

РОНЦ им. Н.Н. Блохина  
РАМН, г. Москва

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОСАРКОМЫ

Г.Н. Мачак

*Лечение больных  
остеосаркомой может  
быть отнесено  
к высокотехнологичному,  
поскольку предполагает  
интенсивную  
многокомпонентную  
химиотерапию,  
современное  
сопроводительное  
лечение, учет  
фармакокинетических  
параметров  
в процессе лечения.*

Саркомы костей относятся к редким злокачественным новообразованиям человека. В структуре заболеваемости они составляют 0,53% среди мужчин и 0,34% – среди женщин [1]. Ежегодно в Российской Федерации саркомы костей и суставов хрящей регистрируются примерно у 2000 человек.

Эволюция методов лечения остеосаркомы происходила по мере расширения знаний о ее биологии. До 70-х годов прошлого столетия хирургический метод являлся основным, при этом диагноз остеосаркомы практически всегда предполагал калечащую операцию. Выполнение в тот период органосохраняющих вмешательств приводило к местным рецидивам более чем у 60% больных [3].

Несмотря на радикальное локальное лечение, прогноз оставался катастрофическим. Более 80% больных с локализованной формой погибали в течение 2 лет от последующего прогрессирования отдаленных метастазов [3, 16]. Эти результаты демонстрировали главную биологическую особенность остеосаркомы – склонность к ранней гематогенной диссеминации. Стало очевидным, что прогресс в лечении этой опухоли зависит от эффективности воздействия на микрометастазы.

В первой половине 70-х годов прошлого столетия впервые была показана действенность лекарственной терапии при метастатической остеосаркомке. Наиболее активными оказались доксорубицин в монорежиме [18], доксорубицин в комбинации с цисплатином [24] и метотрексат в высоких дозах [21, 30]. Использование этих цитостатиков в адьювантном режиме увеличило безметастатическую выживаемость с 7-20% в группах исторического контроля до 40-65% [5, 49].

В адьювантных протоколах органосохраняющие операции выполнялись не более чем 40% больных [22, 37]. Наиболее значимое развитие консервативная хирургия при остеосаркомке получила после внедрения в конце 70-х – начале 80-х годов прошлого столетия предоперационной химиотерапии [31, 50]. С учетом биологических особенностей опухоли она преследовала несколько целей: раннее воздействие на субклинические метастазы, уменьшение размеров новообразования и улучшение условий для выполнения органосохраняющих вмешательств, изучение чувствительности опухоли к первоначальной схеме химиотерапии и выбор режима адьювантного лечения.

Пионерами в этой области были исследователи из США Джаффе и Розен. В работах конца 70-х – начала 80-х годов прошлого столетия они обосновали целесообразность 4-10-недельной индукции метотрексатом в высоких дозах, а в послеоперационном периоде, в случае слабо выраженного лечебного патоморфоза – переход на препараты второй линии (доксорубицин и цисплатин). На протяжении последующих лет подход претерпел ряд изменений эволюционного характера, на которых хотелось бы вкратце остановиться. Индукционная химиотерапия перешла от одно-, двух- или трехкомпонентных схем [7, 32, 50] к многокомпонентным, высокодозным режимам, включающим все активные препараты в максимальных дозах [27, 51]. Больше внимания стали уделять фармакокинетике и достижению оптимального в отношении эффекта уровня цитостатика в сыворотке крови. Для усиления локального эффекта применялась внутриартериальная химиотерапия [5, 8, 11, 43, 61].

На сегодняшний день арсенал активных в отношении остеосаркомы противоопухолевых препаратов относительно невелик. Это метотрексат в высоких дозах, доксорубицин, производные платины (цисплатин, карбоплатин), ифосфамид и

этопозид. В последние годы пересматривается роль интерферонов. Ниже рассмотрим основные режимы лечения.

