



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
больных с первичными злокачественными опухолями
КОСТИ
(Лечение первичных больных только в специализированных центрах)**

**Утверждено
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

Алиев М.Д., Бохян А.Ю., Иванов С.М., Соколовский В.А., Соколовский А.В., Феденко А.А.

Оглавление

1. Классификация

1.1 Классификация МКБ-10

1.2 Стадирование по системе TNM (AJCC, 7th, 2010)

2. Лечение

2.1 Биопсия опухоли.

2.2 Лечение больных с остеосаркомой:

2.2.1. Локализованный опухолевый процесс:

2.2.1.1. Хирургическое лечение

2.2.1.2. Режимы химиотерапии.

2.2.2. Метастатический и рецидивный опухолевый процесс.

2.2.3. Алгоритм диагностики остеосаркомы

2.2.4. Алгоритм лечения остеосаркомы.

2.3 Лечение больных с саркомой Юинга:

2.3.1. Локализованный опухолевый процесс:

2.3.1.1. Хирургическое лечение

2.3.1.2. Лучевая терапия

2.3.1.3. Режимы химиотерапии

2.3.2. Метастатический и рецидивный опухолевый процесс.

2.3.3. Алгоритм диагностики и лечения больных с саркомой

Юинга.

1. Классификации злокачественных новообразований костей

1.1 Классификация по МКБ-10

Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей (С40) конечностей

С40.0 Лопатки и длинных костей верхней конечности

С40.1 Коротких костей верхней конечности

С40.2 Длинных костей нижней конечности

С40.3 Коротких костей нижней конечности

С40.8 Поражение костей и суставных хрящей конечностей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

С40.9 Костей и суставных хрящей конечности неуточненной локализации

1.2 Система стадирования первичных злокачественных опухолей кости по TNM

Система стадирования первичных злокачественных опухолей кости по TNM №7 положена в основу алгоритма выбора тактики лечения, вида операции, оценке прогноза выживаемости пациента. Стадирование сарком кости включает определение степени злокачественности опухоли, объём местного распространения опухоли, наличия отдаленных метастазов.

Стадия (AJCC, 7th, 2010)

G-степень злокачественности (G1-2 – низкая степень злокачественности; G3-4 – высокая степень злокачественности).

T – местная распространённость (T1 – опухоль ограничена кортикальным слоем; T2 – опухоль распространяется за кортикальный слой).

M – отдалённые метастазы (M0—без метастазов; M1 – отдалённые метастазы).

T – МЕСТНАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Tx – Недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – Первичная опухоль не определяется.

T1 – Опухоль <8 см в наибольшем измерении

T2 – Опухоль >8 см в наибольшем измерении

T3 – опухоль без границ в поражённой кости.

N – РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

Nx – Недостаточно данных для определения регионарных лимфатических узлов.

N0 – Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – Регионарные лимфатические узлы поражены метастазами.

M – ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ

Mx – Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – Нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – Имеются отдаленные метастазы.

M1a – лёгкое

M1b – в другие отдалённые органы.

ТАКЖЕ УЧИТЫВАЕТСЯ СТЕПЕНЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ОПУХОЛИ (КРИТЕРИЙ G)

Определяется на основании гистологического строения опухоли, степени дифференцировки, количества митозов и спонтанных некрозов.

Gx – Степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – Высокая степень дифференцировки.

G2 – Средняя степень дифференцировки.

G3 – Низкая степень дифференцировки.

G4 – Недифференцированные опухоли

Группировка опухолей костей по стадиям TNM

Стадия IA	G 1,2	T1	N0	M0
Стадия IB	G 1,2	T2	N0	M0
Стадия IIA	G 3,4	T1	N0	M0
Стадия IIB	G 3,4	T2	N0	M0
Стадия III	G 1—4	T3	N0	M0
Стадия IVA	любое G	любое T	N0	M1a
Стадия IVB	любое G	любое T	N1	Любая M
	любое G	любое T	любое N	M1b

2. Лечение первичных злокачественных опухолей кости

Злокачественные опухоли кости представляют собой достаточно разнородную группу нозологических форм, отличающихся по клиническим проявлениями, способностью к метастазированию, рецидивированию, чувствительностью к химиотерапии и лучевым методам воздействия. Современное лечение сарком кости требует комплексного подхода с привлечением ряда специалистов: морфолога, лучевого диагноста, хирурга, радиолога, химиотерапевта. Одно хирургическое лечение дает неудовлетворительные результаты. Лучевая терапия используется только в сочетании с химиотерапией. Методика облучения, доза и источник зависят от возраста больного, локализации и размеров опухоли характера планируемой или проведённой операции, её радикальности.

