

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «08» сентября 2023 года
Протокол №189

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ПОГРАНИЧНЫЕ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ КОСТИ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
C40	Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей.
C41	Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций.
D48	Доброкачественные опухоли кости.

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2018 год (пересмотр 2023 год).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

УЗИ – ультразвуковое исследование.

МТС – метастаз.

ПХТ – полихимиотерапия.

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

ЩФ – щелочная фосфатаза.

ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

КТ – компьютерная томография.

ПЭТ КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография.

МРТ – магнитно-резонансная томография.

ГКО – гигантоклеточная опухоль.

РКИ – рандомизируемое контролируемое испытание

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

AP – adriamycin, cisplatin

MAP – metotrexat, adriamycin, cisplatin

IE – ifosfamide, etoposide

GemTax – gemcitabine, taxotere

ТС – topotecan, cyclophosphan

TE – topotecan, etoposide

TI – temozolomide, irinotecan

ICE – etoposide, ifosfamide, carboplatin

EGFR - Epidermal Growth Factor Receptor

VDC – vincristine, doxorubicin, cyclophosphan

VAIA - vincristine, doxorubicin, ifosfamide

VIDE - vincristine, doxorubicin, ifosfamide, etoposide

TNM – аббревиатура, tumor, nodulus, metastases

1.4 Пользователи протокола: онкологи, химиотерапевты, терапевты, врачи общей практики, врачи скорой и неотложной помощи.

1.5 Категория пациентов: взрослые №

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++)или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

1.7 Определение [2-4]:

Саркомы костей – злокачественная опухоль, возникающая из соединительной ткани.

1.8 Классификация [2-4]:

Злокачественные опухоли костей разделяются на:

- остеосаркома;
- хондробластическая остеосаркома;
- фибробластическая остеосаркома (остеофибросаркома);
- телеангиэктатическая остеосаркома;
- остеосаркома при болезни педжета костей;
- мелкоклеточная (круглоклеточная) остеосаркома;
- центральная остеосаркома;

- интраоссальная высокодифференцированная остеосаркома;
- паростальная (юстакортикальная) остеосаркома;
- периостальная остеосаркома;
- высокозлокачественная поверхностная остеосаркома;
- интракортикальная остеосаркома;
- агрессивная (злокачественная) остеобластома;
- хондросаркома;
- конвенциональная хондросаркома;
- мезенхимальная хондросаркома;
- дедифференцированная хондросаркома;
- злокачественная гигантоклеточная опухоль кости;
- гигантоклеточная опухоль кости;
- саркома Юинга;
- недифференцированная саркома кости;
- хордома;
- периферическая нейроэктодермальная опухоль;
- фибросаркома.

Классификация по системе TNM [2-4]:

Классификация применима для всех первичных злокачественных опухолей костей за исключением злокачественной лимфомы, множественной миеломы, поверхностной/юстакортикальной остео- и юстакортикальной хондросаркомы. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее определить морфологический тип опухоли и степень злокачественности.

СКЕЛЕТ, ТУЛОВИЩЕ И ЛИЦЕВЫЕ КОСТИ:

T – первичная опухоль.

T_x – первичная опухоль не может быть оценена.

T₀ – отсутствие данных о первичной опухоли.

T₁ – опухоль не более 8 см в наибольшем измерении.

T₂ – опухоль более 8 см в наибольшем измерении.

T₃ – нарушение непрерывности опухолевой ткани в зоне первичного поражения.

Позвоночник:

T – первичная опухоль.

T_x – первичная опухоль не может быть оценена.

T₀ – отсутствие данных о первичной опухоли.

T₁ – опухоль ограничена одним позвоночным сегментом или двумя соседними позвоночными сегментами.

T₂ – опухоль ограничена тремя соседними позвоночными сегментами.

T₃ – опухоль ограничена четырьмя или более соседними позвоночными сегментами, или любыми несмежными позвоночными сегментами.

T₄ – опухоль распространяется в спинномозговой канал или на магистральные сосуды с наличием или без наличия тромба.

T_{4a} - опухоль распространяется в спинномозговой канал.

T_{4b} - опухоль распространяется на магистральные сосуды с наличием или без наличия тромба.

ТАЗ

T – первичная опухоль.

T_x – первичная опухоль не может быть оценена.

T₀ – отсутствие данных о первичной опухоли.

T₁ – опухоль ограничена одним тазовым сегментом без наличия мягкотканого компонента.

T_{1a} - опухоль менее 8 см в наибольшем измерении.

T_{1b} - опухоль более 8 см в наибольшем измерении.

