

Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет

Современные принципы лечения саркомы Юинга

Выполнил студент 642 группы Сорокин Андрей

Курировал работу Профессор кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ

Безгодков Юрий Алексеевич

Оглавление

I. Общие сведения

II. Причины возникновения, клиническая картина

III. Диагностика

IV. Современные методы лечения

IV.1 Локализованный опухолевый процесс

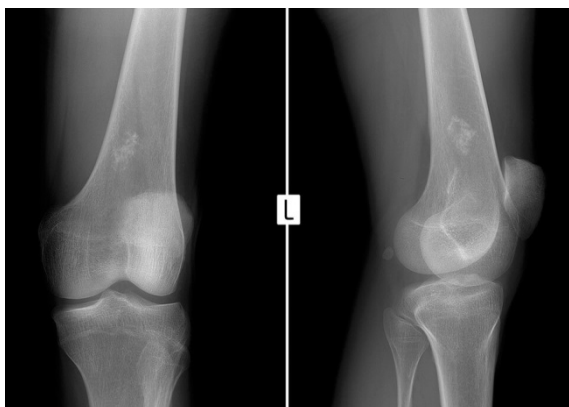
IV.2 Хирургическое лечение саркомы Юинга

IV.3 Лучевая терапия и современная химиотерапия

IV.4 Режимы химиотерапии

I. Общие сведения

Саркома Юинга (лат. *myeloma endotheliale*) — злокачественная опухоль костного скелета. Саркома Юинга, как правило, поражает нижнюю часть длинных трубчатых костей, ребра, таз, лопатку, позвоночник и ключицу.



Была открыта Джеймсом Юингом в 1921 году. Учёный охарактеризовал её как опухоль, поражающую в основном длинные трубчатые кости.

Саркома Юинга является одной из самых агрессивных злокачественных опухолей. До применения системной терапии почти у 90 % больных развивались [метастазы](#). Наиболее частая локализация метастазов на момент первичной диагностики — лёгкие, кости, костный мозг. 14—50 % пациентов к моменту установления диагноза уже имеют метастазы, выявляемые рутинными методами исследования, и гораздо больше больных имеют микрометастазы.

Саркома Юинга является второй по частоте среди злокачественных опухолей костей у детей — составляет 10-15 %. Эта опухоль редко встречается у детей моложе 5 лет и у взрослых старше 30 лет. Пик заболеваемости приходится на 10–15 лет.

II. Причины возникновения, клиническая картина

К настоящему времени не удалось выявить [потенциальные причины](#) возникновения саркомы Юинга. Существует ряд научных данных, свидетельствующих о роли наследственного компонента в механизме развития заболевания. В частности, описано одновременное развитие саркомы у сиблингов, что позволяет судить о значении генетических дефектов. Также доказано, что в 40 % случаях возникновение костной саркомы провоцирует травма.

Саркома Юинга состоит из мелких круглых клеток со скудной цитоплазмой, круглым ядром, содержащим нежный хроматин и слабо просматривающиеся базофильные нуклеолы. В отличие от остеосаркомы, она не продуцирует остеоид.

Идея эндотелиальной природы опухоли Юинга превалировала до 1980 года. Исследования, проведенные в последние годы, показали нейрогенную природу опухоли Юинга. Чаще саркома Юинга является недифференцированной опухолью костей. В специальной литературе появился термин «семейство опухолей типа саркомы Юинга». К нему относят: собственно саркома Юинга; периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET), в том числе PNET костей, и экстраоссальная саркома Юинга.