Применение химиотерапии в сочетании с оперативным пособием позволило улучшить выживаемость больных как с локализованным, так и метастатическим процессом. Современным стандартом хирургического лечения следует считать органосохранные вмешательства (эндопротезирование длинных трубчатых костей, эндопротезирование мелких суставов, резекция костей таза с этапами восстановления целостности тазового кольца, вертебрэктомии с восстановлением целостности позвоночного столба, резекции грудной клетки с восстановлением каркастности и т.д.) Учитывая преимущественно молодой возраст пациентов, особое внимание следует обратить на характер операций. В настоящее время калечащая хирургия допустима до 10% случаев в лечении первичных опухолей при отсутствии эффекта проводимого консервативного лечения, гистологически детерминированной устойчивости опухоли к химиотерапии. Хирургическое лечение должно выполняться только в специализированных учреждениях онкологического профиля, с применением инновационных высокотехнологичных методов, направленных на максимальное сохранение пораженного отдела скелета. Реабилитация пациентов является важным этапом лечения пациентов с первичными костными опухолями, позволяющим улучшить качество жизни, как после органосохранных, так и после калечащей операции, ускорить процесс социализации пациента.

2.1 Биопсия опухоли.

При первичном обращении пациента в специализированное учреждение онкологического профиля основной задачей онколога является комплексное обследование пациента, морфологическая верификация первичного очага опухоли, степени распространения процесса, что позволит определить правильный режим ведения пациента,

в короткие сроки определить объём и провести планирование хирургического и комбинированного лечения при поступлении в крупные онкологические стационары.

Правильное проведение биопсии опухоли позволяет в короткие сроки верифицировать диагноз и начать лечение. Вне зависимости от способа проведения биопсии (трепанобиопсия или хирургический) выполнение забора материала должно производиться наименее травматично для пациента. При выборе места забора материала необходимо учитывать предполагаемый доступ последующего хирургического лечения, что позволит в дальнейшем удалить биопсийный рубец, без изменения стандартного хирургического доступа. Учитывая, что нарушение целостности кости может спровоцировать патологический перелом, биопсию внутрикостного фрагмента опухоли необходимо проводить только в случаях, когда внекостный компонент опухоли отсутствует или слабо выражен.

Стандарты выполнения биопсии опухоли:

1. Биопсия должна выполняться под контролем сертифицированного онкоортопеда или радиолога.
2. Морфологическая верификация полученного биопсийного материала должна проводиться в крупных учреждениях онкологического профиля, при наличии морфолога соответствующей подготовки.
3. Предпочтительным способом получения опухолевой ткани для патоморфологического исследования является толстоигольная биопсия.
4. Проведение биопсии опухоли открытым доступом возможно: 1) при анатомически трудной локализации очага опухоли; 2) как второй этап, при отрицательном результате после проведённой трепанобиопсии, скудности и малоинформативности полученного с помощью трепанобиопсии материала.
5. При выполнении биопсии опухоли открытым доступом основополагающим топографическим критерием её проведения является стандартный оперативный доступ предстоящего оперативного лечения, с учётом локализации опухоли.
6. Определение тактики дальнейшего лечения должно проводиться совместно с участием хирурга онкоортопеда, химиотерапевта и при необходимости лучевого терапевта.
7. Неправильный выбор места биопсии или нарушения техники её выполнения, ставит под угрозу адекватный локальный контроль, ограничивает выбор способа мышечной пластики, значительно повышает риск рецидива после выполнения последующей органосохранной операции.

2.2 Лечение больных с остеосаркомой.