Предоперационная **монохимиотерапия** может рассматриваться больше в историческом аспекте, поскольку в настоящее время в ведущих клиниках практически не применяется. Для этих целей использовались цисплатин или доксорубин в виде внутриартериальной инфузии. Цисплатин является наиболее подходящим для регионарного введения, поскольку редко вызывает осложнения. Частота выраженных гистологических ответов (некроз опухоли >90%) после 4-7 внутриартериальных введений цисплатина составляет около 50% [6, 32]. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в группе из 213 больных, получивших внутриартериальную химиотерапию цисплатином 120 мг/м<sup>2</sup> или доксорубином 75 мг/м<sup>2</sup>, патоморфоз III-IV степени отмечен в 25%, а полный некроз – в 7% случаев. Общая пятилетняя выживаемость при IIВ стадии составила 40±4%, а при IIIВ стадии – 18±12%,  $p=0,03$ . При полном некрозе опухоли общая выживаемость составила 90±9%, что достоверно отличалось при сравнении с основной группой,  $p=0,002$ . При слабо выраженном ответе пятилетний срок пережили менее 30% больных.

Наибольшее распространение получили **схемы, включающие метотрексат в высоких дозах** (8-12 г/м<sup>2</sup>). При его сочетании с доксорубином (75-90 мг/м<sup>2</sup>) и комбинацией BCD (блеомицин, циклофосфан, актиномицин D) частота выраженных ответов составляла около 50%, а безметастатическая выживаемость достигала 70-80% [19, 50]. Однако в других центрах и кооперированных группах эти результаты воспроизвести не удалось [14, 47, 53, 55].

Метотрексат комбинировали с цисплатином в дозе 120-140 мг/м<sup>2</sup>, доксорубином 60-90 мг/м<sup>2</sup> [26, 39, 60], а также ифосфамидом [41]. Благодаря этому удалось увеличить частоту выраженных гистологических ответов до 65-70% [26], а полных ответов – до 33% [38].

Эффективность предоперационной **полихимиотерапии без высоких доз метотрексата** анализировалась в многоцентровом рандомизированном исследовании в рамках европейской группы по изучению остеосарком. Было показано, что короткая (18 нед.) индукция доксорубином 75 мг/м<sup>2</sup> и цисплатином 100 мг/м<sup>2</sup> обладает одинаковой эффективностью по сравнению с режимом на основе метотрексата [55, 57]. В то же время частота выраженных гистологических ответов после трех таких курсов не превысила 30%, а пятилетняя выживаемость – 55%. Учитывая низкую эффективность двухкомпонентной системной химиотерапии, один из последних протоколов этой группы предусматривает усиление режима за счет ифосфамида в дозе 6 г/м<sup>2</sup>. Выраженный некроз опухоли отмечен в 33% случаев. Пятилетняя выживаемость при IIВ стадии составила 62%, а при метастатической остеосаркоме – 16% [56]. Авторы считают, что режим активен, но не обладает преимуществами перед схемой цисплатин + доксорубин. К аналогичному зак-

лучению пришли исследователи из США [63]. Несколько лучше оказались результаты, когда два курса ифосфамид + доксорубин каждые 2 недели чередовали с двумя курсами цисплатин + доксорубин [44]. Частота выраженных гистологических ответов составила 63%.

Более действенно, с точки зрения непосредственного эффекта, сочетание доксорубина и артериального введения цисплатина. При таком лечении патоморфоз III-IV степени встречается более чем в 1,5 раза (81%), а полный некроз в 3 раза (23%) чаще, чем при внутривенной двухчасовой инфузии [2]. По данным Wilkins et al. (2005) выраженный гистологический ответ выявлен у 87% пациентов, получивших такую химиотерапию. Локальный контроль также зависит от вида химиотерапии. При системном лечении риск рецидивирования в 3 раза (27%), а после органосохраняющих операций в 5,5 раза (33%) выше, чем при регионарной химиотерапии [2]. В то же время не удалось доказать, что регионарная химиотерапия дает преимущества в отношении выживаемости. Общая пятилетняя выживаемость в данных протоколах варьирует в пределах 60-80% [2, 59]. Аналогичные непосредственные результаты получены в трехкомпонентных схемах предоперационной химиотерапии (доксорубин + цисплатин + метотрексат) [26, 48].

