

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

## **ОСТЕОСАРКОМА**

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**2022**

## Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови .....	3
Список скорочень.....	5
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ.....	6
Визначення рівня доказовості при підготовці цих рекомендацій .....	7
Захворюванність та епідеміологія .....	8
ДІАГНОСТИКА .....	9
ЛІКУВАННЯ .....	14
Пацієнти з синхронними метастазами .....	18
Мультицентрична остеосаркома.....	18
Лікування рецидивів остеосаркоми.....	19
МЕТАХРОННІ МЕТАСТАЗИ .....	20
ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ ОСТЕОСАРКОМ.....	21
ВАРІАНТИ ОСТЕОСАРКОМИ.....	21
СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....	22
Літературні джерела.....	24

### Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дедков Анатолій Григорович	завідувач науково-дослідного відділення онкоортопедії Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н., заступник голови робочої групи з клінічних питань
Качарян Арман Володимирович	державний експерт експертної групи з питань високотехнологічної медичної допомоги Директорату високотехнологічної медичної допомоги та інновацій Міністерства охорони здоров'я України
Анікусько Микола Федорович	завідувач хірургічного відділення комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою)
Бухтєєв Дмитро Сергійович	завідувач Обласного центру мамології комунального некомерційного підприємства «Обласний центр онкології» (за згодою)
Верьовкіна Наталія Олегівна	науковий співробітник відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку
Кошик Олена Олександрівна	керівник патологоанатомічного відділення медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб» (за згодою)
Максименко Богдан Вікторович	молодший науковий співробітник науково-дослідного відділення онкологічної ортопедії Національного інституту раку
Олак Фадель Алі Хамід	лікар-онколог Українського центру томотерапії товариства з обмеженою відповідальністю «Український центр томотерапії» (за згодою)
Сікачов Сергій Сергійович	лікар-хірург-онколог відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії Національного інституту раку
Шакірова Станіслава Василівна	представник громадської організації «Афіна. Жінки проти раку» (за згодою)

### Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
-------------------------	---

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



### **Рецензенти**

Захаричев Валерій Дмитрійович	професор кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, д.м.н., професор
Процик Володимир Семенович	завідувач науково-дослідного відділення пухлин голови та шиї Національного інституту раку, д.м.н., професор

**Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2026 рік**

**Список скорочень**

ОС	–	остеосаркома
БРВ	–	безрецидивна виживаність
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ЗВ	–	загальна виживаність
Rx	–	рентгенографія
ДС	–	диспансерне спостереження
КТ	–	комп'ютерна томографія
ЛЕ	–	лімфаденектомія
ЛДГ	–	лактатдегідрогеназа
ЛФ	–	лужна фосфатаза
МДК	–	мультидисциплінарна команда
ММДГ	–	місцева мультидисциплінарна робоча група
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
ПАЦ	–	пункційно-аспіраційна цитологія
ПЕТ	–	позитронно-емісійна томографія
РКД	–	рандомізоване когортне дослідження
СМДГ	–	спеціалізована мультидисциплінарна робоча група
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ФНП	–	фактор некрозу пухлини
ХТ	–	хіміотерапія

## ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) оновлена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України на основі клінічної настанови для діагностики та лікування остеосаркоми, її різних гістологічних підтипів та стадій, розробленою ISG (*Italian Sarcoma Group*) в рамках стратегічного проекту «Стратегічний альянс проти раку» **Linee guida per il trattamento dell'Osteosarcoma, 2009**. Цей документ був підготовлений та затверджений Консенсусом, що відбувся в Болоньї в ортопедичному інституті Rizzoli 30 і 31 березня 2009 року. Рівень доказовості (I - IV) і ступеня рекомендації (A-D) прийнятий Американським товариством клінічних онкологів. Заяви, які не супроводжуються рівнем доказів і ступенем рекомендацій є стандартом поведінки, що розділяють групи експертів. З 2009 року до цього часу настанови ISG не зазнали ніяких доповнень у зв'язку із відсутністю нових діагностичних та лікувальних методик з достатнім рівнем доказовості. Проте, окремі положення, які були використанні при підготовці попередньої редакції клінічної настанови з настанови *Sarkoma of bone ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2014* змінилися, і тому члени мультидисциплінарної робочої групи використали нову редакції клінічної настанови, а саме *Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2018*.

На основі клінічної настанови «Остеосаркома» робоча група розробила Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Остеосаркома», у якому використані доказові положення клінічної настанови щодо ефективності медичних втручань та які також слугували основою для визначення індикаторів якості надання медичної допомоги пацієнтам з Остеосаркомою.

Клінічна настанова розроблена мультидисциплінарною робочою групою, персональний склад якої затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.05.2021 № 967.

Дана КН не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Це **рекомендаційний** документ, що базується на узагальненому стратегічному баченні щодо сучасного розвитку галузі з організації медичної допомоги при остеосаркомі.

КН призначена для практикуючих лікарів, які надають медичну допомогу, науковців, організаторів охорони здоров'я, інших зацікавлених у підвищенні якості медичної допомоги.

### Визначення рівня доказовості при підготовці цих рекомендацій

<b>Рівень</b>	<b>Тип доказів</b>
I	Докази отримані з мета-аналізів рандомізованих контрольованих випробувань або мета-аналізів епідеміологічних досліджень. Докази отримані з хоча б одного рандомізованого контрольованого випробування.
II	Докази отримані з хоча б одного добре спланованого контрольованого дослідження без рандомізації. Докази отримані з хоча б одного добре спланованого квазіекспериментального дослідження іншого типу.
III	Докази отримані з добре спланованих неекспериментальних описових досліджень, наприклад, з порівняльних, кореляційних досліджень або вивчення окремого випадку.
IV	Докази отримані із звітів експертного комітету або з рішень чи клінічного досвіду відповідних владних органів.
<b>Ступінь рекомендацій</b>	
A	Добра доказова база на підтримку застосування процедури.
B	Недостатня доказова база на підтримку застосування процедури.
C	Погана доказова база на підтримку застосування процедури.
D	Недостатня доказова база на підтримку відмови від застосування процедури
E	Добра доказова база на підтримку відмови від застосування процедури.

*Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2018.*

### **Захворюваність та епідеміологія**

Первинні пухлини кісток зустрічаються рідко, складають <0,2% всіх злоякісних пухлин, які були зареєстровані в базі даних EuroCare (Європейський реєстр раку на основі дослідження виживання та догляду за хворими на рак) [1]. Різні види пухлини мають різну частоту виявленості і кожен має не більше 0,3 випадків на 100 000 на рік. Остеосаркома (ОС) і саркома Юінга (ЕС) мають відносно високу частоту на другому десятилітті життя, тоді як хондросаркома (ХС) частіше зустрічається у старшому віці [2,3,4].

Остеосаркома - це первинна злоякісна пухлина кістки (частота: 0,3 на 100 000 на рік). Захворюваність вища у підлітків (0,8–1,1 на 100 000 на рік у віці 15–19 років) [2,3]. Співвідношення чоловіків і жінок становить 1,4: 1. Характерною особливістю цієї патології є відсутнє ураження дитячого населення, захворюваність якого, на відміну від дорослого населення, зростає. До факторів ризику виникнення остеосаркоми відносять - попередню променевию терапію, хворобу Педжета кістки, і аномалії розвитку, такі як синдром Лі-Фраумені, синдром Вернера, Синдром Rothmund-Томсона, синдром Блума, і спадкова ретинобластома [5].

### **Коментар робочої групи щодо поширеності остеосаркоми в Україні:**

*Епідеміологічну інформацію отримано за даними Національного канцер-реєстру України. Джерелами інформації є форма № 090/о «Повідомлення про хворого з уперше в житті встановленим діагнозом раку або іншого злоякісного новоутворення», затверджена наказом МОЗ України від 10.01.2006 р. №1, зареєстрована в Міністерстві юстиції України 8 червня 2006 р. за № 686/12560, та форма № 027-1/о «Виписка з медичної карти стаціонарного хворого на злоякісне новоутворення», затверджена наказом МОЗ України від 10.10.2007 р. №629, зареєстрована в Міністерстві юстиції України 26 жовтня 2006 р. за № 1222/14489, що надходять від всіх закладів охорони здоров'я України, які здійснюють діагностику та лікування пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, до онкологічних диспансерів за місцем реєстрації пацієнта. Інформація про пацієнта зберігається в обсязі, визначеному «Реєстраційною картою хворого на злоякісне новоутворення» (форма № 030-б/о), затвердженою наказом МОЗ України № 527 від 28.07. 2014 року.*

*Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2019 році в Україні зареєстровано 329 нових підтверджених випадків всіх первинних злоякісних пухлин кісток у дорослих (187 у чоловіків, 142 у жінок). У дітей - 60 випадків, з них 33 хлопчика та 27 дівчат. Показник захворюваності на злоякісні пухлини кісток склав 0,9 випадків на 100 тис. населення, в тому числі 1,1 на 100 тис. чоловічого населення, 0,7 на 100 тис. жіночого населення. Смертність (грубий показник) складала 0,5 на 100 тис. населення.*

*Охоплено спеціальним лікуванням первинних хворих 64,1 %. З них отримали: тільки хірургічне лікування 26,4%; комбіноване або комплексне лікування 33,1% пацієнтів.*



## ДІАГНОСТИКА

### *Linee Guida per il Trattamento dell'Osteosarcoma, 2009*

Біль, набряк, і функціональне обмеження без очевидних причинних факторів, особливо у підлітків і молодих людей може давати привід підозрювати діагноз остеосаркоми і потребувати діагностичного дослідження в цьому напрямку<sup>1-3</sup>.