2.2.1 Локализованный опухолевый процесс

- Лечение больных с локализованной формой остесаркомы комплексное, включает предоперационную химиотерапию, операцию, послеоперационную химиотерапию. Одно хирургическое лечение недостаточно: у 80-90% больных в течение 1,5 лет после операции диагностируются метастазы в легких.
- Химиотерапия, как часть комплексного лечения, значительно улучшает 5-летнюю выживаемость у больных с локализованным процессом (с 20% до 60%).
- Преимущества предоперационной химиотерапии заключаются в возможности оценки *in vivo* активности химиотерапевтических препаратов и облегчении выполнения операции. Обычно проводится 3-4 цикла предоперационной химиотерапии. Степень некроза опухоли после предоперационной химиотерапии – надежный независимый прогностический фактор. При выраженном ответе опухоли на проводимое лечение (некроз опухоли 90% и более) имеется большая вероятность увеличения безрецидивной и общей выживаемости. У больных с отсутствием эффективности послеоперационная химиотерапия не приводит к улучшению выживаемости.
- Послеоперационная химиотерапия определяется степенью лекарственного патоморфоза. При III-IV степени повреждения опухоли (более 90% опухолевой ткани некротизировано в результате предоперационной химиотерапии) послеоперационно проводится 4 курса химиотерапии с заменой цитостатиков, при меньшей степени некроза длительность лечения составляет около 12 месяцев с использованием альтернирующих схем, включающих 5-6 цитостатиков.
- При лечении локализованного опухолевого процесса используется интенсивная химиотерапия на основе комбинации доксорубина и цисплатина. При явной низкой клинической и рентгенологической эффективностью после 2-х курсов схема лечения меняется и проводится 2 курса высокодозного ифосфамида. Многие центры включают в схему ифосфамид или высокие дозы метотрексата с лейковорином, при крайне низкой степени лечебного патоморфоза также используется комбинация гемцитабина и доцетаксела, и дакарбазина и даксорубина. Продолжительность химиотерапии варьирует от 7 до 12 месяцев. Обязательным условием проведения химиотерапии должно быть строгое соблюдение методики введения высоких доз метотрексата, ифосфамида, цисплатина.

- В специализированных центрах операции с сохранением конечности удается выполнить в 80% случаев. Широкое отступление от опухоли важно для профилактики местных рецидивов вне зависимости от опухолевого ответа.

2.2.1.1. Хирургическое лечения пациентов с остеосаркомой.

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 последующий реконструкции дефекта;
2.2 Требующие последующей реконструкции дефекта.

Главным условием операбельности пациентов с диагнозом саркома кости является радикальность и абластичность удаления опухоли, что гарантирует отсутствие местного рецидива. Радикальными считается 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).

Хирургическая тактика лечения пациентов с саркомой кости зависит от следующих основополагающих факторов:

1. Степени анаплазии опухоли.
2. Степень распространения опухоли (стадия заболевания).
3. Возможность проведения ПХТ и её эффективность.

Хирургическая тактика лечения пациентов с диагнозом остеосаркома кости:

1. Паростальная (юкстакортикальная) остеосаркома – только радикальное хирургическое лечение (вне зависимости от степени распространения опухоли);
2. Периостальная остеосаркома – радикальное хирургическое лечения. В зависимости от размера первичного очага и степени распространения опухоли на консилиуме в составе хирурга онкоортопеда и химиотерапевта принимается решение о целесообразности консервативного лечения. Применяемая химиотерапия в ряде случаев может уменьшить размеры первичного очага и метастазов опухоли, способствовать ее отграничению псевдокапсулой и перевести в резектабельное состояние.
3. Остеосаркома высокой степени злокачественности – проведение комбинированного лечения: блока неоадьювантной химиотерапии, радикальное хирургическое лечения, блок адьювантной химиотерапии.

При наличии множественных отдаленных метастазов консервативный способ лечения является основным. Решение вопроса о целесообразности оперативного лечения первичного и метастатических очагов определяется на консилиуме в составе хирурга онкоортопеда и химиотерапевта при ответе опухоли на проводимое лечение.

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,

Эндопротезирование после резекции «en block» первичной костной опухоли позволяет улучшить качество жизни пациентов в короткие сроки после операции на фоне хорошего функционального результата.

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

Выделяют следующие виды реконструктивных операций в 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 ремонтпригодность 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. Модульность конструкции эндопротеза позволяет полностью исключить несоответствие предзаказанных размеров эндопротеза интраоперационной

длине резекции кости вследствие роста опухоли, минимизировать сроки подготовки к оперативному лечению.

