

ОСТЕОСАРКОМА

1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1.1. Определение

- Остеосаркома – редкая, в большинстве случаев высокозлокачественная опухоль кости, клетки которой образуют так называемый опухолевый остеоид.
- Остеосаркома составляет 3% от всех злокачественных заболеваний у детей, частота - 2-3 случая на 1 млн детей и подростков в год. Заболевание чаще встречается на втором десятилетии жизни.
- Первичная опухоль возникает в основном в метафизах длинных трубчатых костей, особенно в области коленного сустава. При первичной диагностике клинически определяемые (10-20%) или оккультные (около 80%) метастазы поражают в первую очередь легкие, затем кости скелета.
- В 60% случаев остеосаркомы описаны точечные мутации гена p53 или гена ретинобластомы Rb1 и чётко верифицирован экзогенный фактор – облучение. Поэтому остеосаркома рассматривается, как самая частая вторичная опухоль у детей и наблюдается в 40% случаев наследственной формы ретинобластомы.
- Выживаемость без химиотерапии составляет всего 10%

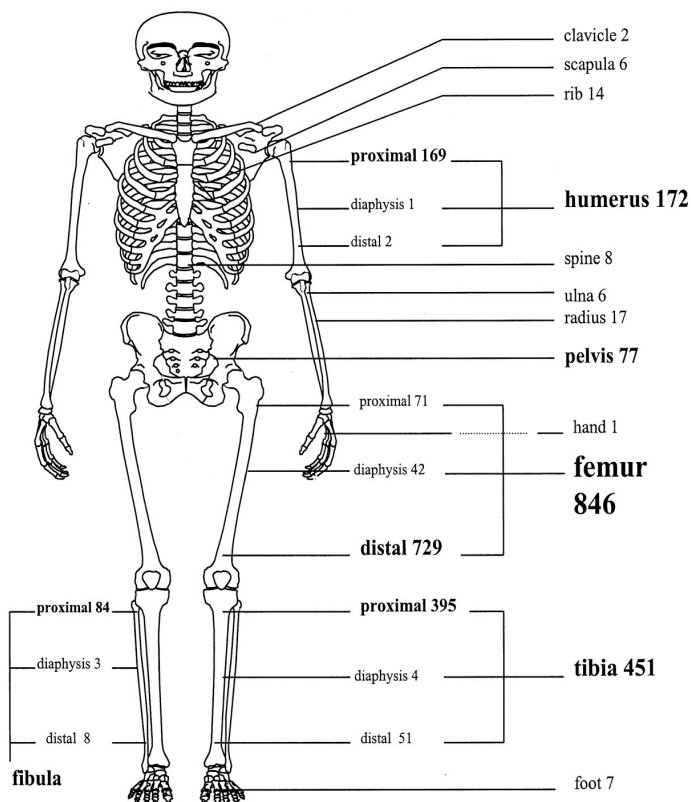


Рис. 1 Распределение 1702 случаев остеосаркомы в зависимости от локализации по данным серии германских исследований COSS (Bielack, S. et al. J Clin Oncol; 2002)

1.2. Гистологическая классификация

Остеосаркома в большинстве случаев представляет собой анапластическую опухоль высокой степени злокачественности, однако встречаются дифференцированные опухоли с низким метастатическим потенциалом (таблица 1). Примерно 80-90% всех остеосарком представлены «классическими», высоkozлокачественными опухолями (Fletcher 2002). Сходными с ними по биологическим характеристикам являются телеангиэктатическая остеосаркома, высоkozлокачественная поверхностная остеосаркома ("high-grade surface osteosarcomas") и мелкоклеточная остеосаркома, а также внескелетная остеосаркома, которая согласно классификации ВОЗ отнесена к мягкотканым саркомам. Не выделяемая в данной классификации отдельно краниофациальная остеосаркома (за исключением опухолей свода черепа) метастазирует реже, чем классическая остеосаркома. Среди поверхностных остеосарком параоссальные остеосаркомы, как правило, имеют низкую, а периостальные - промежуточную степень злокачественности.

Таблица 1. ВОЗ классификация остеосарком (1).

Остеосаркома	Степень злокачественности
Классическая*	высокая
хондробластическая	
фибробластическая	
остеобластическая	
Телеангиэктатическая	высокая
Мелкоклеточная	высокая
Низкозлокачественная центральная	низкая
Вторичная	как правило, высокая
Параоссальная	как правило, низкая
Периостальная	промежуточная
Высокозлокачественная поверхностная	высокая

Согласно классификации ВОЗ группа классических остеосарком включает также редкие варианты: склерозирующая остеобластическая, остеобластомоподобная, хондромиксоидфибромоподобная, злокачественная фиброзная гистиоцитомоподобная или хондробластомоподобная остеосаркомы, гигантоклеточная и эпителиоидноклеточная остеосаркома (Fletcher 2002).

1.3. TNM стадирование

Вследствие значительных изменений действующая с 2003 года 6-ая версия TNM-классификация UICC и AJCC (Sobin 2002, Greene 2002) представляет собой улучшенный вариант предыдущих версий, которые не могли вытеснить широко используемую клиническую классификацию по стадиям Enneking [Enneking 1980]. В данной классификации Т-стадия зависит не от протяженности опухоли по отношению к надкостнице, а от наибольшего диаметра. Для учета отстоящих метастазов (skip-metastases) введена Т3-стадия. М1-стадия подразделена на легочные и другие удаленные метастазы. 6-я версия TNM классификация служит основой для стадирования заболевания (таблица 2) [Sobin 2002, Greene 2002]. Более 80% всех остеосарком манифестируют на 2-й стадии.

