

ПРОГНОЗ И ТЕРАПИЯ САРКОМЫ ЮИНГА

И.Р. МИННУЛЛИН¹, Б.А. БОЙКОБОЛОВ², Н.А. АЧИЛОВ¹, Ф.И. АБДУХАЛИКОВ¹, Т.А. РЕЗАЕВ¹

1 - Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г Самарканд;

2 - Самаркандский филиал Республиканского Специализированного Научно - Практического Медицинского Центра Онкологии и Радиологии

ЮИНГ САРКОМАСИНИНГ ТЕРАПИЯСИ ВА ОҚИБАТЛАРИ

И.Р. МИННУЛЛИН¹, Б.А. БОЙКОБОЛОВ², Н.А. АЧИЛОВ¹, Ф.И. АБДУХАЛИКОВ¹, Т.А. РЕЗАЕВ¹

1 – Самарканд давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд шаҳри;

2 - Республика Ихтисослашган Онкология ва Радиология Илмий - Амалий Тиббиёт Маркази Самарканд филиали

PROGNOSIS AND THERAPY OF EWING'S SARCOMA

I.R. MINNULLIN¹, B.A. BOYKOBILOV², N.Z. ACHILOV¹, F.I. ABDUHALIKOV¹, T.A. REZAEV¹

1 - Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand;

2 - Samarkand branch of the Republic Specialized Medical Centre of Oncology and Radiology

Юинг саркомаси билан касалланган 22 беморнинг морфологик тасдиқланган таъхис натижаларини ўрганиб чиқилиши шуни кўрсатдики, фақат нур давосини олган касалларнинг яшаш кўрсаткичи анча паст - 21%. Нурланиш тасирига қўшимча хар-хил химиятерапия олганлар эса - 49,1%. Адъювант химиотерапия Циклофосфан билан қўлланиши беморнинг 2-йил давомида касаллик аломатларсиз яшаш муддатини оширади - 41%, Адриомицин ёки Карминомицин билан - 44% гача, Адриомицин, Циклофосфан ва Винкристин комбинацияси эса-56% гача. Қўшимча химиотерапия олган беморларнинг узоқ муддатли натижаларини ўрганиши шуни кўрсатдики, ишнинг башорати касалнинг жинсига, ёшига, ва ишнинг жойланишига боғлиқ.

Калит сўзлар: Суяк, Юинг саркомаси, адъювант химиотерапия, нур терапияси, факторлар.

It has been studied the results of 22 patients with localized form of Ewing's sarcoma with confirmed diagnosis morphologically. Comparative analysis revealed that survival rate without symptoms of the disease in patients received only radial therapy were lower (21%) than in cases where radial influence was supplemented by various types of chemotherapy (49%)/ Using of adjuvant chemotherapy with cyclophosphan increases two-year survival rate without symptoms of the disease till 41% with adriamycin or cormynomycin till 44% but combination of adriamycin- cyclophosphan and vincristin till 56%. To study follow-up results of patients who received additional chemotherapy was determined some dependence prognosis with factors such as gender and age of patients localization of tumour.

Key words: Bones, Ewings sarcoma, adjuvant chemotherapy, radial influence, prognostic factors.

Актуальность. Первичные злокачественные опухоли скелета составляют относительно небольшую долю в общей структуре злокачественных новообразований человека, но отличаются агрессивностью клинического течения, ранним гематогенным метастазированием и быстрым летальным исходом [2, 5, 7, 10].

Саркома Юинга занимает второе место после остеогенной саркомы, составляя 10-25% [4, 8]. Опухоль преимущественно локализуется в диафизах и метадиафизах длинных трубчатых костей (бедренная - в 20.8% случаев, малоберцовая - в 12.2%, плечевая и больше берцовая – в 10.6% каждая), но может встречается и в костях таза, позвонках (чаще поясничный отдел), лопатках, ребрах и др. [1, 3, 7]

Перспектива улучшения результатов течения этого сложного контингента больных предусматривает два основных направления: совершенствование методов терапии, направленной на излечение первичного очага поражения и поиск

способов профилактически гематогенных метастазов.