Клиническая картина

Общие симптомы:

- Боль (от момента появления первых болевых ощущений до установления диагноза проходит от 6 до 12 месяцев)
 - Первоначально:
 - слабая и умеренной интенсивности
 - интермиттирующий характер — может самопроизвольно ослабевать и даже полностью купироваться (т.н. «светлые промежутки»)
 - не стихает в покое
 - усиление по ночам
 - отсутствует облегчение при фиксации конечности.
 - По мере роста опухоли боль:
 - становится интенсивнее
 - ограничивает движения в близлежащем суставе вплоть до контрактуры
 - нарушает сон
 - нарушает повседневную активность
- Быстроувеличивающаяся опухоль нередко с патологическим переломом (поздний признак — 3-4 мес)
- Признаки местного воспаления:
 - болезненность при пальпации
 - гиперемия кожи
 - пастозность (отечность) кожи
 - локальное повышение температуры
 - расширенные подкожные вены
- Синдром общей опухолевой интоксикации

- повышение температуры тела больного (субфебрильная и фебрильная лихорадка)
- снижение веса и аппетита вплоть до кахексии
- слабость
- анемия
- регионарный лимфаденит
- Метастазы
 - в лёгочную ткань (чаще всего)
 - в костную ткань
 - в костный мозг
 - отдаленные метастазы (очень редко): в висцеральных органах, лимфатических узлах средостения и забрюшинного пространства, плевре, центральной нервной системе в виде поражения менингеальных оболочек и вещества головного и спинного мозга.

III. Диагностика

- Рентгенография костей, пораженных опухолью и её метастазами
- Рентгенография и КТ легких
- КТ или МРТ участков скелета, мягких тканей и любых других анатомических областей, пораженных опухолевым процессом. Наиболее точно определяет размеры опухоли, её связь с окружающими тканями, сосудисто-нервным пучком, распространение опухоли по костно-мозговому каналу.
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)
- Остеосцинтиграфия. Позволяет диагностировать отдаленные метастазы
- Ангиография
- УЗИ
- Биопсия, ПЦР

IV. Современные методы лечения

IV.1 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-х недельным интервалом. Продолжительность лечения составляет 8-12 месяцев. Наиболее активными цитостатиками являются доксорубицин, 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 доксорубицин. Добавление ифосфамида и этопозида в программу лечения значительно улучшило результаты терапии у пациентов с неметастатической Саркомой Юинга / ПНЭТ. 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. Основным методом лечения пациентов этой морфологической группы остаётся химиотерапия. Радикальное хирургическое лечение, так же как и лучевая терапия обеспечивают локальный контроль над заболеванием. Выбор объёма хирургического лечения должен быть индивидуализированным и зависеть от расположения первичного очага, его размеров, ответа на проводимую химиотерапию, возраста пациента и предполагаемого прогноза жизни.

IV.2 Хирургическое лечение саркомы Юинга:

В современной практической онкоортопедии развитие химиотерапии, внедрение новых подходов в хирургической технике и проведении анестезиологического пособия, инновационное развитие технологии изготовления эндопротезов, позволило кардинально изменить качество жизни и улучшить выживаемость пациентов, максимально возможно продлить срок службы имплантатов. Вследствие чего в настоящий момент органосохранные операции являются золотым стандартом лечения пациентов

с диагнозом саркома кости. В настоящий момент в онкоортопедии выделяют следующие виды оперативного лечения:

1. Калечащие операции (ампутации, экзартикуляции);

2. Органосохранные:

2.1 Не требующие последующей реконструкции дефекта;

2.2 Тrequющие последующей реконструкции дефекта.

Главным условием операбельности пациентов с диагнозом саркома кости является радикальность и абластичность удаления опухоли, что должно гарантировать отсутствие местного рецидива. Радикальными считаются следующие виды оперативного лечения: 1. Ампутация или экзартикуляция конечности. 2. 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). 3. Удаление опухоли без вскрытия псевдокапсулы (*en Block*). В настоящий момент основными показаниями к проведению калечащих операций в объёме ампутации или экзартикуляции являются: 1) Обширное первично-множественное распространение опухоли. 2) Вовлечение в опухолевый процесс на протяжении магистрального сосудисто-нервного пучка, значительный внекостный компонент опухоли, исключающий проведение реконструктивно-пластического этапа операции. 3) В паллиативных целях, при отрицательном эффекте проводимого консервативного лечения. 4) Отказ пациента от органосохранной операции. 5) Наличие распада опухоли и кровотечения. 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. В современной онкоортопедии среди различных способов восстановления дефекта и функции конечности после удаления опухолевого очага, лидирующие положения занимают высокотехнологические операции с использованием эндопротезов, что позволяет улучшить качество жизни пациентов в короткие сроки после операции на фоне хорошего функционального результата. Выделяют следующие виды реконструктивных операций в объёме 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 надёжность и ремонтнопригодность эндопротеза;
3. Универсальность компонентов эндопротеза;
4. Максимальный срок службы;
5. Стабильная фиксация эндопротеза;
6. Хороший функциональный результат;
7. Короткий срок изготовления эндопротеза.