Наряду с приведенной градацией злокачественности на четыре степени также используется разделение на 3 или только 2 (низко- и высокозлокачественные опухоли) степени. Ниже представлена таблица соответствия между степенями в разных классификациях (1).

Таблица 2. TNM классификация опухолей костей (2, 3)

Первичная опухоль (T)		
Tx	Размер первичной опухоли не был определен	
T0	Отсутствие данных о первичной опухоли	
T1	Наибольший размер опухоли ≤ 8 см	
T2	Наибольший размер опухоли >8 см	
T3	Несколько несвязанных опухолей в первичной зоне поражения кости	
Регионарные лимфоузлы (N)		
Nx	Исследование регионарных лимфоузлов не проводилось	
N0	Нет данных о поражении лимфоузлов	
N1	Поражение регионарных лимфоузлов	
Отдаленные метастазы (M)		
Mx	Исследование для выявления отдаленных метастазов не проводилось	
M0	Нет данных об отдаленных метастазах	
M1	Отдаленные метастазы	
M1a	в легких	
M1б	другие локализации	
Гистологическое стадирование		
Gx	исследование не проводилось	
G1	хорошо дифференцированная	
G2	умеренно дифференцированная	
G3	плохо дифференцированная	
G4	недифференцированная	
Стадирование		
Стадия IA	T1N0M0	G1, 2 (низкозлокачественная)
Стадия IB	T2N0M0	G1, 2 (низкозлокачественная)
Стадия IIA	T1N0M0	G3, 4 (высокозлокачественная)
Стадия IIB	T2N0M0	G3, 4 (высокозлокачественная)
Стадия III	T3N0M0	любая G
Стадия IVA	любая T, N0, M1a	любая G
Стадия IVB	любая T, N1, любая M	любая G
	любая T, любая N, M1б	любая G

Таблица 3. Соответствие степеней злокачественности.

<i>2 степень</i>	<i>3 степень</i>	<i>4 степень</i>
Низкозлокачественные	Степень 1	Степень 1, 2
Высокозлокачественные	Степень 2, 3	Степень 3, 4

2. СИМПТОМЫ.

Первым клинически значимым симптомом являются нарастающие боли, часто связанные с нагрузкой на пораженную область. Локальная припухлость ограничение подвижности в рядом расположенном суставе появляются позднее. В некоторых случаях первым симптомом может быть патологический перелом. Общие симптомы обычно отсутствуют и их появление указывает на далеко зашедший процесс с метастазированием. Основная проблема поздней клинической диагностики остеосарком связана с тем, что длительное время локальная боль связывается с травмой конечности, причём микротравмы у подростков часто отмечаются в анамнезе. Но при этом выраженность и длительность локальных симптомов не сопоставляется с объёмом травмы.

Главным моментом в клинической диагностике является рутинная рентгенография поражённой конечности и при остеосаркоме наблюдаются следующие характерные рентгенологические симптомы:

- Поражение коркового и мозгового вещества
- нарушение непрерывности кортекса
- Симптом восходящего солнца (“Sunburst”- феномен)
- Треугольник Кодмэна
- чередование остеосклеротических и остеолитических зон

3. ДИАГНОСТИКА.

- **Обязательные методы**

- Рентгенография пораженной области
- Послойная визуализация места первичной опухоли (вся анатомическая область, предпочтительно МРТ с контрастированием гадолинием в динамике)
- Биопсия первичной опухоли
- Рентгенография грудной клетки
- КТ грудной клетки (желательно спиральная КТ)
- Сцинтиграфия костей скелета (3-х фазная, при возможности - однофотонная эмиссионная КТ (SPECT))
- Лабораторные и инструментальные исследования, необходимые для оценки возможности проведения операции и химиотерапии.

- **Необходимо в отдельных случаях**

- Позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (FDG-PET)

- **Методы, не применяющиеся в современной практике**

- Биопсия без всестороннего консенсуса
- Биопсия без достоверной локальной визуализации
- Эксцизионная биопсия

3.1. ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

3.1.1. Визуализация первичной опухоли.

Рентгенологическое исследование пораженной области должно охватывать всю вовлеченную кость и близкорасположенные суставы для того, чтобы не пропустить возможные так называемые шаговые метастазы (skip-metastases). Стандартное рентгенографическое исследование костей дополняется послойной визуализацией костномозгового канала и мягких тканей. Методом выбора является МРТ [Sanders 2001]. Она может проводиться со стандартизованным контрастированием гадолинием в динамике (для получения исходного изображения для последующей оценки ответа на терапию).

3.1.1. Биопсия.

Диагноз остеосаркомы всегда должен иметь гистологическое подтверждение. Пациенты должны направляться на биопсию в центры, обладающие опытом в лечении остеосарком [EMSOS 1990, Saeter 2003]. Необходимо учитывать и минимизировать последствия проведения биопсии для окончательной резекции опухоли и последующей реконструктивной операции. Забор ткани в большинстве случаев проводится путем иссечения, что дает возможность получить в достаточном количестве материал для стандартного гистологического исследования, иммуногистохимии, а также свежий материал для молекулярно-генетического исследования. Полученные ткани должны быть переданы патологам в нативном (нефиксированном) виде вместе со стандартными рентгеновскими снимками в 2 проекциях. Как и при других редких опухолях детского и подросткового возраста диагноз должен быть подтвержден в референс-лаборатории.