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;
8. Наличие бесцементного способа фиксации эндопротеза;
9. Раздвижной механизм эндопротеза (инвазивный и неинвазивный).

Кроме вышеперечисленных характеристик при первичном эндопротезировании у взрослых, у детей и подростков не маловажным является использование бесцементного способа фиксации. В группе пациентов молодого возраста данный способ фиксации эндопротеза является превалирующим и стабильным из-за активных регенераторных возможностей кости. Кроме того это позволяет увеличить биологический резерв кости при необходимости повторных ревизионных операций. Вследствие продолжающегося роста костей скелета у детей актуальной проблемой остаётся прогрессирующий дефицит длины конечности. Решением этой проблемы является использование раздвижных преимущественно не инвазивных эндопротезов, позволяющие избавить пациента от повторных ревизионных операций по его полной или частичной замене.

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

Проведение ревизионных операций вне зависимости от их причины требует наличие в клинике подготовленной команды онкоортопедов, специализированного инновационного наукоёмкого оборудования, высокотехнологического хирургического инструментария. Вследствие чего этот вид хирургического лечения пациентов должен производиться в

крупных специализированных стационарах онкологического профиля, где накоплен опыт и отработаны методики ревизионного эндопротезирования.

Требования предъявляемые к конструкции эндопротеза при ревизионном эндопротезировании:

1. Модульность конструкции эндопротеза.
2. Максимальная надёжность и ремонтостойкость эндопротеза
3. Универсальность компонентов эндопротеза
4. Максимальный срок службы;
5. Стабильная фиксация эндопротеза;
6. Хороший функциональный результат;
7. Короткий срок изготовления эндопротеза;
8. Индивидуальное изготовление компонентов эндопротеза;
9. Раздвижной механизм эндопротеза (инвазивный и неинвазивный).

Применение модульной системы эндопротезирования упрощает выполнение последующих ревизионных операций, увеличивает биологический резерв кости, вследствие отсутствия необходимости тотальной замены эндопротеза при поломке его узла, либо одного из модулей. Возможность изготовления индивидуальных компонентов эндопротеза для ревизионных операций, при развитии нестабильности, позволяет, не удаляя весь эндопротез заменить его часть. При наличии значительного дефицита конечности и невозможности его единовременной интраоперационной коррекции возникшей вследствие остеолита, либо перелома кости, данная система эндопротезирования позволяет установить раздвижной модуль эндопротеза для последующей постепенной коррекции длины конечности.

Для всех видов реконструктивных операций у пациентов с поражением кости остеосаркомой использование эндопротезов изготовленных из титансодержащих сплавов, где его процентное соотношение к другим компонентам является преобладающим, является золотым стандартом. Эти эндопротезы способны выдерживать значительную разновекторную нагрузку не теряя свои прочностные характеристики, в отличие от их аналогов из различных стальсодержащих сплавов. Кроме того эндопротезы изготовленные из титансодержащих сплавов позволяют проводить послеоперационную диагностику с использованием МРТ и РКТ –исследований без критического снижения качества проводимого исследования.

Следующим немаловажным критерием выбора системы эндопротезирования является его биологическая инертность к окружающим мягким тканям и костным структурам. Ранее производимые эндопротезы и некоторые производимые в настоящий момент не имели и не имеют специального защитного слоя покрывающего металлические конструкции имплантата непосредственно соприкасающиеся с биологическими тканями. Это способствует развитию остеолита кости, что приводит в короткие сроки к нестабильности эндопротеза. Инфильтрация окружающих мягких тканей ионами металла способствует их металлозу и как итог системному отравлению организма.

2.2.1.2. Режимы химиотерапии:

- AP:
доксорубин 90 мг/м² в/в 96- часовая инфузия
цисплатин 120 мг/м² в/в или внутриаириальная инфузия в 1 день каждые 3 недели 4 цикла.
- HD I (используется при низкой эффективности после 2-х циклов AP):
ифосфамид (с уремитексаном) 2000 мг/м² в/в 1-7 дни 2 цикла

Как альтернативный вариант после операции может быть использован следующий режим:

- Некроз опухоли более 90%:
HD AI (75/10):
доксорубин 25 мг/м² 1-3 дни в/в в виде 72-х часовой непрерывной инфузии
ифосфамид 2500 мг/м² 1-4 дни в/в с уремитексаном
КСФ поддержка 5-15 дни
4 цикла
- Некроз опухоли от 50 до 90%:
HD I:
ифосфамид 2г/м² (с уремитексаном) в/в инфузия в 1-7 дни, 2 цикла с интервалом 3 недели.

