

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ (ОСТЕОСАРКОМА, САРКОМА ЮИНГА)

(ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ ТОЛЬКО В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ЦЕНТРАХ)  
РЕКОМЕНДАЦИИ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ EESG

**Коллектив авторов:** Феденко А. А., Бохан А. Ю., Горбунова В. А., Махсон А. Н., Тепляков В. В.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2016-4s2-186-199

**Ключевые слова:** саркомы костей, химиотерапия, остеосаркома, саркома Юинга, ПНЭТ.

Саркомы – редкая группа опухолей. В России ежегодно регистрируется около 10 000 новых случаев, что составляет 1% всех злокачественных новообразований. В 50% случаев первичные злокачественные опухоли костей представлены остеосаркомой, далее следуют саркомы семейства Юинга. Остальные гистологические формы встречаются редко. Примерно 50% костных сарком диагностируется в возрасте до 35 лет. Гораздо чаще встречаются у детей и молодых людей, во втором десятилетии жизни, когда их частота равна 3 на 100 000 населения. У людей старше 30 лет заболеваемость составляет 0,2 на 100 000 населения. Остеосаркома чаще всего возникает в период быстрого роста костей, и поэтому риск этой опухоли несколько больше у высоких подростков, особенно у мальчиков. Кроме того, повышенный риск остеосаркомы наблюдается при некоторых генетических аномалиях: у детей с наследственной ретинобластомой, синдром Ли-Фраумени. Около 10% заболевших – пожилые люди старше 60 лет; считается, что у них развитие опухоли может быть спровоцировано другими костными заболеваниями, возникшими к этому возрасту, или связано с перенесенным облучением. Мужчины болеют несколько чаще женщин. В России на протяжении многих лет заболеваемость сохраняется на уровне 2,13 и 1,83 случая на 100 000 населения среди мужчин и женщин соответственно.

## ДИАГНОСТИКА

Основными клиническими признаками опухолей костей являются припухлость, боль, нарушение функции конечности. Для костных сарком характерны упорные,

прогрессирующие, усиливающиеся по ночам боли, которые плохо купируются анальгетиками. Участки структурной перестройки кости становятся видимыми только при достижении определенных размеров, которые зависят от расположения очага, объема пораженной части кости, архитектоники губчатого вещества, массива окружающих мягких тканей и т.д. Для избегания диагностических ошибок необходимо применять радионуклидную диагностику и магнитно-резонансную томографию.

В план обследования больных саркомами костей должны входить:

- анализ анамнестических данных и жалоб, клинический осмотр;
- лабораторные методы обследования: всем пациентам выполняется полный общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, оценка функции печени), коагулограмма, ЭКГ, ЭХО-КГ.
- рентгенографию пораженного сегмента скелета в 2 стандартных проекциях;
- МРТ + РКТ-исследование пораженного костного сегмента;
- КТ органов грудной клетки (предпочтительным исследованием является КТ); рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции;
- УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфоузлов, пораженный сегмент;
- радиоизотопное исследование костей скелета;
- выполнение ПЭТ с целью первичного стадирования не рекомендуется.

## БИОПСИЯ

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования биоптата из опухоли. Вне зависимости от способа проведения биопсии (трепанобиопсия или хирургический) забор материала должен производиться наименее травматично для пациента. Зона биопсии должна быть включена в блок удаляемых тканей во время хирургического этапа. Нарушение целостности кости может спровоцировать патологический перелом, биопсию внутрикостного фрагмента опухоли необходимо проводить только в случаях, когда внекостный компонент опухоли отсутствует или слабо выражен. Выполнение толстоигольной биопсии оправдано малым количеством осложнений и возможностью навигации при помощи компьютерной томографии и ультразвукового метода, однако в 20% случаев может потребоваться повторное выполнение процедуры в связи с малым количеством получаемого материала. Проведение биопсии опухоли открытым доступом допустимо при анатомически трудной локализации очага опухоли или, как второй этап, при отрицательном результате после проведенной неинформативной трепанобиопсии. При выполнении биопсии опухоли основополагающим топографическим критерием ее проведения является стандартный оперативный доступ предстоящего оперативного лечения, зона забора биопсийного материала всегда определяется онкоортопедом, выполняющим хирургический этап лечения.

## МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Морфологическая диагностика представляет большую сложность. Цитологическое исследование не используется для постановки диагноза.

Правильная постановка гистологического диагноза основывается только на знаниях, квалификации и опыте патологоанатома. Отсутствие конкретных наборов ИГХ-реакций, цитогенетических исследований резко повышают роль костного патолога в специализированной онкоортопедической клинике. В настоящее время выделяется более пяти форм остеосарком с разными степенями дифференцировки.

Цитогенетика: хромосомные изменения описаны во многих саркомах. В настоящее время их идентификация используется только для более тщательной диагностики того или иного гистологического подтипа, в частности высока их роль в диагностике сарком семейства Юинга.

Также к первичным злокачественным опухолям костей относится хондросаркома, основным методом лечения которой является хирургический, за исключением ее дедифференцировки в остеосаркому или злокачественную фиброзную гистиоцитому (лечение комбинированное по стандартам остеосаркомы) или мезенхимального гистологического подтипа (лечение по стандартам сарком семейства Юинга).

## ОСНОВЫ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМ КОСТЕЙ

Современное лечение сарком кости требует комплексного подхода с привлечением ряда специалистов: морфолога, лучевого диагноста, хирурга, радиолога, химиотерапевта. Лучевая терапия используется только в сочетании с химиотерапией. Методика облучения, доза и источник зависят от гистологического подтипа опухоли, возраста больного, локализации и размеров опухоли, характера планируемой или проведенной операции, ее радикальности.

Применение химиотерапии в сочетании с оперативным пособием позволяет улучшить выживаемость больных как с локализованным, так и с метастатическим процессом. Современным стандартом хирургического лечения следует считать органосохранные вмешательства (эндопротезирование длинных трубчатых костей, эндопротезирование мелких суставов, резекция костей таза с этапами восстановления целостности тазового кольца, вертебрэктомии с восстановлением целостности позвоночного столба, резекции грудной клетки с восстановлением механической и дыхательной функции и т.д.). Учитывая преимущественно молодой возраст пациентов, особое внимание следует обратить на характер операций. В настоящее время калечащая хирургия допустима до 10% случаев в лечении первичных опухолей при отсутствии эффекта проводимого консервативного лечения, гистологически детерминированной устойчивости опухоли к химиотерапии. Хирургическое лечение должно выполняться только в специализированных учреждениях онкологического профиля, с применением инновационных высокотехнологических методов, направ-

ленных на максимальное сохранение пораженного отдела скелета. Реабилитация пациентов является важным этапом лечения пациентов с первичными костными опухолями, позволяющим улучшить качество жизни как после органосохранных, так и после калечащих операций, ускорить процесс социализации пациента.

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ОСТЕОСАРКОМОЙ

### Хирургическое лечение

Органосохранные операции являются золотым стандартом лечения пациентов с диагнозом саркома кости. Главным условием операбельности пациентов с диагнозом саркома кости является радикальность и абластичность удаления опухоли, что гарантирует отсутствие местного рецидива. Радикальными считаются следующие виды оперативного лечения.

1. Ампутация или экзартикуляция конечности выполняются в следующих случаях:
  - обширное первично-множественное распространение опухоли;
  - вовлечение в опухолевый процесс магистрального сосудисто-нервного пучка, технически исключающий проведение реконструктивно-пластического этапа операции;
  - прогрессирование на фоне предоперационной химиотерапии;
  - отказ пациента от органосохранной операции;
  - жизненные показания к экстренной хирургии – распад опухоли, кровотечения.
2. В остальных случаях в первую очередь следует рассматривать возможность выполнения органосохранных операций. Размер первичного очага опухоли, степень распространения внекостного компонента не могут использоваться как самостоятельные независимые критерии в решении вопроса о проведении калечащей операции. Костные резекции при наличии минимального необходимого отступа от предполагаемого края опухоли не менее 3–5 см (при условии отсутствия распространения опухоли в костномозговом канале оставшейся части кости).

### ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ ОСТЕОСАРКОМЫ

1. Паростальная (юкстакортикальная) остеосаркома – только радикальное хирургическое лечение (вне зависимости от степени распространения опухоли).
2. Периостальная остеосаркома – радикальное хирургическое лечение. В зависимости от размера первичного очага и степени распространения опухоли на консилиуме в составе хирурга-онкоортопеда и химиотерапевта принимается решение о целесообразности консервативного лечения. Применяемая химиотерапия в ряде случаев может уменьшить размеры первичного очага и метаста-

зов опухоли, способствовать ее ограничению псевдокапсулой и перевести в резектабельное состояние.

3. Остеосаркома высокой степени злокачественности – проведение комбинированного лечения: блока неоадьювантной химиотерапии, радикальное хирургическое лечение, блок адьювантной химиотерапии.

## **ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ**

В современной онкоортопедии среди различных способов восстановления дефекта и функции конечности после удаления опухолевого очага лидирующие положения занимают высокотехнологические операции с использованием эндопротезов.

Согласно основным тенденциям эволюции эндопротезирования суставов и сегментов кости, использование модульных систем эндопротезирования признано наиболее актуальным и современным, отвечающим основным требованиям способом реконструкции костных дефектов при саркомах кости.

**Выделяют следующие виды реконструктивных операций в объеме эндопротезирования:**

1. стандартные первичные операции у взрослых;
2. стандартные первичные операции у детей и подростков;
3. эндопротезирование редких анатомических зон;
4. ревизионное эндопротезирование.

**Требования, предъявляемые к конструкции эндопротеза при первичном эндопротезировании у взрослых:**

1. модульность конструкции эндопротеза;
2. максимальная надежность и ремонтпригодность эндопротеза;
3. универсальность компонентов эндопротеза;
4. максимальный срок службы;
5. стабильная фиксация эндопротеза;
6. хороший функциональный результат;
7. короткий срок изготовления эндопротеза.

**Особенности эндопротеза при первичном эндопротезировании у детей и подростков:**

1. наличие бесцементного способа фиксации эндопротеза;
2. раздвижной механизм эндопротеза (инвазивный и неинвазивный).

В современной онкоортопедии рост числа первичного эндопротезирования, успехи в химиотерапии костных сарком приводят к ежегодному увеличению числа пациентов, требующих проведения повторных ортопедических операций, связанных с нестабильностью или поломкой эндопротеза.

**Проведение ревизионных операций** вне зависимости от их причины требует наличия в клинике подготовленной команды онкоортопедов, специализированного инновационного наукоемкого оборудования, высокотехнологического хирургического инструментария. Вследствие чего этот вид хирургического лечения пациентов должен производиться в крупных специализированных стационарах онкологического профиля, где накоплен опыт и отработаны методики ревизионного эндопротезирования. Каждый ревизионный эндопротез **изготавливается индивидуально**. Применение модульной системы эндопротезирования упрощает выполнение последующих ревизионных операций, увеличивает биологический резерв кости. Возможность изготовления индивидуальных компонентов эндопротеза для ревизионных операций, при развитии нестабильности позволяет, не удаляя весь эндопротез, заменить его часть.