Дальнейший поиск путей улучшения результатов лечения шел в направлении увеличения доз цитостатиков и расширения их спектра еще на дооперационном этапе. Эта идеология основывалась на гипотезе о прямой зависимости эффекта от количества препарата, проникающего в опухоль, и о том, что лекарственная устойчивость при полихимиотерапии развивается реже. Изначально агрессивное лечение должно было увеличить долю выраженных гистологических ответов и, следовательно, количество излеченных больных. В середине 80-х годов прошлого столетия одними из первых в мире **четырёхкомпонентную схему** предоперационной химиотерапии (доксорубин + метотрексат + цисплатин + ифосфамид) применили в Германии. При таком лечении выраженного некроза опухоли удавалось достичь примерно у 70% больных [40, 62]. По данным Vacci et al., в 1995 г. после индукции четырьмя цитостатиками отмечено 87% выраженных, в том числе 54% полных, гистологических ответов, при этом сохраненные операции выполнены 94% больных. В то же время пятилетняя выживаемость составила 71%, что не отличалось кардинально от результатов предыдущих, трехкомпонентных протоколов. При IIIВ стадии 5-летняя выживаемость не превысила 24%.

В этом же контексте в середине 90-х годов прошлого столетия был разработан еще более агрессивный протокол T-20 (метотрексат в дозе 12-15 г/м<sup>2</sup>, доксорубин – 75 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин – 120 мг/м<sup>2</sup>, высокие дозы ифосфамида – 18 г/м<sup>2</sup>), который позволял получить полный некроз опухоли у 74% больных [52]. К сожалению, отдаленных результатов этого протокола впоследствии не опубликовано.

Годом позже аналогичную схему разработала кооперированная итальянско-скандинавская группа. Предвари-

тельный [27, 29] и окончательный [54] анализ показал, что результаты оказались хуже ожидаемых. Полный некроз опухоли был зарегистрирован только в 10% случаев, а выраженный – в 60%. Трехлетняя безрецидивная и общая выживаемость составили 68% и 86% соответственно. Это исследование показало, что повышение дозы ифосфамида с 6 г/м<sup>2</sup> (протоколы IOR/OS IV-V) до 15 г/м<sup>2</sup> не усиливает локального ответа и не улучшает выживаемости.

Роль регионарной химиотерапии в четырехкомпонентных схемах не столь однозначна. Было показано, что в этих протоколах артериальное введение цисплатина не дает преимуществ в отношении эффекта, частоты сохраненных операций, рецидивирования и выживаемости [10, 62].

Таким образом, стало очевидным, что четырехкомпонентные режимы, при значительно возросшей токсичности и стоимости лечения, не превосходили кардинальным образом трехкомпонентные схемы. Неудивительно, что в последнем протоколе EURAMOS-1, в который входят 4 многонациональные исследовательские группы из 14 стран Западной Европы и Северной Америки, предоперационная химиотерапия предусматривает три цитостатика: метотрексат 12 г/м<sup>2</sup>, адриамицин 75 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин 120 мг/м<sup>2</sup> внутривенно.

По мнению некоторых авторов, при высокой эффективности **адьювантной химиотерапии** альтернативными схемами степень гистологического ответа может потерять свою прогностическую роль [9, 20, 26]. Однако литературные данные показывают, что переход на другие режимы химиотерапии чаще не улучшает прогноза при слабой эффективности первоначальной схемы [12, 15, 25, 44, 46]. Поэтому в современных протоколах адьювантная химиотерапия нередко включает цитостатики и первой и второй линий [9, 41, 54]. Так, в итальянском протоколе IOR/OS/II, за счет сочетания схемы первой линии метотрексат + доксорубин + цисплатин с тремя курсами ифосфамид 10 г/м<sup>2</sup> + этопозид 360 мг/м<sup>2</sup>, удалось сократить различия безрецидивной выживаемости с учетом ответа до 14% (57% против 71%) [9].

Достижение выраженного лечебного патоморфоза, которое ассоциируется с более надежным локальным контролем и лучшей выживаемостью, считается показанием к продолжению лекарственного лечения теми же цитостатиками.

Таким образом, внедрение высокотоксичных и дорогостоящих режимов химиотерапии не привело к значительному улучшению отдаленных результатов. Анализ публикаций последних 20 лет показывает, что химиотерапия достигла предела эффективности, а ее интенсификация не коррелирует с лучшей выживаемостью [23, 36]. Спектр и дозы наиболее активных препаратов установлены. Это метотрексат (12 г/м<sup>2</sup>), доксорубин (75-90 мг/м<sup>2</sup>), цисплатин (100-120 мг/м<sup>2</sup>), ифосфамид (9-12 г/м<sup>2</sup>) и этопозид (500 мг/м<sup>2</sup>). Современные двух- или трехкомпонентные комбинации предоперационной химиотерапии позволяют достичь выраженного терапевтического некроза в 60-70% случаев, при этом органосохраняющие

вмешательства возможны более чем у 90% больных. Пятилетняя выживаемость составляет 60-70%.

