Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «30» октября 2015 года
Протокол №14

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ САРКОМА КОСТЕЙ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

1. Название протокола: Саркома костей.

2. Код протокола:

3. Код МКБ -10:

C40 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей
C41 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций
D16.2 Доброкачественные опухоли кости.

4. Сокращения, используемые в клиническом протоколе:

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
ГР	грей
ЕД	единицы
ЖКТ	желудочно – кишечный тракт
ЗНО	злокачественное новообразование
ЗП	забрюшинное пространство
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ	компьютерная томография
ЛТ	лучевая терапия
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МНО	международное нормализованное отношение
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОБП	органы брюшной полости
п/к	подкожно
ПТИ	протромбиновый индекс

ПЭТ	позитронно – эмиссионная томография
РОД	разовая очаговая доза
СОД	суммарно-очаговая доза
ССС	сердечно- сосудистая система
УЗДГ	ультразвуковое допплерография
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	эхокардиография
per os	перорально
TNM	Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований

5. **Дата пересмотра протокола:** 2015 год.

6. **Категория пациентов:** взрослые.

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

II МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.
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.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. Определение:

Первичные опухоли костей встречаются редко и в структуре онкологической заболеваемости составляют примерно 1% от всех злокачественных новообразований.

Первичные злокачественные опухоли костей наблюдаются в любом возрасте, но чаще всего в 15–40 лет. По данным некоторых авторов, наиболее часто заболевают дети, подростки, лица молодого возраста, причем в подростковом и юношеском возрасте (до 20 лет). Этиологические моменты развития опухо¬лей костей изучены недостаточно. Определенная роль придается травме. Среди злокачественных опухолей костей наиболее часто встречается остеогенная саркома (50–60%), на втором месте – саркома Юинга, далее следуют хондросаркома, фибросаркома и др. У части больных злокачественные опухоли развиваются в результате малигнизации доброкачественных и опухолевидных образований.

9. Классификация опухолей костей [8] (УД – А).

Классификация по системе TNM [справочник по классификации злокачественных опухолей. официальные рекомендации американской обьединенной комиссии по злокачественным новообразованиям/перевод с английского – с.-пб.: медакадемия,2007];

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

Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли. Поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается редко и в случае, когда их состояние невозможно определить клинически или патологоанатомически, они классифицируются как N0 вместо NX или pNX.

T – первичная опухоль

TX – 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

N – регионарные лимфатические узлы

NX –региональные лимфатические узлы не могут быть оценены.

N0 – нет метастазов в региональных лимфатических узлах.

N1 – есть метастазы в региональных лимфатических узлах.

M – отдаленные метастазы

M0 – нет отдаленных метастазов.

M1 – есть отдаленные метастазы.

M1a – легкие.

M1b – другие отдаленные локализации.

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	Низкая степень злокачественности
Стадия 1B	T2	N0	M0	Низкая степень злокачественности
Стадия IIA	T1	N0	M0	Высокая степень злокачественности
Стадия IIB	T2	N0	M0	Высокая степень злокачественности
Стадия III	T3	N0	M0	Любая степень злокачественности
Стадия IVA	любая T	N0	M1a	Любая степень злокачественности
Стадия IVB	любая T	N1	любая M	Любая степень злокачественности
	любая T	любая N	M1b	Любая степень злокачественности

10. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

10.1. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- сбор жалоб и анамнеза;
- общее физикальное обследование;
- определение функциональной активности: общего состояния больного с оценкой качества жизни по Карновскому;
- КТ ОГК.
- КТ/МРТ органа пораженного опухолью

10.2. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (билирубин, общий белок, АЛТ, АСТ, Мочевина, креатинин, глюкоза, ЛДГ);
- коагулограмма (протромбин, ПТИ, МНО, Фибриноген, Антитромбин III, АЧТВ;
- определение группы крови по АВО системе стандартными сыворотками;
- определение резус фактора;
- УЗИ ОБП и ЗП
- ЭКГ
- компьютерная томография органов грудной клетки.
- компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием.
- компьютерная томография органов малого таза с контрастированием.
- ультразвуковая диагностика (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек).
- Сцинтиграфия костей скелета

- ПЭТ/КТ (при подозрении на генерализацию процесса, для дифференциальной диагностики).

10.3. Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

10.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования не проведенные на амбулаторном уровне): для уточнения диагноза и ведения больного.

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (общий белок, мочевина, креатинин, глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин);
- коагулограмма (ПТИ, протромбиновое время, МНО, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, этаноловый тест, тромботест);
- определение группы крови по системе АВО стандартными сыворотками;
- определение резус – фактора крови.
- ЭКГ исследование;
- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях.

