



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при остеосаркоме

P. C. W. Hogendoorn Department of Pathology, University Medical Center, Leiden, The Netherlands and Writing committee: N. Athanasou¹, S. Bielack², E. De Alava³, A. P. Dei Tos⁴, S. Ferrari⁵, H. Gelderblom⁶, R. Grimer⁷, K. Sundby Hall⁸, B. Hassan⁹, P. C. W. Hogendoorn¹, H. Jurgens¹¹, M. Paulussen¹², L. Rozeman¹³, A.H.M. Taminiau¹⁴, J. Whelan¹⁵ D. Vanel¹⁶

¹University of Oxford, Oxford, UK; ²Olgahospital, Stuttgart, Germany; ³Campus MigueldelUnamuno, Salamanca, Spain; ⁴Ospedale Civile, Treviso, Italy; ⁵Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna, Italy; ⁶University Medical Centre, Leiden, Netherlands; ⁷Royal Orthopaedic Hospital, Birmingham, United Kingdom; ⁸Norwegian Radium Hospita Oslo, Norway; ⁹Weatherall Institute of Molecular Medicine, Oxford, UK; ¹⁰University Medical Center, Leiden, Netherlands; ¹¹Universitätsklinikum, Münster, Germany; ¹²University Childrens Hospital Basel, Switzerland; ¹³University Medical Center, Leiden, Netherlands; ¹⁴University Medical Center, Leiden, Netherlands; ¹⁵University College Hospital, London, UK and ¹⁶Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna, Italy

Остеосаркома

- Остеосаркома является самой частой первичной злокачественной опухолью костей (частота заболеваемости 0,2-3 на 100 тыс. населения ежегодно). Уровень частоты заболеваемости выше у подростков (0,8-11 на 100 тыс. ежегодно в возрасте 15-19 лет), остеосаркома составляет более 10% от всех солидных заболеваний данной возрастной категории.
- Соотношение мужчин и женщин приблизительно 1:4. Как правило, поражается метафиз длинных костей, обычно вокруг колена. Поражение осевого скелета или челюстно-лицевых костей встречается главным образом у взрослых.
- Обыкновенная остеогенная саркома высокой степени злокачественности составляет 80 %-90 % всех остеогенных сарком. Наиболее часто встречаются остеобластические, хондробластические и фибробластические подтипы остеосаркомы. К другим подтипам высокой степени злокачественности также относят телеангиэктотическую, мелкоклеточную остеосаркому и поверхностную остеосаркому. Центральная остеосаркома низкой степени злокачественности и параостальная остеосаркомы являются заболеваниями низкой степени злокачественности, в то время как периостальная остеосаркома является вариантом хондробластической остеосаркомы умеренной степени злокачественности.
- Факторы риска для возникновения остеогенной саркомы являются предшествующая лучевая терапия, болезнь Педжета (костей) и врождённые аномалии, такие как синдром Ли-Фраумени, синдром Вернера, синдром Ротмунда — Томсона, синдром Блума и наследственная ретинобластома.
- Первичные опухоли костей встречаются редко, составляя < 0,2% злокачественных опухолей, зарегистрированных в базе данных EURO CARE. Они имеют относительно высокую заболеваемость среди детей и подростков, и по-прежнему встречаются реже, чем доброкачественные опухоли костей, которые имеют схожую клиническую картину. В неспециализированных центрах их часто трудно диагностировать как злокачественные опухоли как клиницистам, радиологам, так и морфологам, что приводит к основным диагностическим затруднениям.
- Один из главных принципов настоящих клинических рекомендаций, что все пациенты с подозрением на злокачественную опухоль кости должны быть направлены в специализированный центр до биопсии.

- Первичные опухоли кости встречаются значительно реже, чем метастазы в кости у пожилых пациентов, которые в некоторых случаях могут имитировать первичную опухоль кости. Наличие боли, не связанной с механическим повреждением или ночной боли вокруг колена в любой возрастной группе, должно настораживать и приводить к немедленному обследованию. Увеличение в объеме будет присутствовать только в том случае, если опухоль проросла корковое вещество и растянула надкостницу.
- Общие сведения о гистологических типах первичных злокачественных опухолей кости, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представлены таблице №1. Используется несколько систем стадирования опухолей костей, однако они не совершенны и не являются общепринятыми.

Таблица №1. Классификация злокачественных опухолей кости ВОЗ, 2002 г.

Остеогенные опухоли	Остеосаркома	9180/3
	Обыкновенная	9180/3
	Хондробластическая	9181/3
	Фибробластическая	9182/3
	Остеобластическая	9180/3
	Телеангиэктатическая	9183/3
	Мелкоклеточная	9185/3
	Центральная низкой степени злокачественности	9187/3
	Вторичная	9180/3
	Параостальная	9192/3
	Периостальная	9193/3
	Поверхностная высокой степени злокачественности	9194/3
	9260/3	
Саркома Юинга / примитивная нейроэктодермальная опухоль	Саркома Юинга	9260/3
Хондрогенные	Хондросаркома	9220/3
	Центральная, первичная и вторичная	9220/3
	Периферическая	9221/3
	Недифференцированная	9243/3
	Мезенхимальная	9240/3
	Светлоклеточная	9242/3
Фиброгенные опухоли	Фибросаркома	8810/3
Фиброгистиоцитарные	Злокачественная фиброзная гистиоцитома	8830/3
Гематопоэтические опухоли	Плазмоклеточная миелома	9732/3
	Злокачественная лимфома, NOS	9590/3
Гигантоклеточная опухоль	Злокачественная гигантоклеточная опухоль	9250/3
Хордальные опухоли	Хордома	9370/3
Сосудистые опухоли	Ангиосаркома	9120/3
Гладкомышечные опухоли	Лейомиосаркома	8890/3
Липогенные опухоли	Липосаркома	8850/3
Смешанные опухоли	Адамантобластома	9261/3

**Настоящими рекомендациями не рассматриваются в качестве разновидностей костной опухоли следующие патологии: плазмоклеточная миелома и злокачественная лимфома кости.*

Саркома Юинга

- Саркома Юинга (ES) (включая примитивную нейроэктодермальную опухоль) является второй по частоте первичной злокачественной опухолью кости. Наиболее часто она возникает у детей и подростков, но также встречается и у взрослых. Медиана заболеваемости – 15 лет, преобладают мужчины в соотношении 1,5:1. Саркома Юинга диагностируется у белых с частотой 0,3 на 100000 населения ежегодно, у выходцев из Африки и Азии случаи заболевания редки.