Улучшения результатов лечения остеосаркомы ожидают от появления новых классов противоопухолевых средств, а также от внедрения более индивидуализированных подходов в рамках неoadьювантной стратегии.

Говоря о перспективах лекарственного лечения остеосаркомы, следует вкратце остановиться на исследованиях последних лет. Развитие молекулярной биологии и поиск критических для остеосаркомы сигнальных путей позволили обозначить основные направления. Среди них: рецепторы инсулинового фактора роста (IGF-1R), эпидермального фактора роста (ERBB), сигнальные пути Wnt, Akt, Ras, Notch, езрин, mTOR, Fas и др.

Экспериментальные [33] и клинические [45] исследования последних лет показали значение **инсулинового фактора роста I** (IGF-1) при остеосаркомке. В настоящее время в Северной Америке и Европе завершаются исследования II фазы с антителами, блокирующими рецептор этого фактора роста (IGF-1R).

Опыт применения **ингибиторов тирозинкиназ** не принес ожидаемых результатов. В режиме монотерапии иматиниба мезилат (Гливек) не показал высокой активности при остеосаркомке [13, 35]. Ингибитор bcl-2 и src киназ Дазатиниб изучается в США в протоколах II фазы у детей старше 13 лет с распространенными саркомами. В исследовании первой фазы было показано, что мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ Сорафениб (Нексавар) не показал клинической эффективности у больных остеосаркомой [58].

Еще одним направлением является изучение сигнального пути **mTOR (mammalian target of rapamycin)**. В настоящее время проводятся работы по оценке клинической эффективности при саркомах ряда препаратов этой группы (рапамицин, темсиролимус, деферолимус, эверолимус). Деферолимус показал эффективность у 30% больных с распространенными саркомами костей [17]. Также изучается возможность комбинации этих препаратов с химиотерапией, интерферонами и лучевой терапией.

Многие исследователи сходятся во мнении, что лечение, основанное на блокировании одного сигнального пути, скорее всего будет иметь слабый эффект при остеосаркомке – опухоли, в которой представлены различные аутокринные механизмы. Большой эффективности ожидают от разработки и внедрения менее специфичных, так называемых «мультикиназных ингибиторов».

**Бисфосфонаты** связываются с гидроксипапатитами костной ткани, имеют прямой ингибирующий эффект на остеокластическую резорбцию и регулируют функции остеобластов. Не обладая прямым противоопухолевым действием, бисфосфонаты индуцируют апоптоз костных клеток, ингибируют продукцию цитокинов и влияют на клеточный цикл [34, 42]. В настоящее время изучается эффективность комбинации бисфосфонатов с традиционными цитостатиками в неoadьювантных про-

токолах при остеосаркоме. Исследования II фазы проводятся в Северной Америке.

Другим направлением является изучение **опухолезо-ангиогенеза** и путей воздействия на механизмы формирования патологических сосудов.

**Метформная химиотерапия**, или хроническое лечение низкими дозами цитостатиков иногда в сочетании с ингибиторами СОХ-2, направлена на подавление пролиферации эндотелия сосудов и считается разновидностью антиангиогенной терапии. Этот подход изучается в последние годы в ряде клиник США, однако отдаленных результатов пока нет.

Почти 30-летний опыт неoadъювантного лечения остеосаркомы позволил более четко обозначить его положительные стороны и недостатки. О том, что эта стратегия прочно заняла свое место, говорит тот факт, что остеосаркома упоминается всегда, когда необходимо продемонстрировать преимущества неoadъювантного подхода в лечении злокачественных новообразований. Вместе с тем следует подчеркнуть, что химиотерапия до операции сама по себе не гарантирует лучшую выживаемость [28]. Основным ее преимуществом остается возможность уменьшить размеры опухоли и тем самым повысить шансы на сохранение конечности.