T₂ – опухоль ограничена одним тазовым сегментом с наличием мягкотканого компонента или занимает два тазовых сегмента.

T_{2a} - опухоль менее 8 см в наибольшем измерении.

T_{2b} - опухоль более 8 см в наибольшем измерении.

T₃ – опухоль занимает два тазовых сегмента с наличием мягкотканого компонента.

T_{3a} - опухоль менее 8 см в наибольшем измерении.

T_{3b} - опухоль более 8 см в наибольшем измерении.

T₄ – опухоль занимает три тазовых сегмента или переходит на уровень подвздошно-крестцового сустава с распространением на крестцовые отверстия

T_{4a} - опухоль поражает крестцово-подвздошный сустав.

T_{4b} - опухоль распространяется с костей таза на подвздошные сосуды с- или без наличия опухолевого тромба в магистральных сосудах малого таза.

Регионарные лимфатические узлы:

Поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается редко и в случае, когда их состояние невозможно определить клинически или патологоанатомически, они классифицируются как **N₀** вместо **N_x** или **pN_x**.

N – регионарные лимфатические узлы:

N_x – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.

N₀ – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N₁ – есть метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M – отдаленные метастазы:

M₀ – нет отдаленных метастазов.

M₁ – есть отдаленные метастазы.

M_{1a} – легкие.

M_{1b} – другие отдаленные локализации.

Гистологическая степень злокачественности:

G_x – степень злокачественности не может быть оценена

G1 – хорошо дифференцированная опухоль – низкая степень злокачественности

G2 – умеренно - дифференцированная опухоль – высокая степень злокачественности

G3 – плохо - дифференцированная опухоль – высокая степень злокачественности

Примечание: саркому Юинга классифицируют как опухоль высокой степени злокачественности. Если степень не может быть оценена, то устанавливают низкую степень злокачественности.

Группировка по стадиям:

Стадия IA	T1	N0	M0	G1, Gx
Стадия IB	T2 T3	N0	M0	G1, Gx
Стадия IIA	T1	N0	M0	G2, G3
Стадия IIB	T2	N0	M0	G2, G3
Стадия III	T3	N0	M0	G2, G3
Стадия IVA	любая T	N0	M1a	Любая G
Стадия IVB	любая T	N1	любая M	Любая G
	любая T	любая N	M1b	Любая G

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ[2,3]:**

Диагностические критерии [2,3]:

Жалобы [2,4]:

наличие опухолевого образования костей, увеличение периферических лимфатических узлов.

Анамнез [2,3]: уточняется время появления опухоли и/или других симптомов, связанных с опухолью, проведенные диагностические и/или лечебные мероприятия:

Физикальный осмотр [2,3]:

- пальпация области локализации опухоли, определение размеров, плотности, подвижности, болезненности, вовлеченность соседних анатомических структур и регионов.
- пальпация всех доступных групп лимфатических узлов (шейных, подмышечных, пахово-бедренных и др.).

Лабораторные исследования [2,3]:

- Цитологическое исследование (увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек).
- Гистологическое исследование (выраженный клеточный полиморфизм, увеличение размеров клеток, выраженная гипохромия, ядра крупные содержат одно или несколько ядрышек, имеются железистые структуры из раковых клеток в виде розеток, много клеток в состоянии митоза).
- Иммуногистохимическое исследование биоптата и операционного материала для детального определения подтипа сарком.

- молекулярно-генетическое исследование микросателлитной нестабильности для определения возможности иммунотерапии.

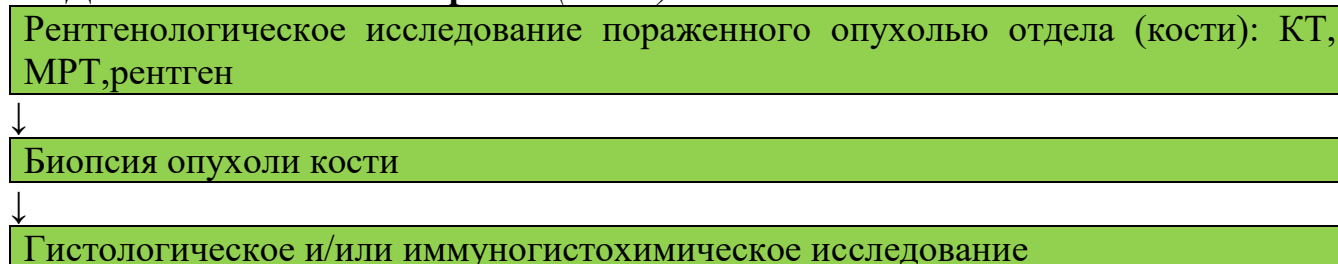
Инструментальные исследования [2-4]:

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (определение метастатических поражений органов брюшной полости и забрюшинного пространства).
- компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (оценка лимфатических узлов малого таза и забрюшинного пространства, органические изменения органов грудной клетки и органов брюшной полости).
- магнитно-резонансная томография головного мозга (проводится в случае подозрения на наличие метастатического поражения головного мозга).
- компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости (обязательное определение метастатических поражений органов грудной клетки).
- ПЭТ, ПЭК/КТ всего тела (проводится для диагностики распространённости опухолевого процесса или прогрессирования заболевания, либо для оценки динамики эффективности проведенного спец. лечения).
- МРТ головного мозга (при невозможности КТ) для альвеолярной саркомы, остеосаркомы, саркомы Юинга (наиболее часто выявляется метастатическое поражение головного мозга).

Показания для консультации узких специалистов:

- консультация маммолога (при наличии патологии со стороны молочных желез);
- консультация кардиолога (при наличии сопутствующей патологии ССС);
- консультация невропатолога (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного и спинного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- консультация гастроэнтеролога (при наличии сопутствующей патологии органов ЖКТ в анамнезе);
- консультация нейрохирурга (при наличии метастазов в головной мозг, позвоночник);
- консультация торакального хирурга (при наличии метастазов в легких);
- консультация эндокринолога (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов);
- консультация фтизиатра (при подозрении на туберкулезный процесс или перенесенный туберкулезный процесс).

2.1 Диагностический алгоритм: (схема)





Оценка распространенности процесса (КТ, МРТ, УЗИ, ПЭТ – по показаниям)



Обсуждение на мультидисциплинарной группе

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований*:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Аневризмальная костная киста	Деструктивное повреждение кости (возможно, формируется на почве локальных гемодинамических расстройств), характеризующееся реактивным разрастанием соединительной ткани, содержащей наполненные жидкой кровью полости. Для исключения ГКО Больных беспокоит ноющая боль в области опухоли. Поражённый отдел сегмента конечности увеличен в объёме. Кожа над опухолью с выраженным сосудистым рисунком. Можно пропальпировать плотное, умеренно болезненное образование и ощутить «пергаментный хруст». Нередко возникает нарушение функции сустава, вблизи которого локализуется опухоль. Иногда в зоне деструкции кости возникают патологические переломы	КТ Биопсия: тонкоигольная, трепанационная, открытая	Гистологическое исследование
Фиброзная дисплазия аномалия развития кости	Нормальная костная ткань замещается фиброзно-костной тканью. Из-за это страдают функции костей — они теряют	КТ Биопсия: тонкоигольная, трепанационная, открытая	Гистологическое исследование

	прочность и деформируются. Как правило, фиброзная дисплазия поражает трубчатые кости скелета, реже — кости черепа, таза, ребер. Для исключения ГКО Больных беспокоит ноющая боль в области опухоли. Пораженный отдел сегмента конечности увеличен в объеме. Кожа над опухолью с выраженным сосудистым рисунком. Можно пропальпировать плотное, умеренно болезненное образование и ощутить «пергаментный хруст». Нередко возникает нарушение функции сустава, вблизи которого локализуется опухоль. Иногда в зоне деструкции кости возникают патологические переломы		
Хондробластома	Является редкой опухолью кости, как правило, медленно растущей. Возраст больных в большинстве наблюдений колеблется от 5 до 18 лет. Клиническая симптоматика хондробластомы отличается наличием прогрессирующих болей в ближайшем суставе, усилением их при физической нагрузке и в ночное время. Характерны раннее развитие контрактур, атрофии мышц конечности, появление воспаления в суставе. Для исключения хондросаркомы	КТ Биопсия: тонкоигольная, трепанационная, открытая	Гистологическое исследование
Остеома доброкачественная костная	Различают остеомы трёх видов:	КТ Биопсия:	Гистологическое исследование

опухоль.	1) твёрдая О. (osteoma durum s. eburneum), состоящая из плотного, как слоновая кость, вещества, расположенного концентрическими, параллельными к поверхности опухоли пластинками; 2) губчатая О. (osteoma spongiosum); 3) мозговидная О. (osteoma medullosum), содержащая обширные полости, наполненные костным мозгом. Различают ещё, по Вирхову, две группы О.: одни, которые развиваются из костной системы (гиперпластические), и другие, которые возникают из соединительной ткани разных органов (гетеропластические). Для исключения саркомы кости Характеризуются прогрессивным, иногда взрывным, и в общем случае более быстрым, чем у классического рака, ростом опухоли, особенно у детей, что объясняется более активным ростом соединительных и мышечных тканей в детском возрасте, а также частыми рецидивами	тонкоигольная, трепанационная, открытая	
Энхондрома	Доброкачественная интрамедуллярная хрящевая опухоль с характерной картиной визуализации, которая часто встречается в коротких трубчатых костях кистей и стоп, дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела плечевой кости. В основном является	КТ Биопсия: тонкоигольная, трепанационная, открытая	Гистологическое исследование