У 25% пациентов опухоль локализуется в костях таза, в то время как у 50% опухоль локализуется на конечностях. Кроме того, достаточно часто поражаются ребра и позвоночник. Саркома Юинга может поражать любые кости и (реже у детей) возникает исключительно в мягких тканях.

Хондросаркома

- Хондросаркома одна из наиболее часто возникающих костных сарком у подростков. Частота встречаемости 0,1 на 10000 населения ежегодно, наиболее распространена в возрасте от 30 до 60 лет, соотношение мужчин/женщин ~1. Большинство хондросарком являются первичными злокачественными опухолями, и большая часть имеет низкую степень злокачественности (G1), а не высокому (G 2-3).
- Большинство хондросарком локализованы центрально в диаметафизальной области длинных костей, но они могут также определяться и в плоских костях, таких как кости таза, ребра и лопатка.
- Высоко злокачественная хондросаркома часто возникает в осевом скелете и длинных костях. В этих случаях они называются вторичные хондросаркомы и вторичные периферические хондросаркомы соответственно.
- Большинство хондросарком имеют обычный вариант, более редкие варианты включают мезенхимальную и светлоклеточную хондросаркому. В редких случаях обычные хондросаркомы могут дифференцироваться в агрессивную, высоко злокачественную опухоль с плохим прогнозом, так называемую недифференцированную хондросаркому. Большинство хондросарком имеют один первичный очаг, но могут встречаться и множественные первичные поражения у больных с множественной остеохондросаркомой и энхондроматозом.

Веретенноклеточные саркомы кости

- Веретенноклеточные саркомы кости составляют диагностически гетерогенную группу злокачественных опухолей, включая фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лейомиосаркому и недифференцированную саркому. Они возникают в аналогичных возрастных группах, что и хондросаркома, но локализация больше похожа на остеогенную саркому. Как правило, первичный очаг характеризуется болевым синдромом.
- Веретенноклеточные опухоли кости имеют высокую вероятность переломов. Они составляют от 2% до 5% первичных злокачественных опухолей кости. Истинную частоту заболеваемости установить трудно, так как два подтипа (злокачественная фиброзная гистиоцитома/фибросаркома) имеют высокую степень морфологических совпадений, что отражается в используемой терминологии.
- Мужчины заболевают чаще женщин.
- Отмечена связь с предшествующими болезнями (болезнь Педжета или инфаркт кости) или лучевой терапией в анамнезе. Это не типично для веретенноклеточной саркомы. После изучения различных морфологических образцов будет обнаружена или хондросаркома или остеосаркома.

Другие опухоли кости

- К их числу относятся адамантинома, хордома, злокачественная гигантоклеточная опухоль, ангиосаркома и липосаркома, имеющие специфические клинические проявления и лечение.

Диагноз и стадирование

- При сборе анамнеза следует обратить внимание на такие симптомы, как продолжительность, интенсивность и длительность жалоб, например, ночная боль или перелом. Кроме того, для опухолей кости характерны предшествующие

доброкачественные/злокачественные поражения, семейный анамнез и предшествующая лучевая терапия. Недавние травмы не исключают злокачественную опухоль и не должны препятствовать соответствующим диагностическим процедурам. Все пациенты должны пройти полный медицинский осмотр. Особое внимание следует уделить размеру, консистенции опухоли, её расположению и подвижности, отношению опухоли к кости и наличию локорегиональных лимфатических узлов.

- Вероятный диагноз опухоли кости, скорее всего, коррелирует с возрастом. До 5-летнего возраста деструктивное поражение кости обычно вызывает метастатическая нейробластома или эозинофильная гранулема; > 5 лет — чаще первичная саркома кости; >40 лет, вероятнее всего, это метастаз или миеломная болезнь.
- На первом этапе диагностики выполняются обычные рентгенограммы костей в двух проекциях. КТ должна использоваться только в случае диагностических проблем или сомнений, чтобы более чётко визуализировать кальциноз, периостальный остеогенез, корковую деструкцию или вовлечение мягких тканей. Когда злокачественное новообразование не может быть исключено по результатам рентгенографии, следующий этап — МРТ кости со смежными суставами, которая является лучшей методикой для локального стадирования.
- Для исключения отдалённых метастазов и общего стадирования, необходимо выполнить сцинтиграфию кости, рентгенографию органов грудной клетки и КТ; наличие лимфоузлов небольшого размера не является специфическим для злокачественного заболевания.
- Для определения стадии и оценки эффективности лечения используется МРТ всего тела и ПЭТ. Соответствующие дополнительные исследования и биопсия должны быть выполнены в отношении любых локализаций, подозрительных на злокачественный процесс, так как точное установление стадии болезни определяет лечение и исход основного заболевания [III;V]. При хондросаркомах МРТ с внутривенным контрастированием может указать более точную локализацию для биопсии.

Биопсия

- При подозрении на первичную злокачественную опухоль кости должна быть выполнена биопсия, которая должна осуществляться в специализированном центре опытным хирургом при участии рентгенолога.
- Принципы биопсии:
 - минимальная контаминация нормальных тканей
 - во многих ситуациях **core**-биопсия будет более адекватна, если будет выполняться под контролем ультразвука, рентгенографии или КТ;
 - образцы тканей должны быть взяты как для цитологического, так и для морфологического исследования;
 - центральный образец опухоли должен быть заморожен для перспективных изучений;
 - образцы тканей должны быть изучены опытными патоморфологами;
 - направление должно содержать достаточно подробную информацию для морфолога, включая локализацию опухоли, возраст пациента и радиологический дифференциальный диагноз.
- В случае опухолей и опухолеподобных поражений скелета, желательно установить стадию поражения перед выполнением биопсии. Важное преимущество определения стадии до выполнения биопсии — возможность выбора места взятия биопсии, принимая во внимание возможное последующее хирургическое лечение, особенно, когда речь идёт о конечности и об органосохранной операции. Визуализирующие методы исследования могут также указать наи-

более характерную часть поражения. Предпочтение отдаётся множественной core-биопсии (например Jamshidi, но не тонко игольной аспирации) или открытой биопсии (в зависимости от локализации поражения, квалификации специалистов, сложности случая).