3.2. ПОИСК МЕТАСТАЗОВ.

Поиск отдаленных метастазов, как правило, должен ограничиваться легкими и костями скелета, так как изолированные отсевы в других местах почти не встречаются. Наиболее важными методами исследования легочных метастазов являются рентгенография и КТ грудной клетки. При возможности предпочтительно проведение спиральной КТ. Для поиска метастазов в кости проводится трехфазная сцинтиграфия скелета (для получения исходного изображения для последующей оценки ответа на терапию). В настоящее время интенсивно изучается необходимость использования других методов визуализации, например, позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтор-дезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ), [Franzius 2001a].

3.3. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛИ.

Специфические маркеры остеосаркомы на настоящий момент неизвестны. Повышенный уровень щелочной фосфатазы или ЛДГ рассматривается как прогностически неблагоприятный фактор.

4. ЛЕЧЕНИЕ.

- Необходимо
 - Удаление первичной опухоли резекцией с широкими краями
 - Удаление имеющихся метастазов
 - Полихимиотерапия
- В отдельных случаях проводится
 - Облучение неоперабельного очага
- Излишне
 - Облучение операбельного очага
- Не применяется в современных условиях
 - Проведение только оперативного этапа
 - Проведение только химиотерапии
 - Операция внутри очага поражения

4.1. Принципы терапии.

При всех высокозлокачественных остеосаркомах требуется проведение сочетанной (ПХТ и операция) терапии. Химиотерапия показана во всех случаях из-за высокой вероятности оккультного диссеминирования. Ее системная активность была доказана в рандомизированных исследованиях [Bielack 2004]. Ответ опухоли на неоадьювантную химиотерапию также может улучшить локальный контроль [Pisicci 1994]. ПХТ сама по себе не является достаточной для контроля макроскопической опухоли, которая должна быть удалена с куративной целью хирургическим путем (первичная опухоль и первичные метастазы) [Bielack 2002, Kempf-Bielack 2004]. Лучевая терапия обладает ограниченной эффективностью и должна применяться только в случае невозможности достичь локального контроля оперативным путем.

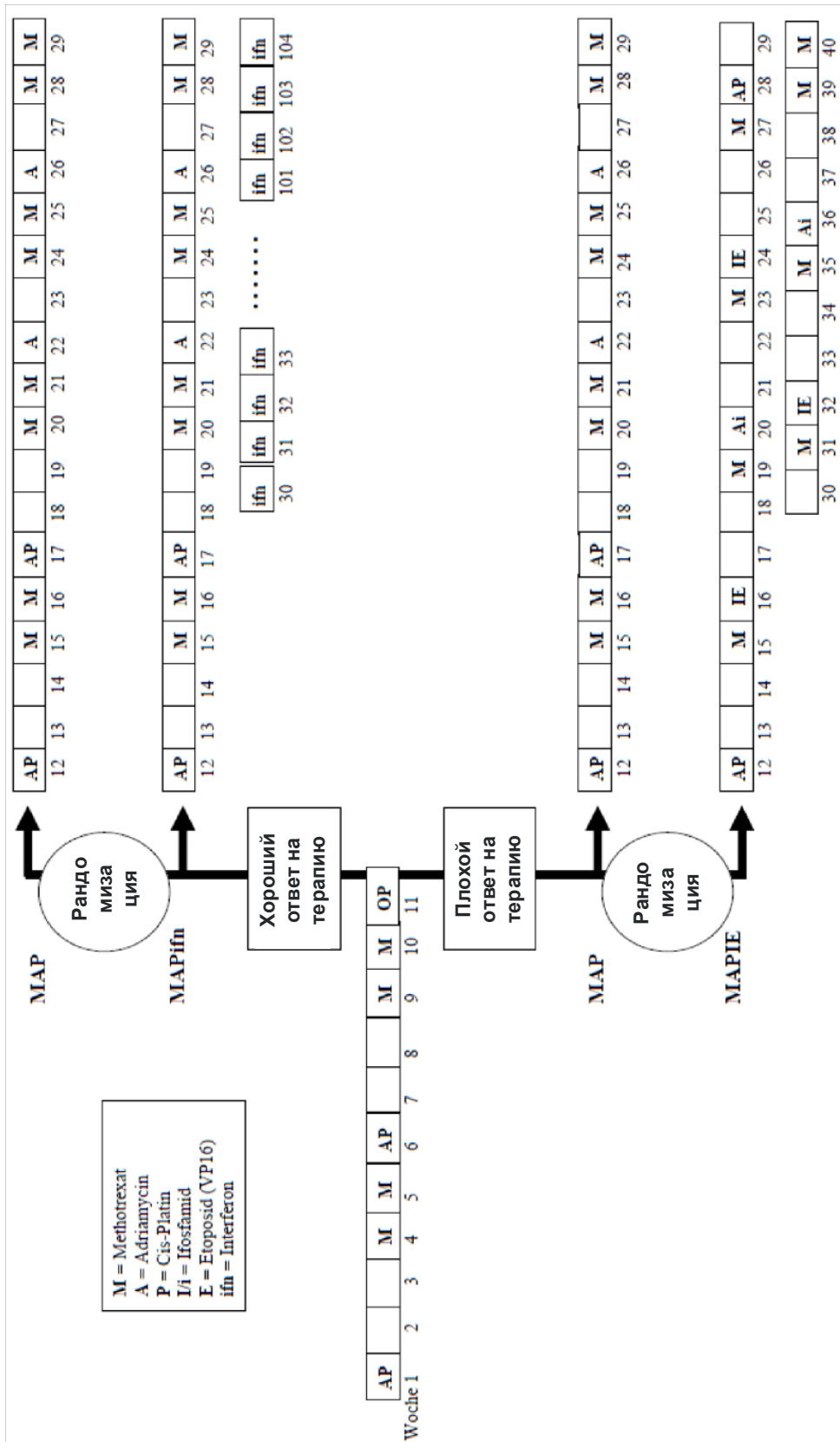
Периостальные остеосаркомы являются в основном низкоккачественными и наряду с крайне редко встречающимися «низкоккачественными центральными» остеосаркомами лечатся исключительно хирургическим путем при отсутствии дополнительных факторов, таких как обширное метастазирование или неоперабельность. Краниофациальные остеосаркомы за исключением опухолей свода черепа, метастазируют реже, чем классические остеосаркомы, поэтому показания к химиотерапии в этих случаях должны обсуждаться индивидуально. То же самое относится к периостальным