Вышеперечисленные характеристики эндопротеза дают возможность при замещении различных сегментов костей и суставов отказаться от необходимости индивидуального заблаговременного изготовления имплантата, позволяя установить эндопротез наиболее соответствующий индивидуальным анатомическим размерам кости конкретного пациента из универсальных модулей. Требования предъявляемые к конструкции эндопротеза при первичном эндопротезировании у детей и подростков:

1. Модульность конструкции эндопротеза.
2. Максимальная надёжность и ремонтнопригодность эндопротеза
3. Универсальность компонентов эндопротеза
4. Максимальный срок службы;
5. Стабильная фиксация эндопротеза;
6. Хороший функциональный результат;
7. Короткий срок изготовления эндопротеза

IV.3 Лучевая терапия и современная химиотерапия

Лучевая терапия саркомы Юинга. Применяется дистанционная 3-D и интенсивно модулированная (IMRT) лучевая терапия в комбинации с химиотерапией при отказе или нерадикально выполненной операции в качестве локального лечения. РОД 2-2,5Гр, СОД=60Гр. При метастазах в легкие – крупнопольная лучевая терапия РОД=2Гр, СОД=20Гр.

IV.4 Режимы химиотерапии:

- Чередование IE и VAC каждые 3-4 недели: IE этопозид 100 мг/м² в/в в 1-5 дни

ифосфамид 1,8 г/м² в/в инфузия в 1-5 дни с уромитексаном

VAC винкристин 1,5 мг/м² в/в в 1 день

доксорубицин 75 мг/м² в/в в 1 день

циклофосфамид 1200 мг/м² в/в в 1 день

- VACA винкристин 1,5 мг/м² в/в в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели

доксорубицин 20 мг/м² 4-часовая в/в инфузия в 1-3 дни 1, 7, 13, 19, 25, 31, 37 недели

циклофосфамид 1200 мг/м² в/в в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели

дактиномицин 0,5 мг/м² 4-часовая в/в инфузия в 1-3 дни 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40 недели

- VAIA винкристин 1,5 мг/м² в/в в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели

доксорубицин 20 мг/м² 4-часовая в/в инфузия в 1-3 дни 1, 7, 13, 19, 25, 31, 37 недели ифосфамид 2,0 г/м² в/в инфузия в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели с уромитексаном дактиномицин 0,5 мг/м² 4-часовая в/в инфузия в 1-3 дни 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40 недели 24 • CyVADIC

циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1 день

винкристин 1,4 мг/м² в/в еженедельно, всего 6, затем в 1 день каждого цикла доксорубицин 60 мг/м² в/в 96-часовая инфузия.

Список литературы

1. "Цикл лекций по онкологии" Июль, 2001 г.// Том 2, ст. 38 (стр. 196)
2. «Саркома Юинга» Пер. с англ. Н. Д. Фирсовой (2017) ст. 25
3. «Костные саркомы у детей: особенности клинической картины» 2018 / Рыков М.Ю, Севрюков Д.Д, Сенжапова Э.Р, Хайруллова В.В., ст. 18-20
4. «Варианты лучевой терапии в комплексном лечении больных саркомой Юинга» 2003 / Ткачев С. И., Назаренко А. В., Синюков П. А., Трофимова О. П., ст. 56-57
5. «Особенности лечения детей с опухолями семейства саркомы Юинга грудной стенки, относящихся к группе высокого риска» 2009 / Иванова Н.М., ст. 44-46, 48-52.