- Экзизионная биопсия противопоказана во всех случаях, которые представляют возможность агрессивного-доброкачественного или злокачественного поражения, потому что иссечение без соблюдения онкологических принципов краёв раны, контаминирует больше тканей, чем допустимо. Если выполняется открытая биопсия, то используется продольный разрез.
- Чтобы убедиться, что место биопсии выбрано адекватно и материал информативен, рекомендуется рентген-контроль места биопсии и срочная консультация морфолога после взятия биопсии.
- При агрессивных и злокачественных опухолях кости ход биопсии следует рассматривать как контаминированный опухолевыми клетками. Он должен быть удален вместе с опухолью, чтобы избежать местный рецидив, включая возможные каналы, через которые были помещены дренажи. Ход биопсии должен быть чётко отмечен посредством маленького разреза или чернил, чтобы гарантировать точное его местоположение. В случаях вовлечения позвоночника, ламинэктомию или декомпрессию необходимо избегать, если нет необходимости в декомпрессии спинного мозга.
- Материал должен быть быстро, идеально в течение получаса, представлен для морфологического исследования; по прибытию и перед фиксацией в формалине, могут быть взяты опухолевые отпечатки. Ткани и клетки должны быть заморожены. Еще один вариант заключается в создании первичных клеточных культур для цитогенетики. Для криоконсервации и дальнейшего молекулярного изучения опухолевых образцов необходимо подписанное информированное согласие пациента.

Морфология

- В морфологическом заключении должен быть зарегистрирован характер костных образцов, то есть пункционная биопсия, кюретаж, иссечение (например, сегментальная резекция, ампутация конечности или другая сложная резекция, такая как гемипелвэктомия). Как правило, необходимо декальцинировать биопсию опухоли кости. Морфолог должен получить информацию относительно клинической/радиологической оценки опухоли, интраоперационные данные, получил ли пациент предоперационную химиотерапию.
- В резецированной кости должен быть отмечен измеренный в 3х плоскостях в мм размер опухоли. Должны быть описаны гистологические особенности опухоли, тип и подтип опухоли в соответствии с последними критериями ВОЗ. Ответ опухоли на предоперационную терапию характеризуется степенью некроза опухоли как более или менее 90% некрозов. В морфологическом заключении должна быть отмечена степень местного распространения опухоли, включая причастность определенных анатомических областей.
- Если края резекции чистые или вовлечены в опухолевый процесс, должно быть отмечено расстояние (в мм) от опухоли до самого близкого края резекции. Должны быть зарегистрированы результаты соответствующих вспомогательных исследований (например, иммуногистохимия).
- Опухоль должна быть классифицирована с использованием кодов SNOMED или МКБ-10.

Стадирование и оценка риска

- В идеале, все предполагаемые случаи опухоли кости должны быть обсуждены на междисциплинарном заседании с участием радиолога, морфолога, хирурга

и онколога. Это позволит свести к минимуму риск ошибки в диагностике, организации, оценки степени риска и лечения.

- Никаких определенных лабораторных тестов для диагностики саркомы кости нет. Тем не менее, некоторые из них полезны при изучении саркомы Юинга и остеосаркомы, а также могут иметь прогностическое значение, например, щелочная фосфатаза (ЩФ) и лактат дегидрогеназа (ЛДГ).

Остеосаркома

- Определение стадии: 75 % всех остеогенных сарком возникают в области колена. Обычно имеется болевой синдром, который постепенно нарастает и становится постоянным, боль ночная и зачастую не имеет связи с механическим повреждением. Наличие опухолей и ограничение движения в суставе — более поздние симптомы.
- Оценка степени риска: неблагоприятные прогностические факторы включают наличие метастазов, слабый лечебный патоморфоз на проведенную предоперационную химиотерапию, осевая или проксимальная локализация опухоли конечности, большой объем опухоли, повышение в сыворотке уровня ЩФ или ЛДГ, пожилой возраст [III, B]. При определении стадии заболевания следует использовать локальные методы диагностики как указано ниже.

Саркома Юинга

- Стадирование и молекулярная патология: саркомы Юинга являются мелкокруглоклеточными опухолями с положительными реакциями на CD99 и MIC2. Они относятся к опухолям высокой степени злокачественности. Для окончательного диагноза необходима биопсия, которая обеспечивает материал для обычного гистологического исследования, иммуногистохимии, молекулярной патологии и biobanking (свежий, нефиксированный материал).
- Молекулярно-биологические исследования показывают, что у всех сарком Юинга наблюдается нарушения в гене EWS на хромосоме 22. В большинстве случаев выявляется взаимная транслокация t (11; 22) (q24; q12), вместе с тем может определяться транслокация t (21; 22) (q22; q12) и другие [t(7;22), t(17;22), t(2;22)]. Большинство сарком Юинга выявляются при классическом окрашивании гематоксилин-эозином и иммуногистохимически, включая CD99. Если гистологический диагноз сомнителен, обязательно наличие транслокации в гене EWS [II, B]. Специализированные лаборатории для диагностики саркомы Юинга должны иметь как FISH, так и RT-ПЦР. Желательно участие специализированных лабораторий во внешней программе проверки качества. RT-PCR является исследованием выбора, при наличии замороженной ткани. FISH — хороший метод исследования при наличии парафинового блока или отпечатков. Анализ, использующий исследование разрыва EWS, не обнаруживающий слияния EWS — FLI1, а только перестановку EWS, которой не должно быть, является проблемой для интерпретации диагноза.
- Некоторые методы, такие как световая микроскопия аспирата костного мозга и биопсии участков дистальнее места поражения, являются обязательными. Изучается использование RT-PCR аспирата костного мозга (определение отдалённых метастазов). Прогностическое значение световой микроскопии ещё не доказано [IV, C].
- Цветной FISH/спектральный FISH может быть полезен для выявления множественной хромосомной перестройки в тех случаях, когда обычные молекулярные методы (FISH, RT-PCR) не информативны.
- Оценка степени риска: от 20 % до 25 % пациентов имеют метастазы (10% в легкое, 10% кости/костный мозг, 5% комбинации или другие). Определение стадии заболевания должно быть ориентировано на обнаружение метастазов в

легких, костях и костном мозге. Всем пациентам необходимо выполнить биопсию и аспирацию костного мозга до начала лечения.