10.4 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непроведенные на амбулаторном уровне):

- КТ и/или МРТ от основания черепа до ключицы;
- КТ органов грудной клетки с контрастированием (при наличии метастазов в легких);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (для исключения патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства);
- ЭхоКГ (после консультации кардиолога по показаниям);
- УДЗГ (при сосудистых поражениях).

10.5 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

11 Диагностические критерии постановки диагноза:

11.1. Жалобы и анамнез:

Жалобы:

сбор анамнеза, общее физикальное обследование, определение общего состояния больного с оценкой качества жизни по Карновскому, определение уровня сознания по шкале Глазго (GCS), пальпация всех доступных групп лимфатических узлов (шейных, подмышечных, пахово-бедренных и др.);

11.2. Физикальные обследования:

● при наличии увеличенных или измененных лимфатических узлов с целью подтверждения метастатического характера их поражения выполняется тонко-игольная пункционная (аспирационная) биопсия;

12.3. Лабораторные исследования:

- 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 (крупные полигональные или шиповидные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, округлыми ядрами с четкими ядрышками, с наличием митозов, клетки располагаются в виде ячеек и тяжей с или без образования кератина, наличие опухолевых эмболов в сосудах, выраженность лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, митотическая активность опухолевых клеток).

11.4 Инструментальные исследования:

Инструментальные исследования:

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) + компьютерная томография.

Компьютерная томография органов грудной клетки.

Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием.

Компьютерная томография органов малого таза с контрастированием.

Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек).

12.5. Показания для консультации узких специалистов:

- консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет 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).

12.6. Дифференциальный диагноз:

Таблица 1. Дифференциальная диагностика;

Нозологическая форма	**Клинические проявления**
Аневризмальная костная киста	Деструктивное повреждение кости(возможно, формируется на почве локальных гемодинамических расстройств), характеризующееся реактивным разрастанием соединительной ткани, содержащей наполненные жидкой кровью полости. Развивается в любом возрасте, но в основном у детей и подростков — до 80% больных моложе 30 лет и более 50% больных в возрасте 10– 20лет. Может поражаться любая кость, наиболее частая локализация: кости позвоночника, затем дистальный отдел бедренной и проксимальные отделы большеберцовой и плечевой костей, кости таза. Заболевание несколько чаще встречается у мужчин. Вторичная аневризмальная киста (до 30% случаев) формируется на фоне ранее предсуществовавшего поражения кости, наиболее часто развивается при хондробластоме, гигантоклеточной опухоли, фиброзной дисплазии, хондромиксоидной фиброме; при злокачественных новообразованиях — остеогенной саркоме, метастазе карциномы. Отличительная особенность аневризмальной кисты кости — распространение патологического процесса в соседние кости (чаще кости позвоночника — до 12% случаев) и через эпифизарную пластинку роста.
Гигантоклеточная опухоль агрессивное течение	**Остеобластокласто́ма** — гигантоклеточная опухоль или остеокластома, доброкачественное новообразование скелета, остеогенного происхождения. Довольно часто встречается: составляет 15—20 % всех доброкачественных опухолей костей. Чаще возникает в возрасте 20—40 лет, встречается как у мужчин, так и у женщин. Излюбленной локализацией являются трубчатые кости конечностей (главным образом нижние). В 60—70 % случаев опухоль располагается вэпифизах и эпиметафизах бедренной и большеберцовой костей.
Фиброзная дисплазия	**Фиброзная дисплазия** — заболевание, характеризующееся нарушением развития (дисплазия) скелета, при котором нормальная кость замещается фиброзной тканью с элементами диспластически изменённой кости. Выделяют моноосальную (около 85% случаев), мономелическую (поражено несколько соседних костей одной конечности, плечевого или тазового пояса) и полиоссальную (около 5% случаев) формы. Фиброзная дисплазия как аномалия развития