Последнее направление следует признать основным, и оно особенно касается такой формы опухоли, как саркома Юинга, поскольку она занимает особое положение среди злокачественных опухолей скелета из-за выраженной чувствительности к лучевым и лекарственным методам воздействия [5, 9].

Материал и метод. Самаркандский филиал республиканского специализированного научно исследовательского медицинского центра онкологии и радиологии. Наблюдалось более 40 больных саркомой Юинга. Из этой общей группы было выделено 22 случая локализованной формы заболевания, имеющих морфологическое подтверждение диагноза. Ретроспективное изучение этих наблюдений и составило основу настоящего исследования Саркома Юинга, как и большинство сарком костей, чаще встречается у лиц мужского пола, среди наших наблюдений было (10) женщин

(12) мужчин. Наибольшее количество случаев заболевания приходилось на второе десятилетие жизни.

В 80% случаев опухоль локализовалась в длинных трубчатых костях обращает на себя внимание то обстоятельство, что кости образующие коленный сустав явились местом возникновения опухоли у (20%) больных, в то время как при остеогенной саркоме, эта локализация является основной и составляет примерно 80%. В длинных трубчатых костях отличалось преимущественно эпиметадиофизарное расположение опухоли у 6 больных. Диафизарная локализация опухоли выявлена в 16 наблюдениях.

Выбор метода лечения больных саркомой Юинга представляют собой большую проблему, которая до настоящего времени не нашла еще своего окончательного решения. Применяются лучевые, лекарственные, хирургические методы лечения или же их комбинаций.

Следует отметить, что по мере накопления опыта, а также учитывая данные литературы, проводится периодическая оценка результатов лечения. В связи, с чем некоторые из ранее использовавшихся схем терапии в настоящее время оставлена.

Так, оперативные вмешательства в нашей практике не получили широкого применения в комплексе лечебных мероприятий при саркоме Юинга. Такой подход связан с некоторыми биологическими особенностями этого новообразования и, прежде всего, с его высокой радиочувствительностью и быстрой гематогенной диссеминацией в независимости проведенной операции.

Основным методом локального воздействия являлось лучевая и химиотерапия. Лучевое лечение проводилось на установках для дистанционной гамматерапии с преимущественным использованием статического режима. Учитывая свойственное саркомы Юинга распространения по костномозговому каналу и нередко значительную протяженность процесса, лучевому воздействию подвергалась вся кость, в которой находился очаг поражения, облучение проводилось ежедневно, разовой поглощенной дозой 1,82 гр. Суммарная очаговая доза в среднем составляла 55-60 гр.

Химиотерапия проводилась такими препаратами как: Циклофосфан внутривенно по 200-400 мг., через день до суммарной дозы 3,0 - 4,0 г. Адриамицин из расчета 20 мг/м² – 2 раза в неделю до общей дозы 120-140 мг. Винкристин – внутривенно по 0,75 мг/м в 1-й, 8-й, 15-й дни курс химиотерапии длится 15 дней. Полный курс химиотерапии проводился не менее 4-раз с интервалом в 21 день.

Результат. В большинстве случаев уже к концу 1-й недели после начала лучевой терапии отличалось стихание болей и отчетливо уменьше-

ние внекостного компонента. В дальнейшем, рентгенологически можно было проследить различные их степени выраженности репаративные изменения в пораженной кости. Первые признаки репарации обычно появлялись через 3-4 недели после окончания облучения.

Изучение непосредственных результатов лучевого лечения показало, что дозы в 55-60 гр. были достаточны для достижения местного эффекта. Однако этот положительный эффект не служит благоприятным прогностическим признакам и не предотвращая гематогенную диссеминацию опухоли которая, в среднем возникала через $1,5 \pm 2,1$ мес.

Такой короткий интервал между окончанием лучевой терапии и появлением метастазов предполагает наличие субклинических метастазов уже при первых симптомах заболевания.

Поэтому ведущие место в терапии саркомы Юинга занимают комбинированные методы лечения. При этом использование лучевой и химиотерапии предусматривает не только реализацию суммарного воздействия на первичный очаг поражения, но и одновременное влияние противоопухолевых препаратов на клинически неопределяемые метастазы.