- В настоящее время исследуется метод ПЦР при диагностике метастазов в костный мозг. Прогноз будет хуже при наличии костных метастазов, чем при локализации в легких / плевре (<20% по сравнению с 20% -40%, 5 — летняя выживаемость). Другие известные прогностические факторы — размер опухоли или объем, серологические уровни ЛДГ, осевая локализация или возраст > 15 лет. Слабый лечебный патоморфоз на предоперационную химиотерапию, нерадикальная операция или отсутствие оперативного лечения, являются ещё более неблагоприятными прогностическими факторами [II, V].

Хондросаркома

- Стадирование: большинство хондросарком представляют собой безболезненную опухоль. Боль в месте поражения может быть индикатором злокачественного развития.
- Оценка степени риска: дифференциальный диагноз между доброкачественной энхондромой или остеохондромой и хондросаркомой низкой степени злокачественности может вызывать затруднения. Хондросаркома чрезвычайно редко возникает в фалангах рук и ног, но в других длинных костях центральные хрящевые поражения нужно рассматривать как хондросаркому низкой степени злокачественности, пока не доказано обратное. Неоперабельные, местно распространённые и метастатические высокодифференцированные хондросаркомы имеют неблагоприятный прогноз из-за устойчивости к стандартному лечению, такому как лучевая терапия и химиотерапия.
- Прогноз зависит от гистологической оценки. Однако, гистологическая классификация порой подвергается различной интерпретации, хондросаркомы со II и III степенью злокачественности часто объединяют вместе. При хондросаркомах I степени злокачественности нет 100%-ого выживания, главным образом из-за местных рецидивов или перерождения в высокую степень злокачественности. Недифференцированные хондросаркомы более агрессивны и часто метастазируют.

Веретенноклеточные саркомы кости (ЗФГ/ФС)

- Веретенноклеточные саркомы обычно возникают в пожилом возрасте и характеризуются литическим поражением кости. Часто необходимо дифференцировать их с метастатическим поражением. Для верификации диагноза и определения стадии необходима биопсия. Распространены патологические переломы, которые перед фиксацией необходимо тщательно обследовать.

Лечение

Профилактика и лечение патологических переломов

- При существующих патологических переломах, возможно наличие первичной злокачественной опухоли в кости. Необходима адекватная оценка при помощи МРТ, в том числе после выполнения биопсии. Патологический перелом может привести к распространению опухолевых клеток в окружающих тканях и увеличивает риск местного рецидива. Таким образом, у больных с ослабленной костью, выявленной при осмотре, необходима иммобилизация участка биопсии. Как правило, используются внешние шины. В случаях перелома внутренней фиксации противопоказана, поскольку она распространяет опухоль далее в кость и мягкие ткани, увеличивая тем самым риск местных рецидивов.
- Для контроля болевых ощущений рекомендуется внешнее шинирование.

- Предоперационная химиотерапия используется с расчётом на хороший клинический эффект. Это позволяет осуществить резекцию опухоли и вовлечённых в процесс мягких тканей.
- У больных с плохим ответом на химиотерапию или при опухолях малочувствительных к химиотерапии, рассматривается раннее хирургическое лечение — широкая резекция или в некоторых случаях ампутация.
- Для уменьшения частоты местных рецидивов радиочувствительных опухолей, может рассматриваться послеоперационная лучевая терапия. Может рассматриваться резекция, если она выполнима.

Системная терапия

- Поскольку злокачественные первичные опухоли кости встречаются достаточно редко, их лечение сложное. Рекомендуется направление таких пациентов в специализированные центры или в специализированные отделения, которые в состоянии обеспечить полный спектр лечения [IV,A].
- Лечение проводится в рамках совместных клинических исследований или принятых протоколов. В случае диагноза высоко злокачественной остеогенной саркомы, саркомы Юинга или веретеноклеточной саркомы, подтвержденные биопсией, показана химиотерапия, желательна в рамках клинических исследований.
- Химиотерапевтическое лечение обладает почечной, кардиальной и аудио токсичностью. Пациентам, которым планируется химиотерапевтическое лечение, необходимо исследовать функцию почек, сердечной деятельности и выполнить аудиограмму (в случае лечения платиновыми производными). Пациентам мужского пола репродуктивного возраста рекомендуется криоконсервация спермы. Для женщин — консультация врача с целью оценки репродуктивной функции.

Оценка лечения

Остеосаркома

- Изменение размера и оссификации опухоли не являются надежными критериями эффективности предоперационного лечения. При помощи МРТ полезно исследовать перитуморальный отёк, его исчезновение является хорошим ответом на лечение. Достоверна динамическая МРТ, но требует последовательных просмотров для оценки изменений в кровоснабжении опухоли.
- Ответ на лечение очевиден только после нескольких циклов химиотерапии. Необходимо избегать преждевременной и неоправданной смены химиотерапевтического режима.

Саркома Юинга

- Изменение в размерах мягких тканей легко оценивается при помощи МРТ и является весьма надежным показателем ответа опухоли на лечение. Динамическая МРТ при саркоме Юинга не столь объективна как при остеогенной саркоме, поскольку оставшаяся резидуальная опухоль может быть не обнаружена, но последующая ПЭТ имеет дополнительную самостоятельную ценность.