остеосаркомам, опухолям промежуточной злокачественности. Как и при других видах злокачественных опухолей в детском и подростковом возрасте и в целом при редко встречающихся опухолях лечение должно проводиться в рамках проспективных, многоцентровых исследований.

4.2. Химиотерапия.

Общая продолжительность терапии в большинстве случаев составляет 9-12 месяцев [Bielack 2004]. При остеосаркоме химиотерапия как правило предшествует локальной терапии первичной опухоли. Данный период лечения, продолжающийся в течение нескольких недель, обозначается как предоперационная, неоадьювантная или индукционная химиотерапия. Послеоперационная (адьювантная) химиотерапия продолжается в течение нескольких месяцев. Если в начале лечения проводится операция, то последующая химиотерапия может быть одинаково эффективной по сравнению с химиотерапией, разделенной на пре- и послеоперационную фазы, если она является аналогичной по составу и продолжительности [Goorin 2003].

Степень гистологического ответа опухоли на предоперационную химиотерапию является исключительно важным прогностическим фактором. До настоящего времени остается не ясным, может ли постоперационная терапия спасения (Salvage-Therapie) улучшить результаты лечения у больных с плохим ответом опухоли [Bielack 2004]. Наилучшие известные результаты были достигнуты с помощью полихимиотерапии, включавшей адриамицин (ADR), высокодозный метотрексат с фолиевой кислотой (HD-MTX), цисплатин (DDP) и ифосфамид (IFO), частично в комбинации с другими препаратами. Представляется целесообразным использование этих четырех цитостатиков в ранней фазе лечения. Ниже представлены варианты применения этих химиопрепаратов на основе международного европейского исследования EMOS, которое проводится с 2004 года и основано на анализе результатов лечения почти 2000 больных остеосаркомой в рамках предшествующих австрийско-германских исследований серии COSS. В основе выбора послеоперационного варианта химиотерапии лежит оценка ответа опухоли на предоперационное лечение.



Препараты, используемые для лечения остеосаркомы в рамках международного исследования EUROMOS:

- А = Доксорубин (Adriamycin) $37.5 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 2$ ($\Sigma 75 \text{ mg/m}^2$)
- Ai = Доксорубин (Adriamycin) $37.5 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 2$ ($\Sigma 75 \text{ mg/m}^2$)
- + Ифосфамид (Ifosfamide) $9 \text{ g } 3000 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 3$ ($\Sigma 9000 \text{ mg/m}^2$)
- AP = Доксорубин (Adriamycin) $37.5 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 2$ ($\Sigma 75 \text{ mg/m}^2$)
- + Цисплатин (Cisplatin) $120 \text{ mg/m}^2/\text{course}$ ($\Sigma 120 \text{ mg/m}^2$)
- IE = Ифосфамид (Ifosfamide) $14 \text{ g } 2800 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 5$ ($\Sigma 14000 \text{ mg/m}^2$)
- + Вепезид (Etoposide) $100 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 5$ ($\Sigma 500 \text{ mg/m}^2$)
- М = Высокие дозы метотрексата (High Doses of Methotrexate) 12000 mg/m^2 ($\Sigma 12000 \text{ mg/m}^2$) с использованием антидота лейковорина (leucovorin rescue)
- ifn = пегилированный интерферон α -2b (Pegylated interferon α -2b) $0.5\text{-}1.0 \text{ }\mu\text{g/kg}$ подкожно.

4.3. Локальный контроль.

4.3.1. Операция

Необходимо добиваться полного оперативного удаления опухоли. Выбор хирургической тактики должен, прежде всего, учитывать такие аспекты как безопасность, анатомическое расположение, степень ответа опухоли и другие индивидуальные особенности отдельного пациента. Следует стремиться к проведению «резекции в широких границах», что подразумевает удаление неповрежденной опухоли (включая область биопсии) с иссечением краев в пределах здоровых тканей. По возможности, необходимо избегать краевого удаления с рассечением псевдокапсулы или самой опухоли. Часто удается проведение органосохраняющей операции с последующей реконструкцией костного дефекта, в основном в виде имплантации металлического сустава. Использование растущих эндопротезов у детей возможно, однако оно сопровождается большим количеством последующих операций.

При наличии метастазов (как первичных так и при рецидивах) требуется их удаление с куративной целью. При метастатическом поражении легких показано проведение торакотомии. Даже при кажущемся одностороннем поражении, как правило, необходимо двухстороннее исследование с пальпацией обоих легких. Нередко при этом выявляется большее количество метастазов, чем было установлено при предыдущей визуализации [Su 2004].

