов, особенно в короткие сроки после завершения программной терапии, хирургическое лечение может быть проблематичным с технической точки зрения и неоправданным в контексте биологии роста сарком. В связи с этим у таких пациентов основные усилия должны быть направлены на стабилизацию процесса с помощью резервов лекарственной терапии, после которой необходимо консолидировать эффект различными методиками локального воздействия.

В качестве схем второй линии могут рассматриваться следующие варианты: высокие дозы ифосфамида, схема IE, если ранее не использовалась, СТХ–ТРТ (циклофосфамид+топотекан) или СТХ–VP-16 (циклофосфамид+этопозид), ICE (ифосфамид+карбоплатин+этопозид), GEM–TAX (гемцитабин+доцетаксел), таргетные препараты (см. раздел патогенетической терапии).

### **Саркома Юинга**

Сравнение двух программ лечения саркомы Юинга, европейской (EUROEWING 2012: индукция VIDE (винкристин+ифосфамид+доксорибуцин+этопозид) и консолидация VAC (винкристин+актиномицин Д+циклофосфамид)/VAI (винкристин+актиномицин Д+ифосфамид)/BuMeI (бусульфан+мелфалан) и американской (COG-AEWS0031: индукция VDC (винкристин+доксорибуцин+ифосфамид) и консолидация VC (винкристин+циклофосфамид), IE (ифосфамид+этопозид), VAI, BuMeI)), показало преимущества последней с точки зрения как токсичности, так и отдалённых результатов [36]. Ранее было установлено, что уменьшение межкурсовых интервалов с трёх до двух недель улучшает результаты лечения без существенного

повышения токсичности [37]. Поэтому сегодня общепринятым стандартом индукционной химиотерапии являются 9 альтернирующих курсов VDC и IE с сокращёнными межкурсовыми интервалами. После локального лечения (хирургия+лучевая терапия) проводится риск-адаптированная (с учётом объёма опухоли и стадии) адъювантная химиотерапия: при низком риске это 5 альтернирующих курсов VC и IE, а при высоком — один курс VAI с последующей консолидацией по схеме BuMeI. Продолжительность комбинированного лечения саркомы Юинга достигает, таким образом, около 10–12 месяцев. Следует подчеркнуть, что столь интенсивная терапия сопряжена с высокой частотой побочных эффектов III–V степени (около 90% на этапе индукции и около 67% на этапе консолидации), однако адекватно проведённая сопроводительная терапия позволяет избежать летальности, связанной с химиотерапией. При строгом следовании данной программе пятилетняя безметастатическая и общая выживаемость ожидается на уровне 70 и 75% соответственно. При метастатической саркоме Юинга выживаемость существенно ниже и не превышает 40%. Этот протокол применим и для взрослых пациентов, но с поправкой на возрастные изменения и повышенную вероятность побочных эффектов.

Несмотря на различия в биологии и клинических проявлениях, саркомы без типичной транслокации *EWSR1-ETS*, в частности опухоли с перестройкой гена *BCOR*, *CIC*, а также редкими слияниями *EWSR1-NFATC2*, *FUS-NFATC2* и *EWSR1-PATZ1*, пока продолжают включаться в протоколы лечения типичной саркомы Юинга.

В случае прогрессирования после ранее проведённой программной терапии прогноз остаётся крайне неблагоприятным, поскольку пятилетняя выживаемость не превышает 15%. Режимы второй линии химиотерапии, которые используются у данного контингента пациентов, пока не стандартизированы. В качестве альтернативных применяются следующие схемы: циклофосфамид+топотекан (частота объективных ответов — около 30%), иринотекан+темозоламид±винкристин (частота объективных ответов — около 38%), а также таргетные препараты (см. соответствующий раздел).

### **Хондросаркома**

Стандартным методом лечения хондросарком остаётся радикальная операция. Необходимость в системном лечении возникает при агрессивных вариантах локализованной хондросаркомы (мезенхимальные, дедифференцированные), которые склоны к ранней гематогенной диссеминации, а также при генерализованных формах заболевания, когда неоадъювантная/адъювантная химиотерапия сочетается с локальными методами воздействия.

При конвенциональной хондросаркоме стандарты химиотерапии отсутствуют, однако чаще используются схемы на основе антрациклинов (доксорибуцин) в комбинации с производными платины, ифосфамидом, этопозидом.

Данная саркома считается резистентной к цитостатикам по нескольким причинам: 1) низкая пролиферативная активность клеток; 2) высокая экспрессия продукта гена *MDR* — белка P-gp; 3) обилие хрящевого внеклеточного матрикса, затрудняющего доступ препаратов к опухолевым клеткам; 4) экспрессия антиапоптотических белков (Bcl-2); 5) индукция в условиях тканевой гипоксии экспрессии фактора HIF-1α.

Мезенхимальные хондросаркомы, как правило, лечат согласно протоколам саркомы Юинга, а дедифференцированные — по протоколам для остеосарком. Прогноз при неконвенциональных хондросаркомах остаётся неблагоприятным, особенно без химиотерапии. В качестве резервных вариантов лечения могут использоваться таргетные препараты (см. соответствующий раздел).

### Гигантоклеточная опухоль

При типичной ГКО кости химиотерапия не показана. Лекарственная терапия цитостатиками применяется при первично малигнизированной форме опухоли или её вторичном озлокачествлении после лучевой терапии или лечения деносумабом [38, 39]. Основные противоопухолевые препараты и схемы совпадают с режимами лечения остеосаркомы. Пятилетняя выживаемость при комбинированном лечении первично злокачественной ГКО составляет около 60% [40]. При вторичной малигнизации выживаемость достигает 70% при комбинированном лечении, а без химиотерапии составляет лишь 40% [40].

Подводя итог этому разделу, отметим, что сегодня с помощью современных режимов полихимиотерапии в сочетании с хирургией и лучевой терапией удаётся достичь длительной ремиссии примерно у 70% пациентов с локализованной и около 30% с метастатической формой сарком кости высокой степени злокачественности (рис. 1).

В то же время внушительная доля больных с рефрактерными, рецидивными или метастатическими саркомами (~40%) продолжают оставаться в группе крайне высокого риска с прогнозом пятилетней выживаемости ниже 20%. Эти пациенты нуждаются в новых терапевтических подходах, среди которых — таргетная и/или иммунотерапия в монорежиме или в комбинации с локальными методами (хирургия, лучевая терапия, абляция, фотодинамическая терапия). О дополнительных возможностях лекарственного лечения сарком кости будет рассказано ниже.

### Патогенетическая терапия опухолей кости

Таргетная терапия в онкологии начиналась с блокады отдельных РТК, что обосновывалось наличием драйверных мутаций и соответствующих им онкогенных программ. Первое поколение препаратов этого класса было направлено на ограниченное количество сигнальных путей (табл. 1).

По мере расширения знаний о биологии опухолей, накопления данных о сложных молекулярных механизмах онкогенеза, а также в условиях низкой клинической



Рис. 1. Отдалённые результаты современных программ комбинированного лечения сарком кости высокой степени злокачественности. ОБ — общая выживаемость.

Fig. 1. Current survival rates in high-grade bone sarcomas. OB — overall survival.

эффективности пришло понимание необходимости комплексных подходов к таргетной терапии. Было разработано новое поколение лекарственных средств, позволяющих одновременно блокировать несколько РТК и внутриклеточных сигнальных путей (мультитаргетные препараты). В табл. 2 показаны основные представители данной группы, которые используются сегодня в лечении сарком кости.

Как указывалось выше, показаниями к таргетной терапии являются рецидивные, неоперабельные или метастатические опухоли у пациентов, ранее получавших хирургическое лечение или программную терапию. В качестве первой линии в монорежиме или в комбинации с химиотерапией данные препараты в качестве стандартного лечения не используются.

Для оценки эффективности таргетной терапии применяются критерии RECIST 1.1, при этом клинической пользой считаются любой ответ, кроме прогрессирования (частичный ответ (ЧО)+стабилизация заболевания (СЗ)),

Таблица 1. Первое поколение таргетных препаратов в лечении сарком кости

Table 1. Activity of first generation tyrosin kinase inhibitors

Препарат	Блокируемый фактор
Figitumumab	IGF-1R
Trastuzumab	HER2/neu
Bevacizumab	VEGF-A
Apatinib	VEGFR2
Everolimus	mTOR
Dasatinib	PDGFR, c-KIT, Src, EPHA2,
Imatinib	PDGFR, c-KIT
Nilotinib	BCR-ABL, c-KIT, PDGFR, EGFR, M-CSF

Таблица 2. Спектр активности мультитаргетных препаратов [41, 42]

Table 2. Activity of multitargeted tyrosin kinase inhibitors [41, 42]

Препарат	VEGFR			PDGFR		FGFR				c-KIT	RET	RAF	FLT-3	LTK	TIE-2	c-MET	AXL	M-CSF	Lck	sEH
	1	2	3	α	β	1	2	3	4											
Sunitinib	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+		+							+
Pazopanib	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+		+
Sorafenib	+		+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Anlotinib		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lenvatinib	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
Regorafenib	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+
Cabozantinib			+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-	

модифицированные критерии EORTC (с учётом опухолевого метаболизма по позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)), модифицированные критерии mChoi, медиана до прогрессирования и медиана выживаемости.

Актуальная проблема таргетной терапии — это её токсичность, особенно в сочетании с другими методами лечения. В большинстве случаев она является контролируемой и управляемой за счёт коррекции дозировки. По структуре наиболее частыми серьёзными побочными эффектами являются утомляемость (11–23%), артериальная гипертензия (7–23%), ладонно-подошвенная эритродизестезия (8–20%), диарея (35–58%), тошнота (27–54%) и потеря веса (22–48%) [41]. Данные побочные явления нередко требуют снижения дозы, прерывания или даже отмены лечения. В контексте степени выраженности следует отметить высокую частоту побочных эффектов III и IV (до 74%), а также V степени.

Одним из видов токсичности является спонтанный пневмоторакс, который возникает на фоне таргетной терапии в связи с некрозом субплевральных метастатических узлов. Такие явления наблюдаются, в частности, при лечении пазопанибом и левватинибом [43]. В этой ситуации важно не прерывать лечение, а как можно раньше дренировать плевральную полость и продолжить терапию, поскольку у всех пациентов, которым препарат отменили, как правило, наступало прогрессирование [44].

Важная для клиники особенность таргетной терапии — это возможность её комбинации с химиотерапией, иммунотерапией, лучевой и радионуклидной терапией. Тщательное планирование комбинированных схем лечения сарком кости предполагает учёт профиля побочных эффектов (с исключением перекрёстной токсичности), потенциального взаимодействия лекарств, графика введения, а при возможности — проведение фармакокинетического мониторинга [45].