Хирургическое лечение

- Операция должна выполняться только после адекватного определения стадии болезни. В зависимости от гистологического варианта опухоли лечение мо-

жет начинаться с химиотерапии. Если возможно, должна выполняться широкая резекция единым блоком, но при необходимости (легко удаляемые кости, мышцы) можно расширить операционное поле. Необходимо учитывать последствия операции для сохранения функции конечности [III, B].

- Если есть показания для проведения послеоперационной лучевой терапии, во время операции должны использоваться титановые (MRI-inert) скобы. На препарате необходимо отметить края прилежащие к опухоли. Тип хирургической реконструкции будет зависеть от выбора пациента и хирурга, после совместного обсуждения различных вариантов.
- *Требования к протоколу операции.* Описываются все манипуляции, включая подход, отношение к жизненно важным структурам (сосуды, нервы), края резекции, анатомические соотношения (удаление, резекция), зоны риска (границы края) относительно резекции. Описывается размещение скоб в зонах риска и жизненно важных структурах, связанных с операционным полем, даётся описание пропорций в сантиметрах и описывается реконструкция. Вопросы к морфологу по отношению к препарату: соответствие морфологии удалённого препарата, морфологии биопсии. Радикальность проведенной операции на основании исследования краёв резекции. Особое внимание необходимо уделить различным костным структурам, нервам, мышцам, сосудам, хрящевой пластинке и т.д.

Лучевая терапия

- Значение лучевой терапии при остеогенной саркоме и хондросаркоме ограничено, но может быть необходимо в отдельных случаях или с паллиативной целью [IV, C]. Отличные результаты были доложены на примере хондросаркомы черепа с использованием протонного пучка. Частота локального контроля достигала 80-90%.
- Саркома Юинга — радиочувствительная опухоль. Лучевая терапия в комбинации с химиотерапией может локально контролировать опухоль. Если возможно выполнить операцию, она должна рассматриваться как первый этап лечения. Следует избегать нерадикальной операции, дополненной лучевой терапией, так как данная комбинация не лучше, чем только лучевая терапия. При нерадикальной операции она должна быть дополнена лучевой терапией.

Рекомендации по специфическому лечению

Остеосаркома

Локализованный опухолевый процесс

- Лечение больных с остеосаркомой высокой степени злокачественности заключается в проведении оперативного вмешательства и химиотерапии [Ib, A]. По сравнению только с хирургическим методом комбинированное лечение повысило безрецидивную выживаемость с 10-20% до >60%. Цель оперативного вмешательства заключается в том, чтобы максимально радикально удалить опухоль и сохранить функцию конечности, насколько это возможно. Доксорубин, цисплатин, высокие дозы метотрексата и ифосфамид обладают противоопухолевой активностью при остеосаркоме [V, A]. Эти лекарства должны применяться с адекватной поддерживающей терапией в специализированных многопрофильных учреждениях опытными онкологами. Доксорубин и цисплатин часто используются в качестве основного лечения, есть доказательства того, что они в комбинации с метотрексатом и /или ифосфамидом могут обеспечить дополнительную выгоду [II, A].

- Различные предоперационные и послеоперационные комбинации используются в общей практике и в клинических испытаниях, идеальная схема и оптимальная продолжительность лечения пока не определены. Большинство современных протоколов включают предоперационную химиотерапию. Применение только послеоперационной химиотерапии не улучшает выживаемость [I, B]. Лечение обычно занимает период 6-12 месяцев. Большинство современных протоколов применяют предоперационную химиотерапию, хотя до сих пор не доказано, что это улучшает результаты общей выживаемости по сравнению с проведением только послеоперационной химиотерапии. Использование гемопоэтических факторов роста не приводило к улучшению общей выживаемости пациентов с остеосаркомой.
- Добавление иммунного модулятора мурамила к послеоперационной химиотерапии показало статистически значимое преимущество в общей выживаемости и статистически не достоверное преимущество в безрецидивной выживаемости в одном большом рандомизированном исследовании [II, B]. Трипептид Мурамил был одобрен в Европе для пациентов < 30 лет после радикальной операции по поводу локализованной остеосаркомы, но он не был реализован в текущих проспективных клинических исследованиях в Европе.
- Когда это возможно, пациенты с остеогенной саркомой должны получить химиотерапию в контексте проспективных исследований, которые рассматриваются как стандарт медицинской помощи. Степень лечебного патоморфоза на предоперационную химиотерапию является важным прогностическим фактором [I, A]. Указанные принципы комбинированного подхода применяются при лечении детей, подростков и молодых людей с центральной остеогенной саркомой высокой степени злокачественности, но также относятся и к взрослым пациентам в возрасте, по крайней мере, до 60 лет, и к больным с более редкими вариантами остеосарком высокой степени злокачественности, таким как поверхностная и вторичная [III, B]. Химиотерапия также рекомендуется для пожилых пациентов с остеогенной саркомой, используя адаптированные протоколы.
- Внекостная остеогенная саркома может быть подвергнута лечению в соответствии с режимами для высоко злокачественных сарком мягкой ткани или остеогенных сарком. Не существует общего мнения по этому вопросу среди экспертов. Центральная и параостальная остеогенная саркома низкой степени злокачественности — варианты с низким злокачественным потенциалом, которые лечатся только хирургическим путём [III, B].
- Тщательный анализ резецированной опухоли может выявить области высоко злокачественных изменений, тогда пациент должен лечиться по программе для обычной остеогенной саркомы. Точная роль химиотерапии не определена для периостальной и остеогенной саркомы челюсти.

Метастатический и рецидивный опухолевый процесс

- Лечение пациентов с первичной метастатической остеосаркомой похоже, а иногда и идентично лечению пациентов с локализованной формой заболевания, используется хирургическое удаление всех известных метастазов. Есть когорты пациентов, у которых может быть очень схожий или даже идентичный прогноз как с локализованным процессом, так и с метастатическим при обязательном хирургическом удалении всех известных метастатических очагов [III, B], обычно с использованием эксплоративной торакотомии, включая мануальное исследование легкого.
- Приблизительно 30% пациентов имеют первичную метастатическую форму заболевания, более 40% из них достигают хирургической ремиссии, которая обеспечивает длительную выживаемость. При лечении рецидивной остеоген-

ной саркомы необходимо принять во внимание сроки рецидива / метастазов, число метастазов и их локализацию.