На современном этапе прогресс в лечении остеосаркомы, наряду с поиском новых лекарств, связан с **совершенствованием неoadъювантного подхода**. Его наиболее слабое место – отсутствие элементов дифференцированного лечения в предоперационном периоде. Все больные подвергаются сложному, токсичному и дорогостоящему лечению. Следует признать вынужденный характер ситуации, обусловленный отсутствием стандартных критериев стратификации. В этих условиях поиск информативных факторов прогноза и разработка индивидуализированных подходов на всех этапах неoadъювантного лечения приобретает особую актуальность. Это призвано решить проблему соблюдения баланса многих интересов: достижение выраженного локального и системного эффекта; уменьшение побочных эффектов и проявлений токсичности; минимизация риска развития

вторых опухолей; сохранение удовлетворительной функции конечности; обеспечение удовлетворительного качества жизни; снижение общих затрат на лечение и мониторинг.

По-видимому, настал момент, когда необходимо пересмотреть концепцию о «победе в битве с остеосаркомой» эмпирическими способами, основываясь, главным образом, на популяционных данных. Прорыв в этой области связан с разработкой системы оценки риска и индивидуализированных подходов. В рамках неoadъювантной стратегии это возможно на дотерапевтическом этапе (выбор тактики с учетом риска), на промежуточном этапе индукции (обсуждение альтернативных тактических решений при высоком риске), после завершения стандартной индукции (дополнительные курсы химиотерапии в случае высокой эффективности, направленные на достижение максимального эффекта и более щадящее локальное лечение; выбор метода локального контроля с учетом риска развития местного рецидива), а также после локального лечения (адаптация адъювантной химиотерапии к ответу, оцененному с помощью клинико-инструментальных, лабораторных и морфологических критериев).

В завершение следует отметить, что лечение больных остеосаркомой может быть отнесено к высокотехнологичному, поскольку предполагает интенсивную многокомпонентную химиотерапию, современное сопроводительное лечение, учет фармакокинетических параметров в процессе лечения. Кроме того, важным моментом является мониторинг предоперационной химиотерапии с использованием современных диагностических технологий. Одним из основных этапов лечения считается удаление первичной опухоли и эндопротезирование крупных суставов, которые также относятся к высокотехнологичной онкологической помощи. Лечение остеосаркомы имеет мультидисциплинарный характер и должно проводиться в специализированных онкологических центрах с привлечением ортопедов-онкологов, химиотерапевтов, диагностов и морфологов.

## Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2007. – №2, т.18, прил.1.
2. Мачак Г.Н. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения остеосаркомы: Дисс. д-ра мед. наук. – Москва, 2007.
3. Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Кондратьев В.Г. и др. Комбинированные методы лечения остеогенной саркомы: прошлый опыт и перспективы на будущее // Вестник АМН СССР. – 1981. – №7. – С.65-69.
4. Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Амирасланов А.Т., Синюков П.А. Опухоли костей. – М: Медицина, 1986.
5. Трапезников Н.Н., Соловьев Ю.Н., Еремина Л.А. и др. Прогресс в лечении остеогенной саркомы // Вестник ОНЦ РАМН. – 1993. – №1. – С.3-9.
6. Abe S, Nishimoto Y, Isu K. et al. Preoperative cisplatin for initial treatment of limb osteosarcoma: its local effect and impact on prognosis // Cancer. Chemother. Pharmacol. – 2002, Oct. – Vol. 50(4). – P.320-324.
7. Bacci G, Picci P, Ferrari S. et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities // Cancer. – 1993a. – Vol. 72. – P.3227-3238.
8. Bacci G, Picci P, Ferrari S. et al. Neoadjuvant chemotherapy for the treatment of osteosarcoma of the extremities: excellent response of the primary tumor to preoperative treatment with methotrexate, cisplatin, adriamycin, and ifosfamide. Preliminary results // Chir-Organi-Mov. – 1995. – Vol.80 (1). – P.1-10.