Поскольку комбинированное лечение в целом более токсично, особое внимание необходимо уделять специфическим профилям токсичности препаратов. Например, регорафениб ассоциируется с повышенным риском гепатотоксичности, которая также является основным побочным эффектом метотрексата. Кроме того, антиангиогенные

соединения повышают риск развития кардиотоксичности, которая одновременно является побочным эффектом доксорубицина. Важно найти рациональные комбинации, которые не только приведут к улучшению терапевтического эффекта, но и будут хорошо переносимыми.

В подавляющем большинстве проведённых исследований таргетные препараты назначаются после неэффективности предыдущих линий химиотерапии. Поэтому неудивительно, что такие пациенты испытывают проблемы с переносимостью, даже с препаратами, которые, как правило, считаются менее токсичными, чем химиотерапия. Терапия мультитаргетными препаратами на более ранних стадиях заболевания может переноситься лучше, чем после многочисленных линий химиотерапии.

Следует признать, что сегодня таргетная терапия сарком кости практически не бывает ни персонифицированной, ни маркер-адаптированной, а основывается на данных экспериментальных и клинических исследований, а также рекомендованных стандартов.

Попытки таргетирования одного сигнального пути, несмотря на объективные ответы, показали неспособность отсрочить прогрессирование и существенно улучшить выживаемость при остеосаркоме, саркоме Юинга и хондросаркомах [6, 46–48]. Поэтому в настоящее время изучается преимущественно класс мультитаргетных препаратов с широким спектром ингибирования ТК. В то же время остаётся актуальной концепция сочетания монотаргетных препаратов с мультитаргетными, которая позволяет одновременно блокировать прохождение сигналов на разных уровнях и по разным каскадам, что в итоге может снизить дозы и токсичность лечения [48]. Далее остановимся на терапии наиболее часто встречаемых сарком кости.

### Остеосаркома

Проведённые клинические исследования показали, что мультитаргетные препараты (пазопаниб, сорафениб, регорафениб, левватиниб) в режиме монотерапии обладают примерно одинаковым профилем активности. Это выражается в том, что опухоли редко регрессируют, чаще наступает стабилизация, соответственно, клиническая

польза составляет 50–80%, медиана выживаемости до прогрессирования варьирует в пределах 3–6 месяцев, а общей выживаемости — до одного года (табл. 3).

В сочетании с химиотерапией или другими таргетными препаратами удаётся повысить клиническую пользу, но в большей степени — за счёт увеличения процента стабилизаций [55, 59], а также некоторого увеличения интервала без прогрессирования [70]. В исследовании из США, которое включало пациентов с генерализованными процессами, комбинация пазопаниба с ингибиторами HDAC, mTOR, Her2 и MEK не привела к существенному улучшению выживаемости, при этом медиана до прогрессирования составила 2,5 месяца [71]. Более обнадеживающие результаты в монорежиме показал кабозантиниб, мишенями которого, помимо ангиогенеза, являются ключевые

молекулы онкогенеза остеосарком — RET, MET и AXL. Это отразилось на относительно высокой частоте частичных ответов (17%) и клинической пользе у 80% пациентов [66]. Эффективность данного перспективного и относительно малотоксичного препарата будет изучена в 7 планируемых протоколах [41].

Таргетирование при остеосаркоме таких мишеней, как SRC, ABL1, AURKA, в клинических протоколах оказалось безуспешным [72].

Таким образом, накопленный клинический опыт показал, что на сегодняшний день ключевой мишенью считается конститутивная активация PTK VEGFR, RET, MET, IGF-1R, и AXL, что диктует необходимость продолжения изучения данного направления в таргетной терапии остеосарком [6, 41, 42, 69].

**Таблица 3.** Клиническая эффективность таргетной терапии генерализованных остеосарком

**Table 3.** Clinical efficacy of targeted therapy of advanced osteosarcomas

Препарат	n	Объективные ответы	Клиническая польза, %	Медиана до прогрессирования	Ссылка
Pazopanib	6	2 С3+4 ПЗ	33	–	Seto et al., 2019 [49]
Pazopanib	3	1 Ч0+2 С3	100	6, 3 и >4 мес	Safwat et al., 2014 [50]
Pazopanib	15	1 Ч0+8 С3+6 ПЗ	60	6 мес	Longhi et al., 2019 [51]
Pazopanib	8	4 Ч0	50	5,45	Aggerholm-Pedersen et al., 2020 [52]
Pazopanib	2	1 С3+1 ЖПБ	50	5,45	Elete et al., 2020 [53]
Pazopanib	7	4 С3+3 ПЗ	57	–	Frankel et al., 2022 [54]
Pazopanib + Topotecan	28	1 Ч0+21 С3+6 ПЗ	79	4,5	Schulte et al., 2021 [55]
Sorafenib (SORA)	35	3 Ч0+14 С3+18 ПЗ	49	4	Grignani et al., 2012 [56]
Sorafenib	3	2 Ч0+1 С3	100	4	Raciborska et al., 2018 [57]
SORA+х/т	5	4 Ч0+1 С3	100	4	Raciborska et al., 2018 [57]
Sorafenib	1	1 Ч0	100	С3 — 51 мес	Armstrong et al., 2019 [58]
SORA+everolimus	38	2 Ч0+22 С3+14 ПЗ	63	5	Grignani et al., 2015 [59]
SORA+everolimus	14	Чаще С3	Чаще С3	4,4	Fedenko et al., 2016 [60]
SORA+bevacizumab+х/т	3	2 С3+1 ПЗ	66	–	Federico et al., 2020 [61]
Regorafenib	26	2 Ч0+15 С3+9 ПЗ	65	4,1	Duffaud et al., 2019 [62]
Regorafenib	22	3 Ч0+8 С3+11 ПЗ	50	3,6	Davis et al., 2019 [63]
Regorafenib	1	1 Ч0 на 3 мес.	–	–	Gliksberg et al., 2020 [64]
Cabozantinib	2	2 ПЗ	0	4,1	Chuk et al., 2018 [65]
Cabozantinib	41	4 Ч0+26 С3+8 ПЗ	80	6,7	Italiano et al., 2020 [66]
Anlotinib	29	2 Ч0+20 С3+9 ПЗ	76	4,8	Tang et al., 2022 [67]
Anlotinib	5	–	–	2,9	Yao et al., 2021 [68]
Anlotinib	13	1 Ч0+3 С3+10 ПЗ	31	2,7	Tian et al., 2020 [69]
Lenvatinib	30	2 Ч0+13 С3+9 ПЗ	50	3	Gaspar et al., 2021 [43]
Lenvatinib+х/т IE	30	1 ПО+4 Ч0+10 С3+15 ПЗ	50	8,7	Gaspar et al., 2021 [70]

*Примечание.* Х/т — химиотерапия, n — количество больных, ПО — полный ответ, Ч0 — частичный ответ, С3 — стабилизация заболевания, ПЗ — прогрессирование заболевания, ЖПБ — жив с признаками болезни.

*Note.* Х/т — chemotherapy, n — number of patients, ПО — complete response, Ч0 — partial response, С3 — disease stabilization, ПЗ — disease progression, ЖПБ — alive with signs of disease.

### Саркома Юинга

В связи с биологическими особенностями функционирования транскрипционного фактора EWS/FLI, обладающего признаками драйверности, попытки его таргетирования в клинических условиях пока не продемонстрировали убедительной эффективности [73]. Лечение митрамицином, который подавлял активность белка EWS/FLI *in vitro*, оказалось сопряжённым с высокой токсичностью и низкой клинической эффективностью [74]. В недавнем исследовании, включавшем пациентов с рецидивной саркомой Юинга, показано, что монотерапия лурбинектедином, селективным ингибитором транскрипции EWS/FLI, привела к 14,3% ЧО, 25% СЗ, которые оказались непродолжительными (медиана 4,2 месяца, а до прогрессирования — лишь 2,7 месяца) [75]. Другие стратегии подавления синтеза и функций химерного белка EWS/FLI также не смогли продемонстрировать убедительной клинической эффективности [76], поэтому сегодня больше внимания уделяется воздействию на другие мишени в онкогенной программе саркомы Юинга.

Эффективность таргетирования IGF-1R (Cixutumumab, фигитумумаб, R1507 и др.) оказалась невысокой, даже в комбинации с ингибитором mTOR эверолимусом [6, 77]. Фармакологическая блокада, нацеленная на отдельные РТК (PDGFR-с-KIT, EGFR, VEGFR), демонстрировала эффект только в эксперименте, в то время как в клинических исследованиях активность оказалась минимальной [76]. В связи с этим стало понятно, что дальнейший прогресс может быть достигнут за счёт мультитаргетных подходов (табл. 4).

Пазопаниб применялся у ограниченного количества пациентов с частичным эффектом и стабилизацией, но с короткими сроками наблюдения [49, 52, 78, 79].

Сорафениб изучался в рамках небольших групп и преимущественно в комбинации с химиотерапией и бевацизумабом, при этом чаще достигалась стабилизация [61].

Регорафениб показал умеренную активность при генерализованной саркоме Юинга. Несмотря на большой процент стабилизаций (60%) и ЧО (10%) в группе из 30 пациентов, медиана до прогрессирования составила 3,7 месяца, а медиана выживаемости — 13,3 месяца [80]. В целом аналогичные результаты получены в плацебо-контролируемом исследовании REGOBONE, где также отмечен более высокий процент ответов и стабилизаций, чем в группе плацебо, однако медиана до прогрессирования составила лишь 2,9 месяца, а медиана выживаемости — 8,7 месяца (в группе плацебо — 7,6 месяца) [81]. Препарат изучается в текущих клинических протоколах.

Анлотиниб в монорежиме изучался в небольшой группе из троих пациентов, у двоих из которых отмечен ЧО, а у одного — СЗ, при этом срок до прогрессирования составил 8,1, 8,4 и 11,1 месяца [67]. У пациентов с рефрактерной/рецидивной саркомой Юинга препарат чаще комбинировали с химиотерапией (винкристин+иринотекан) [82]. В данном исследовании показана умеренная токсичность и обнадеживающая клиническая активность, поскольку частота объективных ответов составила 71%, а медиана выживаемости без прогрессирования — около 10 месяцев. Пока не представляется возможным судить об индивидуальном вкладе анлотиниба в окончательный результат, однако данная комбинация требует дальнейшего изучения.