	случайной находкой. Обычно бессимптомны, но могут осложняться патологическим переломом или трансформироваться в хондросаркому низкой степени злокачественности (редко). Важно отметить, что энхондрома с болевым синдромом без патологического перелома должна рассматриваться как малигнизировавшаяся. Для исключения ГКО и саркомы Больных беспокоит ноющая боль в области опухоли. Поражённый отдел сегмента конечности увеличен в объёме. Кожа над опухолью с выраженным сосудистым рисунком. Можно пропальпировать плотное, умеренно болезненное образование и ощутить «пергаментный хруст». Нередко возникает нарушение функции сустава, вблизи которого локализуется опухоль. Иногда в зоне деструкции кости возникают патологические переломы		
--	--	--	--

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1. Показания для плановой госпитализации:

- пациенты с выявленной саркомой кости;
- пациенты с подозрительными на саркому кости образованиями для гистологической верификации диагноза, если нет противопоказаний к проведению операции со стороны соматического статуса, для проведения самостоятельной, неoadъювантной и/или послеоперационной (адъювантной) химиотерапии, таргетной терапии.

4.2 Показания для экстренной госпитализации: нет

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [7-13]:

Тактика лечения: удаление опухоли костей и регионарных метастатически-пораженных лимфоузлов (при их наличии).

Основными критериями для выработки лечебной тактики являются гистологический тип новообразования, биологические особенности опухоли (степень злокачественности), размеры, объем, локализация и распространенность опухоли.

Основные принципы лечения [1,5-7]:

- хирургическое лечение проводится при высокодифференцированных опухолях:

- хондросаркоме,
- фибросаркоме,
- паростальной саркоме;

- комбинированное и комплексное лечение с обязательным включением хирургического компонента проводится при:

- остеогенной саркоме,
- недифференцированной саркоме кости
- других саркомах костей;

(3-5 курсов ПХТ + органосохранная операция или ампутация + 3-5 курсов ПХТ)

- послеоперационная химиотерапия определяется степенью патоморфоза. При III-IV степени повреждения опухоли используется тот же препарат, что и до операции.

- комплексное лечение с использованием лучевой ((гамма-терапия РОД 2-4Гр до СОД 60-70Гр) и химиотерапии (в ряде случаев с включением хирургического компонента)) применяется при:

- саркоме Юинга (НПХТ 6 курсов – локальное воздействие (операция или лучевая терапия) – 6-8 курсов АПХТ).

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.

5.2 Немедикаментозное лечение [7-13]:

- Режим больного при проведении консервативного лечения – общий.
- В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии).
- В послеоперационном периоде – палатный.
- Диета стол - №15, после хирургического лечения – №1.

Лучевая терапия [12-13]:

Виды лучевой терапии:

- дистанционная лучевая терапия;
- 3D-конформное облучение;
- модулированная по интенсивности лучевая терапия
- томотерапия

Показания к лучевой терапии [13-17]:

Саркома Юинга: Радикальная лучевая терапия в сочетании с химиотерапией РОД 1,8Гр СОД 45-55,8Гр. Послеоперационная лучевая терапия в течение 60 дней после операции в сочетании с химиотерапией РОД 1,8Гр СОД 45-55,8Гр.

Хондросаркома: Радикальная лучевая терапия при нерезектабельной опухоли РОД 2Гр СОД свыше 70Гр с использованием IMRT . Послеоперационная лучевая терапия при положительных краях резекции СОД 60-70Гр с использованием IMRT.

Хордома: Радикальная лучевая терапия при нерезектабельной опухоли РОД 2Гр СОД 66-70Гр с использованием IMRT . Послеоперационная лучевая терапия при положительных краях резекции СОД 66-70Гр с использованием IMRT.

Остеосаркома: Радикальная лучевая терапия при нерезектабельной опухоли РОД 2Гр СОД 60-70Гр. Послеоперационная лучевая терапия при положительных краях резекции 55Гр + 9-13Гр суммарно 64-68Гр.

Гигантоклеточная опухоль кости: Лучевая терапия показана при нерезектабельной/прогрессирующей/рецидивной опухоли при неэффективности химиотерапии РОД 2Гр СОД 50-60Гр.