9. *Bacci G, Ferrari S, Bertoni F et al.* Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli according to the Istituto Ortopedico Rizzoli/osteosarcoma -2 protocol: an updated report // *J. Clin. Oncol.* – 2000, Dec.15. – Vol.18(24). – P.4016-4027.
10. *Bacci G, Ferrari S, Tienghi A et al.* A comparison of methods of loco-regional chemotherapy combined with systemic chemotherapy as neo-adjuvant treatment of osteosarcoma of the extremity // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2001, Feb. – Vol. 27 (1). – P.98-104.
11. *Benjamin R.S., Chawla S.P., Carrasco C.H. et al.* Preoperative chemotherapy for osteosarcoma with intravenous Adriamycin and intra-arterial cis-platinum // *Ann. Oncol.* – 1992. – Vol. 3. – P.3-6.
12. *Bielack S, Kempf-Bielack B, Delling G et al.* Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.20. – P.776-790.
13. *Bond M, Bernstein M.L., Pappo A et al.* A phase II study of imatinib mesylate in children with refractory or relapsed solid tumors: A Children's Oncology Group study // *Pediatr. Blood. Cancer.* – 2007, Jan. 29.
14. *Boussen H, Mezzi F, Gamoudi A et al.* Primary chemotherapy with the Rosen T10 protocol before conservative surgery in limb primitive osteosarcomas: results about 56 cases // *Bull. Cancer.* – 2000, Feb. – Vol. 87(2). – P.183-188.
15. *Bramwell V.H.* The role of chemotherapy in the treatment of non-metastatic operable extremity osteosarcoma // *Semin. Oncol.* – 1997. – Vol.24(5). – P.561-571.
16. *Campanacci M, Cervellati G.* Osteosarcoma: A review of 345 cases // *Ital. J. Orthop. Traumatol.* – 1975, Apr. – Vol. 1(1). – P.5-22.
17. *Chawla S.P., Tolcher A.W., Staddon A.P. et al.* Updated results of a phase II trial of AP23573, a novel mTOR inhibitor, in patients (pts) with advanced soft tissue or bone sarcomas // *Proc. ASCO.* – 2006, abstr. 9505.
18. *Cortes E.P., Holand J.F., Wang J.J.* Doxorubicin in disseminated osteosarcoma // *JAMA.* – 1972. – Vol. 221. – P.1132-1138.
19. *Delepine G., Delepine N., Voisin M.C. et al.* The response of osteosarcoma to high-dose methotrexate: a monocentric study of 69 cases: Proc. ASCO meeting, 1994. – A1417.
20. *Digue L., Volot F., Garbe L. et al.* Osteosarcoma in adolescent and adults: does the histologic response to preoperative chemotherapy really matter?: Proc. ASCO meeting, 2000. – A2210.
21. *Djerassi I.* High-dose methotrexate (NSC-740) and citrovorum factor (5NCR-3 590) rescue: Background and rationale // *Cancer. Chemotherapy.* – 1975. – rep.6. – P.3-6.
22. *Eilber F.R., Guiliano A.E., Huth J.F., Eckhardt J.* Limb salvage for malignant tumors of bone // *Prog. Clin. Biol. Res.* – 1985. – Vol.201. – P.25-37.
23. *Eselgrim M, Grunert H, Kuhn T et al.* Dose intensity of chemotherapy for osteosarcoma and outcome in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) trials // *Pediatr. Blood. Cancer.* – 2006, Jul. – Vol.47(1). – P.42-50.