Наиболее перспективным представляется мультитаргетный препарат кабозантиниб. Первый опыт оказался неудачным, поскольку в небольшой группе пациентов с саркомой Юинга в режиме монотерапии он не показал высокой активности: один случай СЗ и три прогрессирования [65]. В то же время в большом исследовании второй фазы отмечена существенно более высокая эффективность: 10 (27%) ЧО, 19 (51%) СЗ и только 8 прогрессирований (22%) [66]. Однако, несмотря на внушительную клиническую пользу (78%), медиана до прогрессирования

Таблица 4. Клиническая эффективность таргетной терапии генерализованных сарком Юинга

Table 4. Clinical efficacy of targeted therapy of advanced Ewing's sarcomas

Препарат	n	Объективные ответы	Клиническая польза, %	Медиана до прогрессирования	Ссылка
Pazopanib	3	2 СЗ+1 ПЗ	67	—	Seto et al., 2019 [49]
Pazopanib	3	1 ЧО+СЗ?+ПЗ?	?	5,45	Aggerholm-Pedersen et al., 2020 [52]
Pazopanib	1	ЧО	—	12	Tamura et al., 2019 [78]
Pazopanib	1	ЧО	—	4	Alcindor et al., 2015 [79]
Regorafenib	30	3 ЧО+18 СЗ+9 ПЗ	70	3,7	Attia et al., 2023 [80]
Regorafenib	23	5 ЧО+18 СЗ+ПЗ	—	2,9	Duffaud et al., 2020 [81]
Cabozantinib	37	10 ЧО+19 СЗ+8 ПЗ	78	4,4	Italiano et al., 2020 [66]

Примечание (здесь и в табл. 5). N — количество больных, ЧО — частичный ответ, СЗ — стабилизация заболевания, ПЗ — прогрессирование заболевания.

Note (here and in Table 5). N — number of patients, ЧО — partial response, СЗ — disease stabilization, ПЗ — disease progression.

оказалась невысокой — 4,4 месяца, что указывает на непродолжительность эффекта, вероятно, в силу активации механизмов устойчивости. Тем не менее кабозантиниб в настоящее время рекомендован в качестве резервной опции при рефрактерных саркомах Юинга и продолжает изучаться в четырёх зарегистрированных клинических протоколах в монорежиме, а также в комбинациях с химио- или иммунотерапией.

### Хондросаркома

Одним из направлений патогенетической терапии ХС является блокада белка 2-HG — продукта мутировавшего гена *IDH1*. В недавнем исследовании первой фазы показано, что использование блокатора 2-HG ивосидениба (Ivosidenib/AG-120) при хорошей переносимости позволяет стабилизировать процесс в 65% случаев преимущественно конвенциональных ХС с мутацией в гене *IDH1*, а медиана до прогрессирования составила 5,6 месяца [47]. Важно отметить, что при дедифференцированной ХС эффективность препарата в данном исследовании была ниже. Клиническая роль ивосидениба продолжает изучаться в исследованиях второй фазы.

Комбинация ингибитора mTOR сиролимуса с циклофосфамидом показала удовлетворительные результаты в виде клинической пользы 70% (10% Ч0+60% С3) [83]. Медиана до прогрессирования в этом исследовании составила 13,4 (2,8–30,3) месяца, а медиана выживаемости — 15,5 (3–35) месяца. Новых исследований с ингибиторами mTOR при ХС в настоящее время не проводится.

Другим направлением является таргетирование нескольких РТК (табл. 5).

Нилотиниб в комбинации с доксорубицином применили у 7 пациентов с метастатической ХС, при этом, несмотря на временную стабилизацию в 71% случаев и медиану до прогрессирования 14 месяцев, 5 пациентов умерли, а двое выбыли из наблюдения [84].

В исследовании R.L. Jones с соавт. в группе из 8 пациентов с ХС у 7 была достигнута стабилизация более 6 месяцев на фоне применения пазопаниба [87]. Медиана до прогрессирования составила 22,6 месяца.

В другом клиническом наблюдении показано, что пазопаниб при метастатической ХС после прогрессирования

на фоне химиотерапии привёл к частичному эффекту, который сохранился на фоне лечения около 6 месяцев [88].

В самом большом на сегодняшний день исследовании показано, что пазопаниб у 42 пациентов с классической ХС на четвёртом месяце лечения привёл к одному случаю частичного эффекта и 30 С3, а у 11 больных было прогрессирование. Медиана до прогрессирования составила 7,9 месяца [85]. В настоящее время пазопаниб включён в стандарты лечения метастатической ХС.

Эффективность регорафениба изучалась в плацебо-контролируемом исследовании, показавшем, что он позволяет стабилизировать заболевание у 57% пациентов, увеличивает продолжительность интервала до прогрессирования в сравнении с плацебо и при этом не улучшает значимо общую выживаемость [86]. Препарат изучается в двух текущих протоколах.

Другой мультитаргетный препарат, анлотиниб, применили у 9 пациентов с ХС [67]. Максимальный клинический эффект состоял в С3 у 78% пациентов, медиана выживаемости до прогрессирования составила 2,8 месяца, а общей выживаемости — до одного года.

Таким образом, таргетная терапия, включая препараты последнего поколения, пока демонстрирует скромные клинические эффекты, преимущественно в виде временных стабилизаций, не улучшая кардинально неблагоприятный прогноз у пациентов с метастатическими ХС. Использование в качестве альтернативных мишеней тирозинкиназы c-Src и каскада Hedgehog также оказалось неудачным в клинических условиях [89–91]. В настоящее время продолжается поиск новых уязвимостей в онкогенной программе ХС, в числе которых HDAC, рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (PPAR $\gamma$ ), CDK4, белок NEDD8 и транскрипционный фактор STAT3 [92].

### Хордома

С учётом молекулярного профиля хордом наиболее часто используемыми таргетными препаратами первой линии являются ингибиторы PDGFR и c-KIT. Метаанализ литературных данных показал, что, согласно критериям RECIST 1.1, частота Ч0 при лечении иматинибом составляет 2,2%, С3 достигается в 73,5% случаев, а прогрессирование

Таблица 5. Клиническая эффективность таргетной терапии генерализованных хондросарком

Table 5. Clinical efficacy of targeted therapy of advanced chondrosarcomas

Препарат	n	Объективные ответы	Клиническая польза	Медиана до прогрессирования	Ссылка
Ivosidenib	17	11 С3+6 ПЗ	65	5,6	Tap et al., 2020 [47]
Nilotinib+DOX	7	5 С3+2 ПЗ	71	14	Aleman et al., 2018 [84]
Pazopanib	42	1 Ч0+30 С3+11 ПЗ	74	7,9	Chow et al., 2020 [85]
Regorafenib vs Placebo	23 16	2 Ч0+11 С3+10 ПЗ 0 Ч0+5 С3+11 ПЗ	57 31	5 2	Duffaud et al., 2021 [86]
Anlotinib	9	2 Ч0+15 С3+9 ПЗ	65	2,8	Tang et al., 2022 [67]

наступает у 24,3% пациентов [93]. При оценке эффекта с помощью ПЭТ-КТ с ФДГ частота частичных эффектов повышается до 38,8%. Медиана до прогрессирования варьирует в пределах 9–10 месяцев [94, 95].

Другим препаратом первой линии считается дазатиниб, который показал в исследовании второй фазы клиническую активность в виде 19% объективных ответов, медианы до прогрессирования 6,3 месяца и пятилетней выживаемости 18% [89].

Из мультитаргетных препаратов в качестве средства первой линии терапии используется сунитиниб. В исследовании второй фазы у 44% пациентов была достигнута СЗ, а медиана до прогрессирования составила 12 месяцев [96].

В случае отсутствия ответа на монотерапию препаратами первой линии возможны три подхода:

- добавление к иматинибу цитостатиков (цисплатин, циклофосфамид в метронном режиме) или mTOR-ингибиторов (сиролимус, эверолимус);
- переход на ингибиторы EGFR в монорежиме (цетуксимаб, эрлотиниб, а при доказанной экспрессии опухоли EGFR — лапатиниб) или в комбинации с другими таргетными препаратами (бевацизумаб, гефитиниб, линситиниб);
- применение мультитаргетных препаратов (сорафениб, пазопаниб).

В настоящее время изучается активность биспецифического ингибитора EGFR и HER2/неу афатиниба, мультитаргетного препарата нилотиниб, ингибитора CDK4 и CDK6 палбоциклиба, ингибитора фермента EZH2 таземостата, а также ингибиторов белка BRD9.

### **Гигантоклеточная опухоль**

Показаниями к патогенетической, антирезорбтивной терапии ГКО являются неоперабельные случаи, а также местнораспространённые первичные (стадия III по классификации Кампаначи) и рецидивные опухоли [39]. В настоящее время основным препаратом, который позволяет разорвать порочный круг и повлиять на остеоклазию и костеобразование в ГКО, является деносумаб. Эффектом лечения является элиминация гигантских многоядерных клеток с последующим продвижением стромальных клеток (мутировавших и нормальных) в направлении более дифференцированных костеобразующих клеток [21]. В опухоли прекращается остеоклазия и начинаются процессы остеогенеза с формированием и минерализацией костных структур, которые хорошо видны рентгенологически [97].

В случае неоперабельного процесса рассматривается в первую очередь продолжительное введение деносумаба, поскольку после его отмены, несмотря на выраженный клинико-рентгенологический эффект в виде купирования болевого синдрома и оссификации патологического очага, часто наступает реактивация процесса [98]. В связи с этим при необходимости длительного применения деносумаба

для избегания кумулятивной токсичности рассматривается вариант с увеличением интервалов между введениями [99], а также лечение под контролем маркеров резорбции и современных методов визуализации с возобновлением терапии при появлении признаков реактивации процесса [100]. Повторная блокада оси RANKL-RANK при возобновлении остеоклазии оказывается успешной в большинстве случаев [100].

При опухолях III стадии, когда хирургия сопряжена с риском осложнений и функциональных потерь, цель предоперационного лечения деносумабом — перевести опухоль в резектабельную форму и выполнить менее травмирующую, функционально-сберегающую операцию [101].

В качестве перспективных подходов к патогенетической терапии ГКО изучаются различные варианты таргетирования популяции мутировавших клеток, которые всегда остаются после лечения деносумабом [102].