Рентгенографія у двох проекціях ділянки, де з'явилися скарги, – це перше обстеження, яке рекомендується виконувати, що дозволяє в більшості випадків запідозрити діагноз. У разі підозри на остеосаркому рекомендується подальше дослідження в спеціалізованому центрі.

Локальне дослідження має включати, по перше: магнітно-резонансну томографію (МРТ) та комп'ютерну томографію (КТ) з контрастною речовиною. МРТ повинно включати весь скелетний сегмент із з'єднанням (суглобом) для оцінки можливої присутності skip-метастазів<sup>4</sup>.

### *Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2018.*

Диференціальна діагностика злоякісних пухлин кісток у дітей проводиться з доброякісними пухлинами або (у дорослих / дітей) з метастазами, що зустрічається частіше, ніж первинні злоякісні пухлини кісток [10, 11, 12]. У дітей молодше 5 років деструкція кістки частіше за все пов'язана з метастатичним ураженням нейробластомою або еозинофільною гранульомою; у дітей старше 5 років це частіше первинні саркоми кістки. У дорослих пацієнтів після 40 років пухлинний процес в кістках асоціюється з метастазами або мієломною хворобою [12].

Всі пацієнти з ураженням кістки, яке, за даними рентгенологічного дослідження, може бути первинною злоякісною пухлиною кістки, повинні бути спрямовані в центр саркоми кістки або в установу, що належить до спеціалізованої мережі сарком [14, 15]. Дітей і підлітків слід направляти в центри, які, крім того, надають консультації з урахуванням вікових особливостей. Біопсія і патологічний діагноз вимагають спеціальних знань в даній області і повинні обговорюватися в мультидисциплінарному середовищі.

Біопсія передбачуваної первинної злоякісної пухлини кістки повинна проводитися в референс-центрі сарком кістки з первинної біопсією під наглядом хірургічної бригади, яка проведе остаточну резекцію пухлини, або спеціалізованого інтервенційного радіолога [14, 15, 16, 17]. У більшості пацієнтів біопсія з стрижневий голкою, проведена під контролем візуалізації, може бути придатною альтернативою відкритій біопсії. Забруднення навколишніх тканин повинно бути зведене до мінімуму, і завжди повинен бути забезпечено достатній багаторазовий відбір зразків з репрезентативних областей. Підхід до біопсії і область пухлини для взяття проби попередньо визначаються після мультидисциплінарного аналізу зображень. Якщо остеомієліт є діагнозом для виключення, зразки слід відправити на мікробіологічний аналіз. При необхідності слід провести відкриту біопсію з поздовжнім розрізом. При агресивних і злоякісних пухлинах кістки біопсійний тракт і канали, через які були поміщені дренажі, повинні розглядатися як потенційно забруднені і згодом повинні

бути видалені разом із зразком після резекції, щоб мінімізувати ризик місцевого рецидиву. Отже, шляхи біопсії повинні бути чітко позначені за допомогою невеликого розрізу або татуювання чорнилом, щоб гарантувати розпізнавання місця під час остаточної процедури. У разі ураження хребта слід уникати ламінектомії або декомпресії, за винятком випадків, коли це необхідно для зняття компресії спинного мозку, і при підозрі на саркому кістки необхідно проводити забір тканини.

Зразки повинні інтерпретуватися досвідченим патологом з саркоми кісток у співпраці з радіологом і обговорюватися в багатопрофільній групі. Форма запиту повинна бути заповнена з усіма деталями, які можуть мати відношення до діагнозу, включаючи вік пацієнта, локалізацію пухлини, рентгенологічні дані, наявність множинних уражень, сімейний анамнез і передопераційне лікування хірургічних зразків.

З ростом можливостей точної молекулярної діагностики і технологій секвенування наступного покоління (NGS) зразки повинні бути швидко відправлені на патологічну оцінку. Настійно рекомендується збір свіжозаморожених тканин для проведення молекулярної діагностики. В якості альтернативи можна розглянути можливість декальцифікації етилендіамінтетраоцтовою кислотою (ЕДТА) замість метанової кислоти. Відбитки пухлини (сенсорні препарати) використовуються деякими, але не всіма експертними установами: вони можуть бути корисні для пухлиноспецифічної транслокації шляхом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH). Як і у випадку усіх рідкісних злоякісних новоутворень, слід регулярно отримувати інформовану згоду на створення банку пухлин, що дозволяє проводити більш пізні аналізи для досліджень, в залежності від місцевого законодавства.

Слід реєструвати характер зразка кістки, отриманого для повідомлення про патологію, наприклад, біопсія пункцією, екскохлеація або висічення (наприклад, сегментарна резекція, ампутація кінцівки або інша складна резекція, така як геміпельвектомія). Зазвичай, необхідна декальцифікація біопсії кісткової пухлини з використанням певних стандартних операційних процедур. Необхідно описати гістологічні особливості пухлини і вказати тип (та підтип) пухлини відповідно до останньої версії класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [18, 19]. Результати відповідних додаткових досліджень (наприклад, імуногістохімічних або молекулярних оцінок) повинні бути точно зареєстровані. Наявні на даний час методи молекулярної діагностики включають FISH, полімеразну ланцюгову реакцію зі зворотною транскрипцією (RT-PCR) і технології NGS, ампліфікацію MDM2 у паростальній та інтрамедулярній остеосаркомі низького ступеня злоякісності.

Під час резекції первинної пухлини необхідно записати розмір пухлини в резектованій кістці (тривимірний розмір в мм) [19, 20]. У звіті про патологію слід також описати ступінь локального поширення пухлини, включаючи ураження певних анатомічних відділів м'яких тканин і кістки. Слід записати, чи є краї резекції чистими або інфільтрованими та виміряти відстань пухлини від найближчого краю резекції (в мм).

Патологічний перелом може призвести до поширення пухлинних клітин в навколишні тканини і збільшує ризик місцевого рецидиву. У випадках перелому внутрішня фіксація протипоказана, оскільки це поширює пухлину по кістковому каналу та збільшує ризик місцевого рецидиву. Рекомендується зовнішня фіксація.

***Коментар робочої групи:***

*Основним критерієм встановлення діагнозу пацієнту є гістологічне обстеження інформативного біопсійного матеріалу у референтних лабораторіях, які спеціалізуються на саркомах. Лікар-патологоанатом, який проводить морфологічне дослідження матеріалу, повинен мати достатній досвід в галузі пухлин кісток та відповідне матеріально-технічне обладнання. В Україні існує лише декілька лабораторій, які відповідають даним вимогам.*

*Часто спостерігаються розбіжності в клініко-рентгенологічному діагнозі та морфологічних заключеннях, це потребує додаткового обстеження гістологічного матеріалу в лабораторіях, які мають достатній досвід у проведенні досліджень генних транслокацій за допомогою методу флуоресцентної гібридизації, FISH та цитогенетичних досліджень.*

***Linee Guida per il Trattamento dell'Osteosarcoma, 2009***

Система стадіювання потребує використання спіральної КТ грудної клітки (допустимо без використання контрастної речовини) і скелетної сцинтиграфії. ПЕТ-КТ може бути використана для визначення стадіюванні остеосаркоми як альтернатива сцинтиграфії скелету, але не може замінити КТ грудної клітки, яка є більш чутливою для ураження легеневої паренхіми.

Ангіо-КТ або ангіо-МРТ може знадобитися в особливих ситуаціях. Немає критеріїв, встановлених для визначення діагностичної точності зображень легень, однак можна стверджувати, що солітарне ураження легень менше 0,5 см має обмежену ймовірність мати метастатичний характер. Ймовірність того, що вузли, що візуалізуються на спіральній КТ мають метастатичну природу, пов'язано зі збільшенням їх числа та розмірів.

Не існує лабораторних аналізів, специфічних для діагностики остеосарком. Приблизно у 25-30% випадків зустрічаються високі значення лужної фосфатази (ЛФ) відносно віку і лактатдегідрогенази (ЛДГ).

Гістологічний діагноз (якщо дослідження зроблено за межами референтних центрів) потребують підтвердження в Центрі, що має великий досвід у діагностиці кісткових сарком.

Класифікації остеосаркоми передбачають 4 стадії. У даний час користуються двома системами класифікації: класифікація Enneking та нова класифікація TNM/AJCC.

## КЛАСИФІКАЦІЯ ENNEKING

**(Затверджено американською спілкою онкологів кістково-м'язової системи)**

Система стадіювання остеосаркоми вперше була запропонована Enneking у 1980 і прийнята Спілкою онкологів з пухлин опорно-рухового апарату. Вона базується на трьох критеріях: анатомічний розмір (поширеність) пухлини (Т); ступінь диференціювання пухлини (G); наявність метастазів (М).