24. *Ettinger L.J., Douglas H.O., Higby D.J.* Adjuvant adriamycine and cis-diamminedichloroplatinum in primary osteosarcoma // *Cancer.* – 1981. – Vol. 47. – P.248-254.
25. *Ferguson W.S., Goorin A.M.* Current treatment of osteosarcoma // *Cancer Invest.* – 2001. – Vol.19(3). – P. 292-315.
26. *Ferrari S., Mercuri M., Picci P. et al.* Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: results of a neoadjuvant chemotherapy protocol (IOR/OS-3) with high-dose methotrexate, intraarterial or intravenous cisplatin, doxorubicin, and salvage chemotherapy based on histologic response // *Tumori.* – 1999, Nov-Dec. – Vol.85(6). – P. 458-464.
27. *Ferrari S., Longhi A., Saeter G. et al.* High-dose ifosfamide with high-dose methotrexate, doxorubicin, and cisplatin for the treatment of patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity: Results of a Rizzoli/SSG study: Proc ASCO 2000 meeting. – A2213.
28. *Goorin A.M., Schwartzentruber D., Devidas M. et al.* Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for non-metastatic osteosarcoma: Pediatric oncology group POG 8651 // *J. Clin. Oncol.* – 2003, Apr. 15. – Vol. 21(8). – P. 1574-1580.
29. *Holmstrom T., Bobling T., Akerman M. et al.* Diagnosis and tumor response in osteosarcoma and Ewing's sarcoma, according to treatment protocols SSG II, SSG VIII, ISG/SSG I, SSG IV and SSG IX // *Acta Orthop. Scand. Suppl.* – 1999, Jun. – Vol.285. – P.27-29.
30. *Jaffe N., Frei E., Traggis D. et al.* Adjuvant methotrexate and citrovorum factor treatment for osteosarcoma // *N. Eng. J. Med.* – 1974. – Vol.291. – P.994-997.
31. *Jaffe N., Frei E., Traggis D., Watts H.* Weekly high-dose methotrexate-citrovorum factor in osteogenic sarcoma: pre-surgical treatment of primary tumor and of overt pulmonary metastases // *Cancer.* – 1977, Jan. – Vol.39(1). – P.45-50.
32. *Jaffe N., Raymond A.K., Ayala A. et al.* Effect of cumulative courses of intraarterial cis-diamminedichloroplatinum-II on the primary tumor in osteosarcoma // *Cancer.* – 1989. – Vol.63. – P.63-67.
33. *Kolb E.A., Gorlick R., Houghton P.J. et al.* Initial testing (stage 1) of a monoclonal antibody (SCH 717454) against the IGF-1 receptor by the pediatric preclinical testing program // *Pediatr. Blood. Cancer.* – 2008, Jun. – Vol.50(6). – P.1190-1197.
34. *Kubista B., Trieb K., Sevela F. et al.* Anticancer effects of zoledronic acid against human osteosarcoma cells // *J. Orthop. Res.* – 2006, Jun. – Vol.24(6). – P.1145-1152.
35. *Kubo T., Piperdi S., Rosenblum J. et al.* Platelet-derived growth factor receptor as a prognostic marker and a therapeutic target for imatinib mesylate therapy in osteosarcoma // *Cancer.* – 2008, May 15. – Vol.112(10). – P.2119-2129.
36. *Lewis I.J., Nooij M.A., Whelan J. et al.* Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2007, Jan 17. – Vol.99(2). – P.112-128.