4.3.2. Облучение.

При возможности удаления опухоли лучевая терапия не применяется, так как при ее использовании даже совместно с химиотерапией локальный контроль не достигает той степени надежности, который обеспечивается оперативным методом. Тем не менее, в отдельных случаях облучение вместе с эффективной химиотерапией может приводить к достижению стойкой ремиссии [Machak 2004]. Поэтому в современных европейских и американских протоколах лечения рекомендуется проведение лучевой терапии при неоперабельных или частично операбельных остеосаркомах. Показания к ней должны обсуждаться различными специалистами в рамках мультидисциплинарного подхода. В некоторых случаях неоперабельных остеосарком, выявляемых при сцинтиграфии, существует возможность направленного внутреннего облучения самарием (самарий-153-этилен-диамин-тетраметиле-н-фосфонат, Sm-153-EDTMP). Для достижения опухолецидного эффекта облучения Sm-153-EDTMP применяется в высоких, миелоаблативных дозах (концепция «высокой дозы»), что требует последующего использования гемопоэтических стволовых клеток [Franzius 2001b, Anderson 2002].

4.4. Модификации терапии.

Модификация химиотерапии может быть необходимой при непереносимости побочных эффектов. У пациентов старше 40 лет высокодозный метатрексат не используется из-за высокого риска осложнений. При вторичной остеосаркоме должна учитываться токсичность предыдущей терапии, особенно с использованием антрациклинов. В некоторых случаях возможно проведение операции без предшествующей химиотерапии, например, хирургическая фиксация с иммобилизацией при болезненных спонтанных переломах. Это, прежде всего, справедливо в отношении случаев, когда без оперативного вмешательства невозможно сохранить конечность, но вместе с тем требуется аблативный метод лечения. При остеосаркоме низкой степени злокачественности, когда опухоль возникает в непосредственной близости от надкостницы, частота метастазирования меньше, чем при классической остеосаркоме. Поэтому адъювантная химиотерапия, направленная против occultных метастазов, не является в этих случаях абсолютным показанием. При краниофациальной остеосаркоме, которая

также редко метастазирует, но очень часто дает местные рецидивы, химиотерапия в дополнение к операции может использоваться для локального контроля и улучшения выживаемости, однако на этот счет не существует единого мнения.

4.5. Особенности сопроводительной терапии.

Использование DDP, IFO и HD-MTX должно сопровождаться гидратацией для защиты функций почек. Кроме того, при назначении IFO требуется применение уропротектора уромитексана. Для лечения энцефалопатии, вызванной высокими дозами IFO, используется метиленовый синий. HD-MTX при правильном применении (защелачивание мочи, гидратация, введение в качестве антидота фолиевой кислоты в зависимости от уровня MTX в крови) переносится сравнительно хорошо. Однако в отдельных случаях могут возникнуть непрогнозируемые токсические осложнения. При значительном нарушении выведения MTX эффективным может быть применение фермента карбоксипептидазы G2 (глюкарпидазы). Гематopoэтические ростовые факторы целесообразно использовать после миелосупрессивных блоков ПХТ.

5. МОНИТОРИНГ И КАТАМНЕЗ

Обязательно	Предоперационно	Повторная визуализация очага, рентгенография грудной клетки, оценка ответа опухоли (сцинтиграфия скелета, динамика MPT, FDG-ПЭТ
	Послеоперационно	Гистологическая оценка краев резекции и ответа опухоли
	По окончании терапии	Рентгенография и послойная визуализация первичного опухолевого очага, рентгенография и КТ (предпочтительно спиральная) грудной клетки, сцинтиграфия скелета Диагностика поздних осложнений см. табл. 4
	Катамнез	Рентгенография грудной клетки и первичного опухолевого очага Диагностика поздних осложнений см. табл. 4
Необходимо в отдельных случаях	Предоперационно	КТ грудной клетки Ангиография
	Катамнез	КТ грудной клетки Сцинтиграфия скелета УЗИ первичного очага FDG-ПЭТ (при подозрении на рецидив)

Цель исследований во время и после лечения – оценить локальный контроль опухоли и диагностировать возможную диссеминацию. С другой стороны, задача этих исследований состоит в своевременном обнаружении острых и хронических последствий терапии. В таблице 4 предложена схема, соответствующая целям и задачам катamnестического наблюдения.

Таблица 4. Рекомендуемые исследования после проведения терапии остеосаркомы.

	Опухоль		Функции органов
	Системно	Местно	
Основные исследования (примерно 4 недели после окончания химиотерапии)	КТ грудной клетки Рентгенография грудной клетки	Рентгенография, также КТ или МРТ* (± УЗИ*)	Эхокардиография Аудиограмма Лабораторные исследования**
1-й и 2-й годы	Рентгенография грудной клетки каждые 6-12 недель	Рентгенография каждые 4 месяца (± УЗИ*)	Эхокардиография - ежегодно Лабораторные исследования - ежегодно Аудиограмма***
3-й и 4-й годы	Рентгенография грудной клетки каждые 2-4 месяца	Рентгенография каждые 4 месяца (± УЗИ*)	
5-10 лет	Рентгенография грудной клетки каждые 6 месяцев	Только при подозрении*	
После 10 лет	Рентгенография грудной клетки каждые 6-12 месяцев	Только при подозрении*	Эхокардиография – каждые 2 года

Согласно консенсусу европейских и американских групп изучения остеосаркомы (COSS, EOI, SSG, COG). При каждом осмотре пациента необходим сбор анамнеза и физикальный осмотр.