Самаркандский филиал республиканского специализированного научно исследовательского медицинского центра онкологии и радиологии на протяжении ряда лет разрабатываются вопросы комбинированного лечения саркомы Юинга. Самая первая программа включала в себя проведение лучевой терапии первичного опухолевого очага с последующими курсами лечения циклофосфаном. Циклофосфан применяли так же внутривенно по 200-400 мг., через день до суммарной дозы 3,0 - 4,0 г. В течение первого года заболевания курсы химиотерапии проводили с интервалом в 3 мес., в течение венозного – 6 мес. В эту группу вошло 20 больных.

У 16 больных дополнительную химиотерапию адриамицином. Адриамицин вводили из расчета 20 мг/м² – 2 раза в неделю до общей дозы 120-140 мг.

В настоящее время используется адыювантная полихимиотерапия. В этой группе больных (19 наблюдений) медикоментозное лечение проводили следующими препаратами:

Адриамицин внутривенно 20 мг/м² в 1-8-15 дни цикла; циклофосфан в неделю внутривенно или внутримышечно всего в введения до общей дозы 1,5 мг/м²; винкристин – внутривенно по 0,75 мг/м в 1-й, 8-й, 15-й дни курс химиотерапии длится 15 дней.

Изучение выживаемости больных в условиях адыювантной химиотерапии после лучевого воздействия на первичную опухоль предоставляется весьма актуальной программой, поскольку

это позволяет подойти к определению факторов, взаимосвязанных с прогнозом заболевания, и следовательно в какой-то мере перейти к индивидуальному подбору схемы современного химиолучевого лечения. Однако в большинстве случаев больных выявления у них признаков инерализации процесса получают специфическое лечение, поэтому сравнение результатов терапии по критерию «выживаемости» представляется не совсем правильным.

Результаты изучения выживаемости больных при локализованной саркоме Юинга свидетельствует о том, что любая из схем адъювантной химиотерапии достоверно улучшает результаты лечения по сравнению с только лучевым методом ($P < 0,05$). Эта разница прослеживается на всем протяжении наблюдения, но она наиболее высоко впервые прослеживается на всем протяжении наблюдения, но она наиболее высоко впервые 24 месяца. Анализируя эффективность различных схем химиотерапии можно сказать, что комбинация винкристин-1.5 mg N-2, циклофосфан-600mg N-2, Доксорубицин-30 mg N-2 Цисплатин-20mg N-2 (4-курса) улучшает результаты лечения.

Благоприятное сочетание лучевого и химиотерапевтического воздействий демонстрирует и следующее наше наблюдение.

Случай из практики. Больная М., 17 лет, поступила в стационар Центра с жалобами на болезненную опухоль в области плеча, через 2-3 месяца после появления первых признаков заболевания. При осмотре плечевой области на протяжении 15 см. булавовидно утолщена за счет плотной неподвижной умеренно болезненной опухоли. При рентгенологическом и компьютерном исследовании выявлено, что имеется патологический перестрой на костной ткани диафиза плечевой кости с деструкцией коркового слоя на протяжении 12-13 см. с ячеистым рисунком, вздутием кости и наличием внекостного компонента опухоли.

Гистологическое исследование саркомы Юинга на I этапе лечения больному проведено 4 курса полихимиотерапия препаратами по описанной выше схеме.

На II этапе лечения больному проведен дистанционной гамма-терапии в СОД 60гр., через 3 года после окончания лучевого лечения, больной чувствует себя удовлетворительно, жалоб не предъявляет. Рентгенологические определяются явления репарации на уровне диафиза плечевой кости и восстановлением коркового слоя на всем протяжении участка поражения, внекостный компонент опухоли не определяется.



Рис. 1. Рентгенограмма плечевой кости больной с саркомой Юинга до лечения.



Рис. 2. Рентгенограмма плечевой кости больной с саркомой Юинга после лучевой и химиотерапии(4-курса).