Ступінь диференціювання злоякісної пухлини G1 – відповідає низькому ступеню злоякісності (I - II за Broders); G2 – високий ступінь злоякісності (III-IV за Broders).

T1 (внутрішньокісткова) - пухлина обмежена однією анатомічною зоною (кортикальним шаром), T2 (за межами кістки), коли вона поширюється на додаткові відділи кістки.

M0 – означає відсутність метастазів, M1 – виявлено один або декілька метастазів.

**Таблиця 1.** Класифікація Enneking

Стадія	Пухлина (Т)	Метастази (М)	Ступінь злоякісності (G)
IA	T1	M0	G1
IB	T2	M0	G1
IIA	T1	M0	G2
IIB	T2	M0	G2
III	T1 або T2	M1	G1 або G2

### Пухлина

T1: внутрішньокісткова.

T2: за межами кістки

### Метастази

M0: метастази не виявлені.

M1: виявлено регіонарні або віддаленні метастази

### Ступінь злоякісності

G1: низький ступінь злоякісності.

G2: високий ступінь злоякісності.

## КЛАСИФІКАЦІЯ TNM/AJCC 7th edition

Американським об'єднаним комітетом з вивчення раку (AJCC) було переглянуто систему стадіювання первинних пухлин кісток у 2003 році. У сучасній системі TNM

класифікації значенням T (tumor) відображається розмір, а не транскортикальне поширення пухлини.

Пухлини до 8 см в найбільшому розмірі відповідають значенню T1, більше 8 см – T2. В попередній системі значення T характеризувало відношення пухлини до кортикального шару, тобто T1 – пухлина не поширюється за кортикальний шар кістки, T2 – пухлинний процес поширюється за межі кортикального шару. Крім того, було додано у вказаній системі значення T3 для skip-метастазів. У сучасній міжнародній TNM класифікації M1 розділяється на M1a – тільки легеневі метастази та M1b – віддалені метастази в інші органи. Не змінилися у системі класифікації ступені злоякісності: від низького ступеня G1 (високодиференційована) та G2 (помірно диференційована), до високого ступеня злоякісності G3 (низькодиференційована) і G4 (недиференційована).

**Таблиця 2. American Joint Committee on Cancer Staging System for primary malignant tumors of Bone diagnosed after January 1, 2003.**

Стадія	Пухлина (T)	Лімфатичний вузол (N)	Віддалені метастази (M)	Ступінь злоякісності (G)
IA	T1	N0	M0	G1 або G2
IB	T2	N0	M0	G1 або G2
IIA	T1	N0	M0	G3 або G4
IIB	T2	N0	M0	Будь яке G
III	T3	N0	M0	Будь яке G
IV A	Будь яке T	N0	M1a	Будь яке G
IV B	Будь яке T	N1	Будь-яке N	Будь яке G
IVC	Будь яке T	Будь-яке N	M1b	Будь яке G

### Пухлина

Tx : первинна пухлина не може бути оцінена

T0: нема доказів первинної пухлини

T1: пухлина 8 см або менше в найбільшому вимірі

T2: пухлина більше 8 см в найбільшому вимірі

T3: розриви пухлини в первинній кістці, skip-метастази

### Лімфатичний вузол

NX: регіональні лімфовузли не можуть бути оцінені

N0: нема метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах

N1: метастаз в регіональний лімфатичний вузол

**Віддалені метастази**

MX: наявність віддалених метастазів не може бути оцінена

M0: нема віддалених метастазів

M1: віддалені метастази

M1a: метастази в легенях

M1b: інші віддалені метастази

**Ступінь злоякісності**

G1: високодиференційована

G2: помірно диференційована

G3: низькодиференційована

G4: недиференційована

**Коментар робочої групи:**

*В Україні в онкологічній практиці використовують попередню міжнародну класифікацію TNM 6<sup>th</sup> edition (6 перегляду) Таблиця 3. (Джерело: 15. American Joint Committee on Cancer. Bone. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., eds. AJCC cancer staging manual. New York, NY: Springer-Verlag, 2002:213 -219)*

**Таблиця 3. Міжнародна TNM класифікація первинних злоякісних пухлин кісток 6 перегляду**

Стадія	Пухлина (T)	Лімфатичний вузол (N)	Віддалені метастази (M)	Ступінь злоякісності (G)
IA	T1	N0	M0	G1 або G2
IB	T2	N0	M0	G1 або G2
IIA	T1	N0	M0	G3 або G4
IIB	T2	N0	M0	Будь яке G
III	T3	N0	M0	Будь яке G
IV	Будь яке T	N0	M1	Будь яке G

**ЛІКУВАННЯ**

*Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2018*

Оскільки злоякісні первинні пухлини кісток є рідкісними онкологічними захворюваннями, та проведення лікування є досить складним, то прийнятий стандарт лікування слід виконувати в референтних центрах або в багатопрофільному центрі, для забезпечення пацієнтів повним спектром лікування [III, A]. У цих центрах терапія, зазвичай, проводиться в рамках можливих перспектив, часто спільних клінічних досліджень або встановлених протоколів лікування. У випадку низькодиференційованої остеосаркоми після

біопсії та підтвердження діагнозу першочергово показано хіміотерапевтичне лікування, переважно в рамках міжнародних або національних досліджень.

Порівняно з тільки хірургічним лікуванням, комбіноване лікування низькодиференційованої локалізованої форми остеосаркоми підвищує безрецидивну виживаність з 10-20% до 60%. Загалом, хіміотерапію проводять до і після операції, хоча офіційних доказів того, що хіміотерапія перед операцією покращує виживання, бракує. Ступінь гістологічної відповіді на передопераційну хіміотерапію може прогнозувати виживаність [25, 26, 27].

Операція має бути виконана хірургічною бригадою з широким діапазоном виконання хірургічних реконструктивних втручань. Метою хірургії є безпечне видалення пухлини зі збереженням максимально можливої функції, намагаючись отримати адекватні краї резекції, оскільки малий відступ від пухлини асоціюється з підвищеним ризиком локального рецидиву [27]. Більшість пацієнтів можуть бути кандидатами для органозберігаючого лікування. Пограничні краї підвищують ризик локального рецидиву, що асоційовано з пониженим рівнем загальної виживаності. Тому чисті краї резекції – перша мета хірургії [III, B]. Ділянки, де є підозра на нерадикальну резекцію мають бути відмічені на хірургічному зразку та направлені на патологоанатомічне дослідження. Патологічний перелом не обов'язково вимагає проведення ампутації. У випадку хіміочутливих пухлин первинна неoad'ювантна хіміотерапія може бути використана з очікуванням хорошої відповіді, що дозволить організуватись гематомі перелому та дозволить провести резекцію пухлини і оточуючих втягнутих до процесу м'яких тканин [31].

### ***Linee Guida per il Trattamento dell'Osteosarcoma, 2009***

Стандартне лікування остеосаркоми високого ступеня злості передбачає комбінацію оперативного втручання та хіміотерапію [I, A].

Метою операції є видалення пухлини з адекватними хірургічними краями та збереження максимальної функції в зоні ураження. Якщо неможливо оцінити на дохірургічному етапі, повинна бути рекомендована ампутація. В окремих випадках може бути запропонована «ротаційна пластика». Хірургічне втручання вважається адекватним, коли пухлина повністю видаляється з краями широкими або радикальними. Визначення хірургічних країв повинно бути результатом співпраці між хірургом і патологоанатомом. Остаточна оцінка країв резекції може вимагати подальшого хірургічного втручання, аж до пропонування ампутації у разі макроскопічно виявленої пухлини по краю резекції. В даний час немає чітких критеріїв щодо вибору типу реконструкції. Після завершення первинної хіміотерапії та хірургічного втручання проводиться місцеве рестадіювання з МРТ ± КТ. При локалізованих формах доцільно повторити КТ грудної клітки щоб виключити появу метастазів у легенях.

Хіміотерапія є невід'ємною частиною лікування остеосаркоми високого ступеня злості [I, A]. Вона, за потреби, може проводитись до операції і завжди – після хірургічного втручання.

Враховуючи високий ризик чоловічого безпліддя внаслідок хіміотерапії, рекомендується повідомити усіх дорослих чоловіків дітородного віку про можливість

зберігання сперми. Неповнолітнім цей варіант, може бути запропонований після консультацій з батьками.

Немає даних щодо підвищеного ризику настання передчасної менопаузи у підлітків і молодих жінок внаслідок хіміотерапії.

Використання неoad'ювантної хіміотерапії може викликати зміни в первинній пухлині, що дозволяє більш широко використовувати зберігаючі оперативні втручання [III, B].

Препарати, що використовуються при лікуванні остеосаркоми це: високі дози метотрексату, цисплатин, адріаміцин, іфосфамід, який може використовуватися окремо або в комбінації з етопозидом.