* по индивидуальным показаниям

** лабораторные исследования включают гемограмму с лейкоцитарной формулой, определение в сыворотке крови Na, K, Ca, Mg, фосфата, билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, ЛДГ, креатинина, азота мочевины, альбумина, определение в моче фосфата, креатинина (расчет гломерулярной фильтрации)

*** при нормальных показателях аудиограммы после окончания терапии возможен отказ от дальнейших исследований

5.1. Исследования первичной опухоли.

Динамика первичной опухоли под воздействием химиотерапии должна оцениваться клинически и с помощью методов визуализации для раннего выявления местного прогрессирования и определения хирургической тактики до того, как процесс перейдет критические границы. Местная визуализация требуется непосредственно перед проведением операции. Так как костеобразующие опухоли даже при хорошем ответе на терапию уменьшаются лишь в определенной мере, наряду с анатомической оценкой протяженности опухоли для предоперационной оценки ответа важно использовать динамические (функциональные) методы, такие как трехфазная сцинтиграфия скелета, динамическое МРТ с гадолинием или FDG-ПЭТ. Полученная информация должна использоваться для решения вопроса о тактике хирургического лечения.

Края резекции должны быть гистологически исследованы на наличие опухолевых клеток. Ответ опухоли также должен быть оценен гистологически. При этом, препарат делится пополам по наибольшему размеру опухоли, как правило, во фронтальной плоскости и его половина отсылается в референтную лабораторию для определения степени патоморфоза [Delling 1998]. Для стадирования рекомендуется использовать критерии Salzer-Kuntschik [Salzer-Kuntschik 1983].

Местные рецидивы часто проявляются клинически. Визуализацию локального контроля целесообразно проводить, по крайней мере, в течение 4 лет после постановки диагноза. После этого промежутка времени местные рецидивы встречаются редко. Наряду с рентгенографией возможно использование УЗИ для исключения мягкотканых рецидивов. Эти исследования должны проводиться в соответствии с группой риска сначала через короткие, затем более длинные промежутки.

5.2. Исследования метастазов.

После исключения метастатического поражения легких инициально с помощью КТ грудной клетки для дальнейшего контроля достаточно проведения обычной рентгенографии в установленные в соответствии с группой риска сроки наблюдения. Примерно 95% рецидивов возникает в течение 5 лет от постановки диагноза, в 80% случаев поражаются легкие [Kempf-Bielack 2004]. Так как при продолжительных сроках

наблюдения сообщается также об очень поздних (>10 лет) легочных метастазах, точные сроки окончания рентгенологического мониторинга установить невозможно.

Вторичные метастазы в кости скелета часто проявляются болями. Как правило, костные метастазы появляются при одновременном наличии легочных, что делает проведение рутинной сцинтиграфии не настолько обязательной.

5.3. Исследования побочных эффектов лечения.

Острая токсичность

Для контроля острой токсичности во время химиотерапии проводятся регулярные исследования крови, электролитов (включая Mg), показателей функций печени (билирубин, трансаминазы) и почек (креатинин, скорость клубочковой фильтрации, фракционная реабсорбция фосфата). Необходимо проведение повторных аудиограмм и эхокардиографии для модификации лечения при потере слуха в речевом диапазоне и снижении фракции укорочения левого желудочка менее 28%.

Хроническая токсичность

Основные точки для проведения обязательных исследований после терапии остеосаркомы определены в рекомендациях рабочей группы по поздним эффектам немецкого общества детской онкологии и гематологии (Arbeitsgruppe Spätfolgen der GPOH) [Beck 1995] (табл. 4). Особенно важны исследования функций сердца, слуха и (канальцевых) функций почек. Преимущественно у пациентов мужского пола существует риск развития бесплодия (особенно после использования ифосфамида). Перед началом химиотерапии таким пациентам должна быть предложена возможность сбора и криоконсервации спермы. В дальнейшем для диагностики бесплодия показано исследование спермограммы.

6. РЕЦИДИВЫ.

5-летняя выживаемость больных с рецидивом остеосаркомы при использовании комбинированной терапии составляет менее 25%. Прогностически неблагоприятными факторами являются раннее развитие рецидива, множественные очаги и (при легочных метастазах) вовлечение плевры. Лечение рецидивов должно проводиться в специализированном центре. Хирургическое удаление всех опухолевых очагов (метастазов и/или местного очага рецидива) может проводиться с куративной целью. При ретроспективном анализе было показано улучшение результатов при использовании химиотерапии [Kempf-Bielack 2005]. К препаратам, применяемых при рецидивах, относятся карбоплатин и этопозид или высокодозный ифосфамид. При неоперабельных опухолях следует использовать лучевую терапию [Kempf-Bielack 2005].

7. БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ.

Будущее развитие связано с возрастающей международной кооперацией групп по изучению остеосаркомы. Крупными мультицентровыми группами в Европе и Северной Америке исследуется эффективность послеоперационной химиотерапии высокодозным ифосфамидом и этопозидом при плохом ответе на первичную терапию (исследование EURAMOS-1). Этими же группами оценивается роль поддерживающей терапии интерфероном альфа. Многонациональное европейское исследование EURO-B.O.S.S. посвящено саркомам костей у взрослых пациентов. Информация о рецидивах остеосарком собирается в проспективном европейском регистре EURELOS для получения новых данных об этой прогностически неблагоприятной группе больных. Проводящиеся в настоящее время исследования второй фазы оценивают эффективность ингаляционных ГМ-КСФ и Her2/neu антител (Трастузумаб). Для более полной характеристики биологических особенностей опухоли используются новые молекулярно-биологические методы.