Современная таргетная терапия сарком кости, преимущественно ингибиторами тирозинкиназ (рецепторных и нерцепторных), характеризуется относительно скромными успехами. Несмотря на достижение объективных ответов или стабилизации у ранее леченных пациентов, выживаемость до прогрессирования и общая выживаемость, к сожалению, остаются непродолжительными. Более чем двадцатилетний клинический опыт таргетной терапии сарком кости позволяет обозначить ряд ключевых проблем, которые предстоит решить в будущем:

- несмотря на существенные и разнообразные геномные нарушения, в саркомах отсутствуют драйверные мутации, которые можно было бы подвергнуть таргетированию; в этих опухолях пока не установлены специфические устоявшиеся геномно-транскриптомные сигнатуры;
- ингибирование отдельных сигнальных путей оказалось неэффективным в силу существования множества пересекающихся или перекрывающих друг друга каскадов, что диктует мультитаргетные подходы;
- к большинству таргетных препаратов имеется либо первичная, либо (чаще) приобретённая резистентность за счёт многочисленных обходных/компенсаторных внутриклеточных каскадов;
- конститутивная внутриопухолевая гетерогенность: структурная, транскрипционная и метаболическая (ацидоз/гипоксия), а также клональная селекция на фоне терапии, детерминирующая вариабельную чувствительность к лечению;
- основной недостаток всех омиксных технологий — невозможность полноценного анализа опухоли и предсказания ответа на основании небольшого количества диагностического материала;
- отсутствие корреляции между молекулярным профилем (по данным иммуногистохимического исследования, геномного или транскриптомного секве-

нирования) и ответом на маркер-ориентированное лечение, отсутствие информативных предиктивных факторов при анализе чувствительности опухоли к терапии *in vitro* или *in vivo* (ксенотрансплантаты от пациента, органоиды);

- сложное и до конца не понятное взаимодействие опухолевых клеток с иммунными и другими мезенхимальными клетками микроокружения, а также с элементами внеклеточного матрикса;
- присутствие в опухоли стволовых раковых клеток, устойчивых к цитостатической, таргетной и лучевой терапии;
- сложности неинвазивного мониторинга и раннего выявления устойчивости к терапии;
- как правило, таргетную терапию используют у ранее леченных пациентов с рефрактерными или генерализованным процессами, то есть с большой опухолевой нагрузкой, стратегии более раннего применения данной группы препаратов находятся на ранней стадии разработки;
- токсичность, особенно в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, которая требует коррекции схемы лечения, а порой — его отмены.

В контексте вышесказанного перспективы повышения эффективности таргетной терапии сарком кости высокой степени злокачественности связаны со следующими основными направлениями:

- продолжение изучения молекулярных механизмов онкогенеза и лекарственной резистентности с использованием современных омиксных технологий;
- поиск новых таргетных препаратов, а также разработка персонифицированных комбинаций на основании молекулярно-генетического профиля;
- изучение роли и места таргетной терапии в комбинации с предоперационной химиотерапией при резектабельных, локализованных саркомах, то есть более раннее применение в программах комбинированного лечения;
- введение таргетной терапии в комплексные программы противоопухолевого лечения генерализованных и олигометастатических процессов, включающие также химиотерапию, иммунотерапию и локальные методы воздействия (метастазэктомии, аблативные режимы лучевой терапии и др.);
- разработка методологии мониторинга болезни с целью выявления ранних признаков прогрессирования, когда эффективность таргетной терапии может возрасти в условиях минимальной опухолевой нагрузки, при несформировавшихся механизмах резистентности.

При ГКО перспективы связаны с поиском новых подходов к таргетированию самих опухолевых клеток, которые остаются устойчивыми к современной антирезорбтивной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основным методом локального и системного воздействия при саркомах кости высокой степени злокачественности на протяжении последних пяти десятилетий продолжает оставаться химиотерапия. Стандартные схемы химиотерапии в рамках программ комбинированного лечения позволяют достичь длительной ремиссии у 60–70% пациентов. Около 30–40% больных с локализованной формой, около 70% с метастатическими саркомами и более 80% с рецидивами заболевания резистентны к современным программам лекарственной терапии. Этот контингент больных нуждается в новых стратегиях и терапевтических подходах.

Что касается локализованных форм сарком, требующих системной терапии, то перспективным направлением представляется ранняя неинвазивная оценка эффекта уже на этапе предоперационной терапии, а также разработка алгоритмов выбора тактики лечения с учётом чувствительности опухоли.

Относительно скромные успехи таргетной терапии генерализованных сарком связаны со сложной биологией и недостаточным пониманием всего разнообразия механизмов онкогенеза сарком кости. Тем не менее резервные линии химиотерапии и патогенетическая терапия позволяют достичь временной стабилизации процесса в большом проценте наблюдений. Это открывает потенциальное окно для консолидации достигнутого эффекта за счёт включения в программу лечения локальных методов воздействия, что может способствовать циторедукции, дополнительному купированию клинических симптомов и продлению времени до прогрессирования. В этом контексте улучшения отдалённых результатов у данного контингента больных в ближайшей перспективе можно ожидать за счёт оптимизации комбинированных подходов, сочетающих системное и локальное лечение метастатической болезни. Обязательным условием также является совершенствование алгоритмов раннего выявления рецидива заболевания, когда опухолевая нагрузка невелика и механизмы резистентности к системной терапии ещё не успели развиться.

Сегодня терапия сарком ближе к стандартизованным подходам, однако нет сомнений, что будущие стратегии связаны с персонализацией терапии на основании комплексного и всестороннего изучения биологического профиля опухоли. Индивидуальное планирование лечения будет основываться на современных методиках визуализации, включая молекулярную, в сочетании с оценкой опухоли с помощью омиксных технологий (геномика, эпигеномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, радиомика и др.), а также изучении лекарственной чувствительности *ex vivo* (клеточные линии, ксенотрансплантаты от пациента, органоиды и др.). Целью этого является идентификация критических для опухоли мишеней и подбор соответствующей терапии. Безусловно,

для обработки и систематизации огромного объёма биологической информации будут применяться современные методики компьютерного анализа с использованием искусственного интеллекта.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Вклад авторов.** Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (автор внёс существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочёл и одобрил финальную версию перед публикацией).

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Manning G., Plowman G.D., Hunter T., Sudarsanam S. Evolution of protein kinase signaling from yeast to man // *Trends Biochem Sci.* 2002. Vol. 27, № 10. P. 514–20. doi: 10.1016/s0968-0004(02)02179-5
- Meltzer P.S., Helman L.J. New Horizons in the Treatment of Osteosarcoma // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 385, № 22. P. 2066–2076. doi: 10.1056/NEJMra2103423
- Chen X., Bahrami A., Pappo A., et al.; St. Jude Children's Research Hospital–Washington University Pediatric Cancer Genome Project. Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma // *Cell Rep.* 2014. Vol. 7, № 1. P. 104–12. doi: 10.1016/j.celrep.2014.03.003
- Kovac M., Blattmann C., Ribi S., et al. Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency // *Nat Commun.* 2015. Vol. 6. P. 8940. doi: 10.1038/ncomms9940
- Suehara Y., Alex D., Bowman A., et al. Clinical Genomic Sequencing of Pediatric and Adult Osteosarcoma Reveals Distinct Molecular Subsets with Potentially Targetable Alterations // *Clin Cancer Res.* 2019. Vol. 25, № 21. P. 6346–6356. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4032
- Fordham A.M., Ekert P.G., Fleuren E.D.G. Precision medicine and phosphoproteomics for the identification of novel targeted therapeutic avenues in sarcomas // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021. Vol. 1876, № 2. P. 188613. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188613
- Mishra M.N., Sharma R., Chandavarkar V., Premalatha B.P. Pathogenesis of Ewing sarcoma: Existing and emerging trends // *Advances in Cancer Biology — Metastasis.* 2021. Vol. 2, № 6. P. 100008. doi: 10.1016/j.adcanc.2021.100008
- Bovée J.V., Bloem J.L., Flangan A.M., Nielsen G.P., Yoshida A. Central chondrosarcoma, grades 2 and 3. In: *The WHO Classification of Tumours Editorial Board: WHO classification Soft Tissue and Bone Tumours.* 5<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC Press, 2020.
- Bovée J.V., Cleton-Jansen A.M., Taminiou A.H., Hogendoorn P.C. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment // *Lancet Oncol.* 2005. Vol. 6, № 8. P. 599–607. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70282-5
- Lin C.Y., Tzeng H.E., Li T.M., et al. WISP-3 inhibition of miR-452 promotes VEGF-A expression in chondrosarcoma cells and induces endothelial progenitor cells angiogenesis // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, № 24. P. 39571–39581. doi: 10.18632/oncotarget.17142

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

## ADDITIONAL INFO

**Author contribution.** Author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The author declare that he has no competing interests.

- Samuel A.M., Costa J., Lindskog D.M. Genetic alterations in chondrosarcomas — keys to targeted therapies? // *Cell Oncol.* 2014. Vol. 37, № 2. P. 95–105. doi: 10.1007/s13402-014-0166-8
- Vujovic S., Henderson S., Presneau N., et al. Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas // *J Pathol.* 2006. Vol. 209, № 2. P. 157–65. doi: 10.1002/path.1969
- Tirabosco R., Mangham D.C., Rosenberg A.E., et al. Brachyury expression in extra-axial skeletal and soft tissue chordomas: a marker that distinguishes chordoma from mixed tumor/myoepithelioma/parachordoma in soft tissue // *Am J Surg Pathol.* 2008. Vol. 32, № 4. P. 572–80. doi: 10.1097/PAS.0b013e31815b693a
- Presneau N., Shalaby A., Ye H., et al. Role of the transcription factor T (brachyury) in the pathogenesis of sporadic chordoma: a genetic and functional-based study // *J Pathol.* 2011. Vol. 223, № 3. P. 327–35. doi: 10.1002/path.2816
- Tarpey P.S., Behjati S., Young M.D., et al. The driver landscape of sporadic chordoma // *Nat Commun.* 2017. Vol. 8, № 1. P. 890. doi: 10.1038/s41467-017-01026-0
- Yang X.R., Ng D., Alcorta D.A., et al. T (brachyury) gene duplication confers major susceptibility to familial chordoma // *Nat Genet.* 2009. Vol. 41, № 11. P. 1176–8. doi: 10.1038/ng.454
- Pillay N., Plagnol V., Tarpey P.S., et al. A common single-nucleotide variant in T is strongly associated with chordoma // *Nat Genet.* 2012. Vol. 44, № 11. P. 1185–7. doi: 10.1038/ng.2419
- Nelson A.C., Pillay N., Henderson S., et al. An integrated functional genomics approach identifies the regulatory network directed by brachyury (T) in chordoma // *J Pathol.* 2012. Vol. 228, № 3. P. 274–85. doi: 10.1002/path.4082
- Shalaby A., Presneau N., Ye H., et al. The role of epidermal growth factor receptor in chordoma pathogenesis: a potential therapeutic target // *J Pathol.* 2011. Vol. 223, № 3. P. 336–46. doi: 10.1002/path.2818
- Scheipl S., Barnard M., Cottone L., et al. EGFR inhibitors identified as a potential treatment for chordoma in a focused compound screen // *J Pathol.* 2016. Vol. 239, № 3. P. 320–34. doi: 10.1002/path.4729
- Flanagan A.M., Larousserie F., O'Donnell P.G., Yoshida A. Giant cell tumor of bone. In: *The WHO Classification of Tumours Editorial*