- Лечение рецидивирующих остеогенных сарком в основном хирургическое. Прогноз неблагоприятный, выживаемость после рецидива < 20 %. Необходимо попытаться полностью удалить все метастазы [III, V], так как в противном случае, болезнь почти всегда фатальна. Более чем треть больных с повторной хирургической ремиссией выживают > 5 лет. Даже пациенты с многократными рецидивами могут быть вылечены, если рецидивы операбельны, и повторные торакотомии являются оправданными [III, V]. Компьютерная томография может недооценить и переоценить число метастазов.
- Роль химиотерапии второй линии при рецидивах остеосаркомы менее определена, чем хирургическое пособие, нет каких-либо принятых стандартных режимов. Наиболее часто используются комбинации ифосфамид ± этопозид ± карбоплатин. Ряд наблюдений сообщают, что использование химиотерапии второй линии коррелирует с ограниченным продлением общей выживаемости пациентов с неоперабельными метастазами, в то время как корреляция при операбельной болезни наблюдалась лишь в половине случаев.

Саркома Юинга

Локализованный опухолевый процесс

- С применением хирургии или одной только лучевой терапией, 5-летняя выживаемость составляет <10 %. При комплексном лечении, включая химиотерапию, выживаемость составляет 60 — 70 % при локализованных формах и 20 — 40 % при метастатической болезни.
- Во всех проводимых клинических исследованиях после биопсии проводится от 3 до 6 курсов индукционной химиотерапии, далее следует локальный метод лечения с последующим назначением от 6 до 10 курсов химиотерапии, обычно с 3-х недельным интервалом. Таким образом, продолжительность лечения составляет 8-12 месяцев.
- Наиболее активными химиопрепаратами являются доксорубин, циклофосфан, ифосфамид, винкристин, дактиномицин, этопозид. Фактически все активные программы лечения основаны на комбинациях из 4-6 перечисленных препаратов [I,A]. Интенсивность химиотерапии напрямую связана с результатом.
- Высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток крови по-прежнему исследуется при локализованных формах сарком Юинга высокого риска.
- Радикальная операция в тех случаях, когда она выполнима, расценивается как наилучшая возможность локального контроля. Частота местных рецидивов выше, если лучевая терапия используется в качестве единственной опции местного лечения. Одна лучевая терапия в монорежиме должна применяться только в случае невозможности выполнить радикальную операцию.
- Послеоперационная лучевая терапия должна проводиться в случае неадекватного хирургического вмешательства или когда при гистологическом исследовании удаленного материала определяется слабый лечебный патоморфоз (то есть выявляется более 10% живых опухолевых клеток) [IV,C].
- Нерадикальной операции следует избегать, так как в одном из исследований выявлено, что это не приводит ни к какому улучшению по сравнению с использованием только лучевой терапией.
- В лечении взрослых пациентов следует придерживаться тех же принципов. Однако, должна быть принята во внимание переносимость химиотерапии взрослыми при применении дозовых режимов протоколов, предусмотренных для лечения детей и подростков.

- Лечение пациентов с внескелетной саркомой Юинга аналогично лечению классической саркомы Юинга.

Метастатический и рецидивный опухолевый процесс

- Пациенты с метастатической болезнью должны получать лечение аналогичное тому, которое проводится при локализованной форме болезни. Несколько нерандомизированных исследований показали значение интенсивных и высокодозных режимов химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией костного мозга с обещающими результатами [III, V].
- У пациентов с легочными метастазами преимущество в выживаемости может быть достигнуто путем тотального облучения легкого [III, V]. Роль хирургической резекции остаточных метастазов не определена.
- Пациенты с метастазами в кости или костный мозг, а также пациенты с рецидивом болезни имеют плохой прогноз с 5-летней выживаемостью менее 20%. Единственным прогностическим фактором, имеющим значение при рецидиве, является время его возникновения: пациенты, у которых рецидив возник позже, чем через 2 года после установки диагноза имеют лучшие результаты лечения [III, V].
- Лечение доксорубицином обычно не проводится из-за достигнутой ранее кумулятивной дозы. При рецидивах не существует стандартов химиотерапии, чаще всего химиотерапия основывается на алкилирующих агентах (циклофосфан, ифосфамид) в комбинации с ингибиторами топоизомеразы (этопозид, топотекан) или иринотекан с темозоломидом. [III, V].

Хондросаркома

- Определение варианта хондросаркомы является трудной задачей и мнения варьируют даже среди экспертов. Опухоли хряща низкой степени злокачественности вряд ли будут метастазировать, но могут рецидивировать локально.
- Центральные хондросаркомы 1 степени злокачественности в длинных костях конечностей могут быть излечены кюретажем с или без адьювантного воздействия (например, фенол, цемент, криотерапия) с высокими шансами на успех.
- Периферические хондросаркомы низкой степени злокачественности (являющиеся результатом остеохондром) должны быть резецированы с захватом нормальных тканей.
- Высоко злокачественные хондросаркомы (включая светлоклеточную хондросаркому) и все хондросаркомы таза или осевого скелета должны быть оперированы в объеме широкой резекции. Последние данные свидетельствуют о том, что мезенхимальные хондросаркомы могут быть чувствительны к химиотерапии, поэтому может рассматриваться адьювантная или предоперационная химиотерапия.
- Сохраняется неопределенность в отношении чувствительности к химиотерапии недифференцированных хондросарком, но данный вид часто лечится как остеогенная саркома, но с более плохими результатами. Существует очень высокий риск местных рецидивов после иссечения недифференцированных хондросарком, особенно, если есть патологический перелом. Если широкая резекция не может быть применена, нужно рассматривать вариант ампутации.
- Хондросаркомы костей черепа часто не операбельны. В этих случаях рассматривается предоперационная протонная лучевая терапия для последующей циторедуктивной операции.

Лечение веретенноклеточных сарком

- Лечебная тактика аналогична таковой при остеосаркомах, где применяется химиотерапия и полная en-bloc резекция, включая мягкие ткани.