Основные результаты лечения:

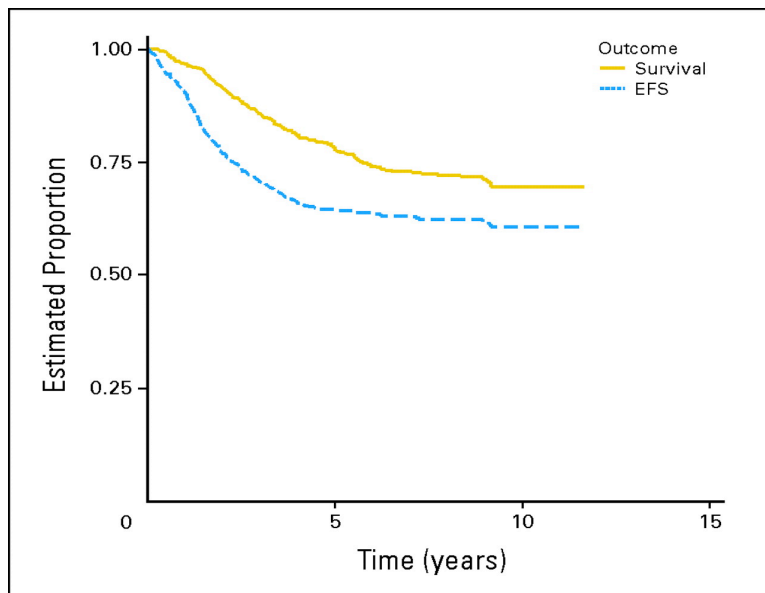


Рис.3 Бессобытийная и общая выживаемость у первичных больных с остеосаркомой без метастатической болезни (Meyers, P. A. et al. J Clin Oncol; 26:633-638 2008)

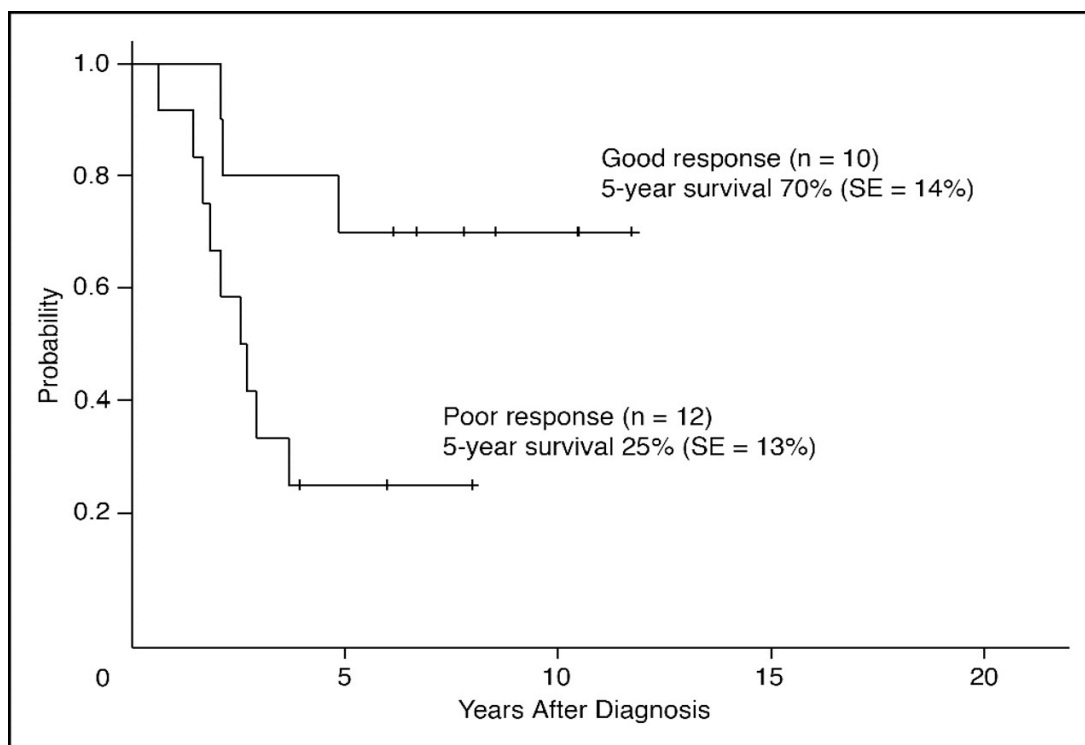


Рис. 4 Общая выживаемость больных остеосаркомой в зависимости от гистологического ответа на предоперационную химиотерапию по данным исследований COSS: $p=0.022$. (Kager, L. et al. J Clin Oncol;2006)