	иногда сочетается с внескелетными расстройствами: 1) полиоссальная форма поражения сочетается с преждевременным половым созреванием и пигментными пятнами на коже в виде кофейных пятен (Albright's syndrome); 2) сочетание фиброзной дисплазии с миксомами мягких тканей (Mazabraud's syndrome). Встречается в любом возрасте, наиболее часто в первые 3 десятилетия жизни (70% больных). Монооссальная форма несколько чаще встречается у лиц мужского пола, при полиоссальной форме соотношение лиц мужского и женского пола 2 : 1. Поражается любая кость, наиболее частая локализация: проксимальная часть бедренной кости, большеберцовая и плечевая кости, рёбра, кости черепа, шейного отдела позвоночника. Поражение костей позвоночника только в 2,5% случаев.
Хондробластома	**Хондробластома** – редкая доброкачественная опухоль, которая обычно образуется на суставных концах костей. Происходит из хондробластов и по своей структуре напоминает достаточно зрелую хрящевую ткань. Обычно отмечается медленный рост и благоприятное течение, однако в литературе описаны отдельные случаи озлокачествления и первично злокачественного течения хондробластом. Как правило, развивается в детском или юношеском возрасте (10-25 лет, наибольшее количество случаев приходится на возраст 10-18 лет), но может возникать и у людей старших возрастных групп. Проявляется болью и припухлостью в области сустава. Рентгенологическая картина может быть неспецифической, поэтому для уточнения диагноза нередко требуются другие дополнительные методы исследования. Лечение хирургическое в плановом порядке. Прогноз обычно благоприятный.

12. Показания для госпитализации:

Показания для экстренной госпитализации:

Показаний для экстренной госпитализации для данного заболевания нет

Показания для плановой госпитализации:

Пациенты с выявленной саркомой кости или с подозрительными на саркому кости образованиями для гистологической верификации диагноза, определения стадии заболевания и выработки дальнейшей тактики лечения; если нет противопоказаний к проведению операции со стороны соматического статуса, для проведение самостоятельной и/или послеоперационной (адъвантной) химиотерапии,

иммунотерапии, таргетной терапии при морфологической верифицикации диагноза (после операции).

12 Цели лечения:

- ликвидация опухолевого очага и метастазов;
- достижение полной или частичной регрессии, стабилизации опухолевого процесса.

13 Тактика лечения

Общие принципы лечения:

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

Основные принципы лечения:

- хирургическое лечение проводится при высокодифференцированных опухолях:
  - хондросаркоме,
  - фибросаркоме,
  - паростальной саркоме;
- комбинированное и комплексное лечение с обязательным включением хирургического компонента проводится при:
  - остеогенной саркоме,
  - злокачественной фиброзной гистиоцитоме,
  - других низкодифференцированных опухолях костей;

(3-4 курса ПХТ + сохранная операция или ампутация + 4-6 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, лимфосаркоме кости

(ПХТ 3-6 курсов – локальное воздействие (операция или лучевая терапия) – 6-8 курсов ПХТ).

Хирургические операции при опухолях костей

1) 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 B. Coley (1960).

2) 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:
- краевая резекция (применяется исключительно при саркоме Юинга);
- 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 аллотрансплантатом (эндопротезом) или без замещения.

Противопоказания к органосохраняющим оперативным вмешательствам:
- вовлечение в опухолевый процесс основного сосудисто-нервного пучка;
- патологические переломы;
- инфицирование тканей в зоне опухоли;
- обширное опухолевое поражение мышц.

14.1. Немедикаментозное лечение:
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.

14.2. Медикаментозное лечение:
Химиотерапия:
Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:
- неоадъювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а так же для выявления чувствительности клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.
- адъювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
- лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

В зависимости от локализации и вида опухоли химиотерапия назначается по разным схемам и имеет свои особенности.

Показания к химиотерапии:

- цитологически или гистологически верифицированные ЗНО кости;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита, абсолютное число гранулоцитов – более 200, тромбоцитов – более 100000;
- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;
- отказа пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных гистотипах опухоли (низкодифференцированный, недифференцированный).

Противопоказания к химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение 1).

Относительные противопоказания:

- беременность;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Медикаментозное лечение

Схемы полихимиотерапии

Установка порт-системы.

При остеогенной саркоме 3-4 курса в неоадъювантном режиме по схеме

доксорубицин – 90 мг/м2 в/в 96-часовая инфузия

цисплатин – 120 мг/м2 в/в

повторение через 4 нед.
Если количество некротизированных клеток в операционном материале составит 90% , рекомендован переход на альтернирующую схему полихимиотерапии:
метотрексат – 12 г/м2 в/в с фолинатом кальция либо фолинатом натрия каждые 2 недели в течение 8 недель. Далее 2 курса по схеме: ифосфамид 2г/м2 – 1-5й дни в/в; доксорубицин 75мг/м2 – 72х часовая инфузия в/в. Далее повторение всего цикла: 4 курса метотрексата, 2 курса ифосфамида с доксорубицином, далее 4 курса метотрексата

При диссеминированной остеосаркоме наилучшие результаты показала схема IE:
Ифосфамид 1800мг/м2 – 1-5й дни в/в
Этопозид 100мг/м2 – 1-5й дни.