Через 3 недели:

HD MTX:

метотрексат 12 г/м² в/в инфузия с лейковорином, 4 введения с интервалом в 14 дней.

Через 3 недели:

HD AI (75/10):

доксорубин 25 мг/м² 1-3 дни в/в в виде 72-х часовой непрерывной инфузии

ифосфамид 2500 мг/м² 1-4 дни в/в с уремитексаном

КСФ поддержка 5-15 дни

2 цикла

Все 3 схемы повторяются 3 раза

- Некроз опухоли менее 50 %:
Применяются те же схемы трижды, но с заменой режима HD AI на режим GemTax:

гемцитабин 900 мг/м² 1,8 дни в виде 90-минутной инфузии
доцетаксел 100 мг/м² в 8 день
КСФ поддержка п/к 9-19 дни
2 цикла

2.2.2. Метастатический и рецидивный опухолевый процесс

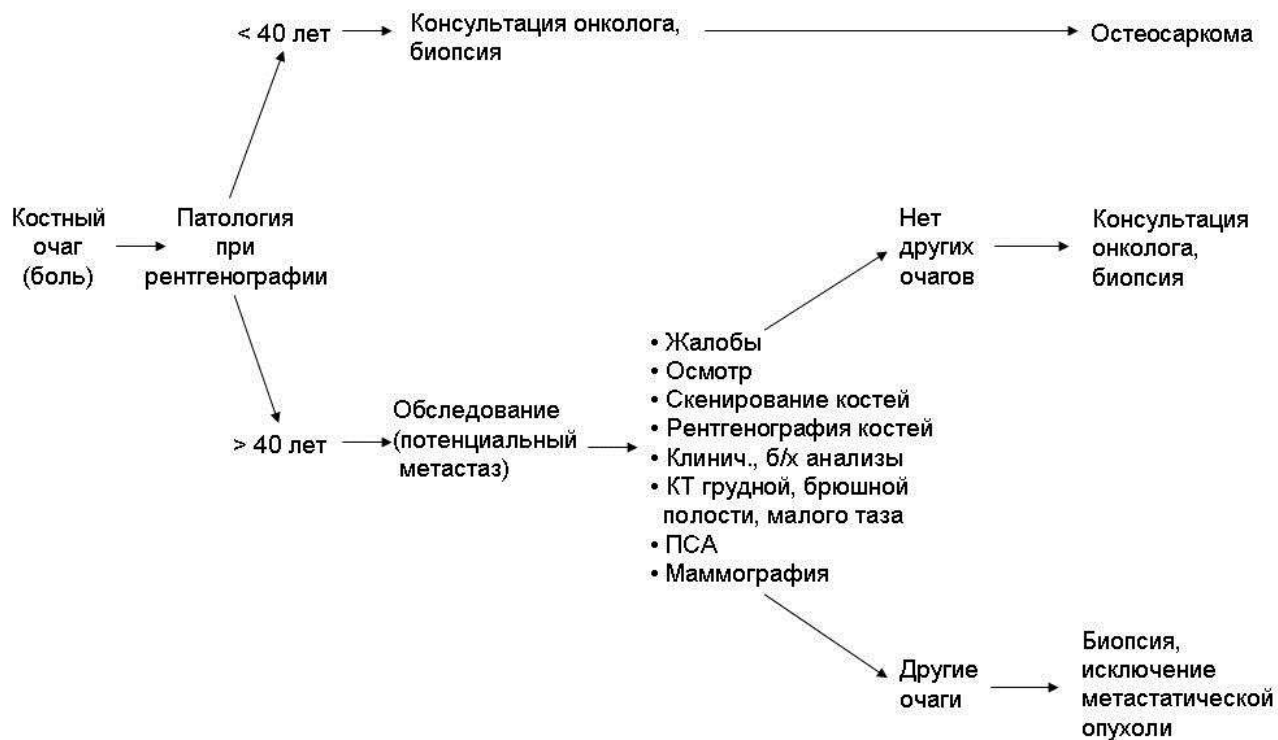
- При лечении метастатических форм заболевания используется комбинированная химиотерапия в сочетании с возможным оперативным лечением. Выбор второй линии химиотерапии зависит от первичного лечения. Чаще всего используются высокие дозы метотрексата, ифосфамид . Использование этопозиды не оправдано, так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