## Химиотерапия

- Лечение больных с локализованной формой остесаркомы комплексное, включает предоперационную химиотерапию, операцию, послеоперационную химиотерапию. Только хирургическое лечение нецелесообразно, так как у 80–90% больных в течение 1,5 лет после операции диагностируются метастазы в легких и локальные рецидивы.
- Химиотерапия как часть комплексного лечения значительно улучшает 5-летнюю выживаемость у больных с локализованным процессом (с 20% до 60%).
- Преимущества предоперационной химиотерапии заключаются в возможности оценки *in vivo* активности химиотерапевтических препаратов и облегчении выполнения операции. Обычно проводится 3–4 цикла предоперационной химиотерапии. Степень некроза опухоли после предоперационной химиотерапии – надежный независимый прогностический фактор. При выраженном ответе опухоли на проводимое лечение (некроз опухоли 90% и более) имеется большая вероятность увеличения безрецидивной и общей выживаемости. У больных с отсутствием эффективности послеоперационная химиотерапия не приводит к улучшению выживаемости.
- Послеоперационная химиотерапия определяется степенью лекарственного патоморфоза. При III–IV степени повреждения опухоли (более 90% опухолевой ткани некротизировано в результате предоперационной химиотерапии) послеоперационно проводится 4 курса химиотерапии без замены цитостатиков, при меньшей степени некроза длительность лечения составляет около 12 месяцев с использованием альтернирующих схем, включающих 5–6 цитостатиков.
- При лечении локализованного опухолевого процесса используется интенсивная химиотерапия на основе комбинации доксорубицина и цисплатина. При явной низкой клинической и рентгенологической эффективности после двух курсов

схема лечения меняется и проводятся два курса высокодозного ифосфамида. Многие центры включают в схему ифосфамид или высокие дозы метотрексата с лейковорином, при крайне низкой степени лечебного патоморфоза также используется комбинация гемцитабина и доцетаксела, а также и дакарбазина и доксорубицина. Продолжительность химиотерапии варьирует от 7 до 12 месяцев. Обязательным условием проведения химиотерапии должно быть строгое соблюдение методики введения высоких доз метотрексата, ифосфамида, цисплатина. Использование метотрексата более оправдано у пациентов молодого возраста, считается, что эффективность у больных старше 25–30 лет сомнительна.

- В специализированных центрах операции с сохранением конечности удается выполнить у 80% больных. Широкое отступление от опухоли важно для профилактики местных рецидивов вне зависимости от опухолевого ответа.
- Изредка диссеминированные формы остеосаркомы ошибочно морфологически диагностируют как злокачественную гигантоклеточную опухоль кости, лечение которой принципиально отличается отсутствием чувствительности к цитостатикам и эффективностью деносумаба (по 120 мг в/м в 1-й, 8-й, 15-й, 28-й дни и далее раз в 4 недели).

## РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ

- AP:  
доксорубицин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в, 96-часовая инфузия;  
цисплатин 120 мг/м<sup>2</sup> в/в или внутриартериальная инфузия в 1-й день каждые 4 недели 4 цикла.  
КСФ-поддержка в 5-й – 15-й дни.
- HD I (используется при низкой эффективности после 2 циклов AP):  
ифосфамид (с уремитексаном) 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й – 7-й дни, 2 цикла;  
КСФ-поддержка в 8-й – 16-й дни.

### **Как альтернативный вариант после операции может быть использован следующий режим:**

- Некроз опухоли более 90%:  
HD AI (75/10):  
доксорубицин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 3-й дни в/в в виде 72-часовой непрерывной инфузии;  
ифосфамид 2500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 4-й дни в/в с уремитексаном;  
КСФ-поддержка в 5-й – 15-й дни,  
4 цикла.
- Некроз опухоли от 50 до 90%:

HD I:

ифосфамид  $2 \text{ г/м}^2$  (с уромитексаном) в/в инфузия в 1-й – 7-й дни, 2 цикла с интервалом 3 недели;

КСФ-поддержка в 8-й – 16-й дни.

Через 3 недели:

HD MTX:

метотрексат  $12 \text{ г/м}^2$  в/в инфузия с лейковорином, 4 введения с интервалом в 14 дней.

Через 3 недели:

HD AI (75/10):

доксорубин  $25 \text{ мг/м}^2$  в 1-й – 3-й дни в/в в виде 72-часовой непрерывной инфузии;

ифосфамид  $2500 \text{ мг/м}^2$  в 1-й – 4-й дни в/в с уромитексаном;

КСФ-поддержка в 5-й – 15-й дни,

2 цикла.