Возможно применение схемы:
Гемцитабин 675мг/м2 в/в 90минутная инфузия в 1й и 8й дни
Доцетаксел 75мг/м2 8й день.

При остеосаркоме, хондросаркоме мезенхимальной дедиференцированной, злокачественной фиброзной гистиоцитоме кости

AP: доксорубицин 90мг/м2 – 96часовая инфузия по 22,5мг/м2 /сутки в/в – 1-4й дни.
Цисплатин 120мг/м2 вн/а (при первичной опухоли) или в/в на 6й день.

HD MTX: Высокодозный метотрексат12г/м2 в/в с кальция фолинатом 1раз в 2 недели в течение 8 недель, только спецмедучреждениях

AI: ифосфамид 2г/м2 – 1-5й дни в/в; доксорубицин 75мг/м2 – 72х часовая инфузия в/в.

IE:
Ифосфамид 1800мг/м2 – 1-5й дни в/в
Этопозид 100мг/м2 – 1-5й дни.

GemTax: Гемцитабин 675мг/м2 в/в 90минутная инфузия в 1й и 8й дни
Доцетаксел 75мг/м2 8й день.
Саркома Юинга/PNET

В качестве индукционной химиотерапии используют следующие режимы химиотерапии:
Ифосфамид 1800мг/м2 – в/в 1-5й дни
Этопозид 100мг/м2 в/в 1-5й дни в/в
Через 3 недели переход на альтернирующую схему:
Циклофосфамид 1200мг/м2 в/*в 1й день
Доксорубицин 75мг/м2 в/в 1й день
Винкристин 2мг общая доза в/в 1й день

Интервал 3 недели, далее режим с ифосфамидом. Проводится 4-6 курсов химиотерапии. После операции проводится химиотерапия по той же схеме.

Режимы химиотерапии при саркоме Юинга/ PNET (для нелеченных пациентов)

VAI
Ифосфамид 2г/м2 – 1-5й дни в/в;
Доксорубицин 75мг/м2 – 72х часовая инфузия в/в.
Винкристин 2мг общая доза в/в 1й день

IE/VAC:
Ифосфамид 1800мг/м2 – 1-5й дни в/в
Этопозид 100мг/м2 – 1-5й дни., далее через 3 недели переход на альтернирующую схему:
Циклофосфамид 1200мг/м2 в/*в 1й день
Доксорубицин 75мг/м2 в/в 1й день
Винкристин 2мг общая доза в/в 1й день

CyVADIC
циклофосфан 600 мг/м2 в/в 2 день
винкристин 1 мг/м2 в/в 1,8,15 дни
доксорубицин 60 мг/м2 в/в 1-4й дни
дакарбазин 250 мг/м2 в/в 1-4 дни
Интервал между курсами 3-4нед*****
Примечание: при достижении резектабельности первичной опухоли или рецидивного, хирургическое лечение может выполнено не ранее через 3 недели после последнего введения химиопрепаратов.

14.3. Хирургическое вмешательство:
14.3.1 Хирургическое вмешательство, оказываемые на амбулаторном уровне: нет.
14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемые на стационарном уровне:
Виды хирургических вмешательств:
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 B. 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:
- краевая резекция (применяется исключительно при саркоме Юинга);
- 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 аллотрансплантатом (эндопротезом) или без замещения.

Показания к хирургическому лечению:
- цитологически или гистологически верифицированные ЗНО кости;
- при отсутствии противопоказании к хирургическому лечению.

Все хирургические вмешательства по поводу злокачественных опухолей кости выполняются под общей анестезией.

Противопоказания к хирургическому лечению при ЗНО кости:
- наличие у больного признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- недифференцированные опухоли кости, которым в качестве альтернативны может быть предложено лучевое лечение;
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса;
- синхронно существующий и распространенный неоперабельный опухолевый процесс другой локализации, например рак легкого и т.д.;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно – сосудистой, мочевыделительной системы, желудочно – кишечного тракта;
- аллергия на препараты, используемые при общем наркозе;
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса.

14.4. Другие виды лечения:

14.4.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: нет.

14.4.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне: лучевая терапия, химиотерапия.

Лучевая терапия:
Проводится при саркоме Юинга и для профилактики рецидива в послеоперационном периоде дистанционная лучевая терапия, конформная лучевая терапия (КФЛТ), лучевая терапия с модуляцией интенсивности пучка (ЛТМИ) IGRT RapidArc РОД 4Гр, до СОД 40Гр. РОД-2Гр, до СОД 60Гр.12.9.