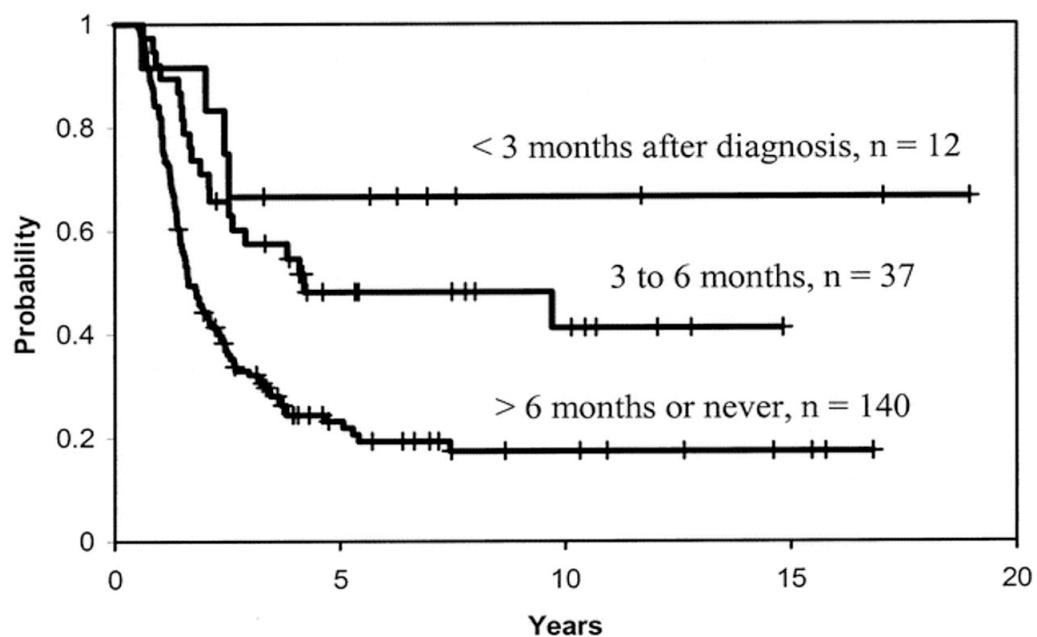


Рис. 5 Общая выживаемость больных остеосаркомой в зависимости от времени проведения радикальной хирургической операции по данным исследований COSS (Kager, L. et al. J Clin Oncol; 21:2011-2018 2003)

Список литературы:

1. Fletcher CDM, Unni K, Mertens K (Eds.) (2002) WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press, Lyon.
2. Sobin LH, Wittekind C (2002) UICC TNM classification of malignant tumors. 6th. ed. Wiley, New York
3. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG (Hrsg.) AJCC Cancer Staging Handbook from the AJCC Cancer Staging Manual. Sixth Edition. Springer Verlag, New York, 2002
4. Enneking WE, Spanier SS, Goodman MA: A system for the surgical staging of musculo-skeletal tumors. Clin Orthop 153:106-120, 1980
5. Sanders TG, Parsons III TW: Radiographic Imaging of Musculoskeletal Neoplasia. Cancer Control 8:221-231, 2001
6. European Musculo-Skeletal-Oncology-Society (EMSOS): Aufruf der Europäischen Gesellschaft für muskuloskeletale Tumoren (EMSOS) an die Chirurgen, Orthopäden and Praktiker: Zentralisierung von Diagnose und Therapie maligner Knochen- and Weichteiltumoren. Dt Ärzteblatt 87:224-225, 1990
7. Saeter G: ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of osteosarcoma. Ann Oncol 14: 1165-1166, 2003
8. Franzius C, Schulte M, Hillmann A, et al: Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der Diagnostik der Knochen- und Weichteiltumore. 3. Konsensuskonferenz 'PET in der Onkologie', Ergebnisse der Arbeitsgruppe Knochen- und Weichteiltumore. Chirurg 72: 1071-1077, 2001a
9. Bielack SS, Machatschek JN, Flege S, Jürgens H: Delaying surgery with chemotherapy for osteosarcoma of the extremities. Exp Opin Pharmacother 5(6):1243-56, 2004
10. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, et al: Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. J Clin Oncol 12:2699-2705, 1994
11. Bielack S, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk. An analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. J Clin Oncol 2002, 20: 776-790
12. 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 21:1574-1580, 2003

13. Su WT, Chewning J, Abramson S, et al: Surgical management and outcome of osteosarcoma patients with unilateral pulmonary metastases. *J Pediatr Surg* 39:418-23, discussion 418-23, 2004
14. Machak GN, Tkachev SI, Solovyev YN, et al: Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Mayo Clin Proc* 78:147-55, 2003
15. Franzius C, Bielack S, Flege S, et al: High-activity Samarium-153-EDTMP therapy followed by autologous peripheral blood stem cell support in unresectable osteosarcoma. *Nuklearmedizin*, 40: 215-220, 2001b
16. Anderson PM, Wiseman GA, Dispenzeri A, et al: High-Dose Samarium-153 Ethylene Diamine Tetramethylene Phosphonate: Low toxicity of Skeletal Irradiation in Patients with Osteosarcoma and Bone Metastases. *J Clin Oncol* 20:189-196, 2002
17. Salzer-Kuntschik M, Brand G, Delling G (1983) Bestimmung des morphologischen Regressionsgrades nach Chemotherapie bei malignen Knochentumoren. *Pathologie* 4:135-141
18. Beck JD, Winkler K, Niethammer D, et al: Die Nachsorge der von einer Krebserkrankung geheilten Kinder und jungen Erwachsenen. Erste Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Spätfolgen. *Klin Pädiatr* 207:186-192, 1995
19. Delling G: Diagnostik von Knochentumoren. *Verh Dtsch Ges Path* 82: 121-132, 1998
20. Kempf-Bielack B, Bielack S, Jürgens H, et al: Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: An analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 230, 559-568, 2005