5.3 Медикаментозное лечение [14-22]:

Химиотерапия 1й линии (впервые установленный диагноз) при остеосаркоме, недифференцированной саркоме кости, дедифференцированной хондросаркоме в качестве неоадьювантной терапии: [3-4]

АР: доксорубицин – 90 мг/м² в/а 96-часовая инфузия

цисплатин – 120 мг/м² в/в или в/а

Интервал между курсами 3-4 недели.

В качестве неоадьювантной схемы проводится 2-4 курса. При достижении терапевтического патоморфоза III-IV степени, проводится дополнительно 2-4 курсов (в 1й линии терапии обычно используется 6 курсов).

МАР: доксорубицин – 90 мг/м² в/а 96-часовая инфузия

цисплатин – 120 мг/м² в/в или в/а

высокодозный метотрексат 7-10 г/м² в/в с фолином кальция либо фолином натрия - 4 курса с интервалом 2 нед. Данная схема лечения используется в специализированных центрах при наличии необходимого лабораторного оборудования и квалификации специалистов.

Данная схема лечения используется в специализированных центрах при наличии необходимого лабораторного оборудования и квалификации специалистов, рекомендована для лиц моложе 40 лет и в удовлетворительном состоянии общего состояния пациента.

Адьювантная химиотерапия (при уровне терапевтического патоморфоза менее III, т.е. некроза опухоли менее 90%) при остеосаркоме,

недифференцированной саркоме кости, дедифференцированная хондросаркома: [3-4]

Ифосфамид 2,5г/м² - 1 – 4й дни.

Месна 2,5г/м² - 1 – 4й дни.

6-8 курсов.

Химиотерапия и таргетная терапия 2й линии (при прогрессировании заболевания или в качестве адъювантной терапии при уровне терапевтического патоморфоза менее III, т.е. некроза опухоли менее 90%) при остеосаркоме, недифференцированной саркоме кости, дедифференцированная хондросаркома [3-4]:

IE: ифосфамид (высокие дозы) 1800 мг/м² 2-часовая в/в инфузия в 1-5 день

месна – 1800-2000 мг/м² в/в 1-5 день

этопозид 100мг/м² в/в - 1- 5й дни.

Регорафениб

Сорафениб

GemTax: гемцитабин 900 мг/м² в/в – 1,8й дни

Доцетаксел – 100 мг/м² в/в – 8й день.

Гемцитабин 900 мг/м² в/в – 1,8й дни или 675мг/м² в/в при применении гемцитабина в качестве 3й линии лечения

Циклофосфамид + топотекан/иринотекан

Химиотерапия 1й линии (при впервые установленном диагнозе) при саркоме Юинга/Примитивной нейроэктодермальной опухоли (ПНЭТ), в том числе экстраскелетной форме [3,4,7]:

VDC: винкристин 2мг в/в, циклофосфамид 1200мг/м² в/в, доксорубицин 75мг/м² в/в (24х-часовая инфузия доксорубицина) – 1й день.

Далее через 2-3 недели необходимо проведение альтернирующего режима химиотерапии по схеме:

IE: ифосфамид (высокие дозы) 1800 мг/м² 2-часовая в/в инфузия в 1-5 день

месна – 1800-2000 мг/м² в/в 1-5 день

этопозид 100мг/м² в/в - 1- 5й дни.

Интервал между курсами химиотерапии 2 или 3 недели необходимо выбирать в зависимости от общего состояния пациента и переносимости лечения. По данным международных исследований, интервал в 2 недели считается более эффективным, но чаще сочетается с выраженными побочными эффектами и осложнениями.

VAIA: винкристин 1,5 мг/м² (не более 2 мг), в / в, стр. в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели

доксорубицин 20 мг/м² в / в, кап., в течение 4х часов в1–3 дни 1, 7, 13, 19, 25, 31, 37 недели

ифосфамид 2000 мг/м² в / в, кап., в течение 1 часа, в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели (с месна)

дактиномицин 0,5 мг/м² в / в, стр., в 1-3 дни 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40 недели
Интервал между циклами 3 недели.

VIDE: винкристин 1,5 мг/м² (не более 2 мг), в / в, стр., в 1 день

доксорубицин 20 мг/м² в / в, кап., в течение 4х часов, в1–3 дни

этопозид 150 мг/м² в / в, кап., в течение 1 часа, в1–3 дни

ифосфамид 3000 мг/м² в / в, кап., в течение 1-4 часов, в1–3 дни (с месна)

Интервал между циклами 3 недели

Химиотерапия 2й линии (при прогрессировании заболевания менее чем через 6 месяцев после окончания комплексного лечения) при саркоме Юинга/Примитивной нейроэктодермальной опухоли (ПНЭТ), в том числе экстраскелетной форме [3,4,7]:

ТС: циклофосфамид 250 мг/м² в / в, кап., в 1-5 дни

топотекан 0,75 мг/м² в / в, кап., в 1-5 дни

Интервал между циклами 3 недели.