Все 3 схемы повторяются 3 раза.

- Некроз опухоли менее 50%:

Применяются те же схемы трижды, но с заменой режима HD AI на режим GemTax:

гемцитабин  $900 \text{ мг/м}^2$  в 1-й, 8-й дни в виде 90-минутной инфузии;

доцетаксел  $100 \text{ мг/м}^2$  в 8-й день;

КСФ-поддержка п/к в 9-й – 19-й дни,

2 цикла.

## Метастатический и рецидивный опухолевый процесс

- При лечении метастатических форм заболевания используется комбинированная химиотерапия в сочетании с возможным оперативным лечением. Выбор второй линии химиотерапии зависит от первичного лечения. Чаще всего используются высокие дозы метотрексата, ифосфамид. Использование этопозида неоправдано, так как пока не доказана его эффективность в лечении остеосарком. Если метастазы появились более чем через 6 месяцев после комплексного лечения, возможно повторение ранее используемого режима химиотерапии. При более раннем прогрессировании следует применять другие комбинации цитостатиков.
- При метастатическом поражении легких следует обсудить возможность оперативного вмешательства: метастазэктомии, повторной торакотомии в комплексе с химиотерапией.
- При метастазах в легких полное хирургическое удаление метастазов может обеспечить достижение 40-процентной 5-летней выживаемости.

## РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ

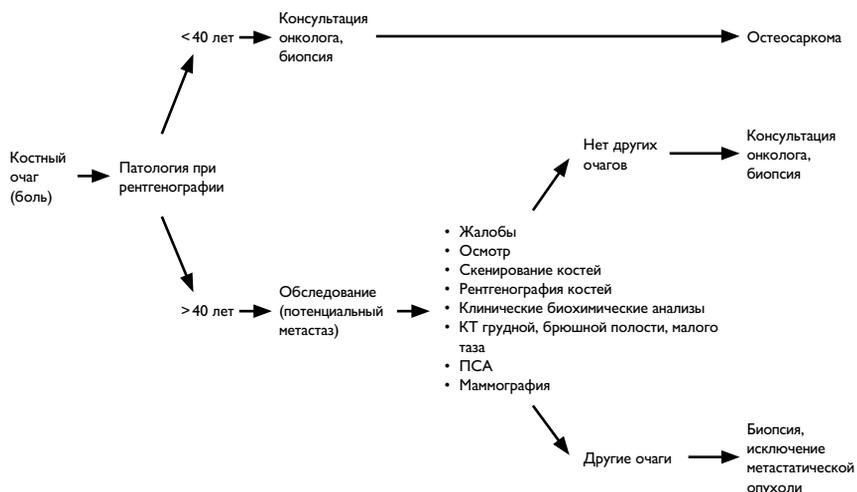
Используются те же режимы химиотерапии в такой же последовательности, как и для лечения первичной опухоли. При наличии только легочных метастазов у нелеченых больных химиотерапия должна проводиться не с паллиативной, а лечебной целью с соблюдением режимов, сроков и дозировок, так как в 20% случаев можно достичь 5-летней выживаемости без признаков заболевания. Кроме стандартных режимов, в качестве третьей и более линий терапии возможно применение сорафениба по 400 мг 2 раза в сутки per os ежедневно.

## НАБЛЮДЕНИЕ

Больным, закончившим этап комбинированного лечения, динамическое наблюдение проводится каждые 3 месяца в течение первых 2 лет, далее раз в 6 месяцев до 5 лет. Обязательными процедурами являются: КТ грудной клетки, УЗИ области послеоперационного рубца, рентгенография зоны костного поражения.

## АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОСАРКОМЫ КОСТИ:

### Диагностика остеогенной саркомы



## АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОСАРКОМЫ КОСТИ:

Остеогенная саркома. Лечение.