***Коментар робочої групи:** Адріаміцин – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою доксорубіцин.*

### **Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2018.**

Дослідження EURAMOS 1 було направлено на те, щоб встановити, чи може пегільований інтерферон альфа-2b, на додаток до стандартної схеми MAP (метотрексат, адріаміцин, цисплатин), введений в післяопераційному періоді, поліпшити результат у пацієнтів з хорошою гістологічною відповіддю на передопераційний MAP. Результати показали, що багатьом пацієнтам не вдалося розпочати і завершити лікування інтерфероном, і не було значної загальної переваги у виживаності [I, C] [34, 35]. У дослідженні також оцінювалося, чи може зміна післяопераційної ХТ у пацієнтів з поганою відповіддю на передопераційну системну терапію мати будь-який вплив на результат, і, знову ж таки, не було доведено жодної переваги виживання. У разі поганої патологічної відповіді на передопераційний режим MAP, післяопераційне додавання іфосфаміду і етопозиду до MAP не покращило виживання і збільшило ризик вторинного злякисного новоутворення у порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки режим MAP [I, C] [36]. За можливості пацієнти з ОС повинні отримувати ХТ в контексті проспективних досліджень.

Мурамілу трипептид фосфатидилетаноламін (міфамуртид) внесений до післяопераційної хіміотерапії був асоційований з істотною перевагою при ОС та достовірно не було доведено покращення показників виживаності в одному великому рандомізованому дослідженні [41] [II,C]. Мураміл трипептид був схвалений в Європі для пацієнтів віком до 30 років, з видаленою локалізованою остеосаркомою. Немає єдиної думки щодо застосування цього препарату, через слабкі сторони єдиного доступного клінічного дослідження [41,42]. Подальше дослідження потребує визначення підгрупи пацієнтів, які могли б отримати користь від лікування.

Зазначені принципи комбінованого підходу застосовуються при лікуванні дітей, підлітків та молодих людей з центральною остеосаркомою високого ступеня злякисності, але також відносяться і до дорослих пацієнтів [III, B]. Дорослим пацієнтам можуть знадобитися індивідуальні схеми лікування, особливо щодо HD-MTX, особливо для людей



у віці > 40 років. У деяких дослідженнях встановлено поріг 25 років для виключення HD-MTX з режиму індукції [45], тоді як інші включали HD-MTX для пацієнтів похилого віку [46]. Доксорубіцин плюс цисплатин та/або іфосфамід зазвичай використовуються у дозах, адаптованих до віку.

**Коментар робочої групи:** коректна міжнародна непатентована назва лікарського засобу мураміл трипептид фосфатидилетаноламін – міфамуртид.

### ***Linee Guida per il Trattamento dell'Osteosarcoma, 2009***

Немає чітких доказів щодо найкращої комбінації хіміопрепаратів. У хворих з неметастатичною формою остеосаркоми кінцівок - найкращі результати (безрецидивної виживаність протягом 5 років 65%) були отримані після лікування комбінацією з метотрексатом, цисплатином, доксорубіцином та іфосфамідом. Немає доказів про необхідність лікування ХТ диференційовано, залежно від локалізації.

Застосування внутрішньоартеріальної інфузії цисплатину збільшує можливість отримати хорошу гістологічну відповідь, але нема доказів того, що він може поліпшити виживання [II, A].

Неоад'ювантна хіміотерапія дозволяє оцінити чутливість пухлини на лікарські засоби, шляхом вивчення гістологічних препаратів видалених тканин [III, B].

Немає доказів того, що хіміотерапія повинна диференціюватися залежно від віку, принаймні, до 40 років. Хіміотерапія завжди повинна бути рекомендована незалежно від віку на початку захворювання. Корекція у запропонованій програмі хіміотерапії повинна залежати від віку та загального статусу пацієнта. Оцінка відповіді на хіміотерапію повинна проводитися в центрах з достатнім досвідом.

Класифікація, що поширена в Італії передбачає оцінку відсотка некрозів. Гістологічна відповідь є хорошою, коли відсоток некрозу хіміоіндукованого дорівнює або вище, ніж 90% (пацієнти з хорошою відповіддю). Стратегії лікування для пацієнтів з поганою відповіддю передбачають терапію порятунку після операції, але не доведено, що вона збільшує ефективність терапії в цілому [III, B].

Немає доказів про оптимальні кумулятивні дози препаратів, які будуть використовуватися, але найбільш значущі дослідження показали, що у пацієнтів у віці до 40 років вони використовували кумулятивні дози Метотрексату, щонайменше 60 г/м<sup>2</sup>, цисплатину 500-600 мг/м<sup>2</sup>, адриаміцину 350-450 мг/м<sup>2</sup>, іфосфаміду 30 г/м<sup>2</sup> тривалістю приблизно 9 місяців. Не існує доказу того, що інтенсифікація лікування за рахунок скорочення інтервалу завдяки використанню факторів росту може поліпшити прогноз [II, B].

**Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2018.**

Низькодиференційовану остеосаркому черепа можна лікувати таким самим чином, як і низькодиференційовану остеосаркому інших локалізацій, хоча доказів не вистачає через

відсутність клінічних досліджень у даній групі пацієнтів [IV, B].

Протонна /вуглецева іонна променева терапія може розглядатись в межах клінічних досліджень, коли повне хірургічне видалення неможливе.

***Коментар робочої групи ( узагальнення основних рекомендацій):***

- *Схема лікування пацієнтів з остеосаркомою визначається ступенем злоякісності пухлини (G)*
- *Низькодиференційовані пухлини потребують обов'язкового комбінованого лікування – неоад'ювантної хіміотерапії (цисплатин, доксорубіцин та метотрексат або іфосфамід), радикального хірургічного лікування та ад'ювантної хіміотерапії в залежності від відповіді на передопераційне лікування*
- *Ад'ювантна хіміотерапія залежить від ступеня некрозів пухлинних тканин у видаленому препараті: при хорошій відповіді проводиться терапія препаратами, які використовувалися до операції; при поганій відповіді – схема інтенсифікується іфосфамідом та етопозидом*
- *У випадку високодиференційованих пухлин (G1) можливе виконання хірургічного лікування без хіміотерапії з обмеженням країв резекції.*

***Linee Guida per il Trattamento dell'Osteosarcoma, 2009***

**Пацієнти з синхронними метастазами**

Стандартне лікування представлено комбінацією хірургічного лікування та хіміотерапії [III, A]. Хіміотерапія, як правило, передре хірургічному лікуванню. Метою операції є видалення усіх очевидних осередків захворювання. Лікування первинно метастатичної форми остеосаркоми повинно проводитись згідно тих рекомендацій, що наведені для локалізованих форм. Хірургічне лікування легеневи метастазів рекомендується у разі відповіді або стабілізації захворювання після передопераційної хіміотерапії. Хірургічне лікування легеневи метастазів не рекомендується у разі прогресування захворювання або у випадку позалегеневи неоперабельних вогнищ. Немає доказів того, що інше та більш інтенсивне лікування у порівнянні з лікуванням пацієнтів з локалізованими формами може мати перевагу в плані виживання. Рекомендується включати таких пацієнтів до клінічних випробувань.

**Мультицентрична остеосаркома**

Хірургічне лікування та хіміотерапія на даний час можуть вплинути на тривалість життя пацієнтів, але не змінити прогноз [III, B]. Ці пацієнти є кандидатами для експериментального лікування з традиційними підходами до хіміотерапії, з високою можливістю отримання клініко-рентгенографічної відповіді після стандартної терапії.

Хірургія може розглядатися як опція у кожному окремому випадку з урахуванням поширення захворювання та клінічної картини, що має за мету локальний контроль та покращення якості життя. Променева терапія також може мати місце.

## **Лікування рецидивів остеосаркоми**

***Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2018.***

Лікування рецидиву остеосаркоми потребує врахування часу виникнення рецидиву/метастазів, кількості метастазів та їх розташування. Комп'ютерна томографія може як переоцінювати, так і недооцінювати кількість метастазів, але результати виявлення можна покращити із використанням спіральної КТ. Лікування рецидиву остеосаркоми – первинно хірургічне у випадку ізольованих метастазів легень. Потрібно намагатися видалити усі метастази [III, B], оскільки в іншому випадку захворювання майже завжди є смертельним, в той час, як більше третини пацієнтів з другою хірургічною ремісією живуть більше 5 років [51]. Навіть пацієнти з множинними рецидивами можуть лікуватись поки рецидиви є резектабельними, і повторні торакотомії часто є виправданими [51].

### ***Linee Guida per il Trattamento dell'Osteosarcoma, 2009***

Частота місцевого рецидиву зустрічається, за останніми, дослідженнями у 5-8% пацієнтів. У 50% випадків це асоціюється з метастазами. У разі місцевого рецидиву, пов'язаного з метастазами, ймовірність трирічної виживаності менше 10% [III, B]. Якість хірургічних країв є основним фактором розвитку місцевого рецидиву. Навіть при хіміоіндукованому некрозі пухлини існує ризик розвитку місцевого рецидиву [III, B]. У разі локального рецидиву можливість хірургічного лікування повинна бути оцінена досвідченим хірургом. Немає доказів того, що інвалідизуюче лікування у разі місцевого рецидиву може істотно змінити прогноз у цих пацієнтів. У випадку вибору хірургічного варіанту лікування якість життя пацієнта є визначальним фактором. Немає доказів того, що хіміотерапія якимось чином впливає на виживаність хворих, які не мають ознак захворювання після операції з приводу рецидиву. У разі розвитку місцевого рецидиву одночасно з метастазами проведення хіміотерапії є правильною опцією.

***Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2018.***

Роль хіміотерапії другої лінії при рецидивуючому ОС набагато менш визначена. При виборі лікування можна брати до уваги попередній період без хвороби і часто він включає іфосфамід або циклофосфамід, можливо, в поєднанні з етопозидом і / або карбоплатином [III, B]; інші активні препарати і комбінації включають гемцитабін і доцетаксел [IV, C], сорафеніб [III, B] або регорафеніб [II, B], а також самарій ( $^{153}\text{Sm}$ ); докази для цих препаратів обмежені, і існують обмеження щодо відшкодування витрат [55, 56, 57, 58, 59, 60]. У двох найбільших опублікованих серіях використання ХТ другої лінії корелювало з обмеженим продовженням виживання у пацієнтів з неоперабельними метастатичними

рецидивами, в той час як позитивна кореляція при операбельному захворюванні спостерігалася тільки в одному з двох [49, 50]. Однак, зазвичай, спостерігаються радіологічні реакції і клінічна користь, тому слід розглянути можливість їх використання [IV, B].

*Коментар робочої групи: станом на 01.01.2022 року лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою самарій (153 Sm) оксабіфор в Україні не зареєстрований.*

## **МЕТАХРОННІ МЕТАСТАЗИ**

### *Linee Guida per il Trattamento dell'Osteosarcoma, 2009*

#### **Метастази в легенях**

У разі легеневих ізольованих метастазів операція є стандартним лікуванням [III, B]. Хірургічне лікування рекомендується також пацієнтам з рецидивом метастазів в легенях, які лікувалися за клінічним дослідницьким протоколом. Період ремісії, кількість вузлів і резектабельність є основними факторами прогнозу у цих пацієнтів [III, B].

У разі односторонніх метастазів немає доказів того, що хірургічний підхід, що дозволяє пальпаторно оцінити контрлатеральну легеню, може бути перевагою з точки зору виживання.

Метастазектомія за методом відеоторакоскопії НЕ рекомендується. Якщо метастази в легенях повторюються, повторна метастазектомія рекомендується завжди там, де це технічно можливо [III, B].

Існує доказ того, що хіміотерапія може мати перевагу з точки зору тривалості виживання, якщо неможливо видалити метастази повністю [III, B]. У хворих, які не мають ознак захворювання (метастазів) після хірургічного видалення, післяопераційна хіміотерапія не демонструє вплив на тривалість життя.

Також немає доказів на користь певної специфічної схеми лікування другої лінії. Найчастіше застосовуються схеми, що передбачають використання високих доз іфосфаміду, карбоплатину і етопозиду.

*Коментар робочої групи: Високі дози іфосфаміду - 12 – 15 г/м<sup>2</sup> на курс (Palmerini E., et al (2020) <https://doi.org/10.3390/cells9112389>*

#### **Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2018.**

При метастазах в легенях в якості альтернативних варіантів у пацієнтів, непридатних для хірургічного втручання, можуть використовуватися: стереотаксична променева терапія, радіочастотна абляція або кріотерапія [IV, B].

### **Позалегеневі метастази**

#### ***Linee Guida per il Trattamento dell'Osteosarcoma, 2009***

Поява позалегеневих метастазів, найчастіше скелетних, є рідкісною подією, але це робить прогноз значно гіршим. Чинники, що зазначають прогноз і тривалість виживання, це кількість і можливість хірургічного лікування уражень. Хірургія метастазів рекомендується в усіх ситуаціях, де це можливо зробити повністю. Хірургічна стратегія повинна завжди превалювати над консервативним лікуванням і якістю життя пацієнта.

Променева терапія скелетних уражень показана у разі неможливості проведення хірургічного лікування. Немає доказів, що завдяки хіміотерапії можна змінити виживаність. Ці пацієнти є кандидатами для експериментального лікування.

### **ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ ОСТЕОСАРКОМ**

У клінічних ситуаціях, що не підлягають хірургічному лікуванню, променева терапія може проводитись в дозі не менше 60 Гр. Променева терапія може бути прийнята до розгляду в ситуаціях, коли від операції при передопераційному плануванні не очікується адекватних країв резекції. Цей підхід повинен бути зарезервований для центрів з конкретним досвідом у лікуванні сарком променевою терапією. Променева терапія може бути розглянута для полегшення болю в кістці, якщо не буде плануватися інше лікування.

*Коментар робочої групи: Променева терапія з використанням самарій оксабіфор може мати застосування при паліативному лікуванні. (Berger M, Grignani G, Giostra A et al. 153 Samarium-EDTMP administration followed by hematopoietic stem cell support for bone metastases in osteosarcoma patients. Ann Oncol 2012; 23: 1899–1905)*

### **ВАРІАНТИ ОСТЕОСАРКОМИ**

Рідкість і складність цих пухлин потребує підтвердження діагнозу (перегляд гістологічних препаратів та радіологічних досліджень) в референтних центрах.

#### **Остеосаркома паростальна**

Стандартне лікування паростальної остеосаркоми - хірургічне з широкими краями резекції. Немає показань для проведення хіміотерапії [III, B]. Відсутність інвазії в кістковомозковий канал є фактором достатнього локального контролю і, в кінцевому рахунку, сприятливого прогнозу. Це саме по собі не фактор для системного лікування. У разі паростальної остеосаркоми - дедиференційований варіант, застосовується системне лікування аналогічно лікуванню остеосаркоми високого ступеня злоякісності.

#### **Периостальна остеосаркома**

Стандартне лікування периостальної остеосаркоми - хірургічне лікування з широкими краями. Немає показань до хіміотерапії [III, B].

### **Центральна остеосаркома низького ступеня злоякісності**

Стандартне лікування центральної остеосаркоми низького ступеня - хірургічне з широкими краями. Немає показань до хіміотерапії [III, B].

**Остеосаркома вторинна** (при захворюванні Педжета, остеосаркома після опромінювання, остеосаркоми, що виникають в місцях попередніх доброякісних уражень, дедиференційовані форми при остеосаркомі).

Стандартним лікуванням вторинних остеосарком є хірургічне лікування з широкими краями. Показана хіміотерапія [III, B]. Хіміотерапія рекомендується така ж, як при класичній остеосаркомі. Необхідно враховувати також будь-яку раніше проведену хіміотерапію, вік пацієнтів та супутню патологію.

### **Остеосаркома високого ступеня злоякісності поверхнева**

Стандартне лікування, як і остеосаркоми високого ступеня злоякісності - хірургічне лікування з широкими краями резекції. Показана хіміотерапія. Немає доказів, які вказують на необхідність міняти схему хіміотерапії, ніж та, що застосовується при класичній остеосаркомі високого ступеню [III, B].

### **Дрібноклітинна остеосаркома**

Стандартне лікування дрібноклітинної остеосаркоми - хірургічне з широкими полями та хіміотерапія. Немає доказів, які вказують на необхідність міняти схему хіміотерапії, ніж та, що застосовується при класичній остеосаркомі високого ступеня злоякісності.

### **Неоперабельна остеосаркома**

У разі клінічних ситуацій, що не піддаються хірургічному лікуванню, у тому числі ампутації, проводиться променева терапія для місцевого лікування в дозах не менше, ніж 60 Гр. Променева терапія важкими частинками в даний час вважається експериментальною.

## **СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

Немає доказів того, коли і як проводиться спостереження у пацієнтів з остеосаркомою. Спостереження пацієнтів з остеосаркомою завжди повинно передбачити візит до лікаря-ортопеда та лікаря-онколога.

Мета спостереження:

- 1) виявити в короткий час появу локального або системного рецидиву захворювання (метастази);
- 2) оцінити стан і функціональні результати ортопедичного втручання;
- 3) оцінити віддалені наслідки хіміотерапії та можливість появи вторинної пухлини з урахуванням відомих генетичних факторів ризику.

Хіміотерапія може призводити до ускладнень, які впливають на серце, нирки, слуховий апарат, репродуктивну систему, ендокринну систему та метаболізм. Також відомо

про ризик виникнення вторинної пухлини, як солідної, так і гематологічної. Контроль у цьому сенсі повинен бути невід'ємною частиною спостереження хворих на остеосаркому.

Можливість повного хірургічного видалення у разі метастазування, є основним фактором виживаності після рецидиву, тому раннє виявлення метастазів сприяє їх хірургічній резектабельності. Легені - орган, що найбільш часто вражається метастазами, місцевий рецидив з'являється з частотою 5-8% і в 50% випадків пов'язаний з метастазами в легені, виникнення метастазів в кістки, ізольовано – менш, ніж 5%.

Не проводились дослідження щодо впливу на виживаність використання рентгенографії грудної клітки або КТ грудної клітки, однак, відомо, що більшу чутливість, має КТ, ніж Rx для визначення вогнищ в легенях. Тому використання КТ рекомендується під час спостереження для пацієнтів з остеосаркомою. Навіть за відсутності спеціальних досліджень, рекомендована частота спостережень контролюється відповідно до наступних правил: 1-й рік після закінчення лікування кожні 3 місяці; 2-3-й рік - кожні 4 місяці; далі - кожні шість місяців. Частина досліджень може бути Rx, якщо нема клінічних показань. При клінічній підозрі на місцевий рецидив в м'які тканини можуть бути показане УЗД.