ТЕ: этопозид 100 мг/м² в / в, кап., в1–5 дни

топотекан 0,75 мг/м² в / в, кап., в 1-5 дни

Интервал между циклами 3 недели.

ТИ: темозоломид 100 мг/м² р.о, в1–5 дни

иринотекан 250 мг/м² в / в, кап., в 6 день (профилактика острого холинэргического синдрома 0,1 % р-ром сульфата атропина п / к)

Интервал между циклами 3 недели.

GemTax: гемцитабин 900мг/м² в/в – 1,8й дни

Доцетаксел – 100мг/м² в/в – 8й день.

Интервал между циклами 2 недели

ICE : этопозид 100 мг/м² в / в, кап., в1–5 дни

ифосфамид 1800 мг/м² в / в, кап., в течение 1-4 часов, в 1-5 дни (с месна)

карбоплатин (AUC 4-5) в / в, кап., во 2-ой день.

Интервал между циклами 3 недели.

Химиотерапия и таргетная терапия при хондросаркоме [3,4,7]:

Дедифференцированная хондросаркома (лечение проводится согласно протоколу лечения остеогенной саркомы, смотреть выше).

Мезенхимальная хондросаркома (лечение проводится согласно протоколу лечения саркомы Юинга, смотреть выше).

Конвенциональная/классическая хондросаркома – отличается низкой чувствительностью к лекарственным агентам, нет стандартных протоколов терапии, однако, возможно использование следующих схем химиотерапии:

АР: доксорубин – 90 мг/м² в/а 96-часовая инфузия

цисплатин – 120 мг/м² в/в или в/а

повторение через 3-4 нед.

IE: ифосфамид (высокие дозы) 1800 мг/м² 2-часовая в/в инфузия в 1-5 день

месна – 1800-2000 мг/м² в/в 1-5 день

этопозид 100мг/м² в/в - 1- 5й дни.

GemTax: гемцитабин 900мг/м² в/в – 1,8й дни

Доцетаксел – 100мг/м² в/в – 8й день.

При метастатической форме хондросаркомы также возможно назначение таргетной терапии – Пазопаниб 800мг/сут перорально.

Таргетная терапия гигантоклеточной опухоли кости (остеобластокластома) [2,3,18]:

Деносумаб - 1, 8, 15, 28 дни: 120 мг п/к, далее – 1 раз в 28 дней, предоперационная длительность введения в зависимости от объема операции и локализации опухоли

Поддерживающая терапия: 120 мг п/к 1 раз в 3 месяца, длительно.

Таргетная терапия хордомы [2,3]:

Иматиниб 400 мг × 1 раз сутки внутрь

Дазатиниб 70 мг × 2 раза в сутки внутрь

Сунитиниб 37,5 мг внутрь

Эрлотиниб 150 мг в сутки внутрь

Лапатиниб 1500 мг в сутки внутрь для EGFR – позитивной формы хордомы.

Саркомы костей с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H/dMMR Tumors) – иммунотерапия пембролизумабом 200мг каждые 3 недели или 400мг каждые 6 недель - длительность лечения определяется мультидисциплинарной группой*

Саркомы костей с высоким уровнем мутационной нагрузки (TMB-H (≥ 10 mutations/megabase) Tumors) – иммунотерапия:

Пембролизумаб 200мг каждые 3 недели или 400мг каждые 6 недель - длительность лечения определяется мультидисциплинарной группой.

Ниволумаб + ипилимумаб: ниволумаб 240 мг в/в кап каждые 2 недели, ипилимумаб 1 мг/кг в/в кап каждые 6 недель (ипилимумаб не более 4х введений).