Режимы химиотерапии:

Используются те же режимы химиотерапии в такой же последовательности, как и для лечения первичной опухоли. При наличии только легочных метастазов у нелеченых больных химиотерапия должна проводиться не с паллиативной, а лечебной целью, с соблюдением режимов, сроков и дозировок, т.к. в 20% можно достичь 5-ти летней выживаемости без признаков заболевания.

2.2.3. Алгоритм диагностики остеосаркомы кости:

ДИАГНОСТИКА ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМЫ



2.2.4. Алгоритм лечения остеосаркомы кости:



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

OSTEO-1

2.3. Лечение больных с саркомой Юинга.

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

2.3.1 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 доксорубин, циклофосфамид, ифосфамид, винкристин, дактиномицин и этопозид. Фактически все режимы лечения основаны на комбинациях из 4-6 перечисленных препаратов. Наиболее эффективные режимы лечения включали, как минимум, один алкилирующий химиопрепарат (ифосфамид или циклофосфамид) и доксорубин. Добавление ифосфамида и этопозида в программу лечения значительно улучшило результаты терапии у пациентов с 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.

2.3.1.1 Хирургического лечения пациентов с Саркомой 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;
2.3 Требующие последующей реконструкции дефекта.

Главным условием операбельности пациентов с диагнозом саркома кости является радикальность и абластичность удаления опухоли, что должно гарантировать отсутствие местного рецидива. Радикальными считается 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.

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

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 ремонтостойкость 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. Модульность конструкции эндопротеза позволяет полностью исключить несоответствие предзаказанных размеров эндопротеза интраоперационной длине резекции кости вследствие роста опухоли, минимизировать сроки подготовки к оперативному лечению.

Требования предъявляемые к конструкции эндопротеза при первичном эндопротезировании у детей и подростков:

1. Модульность конструкции эндопротеза.
2. Максимальная надёжность и ремонтостойкость эндопротеза
3. Универсальность компонентов эндопротеза
4. Максимальный срок службы;
5. Стабильная фиксация эндопротеза;
6. Хороший функциональный результат;
7. Короткий срок изготовления эндопротеза;
8. Наличие бесцементного способа фиксации эндопротеза;
9. Раздвижной механизм эндопротеза (инвазивный и неинвазивный).

Кроме вышеперечисленных характеристик при первичном эндопротезировании у взрослых, у детей и подростков не маловажным является возможность бесцементного способа фиксации. В этой группе пациентов данный способ фиксации эндопротеза является превалирующим и стабильным из-за активных регенераторных возможностей кости. Кроме того он позволяет увеличить биологический резерв кости для повторных ревизионных операций при необходимости. Вследствие продолжающегося роста костей скелета у детей актуальной проблемой остаётся прогрессирующий дефицит длины конечности. Решением этой проблемы является использование раздвижных эндопротезов,

позволяющие избавить пациента от повторных ревизионных операций по его полной или частичной замене.

Требования предъявляемые к конструкции эндопротеза при ревизионном эндопротезировании:

1. Модульность конструкции эндопротеза.
2. Максимальная надёжность и ремонтостойкость эндопротеза
3. Универсальность компонентов эндопротеза
4. Максимальный срок службы;
5. Стабильная фиксация эндопротеза;
6. Хороший функциональный результат;
7. Короткий срок изготовления эндопротеза;
8. Индивидуальное изготовление компонентов эндопротеза;
9. Раздвижной механизм эндопротеза (инвазивный и неинвазивный).