37. Link MP, Goorin AM, Miser AW. *et al.* The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity // *The N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 314. – P.1600-1606.
38. Meyers PA, Gorlick R, Heller G. *et al.* Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Results of the Memorial Sloan-Kettering (T12) protocol // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol.16(7). – P.2452-2458.
39. Meyers P. Osteosarcoma clinical trials: Proc. UICC Congress, Oslo, Norway, 2002. – P.37.
40. Miser J, Arndt C, Smithson W. *et al.* Treatment of High-Grade Osteosarcoma with Ifosfamid, Mesna, Adriamycin, High-Dose Methotrexate with or without Cisplatin. Results of two pilot trials: Proc. ASCO meeting, 1994. – A1442.
41. Miser J, Arndt C, Smithson W. *et al.* Long term follow-up of High-Grade Osteosarcoma treated with preoperative Ifosfamid, Adriamycin and High-Dose Methotrexate with Cisplatin added postop for poor responders: Proc. ASCO meeting, 1998. – A2054.
42. Murayama T, Kawasoe Y, Yamashita Y. *et al.* Efficacy of the third-generation bisphosphonate risedronate alone and in combination with anticancer drugs against osteosarcoma cell lines // *Anticancer Res.* – 2008, Jul-Aug. – Vol.28(4B). – P.2147-2154.
43. Odom L, Wilkins R, Greffe B. *et al.* Preoperative intra-arterial cisplatin and intravenous doxorubicin for treatment of pediatric and adolescent osteogenic sarcoma (OS): Proc. ASCO meeting, 1995. – A1444.
44. Patel SJ, Lynch JW, Johnson T. *et al.* Dose-intense ifosfamide/doxorubicin/ cisplatin based chemotherapy in adults // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2002, Oct. – Vol.25(5). – P.489-495.
45. Patel S, Pappo A, Crowley J. *et al.* A SARC global collaborative phase II trial of R1507, a recombinant human monoclonal antibody to the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF1R) in patients with recurrent or refractory sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – Vol.27:15s. – 2009 (suppl; abstr 10503).
46. Potratz J, Dellling G, Flege S. *et al.* No evidence of altered outcomes with Carboplatin/Etoposide salvage for large osteosarcomas with very poor response to preoperative chemotherapy: Proc. EMSOS meeting, Trieste, Italy, 2005. – P.91.
47. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB. *et al.* Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15(1). – P.76-84.
48. Rba SY, Chung HC, Gong SJ. Combined pre-operative chemotherapy with intra-arterial cisplatin and continuous intravenous adriamycin for high grade osteosarcoma // *Oncol. Rep.* – 1999, May-Jun. – Vol.6(3). – P.631-637.
49. Rosen G, Marcove RC, Caparros B. *et al.* Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery // *Cancer.* – 1979. – Vol. 43. – P.2163-2177.
50. Rosen G, Caparros B, Huvois AG. *et al.* Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response to primary tumor to preoperative chemotherapy // *Cancer.* – 1982. – Vol.49. – P.1221-1230.
51. Rosen G, Lowenbraun S, Forscher C. Osteogenic sarcoma: a 15-year experience in treating 287 patients with preoperative chemotherapy. *Cancer Treatment An Update* P. Banzet, J.F. Holland, D. Khayat, M. Weil eds. – Springer-Verlag, France, Paris, 1994. – P.79-84.
52. Rosen G, Forscher CA, Eilber F, Eckardt J. Guidelines for chemotherapy of osteosarcoma: Proc. of 2<sup>nd</sup> Osteosarcoma Conference, Bologna, Italy, 1996. – P.5.
53. Saeter G, Alvegard TA, Elomaa I. *et al.* Treatment of osteosarcoma of the extremities with T-10 protocol, with emphasis on the effect of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: A Scandinavian Sarcoma Group Study // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9. – P.1766-1775.
54. Smeland S, Bacci G, Ferrari S. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide added to Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremities. A joint study by the Italian (ISG) and Scandinavian sarcoma groups: Proc. ASCO meeting, 2003. – A3282.
55. Soubami R, Craft A, Van der Eijken *et al.* Randomized trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup // *The Lancet.* – 1997, Sept. – Vol.350. – P.911-917.
56. Voute PA, Soubami RL, Nooij M. *et al.* A phase II study of cisplatin, ifosfamide and doxorubicin in operable primary, axial skeletal and metastatic osteosarcoma. European Osteosarcoma Intergroup // *Ann. Oncol.* – 1999, Oct. – Vol.10(10). – P.1211-1218.
57. Whelan J, Weeden S, Uscinska B, McTiernan A. Localized extremity osteosarcoma: mature survival data from two European osteosarcoma intergroup randomized clinical trials: Proc. ASCO meeting, 2000. – A2175.
58. Widemann BC, Fox E, Adamson PC. *et al.* Phase I study of sorafenib in children with refractory solid tumors: A Children's Oncology Group Phase I Consortium trial // *J. Clin. Oncol.* – Vol.27:15s. – 2009 (suppl; abstr 10012).
59. Wilkins RM, Cullen JW, Camozzi AB. *et al.* Improved survival in primary nonmetastatic pediatric osteosarcoma of the extremity // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2005, Sep. – Vol.438. – P.128-136.
60. Winkler K, Beron G, Kotz R. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy of osteogenic sarcoma: Results of a cooperative German/Austrian study // *J. Clin. Oncol.* – 1984. – Vol.2. – P.617-624.
61. Winkler K. Chemotherapy of osteosarcoma // *Sem in Ortop.* – 1988. – Vol. 3(1). – P. 48-58.
62. Winkler K, Bielack S, Dellling G. *et al.* Effect of intraarterial versus intravenous cisplatin in addition to systemic doxorubicin, high dose methotrexate and ifosfamide on histologic tumor response in osteosarcoma (study COSS-86) // *Cancer.* – 1990. – Vol.66. – P.1703-1710.
63. Zalupski MM, Rankin C, Ryan JR. *et al.* Adjuvant therapy of osteosarcoma. A Phase II trial: Southwest Oncology Group study 9139 // *Cancer.* – 2004, Feb. 15. – Vol.100(4). – P. 818-825.