Показания к лучевой терапии:
Проводится при саркоме Юинга и для профилактики рецидива в послеоперационном периоде дистанционная лучевая терапия, конформная лучевая терапия

Противопоказания к лучевой терапии:
Абсолютные противопоказания:
- психическая неадекватность больного;
- лучевая болезнь;
- гипертермия >38 градусов;
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (смотри приложение 1).

Относительные противопоказания:
- беременность;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно – сосудистой системы, печени, почек);
- сепсис;
- активный туберкулез легких;
- распространение опухоли на соседние полые органы и прорастании в крупные сосуды;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия;
- наличие в анамнезе ранее проведенного лучевого лечения.

Паллиативная помощь:
- При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися хроническим болевым синдромом», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.
- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися кровотечением», утвержден протоколом заседания

Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

14.4.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой помощи: нет.

14.5. Индикаторы эффективности лечения

- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;
- безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);

«качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного

14.6. Дальнейшее ведение.

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:
в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;
в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;
с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год в течение 3 лет.
Методы обследования:

- локальный контроль – при каждом обследовании;
- пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;
- рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев (при первично-распространенных и метастатических опухолях).

15. Профилактические мероприятия

Применение лекарственных препаратов позволяющих восстановить иммунную систему после противоопухолевого лечения (антиоксиданты, поливитаминные комплексы), полноценные режим питания богатый витаминами, белками, отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя), профилактика вирусных инфекций и сопутствующих заболеваний, регулярные профилактические осмотры у онколога, регулярные диагностические процедуры (рентгенография легких, УЗИ печени, почек) [14.6]**.**

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16.Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Тулеуова Дина Абдурасуловна– кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», врач центра опухолей костей и мягких тканей и меланом.

2. Савхатова Акмарал Досполовна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующая отделением дневного стационара.

3. Абдрахманов Рамиль Зуфарович – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующий отделения химиотерапии, химиотерапевт.

4. Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан", начальник отдела инновационного менеджмента.

17. Указание конфликта интересов: нет.

18. **Рецензенты:** Балтабеков Нурлан Турсунович – доктор медицинских наук, профессор кафедры интернатуры и резидентуры онкологии РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

19. Указание условий пересмотра клинического протокола: Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20.Список использованной литературы:

2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. 4-е издание, расширенное и дополненное. Практическая медицина. Москва 2015г.
3. Фрадкин С.З. Залуцкий И.В. Меланома кожи: Практическое руководство для врачей. – Минск, Беларусь, 2000. – 221с.
4. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний 2015г.
5. Клинические рекомендации ESMO 2010
6. Клинические рекомендации ASKO 2006
7.Онкология. Клинические рекомендации. 2-е исправленное издание. Под редакцией В.И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьялова. Москва. 2009.
7. TNM классификация злокачественных опухолей, 7-ой пересмотр.
8. П.Х. Шугабейкер, М.М. Малауэр - Хирургия сарком мягких тканей и костей. Перевод с английского, под редакцией Чиссова Н.Н. - М.: Медицина, 1996г.
9. Алиев М.Д. Опыт применения методов микрохирургической аутотрансплантации тканей при лечении больных опухолями опорно-двигательного аппарата. «Вестник ОНЦ» №3 2000, с.27-30.
10. Материалы 1У съезда онкологов и радиологов СНГ.
11. Клинические рекомендации ESMO 2010
12. Клинические рекомендации ASCO 2006
10.Онкология. Клинические рекомендации. 2-е исправленное издание. Под редакцией В.И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьялова. Москва. 2009.
11.Материалы XII Российского онкологического конгресса, 2008
12.TNM классификация злокачественных опухолей, 7-ой пересмотр.
13.Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н.И.Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2013.- 512с.
14.NCCN guidelines “Soft tissue sarcoma” 2015
15.Chemotherapy protocols 2014. T.Kuehr, J.Thaler, E.Woell., www.chemoprotocols.com

Приложение 1

Оценка общего состояния больного с использованием индекса Карновского

Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе	100 баллов	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
	90 баллов	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания.
	80 баллов	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания.
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного	70 баллов	Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
	60 баллов	Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам.
	50 баллов	Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание.
Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	40 баллов	Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь.
	30 баллов	Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно.
	20 баллов	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия.
	10 баллов	Умирающий больной, быстрое прогрессирование заболевания.
	0 баллов	Смерть.