Применение модульной системы эндопротезирования упрощает выполнение последующих ревизионных операций, увеличивает биологический резерв кости, вследствие отсутствия необходимости тотальной замены эндопротеза при поломке его узла, либо одного из модулей. Возможность изготовления индивидуальных компонентов эндопротеза для ревизионных операций, при развитии нестабильности, позволяет, не удаляя весь эндопротез заменить его часть. При наличии значительного дефицита конечности и невозможности его единовременной интраоперационной коррекции возникшей вследствие остеолита, либо перелома кости, данная система эндопротезирования позволяет установить раздвижной модуль эндопротеза для последующей постепенной коррекции длины конечности.

Для всех видов реконструктивных операций у пациентов с поражением кости остеосаркомой использование эндопротезов изготовленных из титансодержащих сплавов, где его процентное соотношение к другим компонентам является преобладающим, является золотым стандартом. Эти эндопротезы способны выдерживать значительную разновекторную нагрузку не теряя свои прочностные характеристики, в отличие от их аналогов из различных сталесодержащих сплавов. Кроме того эндопротезы изготовленные из титансодержащих сплавов позволяют проводить послеоперационную диагностику с использованием МРТ и РКТ – исследований без критического снижения качества проводимого исследования.

Следующим немаловажным критерием выбора системы эндопротезирования является его биологическая инертность к окружающим мягким тканям и костным структурам. Ранее производимые эндопротезы и некоторые производимые в настоящий момент не имели и не имеют специального защитного слоя покрывающего металлические конструкции имплантата непосредственно соприкасающиеся с биологическими тканями. Это способствует развитию остеолита кости, что приводит в короткие сроки к нестабильности эндопротеза. Инфильтрация окружающих мягких тканей ионами металла способствует их металлозу и как итог системному отравлению организма.

2.3.1.2 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.

2.3.1.3 Режимы химиотерапии:

- Чередование IE и VAC каждые 3-4 недели:
 - IE этопозид 100 мг/м² в/в в1-5 дни
 ифосфамид 1,8 г/м² в/в инфузия в1-5 дни с уромитексаном
 - VAC винкристин 1,5 мг/м² в/в в 1 день
 доксорубицин 75 мг/м² в/в в1 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 в1-3 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 в1-3 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

- СуVADIC циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1 день
винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ в/в еженедельно, всего 6, затем в 1 день каждого цикла
доксорубицин 60 мг/м^2 в/в 96-часовая инфузия
дакарбазин 1000 мг/м^2 в/в 96-часовая инфузия
Повторение цикла каждые 3-4 недели.
- циклофосфамид 250 мг/м^2 в/в в в 1-5 дни
топотекан $0,75 \text{ мг/м}^2$ в/в в в 1-5 дни
Повторение цикла каждые 3-4 недели.
- этопозид 100 мг/м^2 в/в в 1-5 дни
топотекан $0,75 \text{ мг/м}^2$ в/в в в 1-5 дни
Повторение цикла каждые 3-4 недели.

2.3.1.2 Метастатический и рецидивный опухолевый процесс

- Терапия для пациентов с метастатическим процессом или местными рецидивами должна носить паллиативный характер, за исключением больных с ограниченным рецидивом после длительного безрецидивного периода.
- Единственным прогностическим фактором, имеющим значение при рецидиве, является время его возникновения: пациенты, у которых рецидив возник позже, чем через 2 года после установки диагноза имеют лучшие результаты. При рецидивах не существует стандартов химиотерапии, чаще всего химиотерапия основывается на алкилирующих агентах (циклофосфамид, ифосфамид) в комбинации с ингибиторами топоизомеразы (этопозид, топотекан). Лечение доксорубицином обычно не проводится из-за достигнутой ранее кумулятивной дозы (550 мг/м^2).
- Пациенты с метастатической формой заболевания должны получать такую же стандартизированную химиотерапию, как и больные с локализованным процессом с соответствующим локальным воздействием на метастазы (в основном с помощью лучевой терапии).
- У больных с метастазами в легкие повышение выживаемости может быть достигнуто путем резекции остаточных метастазов после химиотерапии и тотальным облучением легкого.

2.3.3. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с саркомой Юинга

САРКОМА ЮИНГА



Химиотерапия включает комбинацию не менее трех цитостатиков: ифосфамид и/или циклофосфамид, этопозид, доксорубицин, винкристин и колониестимулирующий фактор

EW-1