Лечение других опухолей кости

- Хордомы редкое заболевание с уровнем возникновения ~0.5/миллион населения ежегодно. Как правило, они возникают в крестце или основании черепа, повторяя гистологически остатки хорды.
- Ранее для лечения хордом использовалась радикальное хирургическое вмешательство, в настоящее время есть обнадеживающие данные о применении высоких доз лучевой терапии с использованием пучков протонов или ионов углерода. Важно, чтобы исследование проводилось в специализированных центрах, имеющих опыт в лечении этих опухолей.
- Данный вид опухоли метастазирует редко, но распространены местные рецидивы.
- Адамантинома кости, как правило, возникает в передней коре диафиза большеберцовой кости. Остеофиброзный подтип дисплазии имеет низкую степень злокачественности, но если резекция выполнена не радикально, возможен местный рецидив. Другие подтипы в большинстве случаев имеют склонность к метастазированию, как правило, проявляются клинически после длительного периода времени.
- Существует доказательства эффективности некоторых таргетных препаратов.

Наблюдение

- Наблюдение предназначено для выявления местного рецидива или метастатической болезни, когда возможно проведение эффективного лечения. Наблюдение за высоко злокачественными опухолями должно включать оценку локализации первичной опухоли и оценку функции конечности. Методы локальной оценки и рентген/КТ грудной клетки являются рутинными.
- Рекомендуемые интервалы для наблюдения после завершения химиотерапии от 6 недель до 3 месяцев первые 2 года; каждые 2-4 месяца в течение 3–4 лет; каждые 6 месяцев в течение 5–10 лет и после этого каждые 6-12 месяцев.
- При саркомах кости с низкой степенью злокачественности частота контрольных визитов может быть меньше и составляет 1 раз в 6 месяцев в течение 2 лет и затем ежегодно. Поздние метастазы, так же как местные рецидивы и функциональный дефицит, могут встречаться спустя более 10 лет, и не существует общего мнения для сроков наблюдения.
- При саркоме Юинга, где вероятно возникновение костных метастазов, дополнительно можно использовать скенирование костей скелета. Более современные методы (например, ПЭТ или МРТ всего тела) требуют дальнейшей оценки.
- Важно оценить отсроченную токсичность химиотерапии и лучевой терапии. Возможность развития индуцированных вторичных опухолей сохраняется и спустя > 10 лет после завершения лечения, в зависимости от режимов химиотерапии и применённой лучевой терапии. У больных, излечившихся от сарком кости, может возникнуть вторичный рак, связанный или независимый с лучевой терапией. Вторичная лейкемия, особенно острая миелоидная лейкемия, может наблюдаться после 2–5 лет после химиотерапии [III, B].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Stiller CA, Craft AW, Corazzini I. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EUROCARE study. Eur J Cancer 2001; 37:760–766.*
2. *van den Berg H, Kroon HM, Slaar A et al. Incidence of biopsy-proven bone tumors in children: a report based on the Dutch pathology registration PALGA. J Pediatr Orthop 2008; 28: 29–35.*
3. *Enneking WF. The issue of the biopsy. J Bone Joint Surg Am 1982; 64:1119–1120.*
4. *Simon MA. Biopsy of Musculoskeletal Tumors. J Bone Joint Surg Am 1982; 64: 1253–1257.*
5. *van den Berg H, Slaar A, Kroon HM et al. Results of diagnostic review in pediatric bone tumors and tumorlike lesions. J Pediatr Orthop 2008; 28: 561–564.*
6. *Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and*

- soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 1121–1127.
7. Hauben EI, Hogendoorn PCW. Epidemiology of primary bone tumors and economical aspects of bone metastases. In Heymann D (ed.), *Bone Cancer. Progression and Therapeutic Approaches*, 1st edition. London: Academic Press 2009; 3–8.
 8. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds): *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC Press 2002.
 9. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Pagets disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (Suppl 2): 58–63.
 10. Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 40–52.
 11. Cotterill SJ, Parker L, Malcolm AJ et al. Incidence and survival for cancer in children and young adults in the North of England, 1968–1995: a report from the Northern Region Young Persons Malignant Disease Registry. *Br J Cancer* 2000; 83: 397–403.
 12. Bovee JVMG, Cleton-Jansen AM, Taminiau AHM et al. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6: 599–607.
 13. Hallor KH, Staaf J, Bovee JVMG et al. Genomic profiling of chondrosarcoma: chromosomal patterns in central and peripheral tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2685–2694.
 14. Eefting D, Schrage YM, Geirnaerd MJ et al. Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 50–57.
 15. Gelderblom H, Hogendoorn PCW, Dijkstra SD et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist* 2008; 13: 320–329.
 16. Riedel RF, Larrier N, Dodd L et al. The clinical management of chondrosarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2009; 10: 94–106.
 17. Meyer JS, Nadel HR, Marina N et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Childrens Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 163–170.
 18. Picci P, Vanel D, Briccoli A et al. Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique: a study of 51 patients with histological correlation. *Ann Oncol* 2001; 12: 1601–1604.
 19. Benz MR, Tchekmedyan N, Eilber FC et al. Utilization of positron emission tomography in the management of patients with sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 345–351.
 20. Geirnaerd MJ, Hogendoorn PC, Bloem JL et al. Cartilaginous tumors: fast contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2000; 214: 539–546.
 21. van der Bijl AE, Taminiau AHM, Hermans J et al. Accuracy of the Jamshidi trocar biopsy in the diagnosis of bone tumors. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 334: 233–243.
 22. Pramesh CS, Deshpande MS, Pardiwala DN et al. Core needle biopsy for bone tumours. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 668–671.
 23. Altuntas AO, Slavin J, Smith PJ et al. Accuracy of computed tomography guided core needle biopsy of musculoskeletal tumours. *ANZ J Surg* 2005; 75: 187–191.
 24. Abdul-Karim FW, Bauer TW, Kilpatrick SE et al. Recommendations for the reporting of bone tumors. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol* 2004; 35: 1173–1178.
 25. Bramer JA, van Linge JH, Grimer RJ et al. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1030–1036.
 26. Leavey PJ, Collier AB. Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and future treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 617–624.
 27. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D et al. Translocation involving chromosome 22 in Ewings sarcoma: a cytogenetic study of four fresh tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 12: 21–25.
 28. Turc-Carel C, Philip I, Berger MP et al. Chromosome study of Ewings sarcoma (ES) cell lines. Consistency of a reciprocal translocation t(11;22)(q24;q12). translocation t(11;22)(q24;q12).
 29. Zoubek A, Pfeleiderer C, Salzer-Kuntschik M et al. Variability of EWS chimaeric transcripts in Ewing tumours: a comparison of clinical and molecular data. *Br J Cancer* 1994; 70: 908–913.
 30. Sorensen PH, Lessnick SL, Lopez-Terrada D et al. A second Ewings sarcoma translocation, t(21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor, ERG. *Nat Genet* 1994; 6: 146–151.
 31. Machado I, Noguera R, Pellin A et al. Molecular diagnosis of Ewing sarcoma family of tumors: a comparative analysis of 560 cases with FISH and RT-PCR. *Diagn Mol Pathol* 2009; 18: 189–199.
 32. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA et al. Ewings sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewings sarcoma studies. *Cancer* 1990; 66: 887–893.
 33. Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Childrens Cancer Group Phase II Study 9457—a report from the Childrens Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 152–159.
 34. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewings sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4–11.
 35. Bacci G, Fornì C, Longhi A et al. Long-term outcome for patients with non metastatic Ewings sarcoma

- treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies: 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004; 40: 73–83.
36. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M et al. Prognostic factors in Ewings tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewings Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3108–3114.
 37. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW et al. Ewings tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewings Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3044–3052.
 38. Pinkerton CR, Bataillard A, Guillo S et al. Treatment strategies for metastatic Ewings sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1338–1344.
 39. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776–790.
 40. Schrage YM, Briaire-de Bruijn IH, de Miranda NF et al. Kinome profiling of chondrosarcoma reveals SRC-pathway activity and dasatinib as option for treatment. *Cancer Res* 2009; 69: 6216–6222.
 41. Souhami RL, Tannock I, Hohenberger JC, Horiot JC (eds), *Oxford Textbook of Oncology*. Oxford: Oxford University Press 2002.
 42. van der Woude HJ, Bloem JL, Hogendoorn PC. Preoperative evaluation and monitoring chemotherapy in patients with high-grade osteogenic and Ewings sarcoma: review of current imaging modalities. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 57–71.
 43. van der Woude HJ, Bloem JL, Verstraete KL et al. Osteosarcoma and Ewings sarcoma after neoadjuvant chemotherapy: value of dynamic MR imaging in detecting viable tumor before surgery. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 593–598.
 44. Shapeero LG, Vanel D. Imaging evaluation of the response of high-grade osteosarcoma and Ewing sarcoma to chemotherapy with emphasis on dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Semin Musculoskelet Radiol* 2000; 4: 137–146.
 45. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 153: 106–120.
 46. DeLaney TF, Park L, Goldberg SI et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 492–498.
 47. Schwarz R, Bruland O, Cassoni A et al. The role of radiotherapy in osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2010; 152: 147–164.
 48. Noel G, Feuvret L, Ferrand R et al. Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery* 2004; 55: 1252–1260.
 49. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 168–177.
 50. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M et al. Neoadjuvant chemotherapy with high dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8845–8852.
 51. Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1999; 341: 342–352.
 52. Carrle D, Bielack SS. Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. *Int Orthop* 2006; 30: 445–451.
 53. Lewis IJ, Nooij MA, 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; 99: 112–128.
 54. Bielack SS, Machatschek JN, Flege S et al. Delaying surgery with chemotherapy for osteosarcoma of the extremities. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1243–1256.
 55. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1574–1580.
 56. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the Childrens Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 633–638.
 57. Hunsberger S, Freidlin B, Smith MA. Complexities in interpretation of osteosarcoma clinical trial results. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3103–3104.
 58. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2699–2705.
 59. Grimer RJ, Cannon SR, Taminiau AHM et al. Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer* 2003; 39: 157–163.
 60. Kager L, Zoubek A, Potechger U et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003;

- 21: 2011–2018.
61. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 710–715.
 62. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jurgens 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: 559–568.
 63. EURO-E. W.I.N.G 99 treatment manual. <http://euro-ewing.klinikum.uni-muenster.de/> (last accessed 9 Nov 2009).
 64. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M et al. Ewings sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist* 2006; 11: 503–519.
 65. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewings sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348: 694–701.
 66. Nesbit ME, Jr., Gehan EA, Burgert EO Jr et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewings sarcoma of bone: a long term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1664–1674.
 67. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 132–139.
 68. Paulussen M, Craft AW, Lewis I et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewings sarcoma treatment—cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4385–4393.
 69. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 795–800.
 70. Cesari M, Bertoni F, Bacchini P et al. Mesenchymal chondrosarcoma: an analysis of patients treated at a single institution. *Tumori* 2007; 93: patients treated at a single institution. *Tumori* 2007; 93:
 71. Dantonello TM, Int-Veen C, Leuschner I et al. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups. *Cancer* 2008; 112: 2424–2431.
 72. Dickey ID, Rose PS, Fuchs B et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 2412–2418.
 73. Grimer RJ, Gosheger G, Taminiau A et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2060–2065.
 74. Boriani S, Bandiera S, Biagini R et al. Chordoma of the mobile spine: fifty years of experience. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: 493–503.
 75. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Thilmann C et al. Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 631–640.
 76. Hazelbag HM, Taminiau AHM, Fleuren GJ et al. Adamantinoma of long bones. A clinicopathological study of thirty-two cases with emphasis on histological subtype, precursor lesion and biological behavior. *J Bone Joint Surg [Am]* 1994; 76A: 1482–1499.
 77. Hazelbag HM, Hogendoorn PCW. Adamantinoma of long bones: current perspectives on clinical behaviour, histology and histogenesis. *Cancer J* 1996; 9: 26–31.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: март 2010 г.
Перевод с английского: О. В. Сехина