- Board: WHO classification Soft Tissue and Bone Tumours. 5<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC Press, 2020. P. 440–47.
22. Трапезников Н.Н., Алиев М.Д., Мачак Г.Н., и др. Лечение остеосаркомы конечностей на рубеже столетий. Полувековой опыт исследований // Вестник Российской академии медицинских наук. 2001. №9. С. 46–49.
23. 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. Vol. 109. P. 36–50. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.027
24. Моисеенко В.М. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Москва, 2021. С. 259–271.
25. Мачак Г.Н. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения остеосаркомы: автореферат дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2007. 47 с. EDN: NJAREL
26. Bacci G., Mercuri M., Longhi A., et al. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution // *Eur J Cancer*. 2005. Vol. 41, № 14. P. 2079–85. doi: 10.1016/j.ejca.2005.03.036
27. Marina N.M., Smeland S., Bielack S.S., et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial // *Lancet Oncol*. 2016. Vol. 17, № 10. P. 1396–1408. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30214-5
28. Ferrari S., Meazza C., Palmerini E., et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, doxorubicin and ifosfamide. An Italian Sarcoma Group study (ISG/OS-Oss) // *Tumori*. 2014. Vol. 100, № 6. P. 612–9. doi: 10.1700/1778.19262
29. Palmerini E., Meazza C., Tamburini A., et al. Phase 2 study for nonmetastatic extremity high-grade osteosarcoma in pediatric and adolescent and young adult patients with a risk-adapted strategy based on ABCB1/P-glycoprotein expression: An Italian Sarcoma Group trial (ISG/OS-2) // *Cancer*. 2022. Vol. 128, № 10. P. 1958–1966. doi: 10.1002/cncr.34131
30. Bacci G., Briccoli A., Ferrari S., et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide // *Oncol Rep*. 2000. Vol. 7, № 2. P. 339–46. doi: 10.3892/or.7.2.339
31. Daw N.C., Billups C.A., Rodriguez-Galindo C., et al. Metastatic osteosarcoma // *Cancer*. 2006. Vol. 106, № 2. P. 403–12. doi: 10.1002/cncr.21626
32. Kager L., Zoubek A., Pötschger U., et al.; Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols // *J Clin Oncol*. 2003. Vol. 21, № 10. P. 2011–8. doi: 10.1200/JCO.2003.08.132
33. Virbel G., Cox D.G., Olland A., et al. Outcome of lung oligometastatic patients treated with stereotactic body irradiation // *Front Oncol*. 2022. Vol. 12. P. 945189. doi: 10.3389/fonc.2022.945189
34. Daw N.C., Chou A.J., Jaffe N., et al. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review // *Br J Cancer*. 2015. Vol. 112, № 2. P. 278–82. doi: 10.1038/bjc.2014.585
35. Kempf-Bielack B., Bielack S.S., Jürgens H., et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) // *J Clin Oncol*. 2005. Vol. 23, № 3. P. 559–68. doi: 10.1200/JCO.2005.04.063
36. Brennan B., Kirton L., Marec-Bérard P., et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet*. 2022. Vol. 400, № 10362. P. 1513–1521. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01790-1
37. Womer R.B., West D.C., Krailo M.D., et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group // *J Clin Oncol*. 2012. Vol. 30, № 33. P. 4148–54. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5703
38. Chawla S., Blay J.Y., Rutkowski P., et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study // *Lancet Oncol*. 2019. Vol. 20, № 12. P. 1719–1729. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1
39. Tsukamoto S., Mavrogenis A.F., Kido A., Errani C. Current Concepts in the Treatment of Giant Cell Tumors of Bone // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 15. P. 3647. doi: 10.3390/cancers13153647
40. Morii R., Tsukamoto S., Righi A., et al. Effect of Adjuvant Chemotherapy on Localized Malignant Giant Cell Tumor of Bone: A Systematic Review // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 21. P. 5410. doi: 10.3390/cancers13215410
41. Fleuren E.D.G., Vletterie M., van der Graaf W.T.A. Recent advances on anti-angiogenic multi-receptor tyrosine kinase inhibitors in osteosarcoma and Ewing sarcoma // *Front Oncol*. 2023. Vol. 13. P. 1013359. doi: 10.3389/fonc.2023.1013359
42. Long Z., Huang M., Liu K., et al. Assessment of Efficiency and Safety of Apatinib in Advanced Bone and Soft Tissue Sarcomas: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Oncol*. 2021. Vol. 11. P. 662318. doi: 10.3389/fonc.2021.662318
43. Gaspar N., Campbell-Hewson Q., Gallego Melcon S., et al. Phase I/II study of single-agent lenvatinib in children and adolescents with refractory or relapsed solid malignancies and young adults with osteosarcoma (ITCC-050)<sup>☆</sup> // *ESMO Open*. 2021. Vol. 6, № 5. P. 100250. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100250
44. Nakahara Y., Fukui T., Katono K., et al. Pneumothorax during Pazopanib Treatment in Patients with Soft-Tissue Sarcoma: Two Case Reports and a Review of the Literature // *Case Rep Oncol*. 2017. Vol. 10, № 1. P. 333–338. doi: 10.1159/000463380
45. Groenland S.L., van Eerden R.A.G., Westerdijk K., et al.; Dutch Pharmacology Oncology Group (DPOG). Therapeutic drug monitoring-based precision dosing of oral targeted therapies in oncology: a prospective multicenter study // *Ann Oncol*. 2022. Vol. 33, № 10. P. 1071–1082. doi: 10.1016/j.annonc.2022.06.010
46. Liu J.Y., Zhu B.R., Wang Y.D., Sun X. The efficacy and safety of Apatinib mesylate in the treatment of metastatic osteosarcoma patients who progressed after standard therapy and the VEGFR2 gene polymorphism analysis // *Int J Clin Oncol*. 2020. Vol. 25, № 6. P. 1195–1205. doi: 10.1007/s10147-020-01644-7
47. Tap W.D., Villalobos V.M., Cote G.M., et al. Phase I Study of the Mutant IDH1 Inhibitor Ivosidenib: Safety and Clinical Activity in Patients with Advanced Chondrosarcoma // *J Clin Oncol*. 2020. Vol. 38, № 15. P. 1693–1701. doi: 10.1200/JCO.19.02492
48. Tian Z., Niu X., Yao W. Receptor Tyrosine Kinases in Osteosarcoma Treatment: Which Is the Key Target? // *Front Oncol*. 2020. Vol. 10. P. 1642. doi: 10.3389/fonc.2020.01642
49. Seto T., Song M.N., Trieu M., et al. Real-World Experiences with Pazopanib in Patients with Advanced Soft Tissue and Bone Sarcoma

- in Northern California // *Med Sci (Basel)*. 2019. Vol. 7, № 3. P. 48. doi: 10.3390/medsci7030048
- 50.** Safwat A., Boysen A., Lücke A., Rossen P. Pazopanib in metastatic osteosarcoma: significant clinical response in three consecutive patients // *Acta Oncol*. 2014. Vol. 53, № 10. P. 1451–4. doi: 10.3109/0284186X.2014.948062
- 51.** Longhi A., Paioli A., Palmerini E., et al. Pazopanib in relapsed osteosarcoma patients: report on 15 cases // *Acta Oncol*. 2019. Vol. 58, № 1. P. 124–128. doi: 10.1080/0284186X.2018.1503714
- 52.** Aggerholm-Pedersen N., Rossen P., Rose H., Safwat A. Pazopanib in the Treatment of Bone Sarcomas: Clinical Experience // *Transl Oncol*. 2020. Vol. 13, № 2. P. 295–299. doi: 10.1016/j.tranon.2019.12.001
- 53.** Elete K.R., Albritton K.H., Akers L.J., Basha R., Ray A. Response to Pazopanib in Patients with Relapsed Osteosarcoma // *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020. Vol. 42, № 4. P. e254–e257. doi: 10.1097/MPH.0000000000001375
- 54.** Frankel P., Ruel C. Uche A., et al. Pazopanib in Patients with Osteosarcoma Metastatic to the Lung: Phase 2 Study Results and the Lessons for Tumor Measurement // *J Oncol*. 2022. Vol. 2022. P. 3691025. doi: 10.1155/2022/3691025
- 55.** Schulte B., Mohindra N., Milhem M., et al. Phase II study of pazopanib with oral topotecan in patients with metastatic and non-resectable soft tissue and bone sarcomas // *Br J Cancer*. 2021. Vol. 125, № 4. P. 528–533. doi: 10.1038/s41416-021-01448-0
- 56.** Grignani G., Palmerini E., Dileo P., et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study // *Ann Oncol*. 2012. Vol. 23, № 2. P. 508–16. doi: 10.1093/annonc/mdr151
- 57.** Raciborska A., Bilska K. Sorafenib in patients with progressed and refractory bone tumors // *Med Oncol*. 2018. Vol. 35, № 10. P. 126. doi: 10.1007/s12032-018-1180-x
- 58.** Armstrong A.E., Walterhouse D.O., Leavey P.J., Reichek J., Walz A.L. Prolonged response to sorafenib in a patient with refractory metastatic osteosarcoma and a somatic PDGFRA D846V mutation // *Pediatr Blood Cancer*. 2019. Vol. 66, № 1. P. e27493. doi: 10.1002/pbc.27493
- 59.** Grignani G., Palmerini E., Ferraresi V., et al.; Italian Sarcoma Group. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial // *Lancet Oncol*. 2015. Vol. 16, № 1. P. 98–107. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71136-2
- 60.** Fedenko A.A., Senzhapova E., Aliev M., Dzampaev A., Bokhyan B. Everolimus/sorafenib combination in the treatment of refractory pediatric osteosarcomas: Single center experience // *J Clin Oncol*. 2016. Vol. 34(suppl). P. e22501.
- 61.** Federico S.M., Caldwell K.J., McCarville M.B., et al. Phase I expansion cohort to evaluate the combination of bevacizumab, sorafenib and low-dose cyclophosphamide in children and young adults with refractory or recurrent solid tumours // *Eur J Cancer*. 2020. Vol. 132. P. 35–42. doi: 10.1016/j.ejca.2020.03.010
- 62.** Duffaud F., Mir O., Boudou-Rouquette P., et al.; French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study // *Lancet Oncol*. 2019. Vol. 20, № 1. P. 120–133. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30742-3
- 63.** Davis L.E., Bolejack V., Ryan C.W., et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma // *J Clin Oncol*. 2019. Vol. 37, № 16. P. 1424–1431. doi: 10.1200/JCO.18.02374
- 64.** Gliksberg A., Fraum A., Aguina M.M., Schmidt M.L., Kent P. Regorafenib for progressive relapsed metastatic osteosarcoma in an adolescent // 2020 CTOS Annual Meeting Final Program Abstracts. 2020.
- 65.** Chuk M.K., Widemann B.C., Minard C.G., et al. A phase 1 study of cabozantinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including CNS tumors: Trial ADVL1211, a report from the Children's Oncology Group // *Pediatr Blood Cancer*. 2018. Vol. 65, № 8. P. e27077. doi: 10.1002/pbc.27077
- 66.** Italiano A., Mir O., Mathoulin-Pelissier S., et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 2020. Vol. 21, № 3. P. 446–455. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30825-3
- 67.** Tang L., Niu X., Wang Z., et al. Anlotinib for Recurrent or Metastatic Primary Malignant Bone Tumor: A Multicenter, Single-Arm Trial // *Front Oncol*. 2022. Vol. 12. P. 811687. doi: 10.3389/fonc.2022.811687
- 68.** Yao W., Zhang P., Wang X., et al. Efficacy and safety of anlotinib hydrochloride in the treatment of advanced bone and soft tissue sarcoma after failure of first-line chemotherapy // *J Clin Oncol*. 2021. Vol. 39(15\_suppl). P. e23504. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.e23504
- 69.** Tian Z., Liu H., Zhang F., et al. Retrospective review of the activity and safety of apatinib and anlotinib in patients with advanced osteosarcoma and soft tissue sarcoma // *Invest New Drugs*. 2020. Vol. 38, № 5. P. 1559–69. doi: 10.1007/s10637-020-00912-7
- 70.** Gaspar N., Venkatramani R., Hecker-Nolting S., et al. Lenvatinib with etoposide plus ifosfamide in patients with refractory or relapsed osteosarcoma (ITCC-050): a multicentre, open-label, multicohort, phase 1/2 study // *Lancet Oncol*. 2021. Vol. 22, № 9. P. 1312–1321. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00387-9
- 71.** Dembla V., Groisberg R., Hess K., et al. Outcomes of patients with sarcoma enrolled in clinical trials of pazopanib combined with histone deacetylase, mTOR, Her2, or MEK inhibitors // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, № 1. P. 15963. doi: 10.1038/s41598-017-13114-8
- 72.** Gill J., Gorlick R. Advancing therapy for osteosarcoma // *Nat Rev Clin Oncol*. 2021. Vol. 18, № 10. P. 609–624. doi: 10.1038/s41571-021-00519-8
- 73.** Flores G., Grohar P.J. One oncogene, several vulnerabilities: EWS/FLI targeted therapies for Ewing sarcoma // *J Bone Oncol*. 2021. Vol. 31. P. 100404. doi: 10.1016/j.jbo.2021.100404
- 74.** Grohar P.J., Glod J., Peer C.J., et al. A phase I/II trial and pharmacokinetic study of mithramycin in children and adults with refractory Ewing sarcoma and EWS-FLI1 fusion transcript // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017. Vol. 80, № 3. P. 645–652. doi: 10.1007/s00280-017-3382-x
- 75.** Subbiah V., Braña I., Longhi A., et al. Antitumor Activity of Lurbinectedin, a Selective Inhibitor of Oncogene Transcription, in Patients with Relapsed Ewing Sarcoma: Results of a Basket Phase II Study // *Clin Cancer Res*. 2022. Vol. 28, № 13. P. 2762–2770. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0696
- 76.** Casey D.L., Lin T.Y., Cheung N.V. Exploiting Signaling Pathways and Immune Targets Beyond the Standard of Care for Ewing Sarcoma // *Front Oncol*. 2019. Vol. 9. P. 537. doi: 10.3389/fonc.2019.00537
- 77.** Wagner L.M., Fouladi M., Ahmed A., et al. Phase II study of cixutumumab in combination with temsirolimus in pediatric patients and young adults with recurrent or refractory sarcoma: a report from the Children's Oncology Group // *Pediatr Blood Cancer*. 2015. Vol. 62, № 3. P. 440–4. doi: 10.1002/pbc.25334