*

*- показания к иммунотерапии при лечении сарком не зарегистрированы в РК.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование	Способ применения	Уровень доказательности
----------------------	--	-------------------	-------------------------

	ЛС		
Химиопрепараты	Эпирубицин	Внутривенно***	С
	Доксорубицин	Внутривенно***	А
	Цисплатин	Внутривенно***	А
	Ифосфамид	внутривенно***	А
	Циклофосфамид	внутривенно***	С
	Метотрексат	внутривенно***	А
	Лейковорин	внутривенно***	А
	Этопозид	внутривенно***	А
	Винкристин	внутривенно***	А
	Месна	внутривенно***	А
	Гемцитабин	внутривенно***	В
	Доцетаксел	внутривенно***	В
Таргетные препараты	Пазопаниб	перорально***	А
	Иматиниб	перорально***	А
	Сунитиниб	перорально***	А
	Лапатиниб	перорально***	А
	Дазатиниб	перорально***	С
	Деносумаб	подкожно***	А
Иммунопрепараты	Пембролизумаб	внутривенно***	С
	Ниволумаб*	внутривенно***	С
	Ипилимумаб*	внутривенно***	С

*** - доза и кратность применения зависит от выбранной схемы лечения, подробно расписано в разделе 5,3.

5.4 Хирургическое лечение [5-10,16]:

Ампутации и экзартикуляции (в том числе межлопаточно-грудная ампутация, межподвздошно-брюшное вычленение и др.) выполняются в рамках радикального лечения или с паллиативной целью при далеко зашедшем опухолевом процессе (патологический перелом, инфицирование тканей, выраженная интоксикация). Ампутации при злокачественных опухолях выполняют, как правило, за пределами пораженных костей, руководствуясь схемой уровней ампутации, предложенной В. Coley (1960).

Органосохраняющие операции выполняются в рамках радикального лечения при:

- высокодифференцированных (низкозлокачественных) новообразованиях в начальных периодах развития (хондросаркома, паростальная саркома, фибросаркома) в виде самостоятельного лечения;
- низкодифференцированных (высокозлокачественных) новообразованиях (остеогенная саркома, саркома Юинга, злокачественная фиброзная гистиоцитома, дедифференцированная хондросаркома и др.) в рамках комплексного лечения.

К числу типичных органосохраняющих операций относятся:

- сегментарная резекция кости без замещения дефекта (применяется при локализации опухолей в малоберцовой и локтевой костях, ключице, ребрах, костях кисти, стопы и др.);
- сегментарная резекция кости с одномоментной костной ауто-, аллопластикой или эндопротезированием (линия резекции кости должна отстоять от рентгенологически установленного края опухолевого поражения на 5–6 см);
- экстирпация всей пораженной опухолью кости с замещением кости эндопротезом или без замещения.
- Резекция костей тазового кольца и протезированием с использованием 3D-имплантов

Противопоказания к органосохраняющим оперативным вмешательствам:

- вовлечение в опухолевый процесс основного сосудисто-нервного пучка;
- патологические переломы;
- инфицирование тканей в зоне опухоли;
- обширное опухолевое поражение мышц.

5.5 Дальнейшее ведение [2-4]:

Все больные с саркомой кости после завершения лечения должны находиться под наблюдением врача онколога по месту прикрепления пациента.

В течение первых 2-х лет – каждые 3 месяца;

В течение третьего года – каждые 6 месяцев;

- С 4го года – каждые 12 месяцев – ежегодно.
- В объем контрольного обследования входят КТ зоны поражения первичным опухолевым процессом, КТ ОБП и КТ ОГК/ ПЭТ/КТ.

Методы обследования:

- локальный контроль - при каждом обследовании;
- пальпация регионарных лимфатических узлов - при каждом обследовании;
- КТ органов грудной клетки каждые 3 месяца в течение 1го года, каждые 6 месяцев в течение 2го года, далее 1 раз в год до 5 лет;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев(при первично-распространенных и метастатических опухолях).

Наблюдение онколога по месту жительства (осмотр зоны удаленной опухоли, пальпация периферических лимфоузлов).

- УЗИ зон регионарного лимфооттока (1 раз в 3 месяца в течение 1 года наблюдения; 1 раз в 6 месяцев во 2й год наблюдения и 1 раз в год в 3й год).

5.6 Индикаторы эффективности лечения:

- объективные признаки регрессии опухоли, МТС;
- УЗИ данные об отсутствии МТС и рецидива;
- КТ данные об отсутствии отдаленных МТС;
- удовлетворительные показатели крови, мочи, биохимии;

- заживление послеоперационной раны;
- относительно удовлетворительное состояние больного (-ой).

Критерии эффективности лечения:

- **Полный эффект** – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель.
- **Частичный эффект** – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.
- **Стабилизация** – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.
- **Прогрессирование** – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения.