Химиотерапия: в/венная или в/артериальная, включает не менее двух цитостатиков (доксорубицин, цисплатин, ифосфамид, высокие дозы метотрексата), колониестимулирующие факторы.

OSTEO-1

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С САРКОМОЙ ЮИНГА

Саркомы семейства Юинга/PNET являются редкими опухолями, преимущественно молодого возраста, характеризующимися повышенной чувствительностью к лучевой и химиотерапии, лечение их требует комплексного подхода и должно проводиться в специализированных центрах.

## КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИРОВАНИЕ

Стадирование не отличается от общепринятой классификации для первичных опухолей костей, детально описанной в разделе остеосарком. При внекостной форме стадирование проводится по системе для опухолей мягких тканей.

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ

С учетом высокой частоты метастазирования в кости и костный мозг в стандартный алгоритм диагностических процедур для первичных опухолей костей дополнительно включены: скинтиграфия костей скелета и трепанобиопсия костного мозга.

## ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС.

При клинически локализованной форме заболевания к моменту установления диагноза 90% больных имеют микрометастазы, поэтому локальное лечение (операция или лучевая терапия) должно обязательно сопровождаться комбинированной химиотерапией.

- Комбинация химиотерапии, операции и/или лучевой терапии повысила уровень 5-летней выживаемости с 10% до 60%. После биопсии опухоли и тщательного обследования проводится от 4 до 6 циклов индукционной химиотерапии в течение 12–24 недель, далее следует локальный метод лечения с последующим назначением от 6 до 10 циклов химиотерапии с 3-недельным интервалом. Продолжительность лечения составляет 8–12 месяцев. Наиболее активными цитостатиками являются доксорубин, циклофосфамид, ифосфамид, винкристин, дактиномицин и этопозид. Фактически все режимы лечения основаны на комбинациях из 4–6 перечисленных препаратов. Наиболее эффективные режимы лечения включали как минимум один алкилирующий химиопрепарат (ифосфамид или циклофосфамид) и доксорубин. Добавление ифосфамида и этопозида в программу лечения значительно улучшило результаты терапии у пациентов с метастатической саркомой Юинга.
- Радикальная операция в тех случаях, когда она выполнима, расценивается как наилучшая возможность локального контроля.
- Лучевая терапия показана при невозможности выполнения радикального оперативного вмешательства и обсуждается в тех случаях, когда при гистологическом исследовании удаленного материала определяется недостаточный лечебный патоморфоз (то есть выявляется более 10% жизнеспособных опухолевых клеток). Нерадикальная операция с последующей лучевой терапией не более эффективна, чем только лучевая терапия. Лучевая терапия проводится в дозах 40–45 Гр при микроскопических остаточных опухолях и 50–60 Гр при наличии макроскопических изменений.

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Хирургическая тактика лечения пациентов с саркомой Юинга кости и остеосаркомой не имеет принципиальных различий и проводится с соблюдением онкологических и ортопедических правил выполнения такого вида операций, описанных в предыдущем разделе (см. раздел «Остеосаркома»).

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Применяется дистанционная 3-D и интенсивно модулированная (IMRT) лучевая терапия в комбинации с химиотерапией при отказе от операции или нерадикально выполненной операции в качестве локального лечения. РОД = 2–2,5 Гр, СОД = 60 Гр.

При метастазах в легкие – крупнопольная лучевая терапия РОД = 2 Гр, СОД = 20 Гр.

## РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ

- Чередование IE и VAC каждые 3–4 недели:  
IE: этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й–5-й дни;  
ифосфамид 1,8 г/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й–5-й дни с уромитексаном.  
VAC: винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;  
доксорубин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;  
циклофосфамид 1200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.
- VACA винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день в 1-ю, 4-ю, 7-ю, 10-ю, 13-ю, 16-ю, 19-ю, 22-ю, 25-ю, 28-ю, 31-ю, 34-ю, 37-ю, 40-ю недели;  
доксорубин 20 мг/м<sup>2</sup>, 4-часовая в/в инфузия в 1-й – 3-й дни в 1-ю, 7-ю, 13-ю, 19-ю, 25-ю, 31-ю, 37-ю недели;  
циклофосфамид 1200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день в 1-ю, 4-ю, 7-ю, 10-ю, 13-ю, 16-ю, 19-ю, 22-ю, 25-ю, 28-ю, 31-ю, 34-ю, 37-ю, 40-ю недели;  
дактиномицин 0,5 мг/м<sup>2</sup> 4-часовая в/в инфузия в 1-й – 3-й дни в 4-ю, 10-ю, 16-ю, 22-ю, 28-ю, 34-ю, 40-ю недели.
- VAIA винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день в 1-ю, 4-ю, 7-ю, 10-ю, 13-ю, 16-ю, 19-ю, 22-ю, 25-ю, 28-ю, 31-ю, 34-ю, 37-ю, 40-ю недели;  
доксорубин 20 мг/м<sup>2</sup> 4-часовая в/в инфузия в 1-й – 3-й дни в 1-ю, 7-ю, 13-ю, 19-ю, 25-ю, 31-ю, 37-ю недели;  
ифосфамид 2,0 г/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й день в 1-ю, 4-ю, 7-ю, 10-ю, 13-ю, 16-ю, 19-ю, 22-ю, 25-ю, 28-ю, 31-ю, 34-ю, 37-ю, 40-ю недели с уромитексаном;  
дактиномицин 0,5 мг/м<sup>2</sup> 4-часовая в/в инфузия в 1-й – 3-й дни в 4-ю, 10-ю, 16-ю, 22-ю, 28-ю, 34-ю, 40-ю недели.

**Режимы химиотерапии при раннем прогрессировании опухолевого процесса (менее 1 года после завершения комбинированного лечения).**

- Циклофосфамид 250 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й–5-й дни;  
топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й – 5-й дни;  
повторение цикла каждые 3–4 недели.
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й–5-й дни;  
топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й–5-й дни;  
повторение цикла каждые 3–4 недели.

- Иринотекан 250 мг/м<sup>2</sup> в/в в 6-й день; темозоломид 150 мг/м<sup>2</sup> внутрь или в/в в 1-й–5-й дни; повторение цикла каждые 4 недели.
- GemTax гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни в виде 90-минутной инфузии; доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в 8-й день; КСФ-поддержка п/к в 9-й–19-й дни.

## МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ И РЕЦИДИВНЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС

- Терапия для пациентов с метастатическим процессом или местными рецидивами должна носить паллиативный характер, за исключением больных с ограниченным рецидивом после длительного безрецидивного периода.
- Единственным прогностическим фактором, имеющим значение при рецидиве, является время его возникновения: пациенты, у которых рецидив возник позже, чем через 2 года после установки диагноза, имеют лучшие результаты.
- Пациенты с метастатической формой заболевания должны получать такую же стандартизированную химиотерапию, как и больные с локализованным процессом, с соответствующим локальным воздействием на метастазы (в основном с помощью лучевой терапии).
- У больных с метастазами в легкие повышение выживаемости может быть достигнуто путем резекции остаточных метастазов только после эффективной химиотерапии и тотальным облучением легкого.
- Пациенты с метастазами в кости или костный мозг имеют плохой прогноз (5-летняя выживаемость менее 20%). При наличии костных метастазов показано проведение лучевой терапии.
- Применение интенсивных и высокодозных режимов химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией костного мозга оправдано у отдельных пациентов после тщательного обследования.

## НАБЛЮДЕНИЕ

У больных закончивших этап комбинированного лечения, динамическое наблюдение проводится каждые 3 месяца в течение первых 2 лет, далее раз в 6 месяцев до 5 лет. Обязательными процедурами являются: КТ грудной клетки, рентгенография зоны установки эндопротеза, УЗИ области послеоперационного рубца.