- 78.** Tamura A., Yamamoto N., Nino N., et al. Pazopanib maintenance therapy after tandem high-dose chemotherapy for disseminated Ewing sarcoma // *Int Cancer Conf J*. 2019. Vol. 8, № 3. P. 95–100. doi: 10.1007/s13691-019-00362-w
- 79.** Alcindor T. Response of refractory Ewing sarcoma to pazopanib // *Acta Oncol*. 2015. Vol. 54, № 7. P. 1063–4. doi: 10.3109/0284186X.2014.971938
- 80.** Attia S., Bolejack V., Ganjoo K.N., et al. A phase II trial of regorafenib in patients with advanced Ewing sarcoma and related tumors of soft tissue and bone: SARC024 trial results // *Cancer Med*. 2023. Vol. 12, № 2. P. 1532–1539. doi: 10.1002/cam4.5044
- 81.** Duffaud F., Blay J.Y., Mir O., et al. LBA68 results of the randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating the efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic relapsed Ewing sarcoma (ES), on behalf of the French sarcoma group (FSG) and UNICANCER // *Ann Oncol*. 2020. Vol. 31 (Suppl 4). P. S1199. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2309
- 82.** Xu J., Xie L., Sun X., et al. Anlotinib, Vincristine, and Irinotecan for Advanced Ewing Sarcoma After Failure of Standard Multimodal Therapy: A Two-Cohort, Phase Ib/II Trial // *Oncologist*. 2021. Vol. 26, № 7. P. e1256–e1262. doi: 10.1002/onco.13726
- 83.** Bernstein-Molho R., Kollender Y., Issakov J., et al. Clinical activity of mTOR inhibition in combination with cyclophosphamide in the treatment of recurrent unresectable chondrosarcomas // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012. Vol. 70, № 6. P. 855–60. doi: 10.1007/s00280-012-1968-x
- 84.** Alemany R., Moura D.S., Redondo A., et al. Nilotinib as Coadjuvant Treatment with Doxorubicin in Patients with Sarcomas: A Phase I Trial of the Spanish Group for Research on Sarcoma // *Clin Cancer Res*. 2018. Vol. 24, № 21. P. 5239–5249. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0851
- 85.** Chow W., Frankel P., Ruel C., et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with surgically unresectable or metastatic chondrosarcoma // *Cancer*. 2020. Vol. 126, № 1. P. 105–111. doi: 10.1002/cncr.32515
- 86.** Duffaud F., Italiano A., Bompas E., et al.; French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic or locally advanced chondrosarcoma: Results of a non-comparative, randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre phase II study // *Eur J Cancer*. 2021. Vol. 150. P. 108–118. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.039
- 87.** Jones R.L., Katz D., Loggers E.T., et al. Clinical benefit of antiangiogenic therapy in advanced and metastatic chondrosarcoma // *Med Oncol*. 2017. Vol. 34, № 10. P. 167. doi: 10.1007/s12032-017-1030-2
- 88.** Tsavaris O., Economopoulou P., Kotsantis I., et al. Clinical Benefit of Pazopanib in a Patient with Metastatic Chondrosarcoma: A Case Report and Review of the Literature // *Front Oncol*. 2018. Vol. 8. P. 45. doi: 10.3389/fonc.2018.00045
- 89.** Schuetze S.M., Bolejack V., Choy E., et al. Phase 2 study of dasatinib in patients with alveolar soft part sarcoma, chondrosarcoma, chordoma, epithelioid sarcoma, or solitary fibrous tumor // *Cancer*. 2017. Vol. 123, № 1. P. 90–97. doi: 10.1002/cncr.30379
- 90.** Grignani G., Palmerini E., Stacchiotti S., et al. A phase 2 trial of imatinib mesylate in patients with recurrent nonresectable chondrosarcomas expressing platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$  or - $\beta$ : An Italian Sarcoma Group study // *Cancer*. 2011. Vol. 117, № 4. P. 826–31. doi: 10.1002/cncr.25632
- 91.** Polychronidou G., Karavasilis V., Pollack S.M., et al. Novel therapeutic approaches in chondrosarcoma // *Future Oncol*. 2017. Vol. 13, № 7. P. 637–648. doi: 10.2217/fon-2016-0226
- 92.** Miwa S., Yamamoto N., Hayashi K., et al. Therapeutic Targets and Emerging Treatments in Advanced Chondrosarcoma // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, № 3. P. 1096. doi: 10.3390/ijms23031096
- 93.** Meng T., Jin J., Jiang C., et al. Molecular Targeted Therapy in the Treatment of Chordoma: A Systematic Review // *Front Oncol*. 2019. Vol. 9. P. 30. doi: 10.3389/fonc.2019.00030
- 94.** Hindi N., Casali P.G., Morosi C., et al. Imatinib in advanced chordoma: A retrospective case series analysis // *Eur J Cancer*. 2015. Vol. 51, № 17. P. 2609–14. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.038
- 95.** Stacchiotti S., Longhi A., Ferraresi V., et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma // *J Clin Oncol*. 2012. Vol. 30, № 9. P. 914–20. doi: 10.1200/JCO.2011.35.3656
- 96.** George S., Merriam P., Maki R.G., et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas // *J Clin Oncol*. 2009. Vol. 27, № 19. P. 3154–60. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9890
- 97.** Branstetter D.G., Nelson S.D., Manivel J.C., et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone // *Clin Cancer Res*. 2012. Vol. 18, № 16. P. 4415–24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0578
- 98.** Palmerini E., Chawla N.S., Ferrari S, et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? // *Eur J Cancer*. 2017. Vol. 76. P. 118–124. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.028
- 99.** Sambri A., Medellin M.R., Errani C., et al. Denosumab in giant cell tumour of bone in the pelvis and sacrum: Long-term therapy or bone resection? // *J Orthop Sci*. 2020. Vol. 25, № 3. P. 513–519. doi: 10.1016/j.jos.2019.05.003
- 100.** Gaston C.L., Grimer R.J., Parry M., et al. Current status and unanswered questions on the use of Denosumab in giant cell tumor of bone // *Clin Sarcoma Res*. 2016. Vol. 6, № 1. P. 15. doi: 10.1186/s13569-016-0056-0
- 101.** Rutkowski P., Ferrari S., Grimer R.J., et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone // *Ann Surg Oncol*. 2015. Vol. 22, № 9. P. 2860–8. doi: 10.1245/s10434-015-4634-9
- 102.** Venneker S., van Eenige R., Kruisselbrink A.B., et al. Histone Deacetylase Inhibitors as a Therapeutic Strategy to Eliminate Neoplastic “Stromal” Cells from Giant Cell Tumors of Bone // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, № 19. P. 4708. doi: 10.3390/cancers14194708

## REFERENCES

- 1.** Manning G, Plowman GD, Hunter T, Sudarsanam S. Evolution of protein kinase signaling from yeast to man. *Trends Biochem Sci*. 2002;27(10):514–20. doi: 10.1016/s0968-0004(02)02179-5
- 2.** Meltzer PS, Helman LJ. New Horizons in the Treatment of Osteosarcoma. *N Engl J Med*. 2021;385(22):2066–2076. doi: 10.1056/NEJMra2103423
- 3.** Chen X, Bahrami A, Pappo A, et al.; St. Jude Children’s Research Hospital–Washington University Pediatric Cancer Genome Project. Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma. *Cell Rep*. 2014;7(1):104–12. doi: 10.1016/j.celrep.2014.03.003