6 ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков:

- 1) Серикбаев Гани Амангельдыевич – врач - хирург, кандидат медицинских наук, руководитель центра опухолей костей, мягких тканей и кожи, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 2) Курманалиев Аль-Фараби Канатович – врач - химиотерапевт центра опухолей костей, мягких тканей и кожи, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 3) Тулеуова Дина Абдрасуловна – врач – хирург, кандидат медицинских наук центра опухолей костей, мягких тканей и кожи, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 4) Пысанова Жанат Умурзаковна – докторант рНД, врач – хирург центра опухолей костей, мягких тканей и кожи, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 5) Ким Виктор Борисович, врач – радиолог, доктор медицинских наук, руководитель центра лучевой терапии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 6) Тлеугабылова Гульнар Акынгалиевна- врач – хирург, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой онкологии с курсом оперативной гинекологии НЦНО
- 7) Каримбаева Еркеш Мухтаровна – клинический фармаколог, руководитель отдела клинической фармации ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр акимата города Астана»

6.2 Указание конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

- 1) Мауленов Жаксылык Оразбаевич - врач – хирург, онколог высшей категории, директор городского онкологического центра города Шымкент.
- 2) Турешева Алия Орынбековна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача Алматинского онкологического центра.

6.4 Указание условий пересмотра клинического протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его разработки или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1. Rare Primary Malignant Bone 1. Sarcomas [Emanuela Palmerini](#),^{1,*} [Alberto Righi](#),² and [Eric L. Staals](#)³ [Cancers \(Basel\)](#). 2020 Nov; 12(11): 3092.
2. Классификация злокачественных опухолей TNM, 8-е издание.
3. Клинические рекомендации NCCN Bone cancer version 3.2023 – april 4, 2023
4. Клинические рекомендации ASKO 2022
5. П.Х. Шугабейкер, М.М. Малауэр - Хирургия сарком мягких тканей и костей. Перевод с английского, под редакцией Чиссова Н.Н. - М.: Медицина, 2019г.
6. Махсон А.Н., Махсон Н.Е. Адекватная хирургия опухолей конечностей. М.: Реальное Время, 2021. 168 с.
7. Ewing Sarcoma—Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives 2022
8. Federman N, Bernthal N, Eilber FC, Tap WD. The multidisciplinary management of osteosarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2019;10:82-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19238553>.
9. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. New York: Springer; 2017.
10. Агаев Д.К., Сушенцов Е.А., Софронов Д.И и др. Применение компьютерного моделирования и 3D – технологий в онкоортопедии. 2022г.
11. Amer KM, Munn M, Congiusta D, et al. Survival and Prognosis of Chondrosarcoma Subtypes: SEER Database Analysis. *J Orthop Res* 2020.
12. Imai R, Kamada T, Araki N, et al. Carbon Ion Radiation Therapy for Unresectable Sacral Chordoma: An Analysis of 188 Cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:322-327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084649>.
13. Uhl M, Welzel T, Jensen A, et al. Carbon ion beam treatment in patients with primary and recurrent sacrococcygeal chordoma. *Strahlenther Onkol* 2015;191:597-603. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25737378>.
14. Redondo, A., Cruz, J., Lopez-Pousa, A., &Barón, F. (2013). SEOM clinical guidelines for the treatment of osteosarcoma in adults-2013. *Clinical and Translational Oncology*, 15(12), 1037–1043.doi:10.1007/s12094-013-1087-0
15. Suzuki M.,IwataT.,Ando S. at all.Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas. *J CardiovascSurg (Torino)*;47:603-8.36. Katherine A Janeway, Robert Maki. Chemotherapy and radiation therapy in the management of osteosarcoma. UpToDate article, literature review current through: Jan 2018. Last updated: Nov 21, 2016).
16. Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer* 2013;117(19):4522-4530.
17. McDonald MW, Linton OR, Shah MV. Proton therapy for reirradiation of progressive or recurrent chordoma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013. Vol. 87. P. 1107-1114.

18. Hindiskere S, Errani C, Doddarangappa S, et al. Is a Short-course of Preoperative Denosumab as Effective as Prolonged Therapy for Giant Cell Tumor of Bone? Clin Orthop Relat Res 2020;478:2522-2533. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32401001>.
20. Bedetti B, Wiebe K, Ranft A, et al. Local control in Ewing sarcoma of the chest wall: results of the EURO-EWING 99 trial. Ann Surg Oncol 2015;22:2853-2859. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26104542>.
21. Schuck A, Ahrens S, von Schorlemer I, et al. Radiotherapy in Ewing tumors of the vertebrae: treatment results and local relapse analysis of the CESS 81/86 and EICESS 92 trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;63:1562-1567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137838>.
22. Prosser GH, Baloch KG, Tillman RM, et al. Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone. Clin Orthop Relat Res 2015:211-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930941>.
23. Becker WT, Dohle J, Bernd L, et al. Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy. J Bone Joint Surg Am 2018;90:1060-1067. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451399>