Остеосцинтиграфію скелету під час спостереження у пацієнтів з локалізованою остеосаркомою, як правило, не використовують. Також немає ніяких показань для рутинного використання ПЕТ під час спостереження пацієнтів з локалізованою остеосаркомою. Немає вказівок на використання КТ черевної порожнини або УЗД органів черевної порожнини під час спостереження пацієнтів з локалізованою остеосаркомою.

У пацієнтів з метастазами на початку лікування або у разі рецидиву може бути показано сцинтиграфічне дослідження. КТ головного мозку і черевної порожнини показані у випадку кількох рецидивів. Пацієнти повинні бути проінформовані про можливість рецидиву пізніше (більше 10 років) і пізні ефекти хіміотерапії (вторинна пухлина). Повинно бути запропоновано пацієнту продовжувати спостереження навіть після 10 років. Рішення про припинення спостереження після 10 років повинно бути спільним рішенням.

## Літературні джерела

### Linee Guida per il Trattamento dell'Osteosarcoma, 2009

- American Joint Committee on Cancer. Bone. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., eds. AJCC cancer staging manual. New York, NY: Springer-Verlag, 2002:213 -219
- Arkader A, Huvos AG, Healey JH. Multifocal synchronous low-grade intramedullary and juxtacortical osteogenic sarcoma. Clin Orthop Relat Res.2007;465:265-70.
- Aung L, Gorlick R, Healey JH, Shi W, Thaler HT, Shorter NA, Huvos AG, Meyers PA. Metachronous skeletal osteosarcoma in patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma. J Clin Oncol. 2003; 21(2):342-8.
- Ayala AG, Ro JY, Raymond AK, Jaffe N, Chawla S, Carrasco H, Link M, Jimenez J, Edeiken J, Wallace S, et al. Small cell osteosarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases. Cancer. 1989;64:2162-73
- Ayerza MA, Muscolo DL, Aponte-Tinao LA, Farfalli G. Effect of erroneous surgical procedures on recurrence and survival rates for patients with osteosarcoma. Clin Orthop Relat Res. 2006;452:231-5
- Bacci G, Briccoli A, Rocca M, Ferrari S, Donati D, Longhi A, Bertoni F, Bacchini P, Giacomini S, Forni C, Manfrini M, Galletti S. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. Ann Oncol. 2003;14:1126-34
- Bacci G, Fabbri N, Ballardelli A, Forni C, Palmerini E, Picci P. Treatment and prognosis for synchronous multifocal osteosarcoma in 42 patients. J Bone Joint Surg Br. 2006; 88:1071-5.
- Bacci G, Forni C, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Bertoni F, Serra M, Briccoli A, Ballardelli A, Picci P. Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27-year experience in a single institution. J Surg Oncol. 2007;96:118-23
- Bacci G, Longhi A, Cesari M, Versari M, Bertoni F. Influence of local recurrence on survival in patients with extremity osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy: the experience of a single institution with 44 patients. Cancer. 2006;106:2701-6
- Bacci G, Longhi A, Versari M, Mercuri M, Briccoli A, Picci P. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. Cancer. 2006;106:1154-61
- Bacci G, Mercuri M, Longhi A, Ferrari S, Bertoni F, Versari M, Picci P. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. Eur J Cancer.2005;41:2079-85.
- Bertoni F, Bacchini P, Staals EL, Davidovitz P. Dedifferentiated parosteal osteosarcoma: the experience of the Rizzoli Institute. Cancer. 2005;103:2373-82
- Bertoni F, Present D, Bacchini P, Pignatti G, Picci P, Campanacci M. The Istituto Rizzoli experience with small cell osteosarcoma. Cancer. 1989;64:2591-9.
- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. J Clin Oncol. 2002; 20:776-790.



- Bramwell VHC, Burgers M, Sneath R, Souhami R, van Oosteron AT, Voüte PA, et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 1992; 10:1579-1591.
- Briccoli A, Rocca M, Salone M, Bacci G, Ferrari S, Balladelli A, Mercuri M. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer*. 2005; 104:1721-5.
- Choong PF, Pritchard DJ, Rock MG, Sim FH, McLeod RA, Unni KK. Low grade central osteogenic sarcoma. A long-term followup of 20 patients. *Clin Orthop Relat Res*. 1996; 322:198-206
- Chou AJ, Merola PR, Wexler LH, Gorlick RG, Vyas YM, Healey JH, LaQuaglia MP, Huvos AG, Meyers PA. Treatment of osteosarcoma at first recurrence after contemporary therapy: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer*. 2005;104:2214-21
- Crompton BD, Goldsby Re, Weinberg VK, Feren R, O'Donnel RJ, Ablin AR. Survival after recurrence of osteosarcoma: a 20-year experience at a single institution. *Pediatr Blood Cancer* 2006 47:255-9
- DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, Hug EB, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Suit HD. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61:492-8.
- Donati D, Giacomini S, Gozzi E, Ferrari S, Sangiorgi L, Tienghi A, DeGroot H, Bertoni F, Bacchini P, Bacci G, Mercuri M. Osteosarcoma of the pelvis. *Eur J Surg Oncol*. 2004; 30:332-40
- Eilber FR, Giuliano AE, Eckardt J, Patterson K, Moseley S, Goodnight J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomised prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5:21-26.
- Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin. Orthop*. 1980; 153:106-120.
- Eselgrim M, Grunert H, Kuhne T, Zoubek A, Kevric M, Burger H, Jurgens H, Mayer-Steinacker R, Gosheger G, Bielack SS. Dose intensity of chemotherapy for osteosarcoma and outcome in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:42-50
- Fagioli F, Aglietta M, Tienghi A, Ferrari S, Brach del Prever A, Vassallo E, Palmero A, Biasin E, Bacci G, Picci P, Madon E. High-dose chemotherapy in the treatment of relapsed osteosarcoma: an Italian sarcoma group study. *J Clin Oncol*. 2002;20:2150-6
- Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Cesari M, Longhi A, Bacci G. Late relapse in osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28:418-22.
- Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Tienghi A, Del Prever AB, Fagioli F, Comandone A, Bacci G. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol*. 2003;21:710-5
- Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhi A, Ruggieri P, Alvegard TA, Picci P, Capanna R, Bernini G, Muller C, Tienghi A, Wiebe T, Comandone A, Bohling T, Del Prever AB, Brosjo O, Bacci G, Saeter G; Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide, highdose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2005;23:8845-52.
- Fuchs N, Bielack SS, Epler D, Bieling P, Delling G, Körholz D, Graf N, Heise U, Jürgens H, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Weinl P, Werner M, Winkler K. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol*. 1998;9:893-9

- Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, Ferguson W, Devidas M, Siegal GP, Gebhardt MC, Schwartz CL, Link M, Grier HE. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:426-33.
- Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, Helman LJ, Grier HE, Link MP; Pediatric Oncology Group. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol.* 2003; 21:1574-80.
- Grimer RJ, Bielack S, Flege S, Cannon SR, Foleas G, Andreeff I, Sokolov T, Taminiu A, Dominkus M, San-Julian M, Kollender Y, Gosheger G; European Musculo Skeletal Oncology Society. Periosteal osteosarcoma--a European review of outcome. *Eur J Cancer.* 2005;41:2806-11.
- Grimer RJ, Bielack S, Flege S, Cannon SR, Foleas G, Andreeff I, Sokolov T, Taminiu A, Dominkus M, San-Julian M, Kollender Y, Gosheger G; European Musculo Skeletal Oncology Society. Periosteal osteosarcoma--a European review of outcome. *Eur J Cancer.* 2005;41:2806-11.
- Grimer RJ, Sommerville S, Warnock D, Carter S, Tillman R, Abudu A, Spooner D. Management and outcome after local recurrence of osteosarcoma. *Eur J Cancer.* 2005; 41:578-83.
- Grimer RJ, Taminiu AM, Cannon SR; Surgical Subcommittee of the European Osteosarcoma Intergroup. Surgical outcomes in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84:395-400.
- Harris MB, Cantor AB, Goorin AM, et al. Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: comparison of response in pediatric patients with recurrent disease versus patients previously untreated: a Pediatric Oncology Group study. *Med Ped Oncol* 1995; 24: 87-92.
- Hauben EI, Weeden S, Pringle J, Van Marck EA, Hogendoorn PC. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer.* 2002; 38:1218-25
- Jaffe N, Carrasco H, Raymond K, Ayala A, Eftekhari F. Can cure in patients with osteosarcoma be achieved exclusively with chemotherapy and abrogation of surgery? *Cancer.* 2002;95: 2202-10.
- Jaffe N, Prudich J, Knapp J, Wang YM, Bowman R, Cangir A, Ayala A, Chuang V, Wallace S. Treatment of primary osteosarcoma with intra-arterial and intravenous high-dose methotrexate. *J Clin Oncol.* 1983;1:428-31
- Jones RD, Reid R, Balakrishnan G, Barrett A. Multifocal synchronous osteosarcoma: the Scottish Bone Tumour Registry experience. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21:111-6
- Kager L, Zoubek A, Kastner U, Kempf-Bielack B, Potratz J, Kotz R, Exner GU, Franzius C, Lang S, Maas R, Jürgens H, Gardner H, Bielack S; Cooperative Osteosarcoma Study Group. Skip metastases in osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:1535-41
- Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Winkelmann W, Jundt G, Kabisch H, Reichardt P, Jürgens H, Gardner H, Bielack SS; Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol.* 2003; 21:2011-8
- Kalra S, Grimer RJ, Spooner D, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Radiation-induced sarcomas of bone: factors that affect outcome. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89:808-13.
- Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, Göbel U, Helmke K, Jundt G, Kabisch H, Kevric M, Klingebiel T, Kotz R, Maas R, Schwarz R, Semik M, Treuner J, Zoubek A, Winkler K. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol.* 2005;23:559-68
- Le Deley MC, Guinebretière JM, Gentet JC, Pacquement H, Pichon F, Marec-Bérard P, Entz-Werlé N, Schmitt C, Brugières L, Vanel D, Dupouy N, Tabone MD, Kalifa C; Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP). SFOP OS94: a randomised trial

- comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. *Eur J Cancer*. 2007;43:752-61.
- Lewis IJ, Weeden S, Machin D, Stark D, Craft AW. Received dose and dose-intensity of chemotherapy and outcome in nonmetastatic extremity osteosarcoma. *European Osteosarcoma Intergroup*. *J Clin Oncol*. 2000;18:4028-37
- Link M, Goorin A, Miser A et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986; 314: 1600-1606.
- Lombardi F, Gandola L, Fossati-Bellani F, Gianni MC, Rottoli L, Gasparini M. Hypofractionated accelerated radiotherapy in osteogenic sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 761-765
- Mahajan A, Woo SY, Kornguth DG, Hughes D, Huh W, Chang EL, Herzog CE, Pelloski CE, Anderson P. Multimodality treatment of osteosarcoma: radiation in a high-risk cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:976-82.
- Mankin HJ, Hornicek FJ, Rosenberg AE, Harmon DC, Gebhardt MC. Survival data for 648 patients with osteosarcoma treated at one institution. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;429:286-91
- Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft tissue tumours. *J Bone Joint Surg* 1982; 64:1121-27.
- Meyers PA, Heller G, Healey JH, et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993; 11: 449-453.
- Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, Ferguson WS, Gebhardt MC, Goorin AM, Harris M, Kleinerman E, Link MP, Nadel H, Nieder M, Siegal GP, Weiner MA, Wells RJ, Womer RB, Grier HE; Children's Oncology Group. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:633-8.
- Mialou V, Philip T, Kalifa C, Perol D, Gentet JC, Marec-Berard P, Pacquement H, Chastagner P, Defaschelles AS, Hartmann O. Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome--the French pediatric experience. *Cancer*. 2005; 104:1100-9.
- Nakajima H, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Small cell osteosarcoma of bone. Review of 72 cases. *Cancer*. 1997;79:2095-106.
- Nathan SS, Gorlick R, Bukata S, Chou A, Morris CD, Boland PJ, Huvos AG, Meyers PA, Healey JH. Treatment algorithm for locally recurrent osteosarcoma based on local disease-free interval and the presence of lung metastasis. *Cancer*. 2006;107:1607-16.
- Okada K, Frassica FJ, Sim FH, Beabout JW, Bond JR, Unni KK. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76:366-78
- Okada K, Unni KK, Swee RG, Sim FH. High grade surface osteosarcoma: a clinicopathologic study of 46 cases. *Cancer*. 1999;85:1044-54
- Ozaki T, Flege S, Kevric M, Lindner N, Maas R, Delling G, Schwarz R, von Hochstetter AR, Salzer-Kuntschik M, Berdel WE, Jürgens H, Exner GU, Reichardt P, Mayer-Steinacker R, Ewerbeck V, Kotz R, Winkelmann W, Bielack SS. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:334-41
- Picci P, Bacci G, Campanacci M, Gasparini M, Pilotti S, Cerasoli S, et al. Histologic evaluation of necrosis induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tissue. *Cancer* 1985; 56:1515-1521.
- Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, Neff JR, Casadei R, Campanacci M. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1994;12:2699-2705.
- Rose PS, Dickey ID, Wenger DE, Unni KK, Sim FH. Periosteal osteosarcoma: long-term outcome and risk of late recurrence. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;453:314-7

- Rosen G, Caparros B, Huvos A, Kosloff C, Nirenberg A, Cacavio A, et al: Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982; 49: 1221-1230
- Saeter G, Hoie J, Stenwig AE, Johansson AK, Hannisdal E, Solheim OP. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Prognostic factors for long term survival. *Cancer* 1995; 75:1084-1093.
- Sauerbrey A, Bielack S, Kempf-Bielack B, Zoubek A, Paulussen M, Zintl F. Highdose chemotherapy (HDC) and autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) as salvage therapy for relapsed osteosarcoma. *Bone Marrow Transplant*. 2001 May;27(9):933-7.
- Schwab JH, Antonescu CR, Athanasian EA, Boland PJ, Healey JH, Morris CD. A comparison of intramedullary and juxtacortical low-grade osteogenic sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466:1318-22.
- Shaheen M, Deheshi BM, Riad S, Werier J, Holt GE, Ferguson PC, Wunder JS. Prognosis of radiation-induced bone sarcoma is similar to primary osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;450:76-81.
- Sheth DS, Yasko AW, Raymond AK, Ayala AG, Carrasco CH, Benjamin RS, Jaffe N, Murray JA. Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma. Diagnosis, treatment, and outcome. *Cancer*. 1996;78:2136-45
- Sheth DS, Yasko AW, Raymond AK, Ayala AG, Carrasco CH, Benjamin RS, Jaffe N, Murray JA. Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma. Diagnosis, treatment, and outcome. *Cancer*. 1996;78:2136-45
- Smeland S, Müller C, Alvegard TA, Wiklund T, Wiebe T, Björk O, Stenwig AE, Willén H, Holmström T, Follerås G, Brosjö O, Kivioja A, Jonsson K, Monge O, Saeter G. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer*. 2003;39:488-94
- Wuisman P, Enneking WF. Prognosis for patients who have osteosarcoma with skip metastasis. *J Bone Joint Surg Am*. 1990;72:60-8.

## **Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2018**

### **References**

1. C.A. Stiller, A. Trama, D. Serraino Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project *Eur J Cancer*, 49 (2013), pp. 684-695 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 2.J. Whelan, A. McTiernan, N. Cooper, et al. Incidence and survival of malignant bone sarcomas in England 1979-2007 *Int J Cancer*, 131 (2012), pp. E508-E517 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 3.P.C. Valery, M. Laversanne, F. Bray Bone cancer incidence by morphological subtype: a global assessment *Cancer Causes Control*, 26 (2015), pp. 1127-1139 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 4.H. Van den Berg, H.M. Kroon, A. Slaar, P. Hogendoorn Incidence of biopsy-proven bone tumors in children: a report based on the Dutch pathology registration "PALGA" *J Pediatr Orthop*, 28 (2008), pp. 29-35 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 5.B. Fuchs, D.J. Pritchard Etiology of osteosarcoma *Clin Orthop Relat Res*, 397 (2002), pp. 40-52 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 6.J.V. Bovée, A.M. Cleton-Jansen, A.H. Taminau, P.C. Hogendoorn Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment *Lancet Oncol*, 6 (2005), pp. 599-607 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 7.T.G. Grünewald, V. Bernard, P. Gilardi-Hebenstreit, et al. Chimeric EWSR1-FLI1 regulates the Ewing sarcoma susceptibility gene EGR2 via a GGAA microsatellite *Nat Genet*, 47 (2015), pp. 1073-1078 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