4. Kovac M, Blattmann C, Ribi S, et al. Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency. *Nat Commun.* 2015;6:8940. doi: 10.1038/ncomms9940
5. Suehara Y, Alex D, Bowman A, et al. Clinical Genomic Sequencing of Pediatric and Adult Osteosarcoma Reveals Distinct Molecular Subsets with Potentially Targetable Alterations. *Clin Cancer Res.* 2019;25(21):6346–6356. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4032
6. Fordham AM, Ekert PG, Fleuren EDG. Precision medicine and phosphoproteomics for the identification of novel targeted therapeutic avenues in sarcomas. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021;1876(2):188613. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188613
7. Mishra MN, Sharma R, Chandavarkar V, Premalatha BP. Pathogenesis of Ewing sarcoma: Existing and emerging trends. *Advances in Cancer Biology — Metastasis.* 2021;2(6):100008. doi: 10.1016/j.adcanc.2021.100008
8. Bovée JV, Bloem JL, Flangan AM, Nielsen GP, Yoshida A. Central chondrosarcoma, grades 2 and 3. In: *The WHO Classification of Tumours Editorial Board: WHO classification Soft Tissue and Bone Tumours.* 5<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC Press; 2020.
9. Bovée JV, Cleton-Jansen AM, Taminiou AH, Hogendoorn PC. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. *Lancet Oncol.* 2005;6(8):599–607. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70282-5
10. Lin CY, Tzeng HE, Li TM, et al. WISP-3 inhibition of miR-452 promotes VEGF-A expression in chondrosarcoma cells and induces endothelial progenitor cells angiogenesis. *Oncotarget.* 2017;8(24):39571–39581. doi: 10.18632/oncotarget.17142
11. Samuel AM, Costa J, Lindskog DM. Genetic alterations in chondrosarcomas — keys to targeted therapies? *Cell Oncol.* 2014;37(2):95–105. doi: 10.1007/s13402-014-0166-8
12. Vujovic S, Henderson S, Presneau N, et al. Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas. *J Pathol.* 2006;209(2):157–65. doi: 10.1002/path.1969
13. Tirabosco R, Mangham DC, Rosenberg AE, et al. Brachyury expression in extra-axial skeletal and soft tissue chordomas: a marker that distinguishes chordoma from mixed tumor/myoepithelioma/parachordoma in soft tissue. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(4):572–80. doi: 10.1097/PAS.0b013e31815b693a
14. Presneau N, Shalaby A, Ye H, et al. Role of the transcription factor T (brachyury) in the pathogenesis of sporadic chordoma: a genetic and functional-based study. *J Pathol.* 2011;223(3):327–35. doi: 10.1002/path.2816
15. Tarpey PS, Behjati S, Young MD, et al. The driver landscape of sporadic chordoma. *Nat Commun.* 2017;8(1):890. doi: 10.1038/s41467-017-01026-0
16. Yang XR, Ng D, Alcorta DA, et al. T (brachyury) gene duplication confers major susceptibility to familial chordoma. *Nat Genet.* 2009;41(11):1176–8. doi: 10.1038/ng.454
17. Pillay N, Plagnol V, Tarpey PS, et al. A common single-nucleotide variant in T is strongly associated with chordoma. *Nat Genet.* 2012;44(11):1185–7. doi: 10.1038/ng.2419
18. Nelson AC, Pillay N, Henderson S, et al. An integrated functional genomics approach identifies the regulatory network directed by brachyury (T) in chordoma. *J Pathol.* 2012;228(3):274–85. doi: 10.1002/path.4082
19. Shalaby A, Presneau N, Ye H, et al. The role of epidermal growth factor receptor in chordoma pathogenesis: a potential therapeutic target. *J Pathol.* 2011;223(3):336–46. doi: 10.1002/path.2818
20. Scheipl S, Barnard M, Cottone L, et al. EGFR inhibitors identified as a potential treatment for chordoma in a focused compound screen. *J Pathol.* 2016;239(3):320–34. doi: 10.1002/path.4729
21. Flanagan AM, Larousserie F, O'Donnell PG, Yoshida A. Giant cell tumor of bone. In: *The WHO Classification of Tumours Editorial Board: WHO classification Soft Tissue and Bone Tumours.* 5<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC Press; 2020. P. 440–47.
22. Trapeznikov NN, Aliyev MD, Machak GN, et al. Treatment of osteosarcoma of the extremities at the turn of the century. Half a century of research experience. *Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk.* 2001;(9):46–49. (In Russ).
23. Smeland S, Bielack SS, 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;109:36–50. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.027
24. Moiseenko VM. *Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology.* Moscow; 2021. P. 259–271. (In Russ).
25. Machak GN. *Modern possibilities and prospects of combined treatment of osteosarcoma* [dissertation abstract]. Moscow; 2007. 47 p. EDN: NJAREL
26. Bacci G, Mercuri M, Longhi A, et al. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer.* 2005;41(14):2079–85. doi: 10.1016/j.ejca.2005.03.036
27. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1396–1408. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30214-5
28. Ferrari S, Meazza C, Palmerini E, et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, doxorubicin and ifosfamide. An Italian Sarcoma Group study (ISG/OS-Oss). *Tumori.* 2014;100(6):612–9. doi: 10.1700/1778.19262
29. Palmerini E, Meazza C, Tamburini A, et al. Phase 2 study for nonmetastatic extremity high-grade osteosarcoma in pediatric and adolescent and young adult patients with a risk-adapted strategy based on ABCB1/P-glycoprotein expression: An Italian Sarcoma Group trial (ISG/OS-2). *Cancer.* 2022;128(10):1958–1966. doi: 10.1002/cncr.34131
30. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Rep.* 2000;7(2):339–46. doi: 10.3892/or.7.2.339
31. Daw NC, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, et al. Metastatic osteosarcoma. *Cancer.* 2006;106(2):403–12. doi: 10.1002/cncr.21626
32. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, et al.; Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):2011–8. doi: 10.1200/JCO.2003.08.132
33. Virbel G, Cox DG, Olland A, et al. Outcome of lung oligometastatic patients treated with stereotactic body irradiation. *Front Oncol.* 2022;12:945189. doi: 10.3389/fonc.2022.945189

34. Daw NC, Chou AJ, Jaffe N, et al. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review. *Br J Cancer*. 2015;112(2):278–82. doi: 10.1038/bjc.2014.585
35. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol*. 2005;23(3):559–68. doi: 10.1200/JCO.2005.04.063
36. Brennan B, Kirton L, Marec-Bérard P, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10362):1513–1521. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01790-1
37. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4148–54. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5703
38. Chawla S, Blay JY, Rutkowski P, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1719–1729. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1
39. Tsukamoto S, Mavrogenis AF, Kido A, Errani C. Current Concepts in the Treatment of Giant Cell Tumors of Bone. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):3647. doi: 10.3390/cancers13153647
40. Morii R, Tsukamoto S, Righi A, et al. Effect of Adjuvant Chemotherapy on Localized Malignant Giant Cell Tumor of Bone: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5410. doi: 10.3390/cancers13215410
41. Fleuren EDG, Vletterie M, van der Graaf WTA. Recent advances on anti-angiogenic multi-receptor tyrosine kinase inhibitors in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *Front Oncol*. 2023;13:1013359. doi: 10.3389/fonc.2023.1013359
42. Long Z, Huang M, Liu K, et al. Assessment of Efficiency and Safety of Apatinib in Advanced Bone and Soft Tissue Sarcomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:662318. doi: 10.3389/fonc.2021.662318
43. Gaspar N, Campbell-Hewson Q, Gallego Melcon S, et al. Phase I/II study of single-agent lenvatinib in children and adolescents with refractory or relapsed solid malignancies and young adults with osteosarcoma (ITCC-050)<sup>\*</sup>. *ESMO Open*. 2021;6(5):100250. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100250
44. Nakahara Y, Fukui T, Katono K, et al. Pneumothorax during Pazopanib Treatment in Patients with Soft-Tissue Sarcoma: Two Case Reports and a Review of the Literature. *Case Rep Oncol*. 2017;10(1):333–338. doi: 10.1159/000463380
45. Groenland SL, van Eerden RAG, Westerdijk K, et al.; Dutch Pharmacology Oncology Group (DPOG). Therapeutic drug monitoring-based precision dosing of oral targeted therapies in oncology: a prospective multicenter study. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1071–1082. doi: 10.1016/j.annonc.2022.06.010
46. Liu JY, Zhu BR, Wang YD, Sun X. The efficacy and safety of Apatinib mesylate in the treatment of metastatic osteosarcoma patients who progressed after standard therapy and the VEGFR2 gene polymorphism analysis. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(6):1195–1205. doi: 10.1007/s10147-020-01644-7
47. Tap WD, Villalobos VM, Cote GM, et al. Phase I Study of the Mutant IDH1 Inhibitor Ivosidenib: Safety and Clinical Activity in Patients with Advanced Chondrosarcoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):1693–1701. doi: 10.1200/JCO.19.02492
48. Tian Z, Niu X, Yao W. Receptor Tyrosine Kinases in Osteosarcoma Treatment: Which Is the Key Target? *Front Oncol*. 2020;10:1642. doi: 10.3389/fonc.2020.01642
49. Seto T, Song MN, Trieu M, et al. Real-World Experiences with Pazopanib in Patients with Advanced Soft Tissue and Bone Sarcoma in Northern California. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(3):48. doi: 10.3390/medsci7030048
50. Safwat A, Boysen A, Lücke A, Rossen P. Pazopanib in metastatic osteosarcoma: significant clinical response in three consecutive patients. *Acta Oncol*. 2014;53(10):1451–4. doi: 10.3109/0284186X.2014.948062
51. Longhi A, Paioli A, Palmerini E, et al. Pazopanib in relapsed osteosarcoma patients: report on 15 cases. *Acta Oncol*. 2019;58(1):124–128. doi: 10.1080/0284186X.2018.1503714
52. Aggerholm-Pedersen N, Rossen P, Rose H, Safwat A. Pazopanib in the Treatment of Bone Sarcomas: Clinical Experience. *Transl Oncol*. 2020;13(2):295–299. doi: 10.1016/j.tranon.2019.12.001
53. Elete KR, Albritton KH, Akers LJ, Basha R, Ray A. Response to Pazopanib in Patients with Relapsed Osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(4):e254–e257. doi: 10.1097/MPH.0000000000001375
54. Frankel P, Ruel C, Uche A, et al. Pazopanib in Patients with Osteosarcoma Metastatic to the Lung: Phase 2 Study Results and the Lessons for Tumor Measurement. *J Oncol*. 2022;2022:3691025. doi: 10.1155/2022/3691025
55. Schulte B, Mohindra N, Milhem M, et al. Phase II study of pazopanib with oral topotecan in patients with metastatic and non-resectable soft tissue and bone sarcomas. *Br J Cancer*. 2021;125(4):528–533. doi: 10.1038/s41416-021-01448-0
56. Grignani G, Palmerini E, Dileo P, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol*. 2012;23(2):508–16. doi: 10.1093/annonc/mdr151
57. Raciborska A, Bilska K. Sorafenib in patients with progressed and refractory bone tumors. *Med Oncol*. 2018;35(10):126. doi: 10.1007/s12032-018-1180-x
58. Armstrong AE, Walterhouse DO, Leavey PJ, Reichel J, Walz AL. Prolonged response to sorafenib in a patient with refractory metastatic osteosarcoma and a somatic PDGFRA D844V mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(1):e27493. doi: 10.1002/pbc.27493
59. Grignani G, Palmerini E, Ferraresi V, et al.; Italian Sarcoma Group. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):98–107. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71136-2
60. Fedenko AA, Senzhapova E, Aliev M, Dzampaev A, Bokhyan B. Everolimus/sorafenib combination in the treatment of refractory pediatric osteosarcomas: Single center experience. *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl):e22501.
61. Federico SM, Caldwell KJ, McCarville MB, et al. Phase I expansion cohort to evaluate the combination of bevacizumab, sorafenib and low-dose cyclophosphamide in children and young adults with refractory or recurrent solid tumours. *Eur J Cancer*. 2020;132:35–42. doi: 10.1016/j.ejca.2020.03.010
62. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al.; French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):120–133. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30742-3