Выводы. Отсутствие достоверных преимуществ в каждой из перечисленных схем, несмотря на имеющиеся некоторые цифровые различия позволило при изучении прогноза заболевания в условиях адъювантной химиотерапии рассмотреть эти группы больных совместно и, таким образом, попытаться проследить взаимосвязь течения опухолевого процесса с такими основными факторами, как пол, возраст больных и локализация опухоли. Пятилетняя выживаемость больных саркомой Юинга по ВОЗ без рецидивов и метастаз на ранних стадиях составляет 70% на поздних стадиях не более 25% [6]. При метастатической и рецидивирующей форме заболевания показатели значительно ухудшаются и составляют 10%.

Наиболее достоверные данные получены при изучении выживаемости без признаков заболевания в зависимости от локализации опухоли. При этом было выявлено, что эффективность те-

рапии больных с новообразованиями длинных трубчатых костей выше чем при поражении плоских костей.

Наиболее благоприятные результаты наблюдаются при локализации опухоли в дистальном отделе кости, чем при поражении проксимального отдела.

Заканчивая обсуждение представленных данных, следует еще раз подчеркнуть, что изучение прогностических факторов требует своего продолжения, поскольку эта проблема имеет не только академический интерес, но и большое практическое значение для более дифференцированного подхода к выбору метода лечения.

Литература:

1. Билялутдинов Д.И. «Клинический случай опухоли семейства саркомы Юинга редкой локализации.» педиатрический вестник Южного Урала 2015.

2. Васин И.В. «Особенности диагностики и лечения саркомы Юинга», 2012 Вестник Ивановской медицинской академии.
3. Гуреевич О.О. «Трудности дифференциальной диагностики мягкотканой саркомы Юинга.» 2015 журнал European Journal of biomedical and life sciences.
4. Кисилев Л.П., Алейникова О.В. «Саркома Юинга у детей республики Беларусь. Результаты терапии за 15-летний период» 2016 Онкопедиатрия.
5. Киселев Л.П. «Прогнозирование клинического исхода и антиангиогенная терапия у пациентов детского возраста с метастатическими формами саркомы Юинга.» Онкопедиатрия. 2013.
6. Назаренко А.В. «Лучевая терапия в комплексном лечении больных саркомой Юинга.» 2003.
7. Семенова А. И. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика //Практ. онкол. – 2010. – Т. 11. – №. 1. – С. 45-52.
8. Тайлаков Б.Б. «Разработка методов лечения локализованной формы саркомы Юинга.» Автореферат 2003.
9. Малевич О.Б. «Краниальная нейропатия, индуцированная применением винкристана, у ребенка с саркомой Юинга.» Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015.
10. Буланов Д.М. «Иммуно-гистохимический и молекулярно биологические характеристики опухолей семейства саркомы Юинга». Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2011.

ПРОГНОЗ И ТЕРАПИЯ САРКОМЫ ЮИНГА

И.Р. МИННУЛЛИН¹, Б.А. БОЙКОБОЛОВ²,
Н.А. АЧИЛОВ¹, Ф.И. АБДУХАЛИКОВ¹,
Т.А. РЕЗАЕВ¹

1 - Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г Самарканд;

2 - Самаркандский филиал Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Онкологии и Радиологии

Изучены результаты лечения 22 больных локализованной формой саркомы Юинга с морфологически подтвержденным диагнозом. Сравнительный анализ выявил, что показатель выживаемости без признаков заболевания у больных, получавших только лучевое лечение достоверно ниже- 21%, чем в случаях, где лучевое воздействие было дополнено различными видами химиотерапии -49,1%. Применение адъювантной химиотерапии циклофосфаном увеличивает 2-летнюю выживаемость без признаков заболевания до- 41%, адриамицином или корминомицином до -44%, а комбинация адриамицина циклофосфана и винкристина –до 56%. Изучение отдаленных результатов у больных, получивших дополнительную химиотерапию установило некоторую зависимость прогноза от таких факторов, как пол и возраст больных локализация опухоли.

Ключевые слова: Кости, саркома Юинга, адъювантная химиотерапия, лучевая терапия, прогностические факторы.