- 8.E.E. Pakos, R.J. Grimer, D. Peake, *et al.* The ‘other’ bone sarcomas: prognostic factors and outcomes of spindle cell sarcomas of bone J Bone Joint Surg Br, 93 (2011), pp. 1271-1278 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 9.A. Liede, B.A. Bach, S. Stryker, *et al.* Regional variation and challenges in estimating the incidence of giant cell tumor of bone J Bone Joint Surg Am, 96 (2014), pp. 1999-2007 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 10.E.I. Hauben, PCW. Hogendoorn Epidemiology of primary bone tumors and economical aspects of bone metastases D. Heymann (Ed.), Bone Cancer. Progression and Therapeutic Approaches (1), Academic Press, London (2009), pp. 3-8 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 11.A.M. Malhas, R.J. Grimer, A. Abudu, *et al.* The final diagnosis in patients with a suspected primary malignancy of bone J Bone Joint Surg Br, 93 (2011), pp. 980-983 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 12.R.J. Grimer, T.W. Briggs Earlier diagnosis of bone and soft-tissue tumours J Bone Joint Surg Br, 92 (2010), pp. 1489-1492 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 13.J.S. Meyer, H.R. Nadel, N. Marina, *et al.* Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee Pediatr Blood Cancer, 51 (2008), pp. 163-170 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 14.D. Andreou, S.S. Bielack, D. Carrle, *et al.* The influence of tumor- and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols Ann Oncol, 22 (2011), pp. 1228-1235 [ArticleDownload PDFCrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 15.J.Y. Blay, P. Soibinet, N. Penel, *et al.* Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients Ann Oncol, 28 (2017), pp. 2852-2859 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 16.H. van den Berg, A. Slaar, H.M. Kroon, *et al.* Results of diagnostic review in pediatric bone tumors and tumorlike lesions J Pediatr Orthop, 28 (2008), pp. 561-564 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 17.H.J. Mankin, T.A. Lange, S.S. Spanier The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors J Bone Joint Surg Am, 64 (1982), pp. 1121-1127 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 18.C.D.M. Fletcher, J.A. Bridge, P.C.W. Hogendoorn, F. Mertens Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization IARC Press, Lyon (2013) [Google Scholar](#)
- 19.F.W. Abdul-Karim, T.W. Bauer, S.E. Kilpatrick, *et al.* Recommendations for the reporting of bone tumors. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology Hum Pathol, 35 (2004), pp. 1173-1178 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 20.W.F. Enneking, S.S. Spanier, M.A. Goodman A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma Clin Orthop Relat Res (1980), pp. 106-120 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 21.R.K. Heck Jr, T.D. Peabody, M.A. Simon Staging of primary malignancies of bone CA Cancer J Clin, 56 (2006), pp. 366-375 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 22.TNM Classification of Malignant Tumours J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind (Eds.) (8), John Wiley & Sons, Inc., Oxford (2016) [Google Scholar](#)
- 23.P. Picci, D. Vanel, A. Briccoli, *et al.* Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation Ann Oncol, 12 (2001), pp. 1601-1604 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 24.C. Buchbender, T.A. Heusner, T.C. Lauenstein, *et al.* Oncologic PET/MRI, part 2: bone tumors, soft-

tissue tumors, melanoma, and lymphoma *J Nucl Med*, 53 (2012), pp. 1244-1252 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

25. J.A. Bramer, J.H. van Linge, R.J. Grimer, R.J. Scholten Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review *Eur J Surg Oncol*, 35 (2009), pp. 1030-1036 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

26. S.S. Bielack, B. Kempf-Bielack, G. Dellings, *et al.* Extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols *J Clin Oncol*, 20 (2002), pp. 776-790 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

27. P. Picci, L. Sangiorgi, B.T. Rougraff, *et al.* Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol*, 12 (1994), pp. 2699-2705 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

28. R.J. Grimer, S. Bielack, S. Flège, *et al.* Periosteal osteosarcoma—a European review of outcome *Eur J Cancer*, 41 (2005), pp. 2806-2811 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

29. M. Cesari, M. Alberghini, D. Vanel, *et al.* Periosteal osteosarcoma: a single-institution experience *Cancer*, 117 (2011), pp. 1731-1735 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

30. M. Laitinen, M. Parry, J.I. Albergó, *et al.* The prognostic and therapeutic factors which influence the oncological outcome of parosteal osteosarcoma *Bone Joint J*, 97-B (2015), pp. 1698-1703 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

31. J.A. Bramer, A.A. Abudu, R.J. Grimer, *et al.* Do pathological fractures influence survival and local recurrence rate in bony sarcomas? *Eur J Cancer*, 43 (2007), pp. 1944-1951 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

32. S. Ferrari, S. Smeland, M. Mercuri, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 8845-8852 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

33. J.S. Whelan, L.E. Davis Osteosarcoma, chondrosarcoma, and chordoma *J Clin Oncol*, 36 (2018), pp. 188-193 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

34. S.S. Bielack, S. Smeland, J.S. Whelan, *et al.* Methotrexate, doxorubicin, and cisplatin (MAP) plus maintenance pegylated interferon alfa-2b versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative map: first results of the EURAMOS-1 good response randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 33 (2015), pp. 2279-2287 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

35. J.S. Whelan, S.S. Bielack, N. Marina, *et al.* EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment *Ann Oncol*, 26 (2015), pp. 407-414 [ArticleDownload PDFCrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

36. N.M. Marina, S. Smeland, S.S. Bielack, *et al.* Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial *Lancet Oncol*, 17 (2016), pp. 1396-1408 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

37. I.J. Lewis, M.A. Nooij, J. Whelan, *et al.*

Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup *J Natl Cancer Inst*, 99 (2007), pp. 112-128 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

38. D. Carrle, S.S. Bielack Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma *Int Orthop*, 30 (2006), pp. 445-451 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

- 39.S.S. Bielack, J.N. Machatschek, S. Flege, H. Jürgens Delaying surgery with chemotherapy for osteosarcoma of the extremities *Expert Opin Pharmacother*, 5 (2004), pp. 1243-1256 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
40. A.M. Goorin, D.J. Schwartzentruber, M. Devidas, *et al.* Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651J *Clin Oncol*, 21 (2003), pp. 1574-1580 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 41.P.A. Meyers, C.L. Schwartz, M.D. Krailo, *et al.* Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the Children's Oncology Group *J Clin Oncol*, 26 (2008), pp. 633-638 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 42.S. Hunsberger, B. Freidlin, M.A. Smith Complexities in interpretation of osteosarcoma clinical trial results *J Clin Oncol*, 26 (2008), pp. 3103-3104 author reply 3104-3105 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 43 H.J. van der Woude, J.L. Bloem, P.C. Hogendoorn Preoperative evaluation and monitoring chemotherapy in patients with high-grade osteogenic and Ewing's sarcoma: review of current imaging modalities *Skeletal Radiol*, 27 (1998), pp. 57-71 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 44.H.J. van der Woude, J.L. Bloem, K.L. Verstraete, *et al.* Osteosarcoma and Ewing's sarcoma after neoadjuvant chemotherapy: value of dynamic MR imaging in detecting viable tumor before surgery *AJR Am J Roentgenol*, 165 (1995), pp. 593-598 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 45 S. Piperno-Neumann, M.C. Le Deley, F. Rédini, *et al.* Zoledronate in combination with chemotherapy and surgery to treat osteosarcoma (OS2006): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial *Lancet Oncol*, 17 (2016), pp. 1070-1080 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
46. S. Ferrari, S.S. Bielack, S. Smeland, *et al.* EURO-B.O.S.S.: a European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: outcome in primary high-grade osteosarcoma *Tumori*, 104 (2018), pp. 30-36
47. R. Leroy, N. Benahmed, F. Hulstaert, *et al.* Proton therapy in children: a systematic review of clinical effectiveness in 15 pediatric cancers *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 95 (2016), pp. 267-278 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 48 L. Kager, A. Zoubek, U. Potschger, *et al.* Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols *J Clin Oncol*, 21 (2003), pp. 2011-2018 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#) 49.
- 49.S. Ferrari, A. Briccoli, M. Mercuri, *et al.* Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival *J Clin Oncol*, 21 (2003), pp. 710-715 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 50.A.M. Frezza, T. Beale, J. Bomanji, *et al.* Is [F-18]-fluorodeoxy-d-glucose positron emission tomography of value in the management of patients with craniofacial bone sarcomas undergoing neoadjuvant treatment? *BMC Cancer*, 14 (2014), p. 23 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 51 B. Kempf-Bielack, S.S. Bielack, H. Jürgens, *et al.* Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 559-568 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 52 T. de Baere, L. Tselikas, G. Gravel, *et al.* Interventional radiology: role in the treatment of sarcomas *Eur J Cancer*, 94 (2018), pp. 148-155 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 53 L. Saumet, F. Deschamps, P. Marec-Berard, *et al.* Radiofrequency ablation of metastases from osteosarcoma in patients under 25 years: the SCFE experience *Pediatr Hematol Oncol*, 32 (2015), pp. 41-49 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

- 54 W. Yu, Z. Liu, L. Tang, *et al.* Efficacy and safety of stereotactic radio surgery for pulmonary metastases from osteosarcoma: experience in 73 patients *Sci Rep*, 7 (2017), p. 17480. [Google Scholar](#)
55. E. Palmerini, R.L. Jones, E. Marchesi, *et al.* Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone *BMC Cancer*, 16 (2016), p. 280. [Google Scholar](#)
- 56.G. Grignani, E. Palmerini, V. Ferraresi, *et al.* Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial *Lancet Oncol*, 16 (2015), pp. 98-107 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 57.
- 57.F. Duffaud. Regorafenib shows promise in osteosarcoma, no benefit in liposarcoma - REGOBONE study (Abstract 11504). ASCO 2018 (annual meeting of the American Society of Clinical Oncology), Sarcoma Oral Abstract Session: abstr 11504. [Google Scholar](#)
- 58.F. Fagioli, M. Aglietta, A. Tienghi, *et al.* High-dose chemotherapy in the treatment of relapsed osteosarcoma: an Italian sarcoma group study *J Clin Oncol*, 20 (2002), pp. 2150-2156[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 59.M. Berger, G. Grignani, S. Ferrari, *et al.* Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high-risk osteosarcoma patients *Cancer*, 115 (2009), pp. 2980-2987[View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 60 M. Berger, G. Grignani, A. Giostra, *et al.* 153 Samarium-EDTMP administration followed by hematopoietic stem cell support for bone metastases in osteosarcoma patients *Ann Oncol*, 23 (2012), pp. 1899-1905[ArticleDownload PDFCrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)