- 63.** Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(16):1424–1431. doi: 10.1200/JCO.18.02374
- 64.** Gliksberg A, Fraum A, Aguina MM, Schmidt ML, Kent P. Regorafenib for progressive relapsed metastatic osteosarcoma in an adolescent. *2020 CTOS Annual Meeting Final Program Abstracts.* 2020.
- 65.** Chuk MK, Widemann BC, Minard CG, et al. A phase 1 study of cabozantinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including CNS tumors: Trial ADVL1211, a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(8):e27077. doi: 10.1002/pbc.27077
- 66.** Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S, et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):446–455. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30825-3
- 67.** Tang L, Niu X, Wang Z, et al. Anlotinib for Recurrent or Metastatic Primary Malignant Bone Tumor: A Multicenter, Single-Arm Trial. *Front Oncol.* 2022;12:811687. doi: 10.3389/fonc.2022.811687
- 68.** Yao W, Zhang P, Wang X, et al. Efficacy and safety of anlotinib hydrochloride in the treatment of advanced bone and soft tissue sarcoma after failure of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2021;39(15\_suppl):e23504. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.e23504
- 69.** Tian Z, Liu H, Zhang F, et al. Retrospective review of the activity and safety of apatinib and anlotinib in patients with advanced osteosarcoma and soft tissue sarcoma. *Invest New Drugs.* 2020;38(5):1559–69. doi: 10.1007/s10637-020-00912-7
- 70.** Gaspar N, Venkatramani R, Hecker-Nolting S, et al. Lenvatinib with etoposide plus ifosfamide in patients with refractory or relapsed osteosarcoma (ITCC-050): a multicentre, open-label, multicohort, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1312–1321. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00387-9
- 71.** Dembla V, Groisberg R, Hess K, et al. Outcomes of patients with sarcoma enrolled in clinical trials of pazopanib combined with histone deacetylase, mTOR, Her2, or MEK inhibitors. *Sci Rep.* 2017;7(1):15963. doi: 10.1038/s41598-017-13114-8
- 72.** Gill J, Gorlick R. Advancing therapy for osteosarcoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(10):609–624. doi: 10.1038/s41571-021-00519-8
- 73.** Flores G, Grohar PJ. One oncogene, several vulnerabilities: EWS/FLI targeted therapies for Ewing sarcoma. *J Bone Oncol.* 2021;31:100404. doi: 10.1016/j.jbo.2021.100404
- 74.** Grohar PJ, Glod J, Peer CJ, et al. A phase I/II trial and pharmacokinetic study of mithramycin in children and adults with refractory Ewing sarcoma and EWS-FLI1 fusion transcript. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(3):645–652. doi: 10.1007/s00280-017-3382-x
- 75.** Subbiah V, Braña I, Longhi A, et al. Antitumor Activity of Lurbinectedin, a Selective Inhibitor of Oncogene Transcription, in Patients with Relapsed Ewing Sarcoma: Results of a Basket Phase II Study. *Clin Cancer Res.* 2022;28(13):2762–2770. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0696
- 76.** Casey DL, Lin TY, Cheung NV. Exploiting Signaling Pathways and Immune Targets Beyond the Standard of Care for Ewing Sarcoma. *Front Oncol.* 2019;9:537. doi: 10.3389/fonc.2019.00537
- 77.** Wagner LM, Fouladi M, Ahmed A, et al. Phase II study of cixutumumab in combination with temsirolimus in pediatric patients and young adults with recurrent or refractory sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(3):440–4. doi: 10.1002/pbc.25334
- 78.** Tamura A, Yamamoto N, Nino N, et al. Pazopanib maintenance therapy after tandem high-dose chemotherapy for disseminated Ewing sarcoma. *Int Cancer Conf J.* 2019;8(3):95–100. doi: 10.1007/s13691-019-00362-w
- 79.** Alcindor T. Response of refractory Ewing sarcoma to pazopanib. *Acta Oncol.* 2015;54(7):1063–4. doi: 10.3109/0284186X.2014.971938
- 80.** Attia S, Bolejack V, Ganjoo KN, et al. A phase II trial of regorafenib in patients with advanced Ewing sarcoma and related tumors of soft tissue and bone: SARC024 trial results. *Cancer Med.* 2023;12(2):1532–1539. doi: 10.1002/cam4.5044
- 81.** Duffaud F, Blay JY, Mir O, et al. LBA68 results of the randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating the efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic relapsed Ewing sarcoma (ES), on behalf of the French sarcoma group (FSG) and UNICANCER. *Ann Oncol.* 2020;31 Suppl 4:S1199. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2309
- 82.** Xu J, Xie L, Sun X, et al. Anlotinib, Vincristine, and Irinotecan for Advanced Ewing Sarcoma After Failure of Standard Multimodal Therapy: A Two-Cohort, Phase Ib/II Trial. *Oncologist.* 2021;26(7):e1256–e1262. doi: 10.1002/onco.13726
- 83.** Bernstein-Molho R, Kollender Y, Issakov J, et al. Clinical activity of mTOR inhibition in combination with cyclophosphamide in the treatment of recurrent unresectable chondrosarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;70(6):855–60. doi: 10.1007/s00280-012-1968-x
- 84.** Alemany R, Moura DS, Redondo A, et al. Nilotinib as Coadjuvant Treatment with Doxorubicin in Patients with Sarcomas: A Phase I Trial of the Spanish Group for Research on Sarcoma. *Clin Cancer Res.* 2018;24(21):5239–5249. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0851
- 85.** Chow W, Frankel P, Ruel C, et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with surgically unresectable or metastatic chondrosarcoma. *Cancer.* 2020;126(1):105–111. doi: 10.1002/cncr.32515
- 86.** Duffaud F, Italiano A, Bompas E, et al.; French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic or locally advanced chondrosarcoma: Results of a non-comparative, randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre phase II study. *Eur J Cancer.* 2021;150:108–118. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.039
- 87.** Jones RL, Katz D, Loggers ET, et al. Clinical benefit of antiangiogenic therapy in advanced and metastatic chondrosarcoma. *Med Oncol.* 2017;34(10):167. doi: 10.1007/s12032-017-1030-2
- 88.** Tsavaris O, Economopoulou P, Kotsantis I, et al. Clinical Benefit of Pazopanib in a Patient with Metastatic Chondrosarcoma: A Case Report and Review of the Literature. *Front Oncol.* 2018;8:45. doi: 10.3389/fonc.2018.00045
- 89.** Schuetze SM, Bolejack V, Choy E, et al. Phase 2 study of dasatinib in patients with alveolar soft part sarcoma, chondrosarcoma, chordoma, epithelioid sarcoma, or solitary fibrous tumor. *Cancer.* 2017;123(1):90–97. doi: 10.1002/cncr.30379
- 90.** Grignani G, Palmerini E, Stacchiotti S, et al. A phase 2 trial of imatinib mesylate in patients with recurrent nonresectable chondrosarcomas expressing platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$  or - $\beta$ : An Italian Sarcoma Group study. *Cancer.* 2011;117(4):826–31. doi: 10.1002/cncr.25632
- 91.** Polychronidou G, Karavasilis V, Pollack SM, et al. Novel therapeutic approaches in chondrosarcoma. *Future Oncol.* 2017;13(7):637–648. doi: 10.2217/fon-2016-0226

- 92.** Miwa S, Yamamoto N, Hayashi K, et al. Therapeutic Targets and Emerging Treatments in Advanced Chondrosarcoma. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1096. doi: 10.3390/ijms23031096
- 93.** Meng T, Jin J, Jiang C, et al. Molecular Targeted Therapy in the Treatment of Chordoma: A Systematic Review. *Front Oncol.* 2019;9:30. doi: 10.3389/fonc.2019.00030
- 94.** Hindi N, Casali PG, Morosi C, et al. Imatinib in advanced chordoma: A retrospective case series analysis. *Eur J Cancer.* 2015;51(17):2609–14. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.038
- 95.** Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):914–20. doi: 10.1200/JCO.2011.35.3656
- 96.** George S, Merriam P, Maki RG, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3154–60. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9890
- 97.** Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res.* 2012;18(16):4415–24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0578
- 98.** Palmerini E, Chawla NS, Ferrari S, et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? *Eur J Cancer.* 2017;76:118–124. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.028
- 99.** Sambri A, Medelli MR, Errani C, et al. Denosumab in giant cell tumour of bone in the pelvis and sacrum: Long-term therapy or bone resection? *J Orthop Sci.* 2020;25(3):513–519. doi: 10.1016/j.jos.2019.05.003
- 100.** Gaston CL, Grimer RJ, Parry M, et al. Current status and unanswered questions on the use of Denosumab in giant cell tumor of bone. *Clin Sarcoma Res.* 2016;6(1):15. doi: 10.1186/s13569-016-0056-0
- 101.** Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):2860–8. doi: 10.1245/s10434-015-4634-9
- 102.** Venneker S, van Eenige R, Kruisselbrink AB, et al. Histone Deacetylase Inhibitors as a Therapeutic Strategy to Eliminate Neoplastic “Stromal” Cells from Giant Cell Tumors of Bone. *Cancers (Basel).* 2022;14(19):4708. doi: 10.3390/cancers14194708

## ОБ АВТОРЕ

\* **Мачак Геннадий Николаевич**, д-р мед. наук;  
адрес: Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10;  
ORCID: 0000-0003-1222-5066;  
eLibrary SPIN: 4020-1743;  
e-mail: machak.gennady@mail.ru

## AUTHOR'S INFO

\* **Gennady N. Machak**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
address: 10 Priorova str., 115172 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0003-1222-5066;  
eLibrary SPIN: 4020-1743;  
e-mail: machak.gennady@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author