

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И НАБЛЮДЕНИЮ БОЛЬНЫХ САРКОМОЙ ЮИНГА

Лечение должно проводиться в специализированных центрах с наличием мультидисциплинарной команды (онкоортопед, химиотерапевт по лечению сарком, радиолог, патоморфолог по костям и мягким тканям)

### ЛЕЧЕНИЕ

- Опухоли семейства саркомы Юинга/PNET относятся к редким опухолям, которые встречаются преимущественно у лиц молодого возраста и характеризуются повышенной чувствительностью к лучевой и лекарственной терапии. Лечение их требует комплексного (мультидисциплинарного) подхода и должно осуществляться в специализированных центрах.

### ДИАГНОСТИКА

Крайне желательным является выполнение открытой инцизионной биопсии опухоли с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата. Патогномоничным является обнаружение экспрессии поверхностного гликопротеина p30/32 (CD99), а также нейронспецифической энолазы (NSE) и виментина. Желательно выполнение молекулярно-генетического исследования (обнаружение в 95% случаев транслокации между 11-й и 22-й хромосомами).

При стадировании заболевания должна быть использована система TNM с последующей группировкой по стадиям (7-е издание 2010).

### ОБСЛЕДОВАНИЕ

#### Обязательные процедуры:

1. Рентгенография пораженных участков скелета
2. КТ и рентгенография органов грудной клетки
3. КТ/МРТ участков скелета, мягких тканей и др. анатомических областей, пораженных опухолевым процессом
4. Остеосцинтиграфия.

#### Желательные процедуры:

1. ПЭТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза
2. Исследование костного мозга (билатеральная трепан-биопсия костного мозга из крыльев подвздошных костей)
3. Миелосцинтиграфия.

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ:

### Неблагоприятные факторы прогноза

1. Размер более 8 см в диаметре или объем более 100-200 см<sup>3</sup>;
2. Наличие экстраоссального мягкотканного компонента;
3. Поражение костей таза, мягких тканей забрюшинного пространства, брюшной полости и полости малого таза;
4. Метастатическое поражение костей и костного мозга;
5. Безрецидивный интервал менее 2 лет;
6. Высокий уровень ЛДГ в сыворотке.

### Благоприятный фактор прогноза

1. Рентгенологически подтвержденный регресс опухоли (метастазов);
2. Наличие лекарственного патоморфоза
3. Возраст до 22 лет

## 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 70%. После биопсии опухоли и тщательного обследования проводится от 4 до 6 циклов индукционной химиотерапии с 3-х недельным интервалом в течение 12-24 недель, далее следует локальный метод лечения с последующим назначением от 6 до 10 циклов химиотерапии. Продолжительность лечения составляет до 16 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 / PNET.

- Методом выбора для обеспечения наилучшего локального контроля считается радикальное оперативное вмешательство в кратчайшие (2-3 недели) сроки после завершения индукционной химиотерапии. Необходимо стремиться к выполнению органосохраняющих операций.
- Лучевая терапия показана при невозможности выполнения радикального оперативного вмешательства и обсуждается в тех случаях, когда при гистологическом исследовании удаленного опухолевого материала определяется недостаточный лечебный патоморфоз (т.е., выявляется более 10% жизнеспособных опухолевых клеток). Нерадикальная операция с последующей лучевой терапией не более эффективна, чем изолированная лучевая терапия. Лучевая терапия проводится в дозах, не превышающих 45-55 Гр (фракциями по 1.8-2 Гр/день, 5 дней в неделю), с включением в поле облучения не менее 3-5 см здоровых тканей.

## МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС И РЕЦИДИВЫ

- Пациенты с метастатической формой саркомы Юинга должны получать такую же стандартную химиотерапию, которая проводится при локализованной форме заболевания, с соответствующим локальным воздействием на метастазы (в основном с помощью лучевой терапии).
- У больных с метастазами в легких повышение выживаемости может быть достигнуто путем резекции остаточных метастазов после химиотерапии и тотальным облучением легкого.
- Пациенты с метастазами в костях или костном мозге имеют плохой прогноз с 5-летней выживаемостью менее 20%. При наличии костных метастазов показано проведение лучевой терапии с паллиативной целью.
- Единственным прогностическим фактором, имеющим значение при рецидиве заболевания, является время его возникновения: пациенты, у которых рецидив возник позже, чем через 2 года после установки диагноза, имеют лучшие результаты лечения. При рецидивах не существует стандартов лекарственной терапии; как правило, химиотерапия представлена алкилирующими агентами (циклофосфамид, ифосфамид) в комбинации с ингибиторами топоизомеразы (этопозид, топотекан). Возможно назначение комбинаций иринотекана с темозоломидом или доцетаксела с гемцитабином. Лечение доксорубином обычно не проводится из-за достигнутой ранее кумулятивной дозы (550 мг/м<sup>2</sup>) при болюсном введении и 800 мг/м<sup>2</sup> при длительной инфузии.

### Стандартные (обязательные) режимы химиотерапии:

#### • VAC/IE в альтернирующем режиме:

VAC винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг), в/в, стр., в 1 день  
 доксорубин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в 1 день  
 циклофосфамид 1200 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., в течение 1 часа, в 1 день (с уромитексаном)

После достижения кумулятивной дозы доксорубина (у детей до 16 лет) 375 мг/м<sup>2</sup> назначается

дактиномицин в дозе 1.25 мг/м<sup>2</sup>  
 IE этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в 1–5 дни  
 ифосфамид 1800 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в течение 1-4 часов, в 1–5 дни (с уромитексаном)  
 Интервал между циклами 3 недели.

#### • VAI

Ифосфамид 2000 мг/м<sup>2</sup> 1-5 дни  
 Уромитексан 120% по схеме  
 Винкристин ОД 2 мг в 1 день  
 Доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> 1-3 дни  
 Г-КСФ по 300 мкг п/к 6-16 дни  
 Интервал 21 день  
 (стандартный режим для проведения лечения в специализированных центрах)

#### • VACA

- винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, стр., в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели  
 - доксорубин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в течение 4х часов в 1–3 дни 1, 7, 13, 19, 25, 31, 37 недели  
 - циклофосфамид 1200 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в течение 1 часа в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели (с уромитексаном)  
 - дактиномицин 0,5 мг/м<sup>2</sup> в/в, стр. в 1-3 дни 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40 недели  
 Интервал между циклами 3 недели.

#### • VAIA

- винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг), в/в, стр. в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели  
 - доксорубин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в течение 4х часов в 1–3 дни 1, 7, 13, 19, 25, 31, 37 недели  
 - ифосфамид 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в течение 1 часа, в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16,

19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели (с уромитексаном)  
 - дактиномицин 0,5 мг/м<sup>2</sup> в/в, стр., в 1-3 дни 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40 недели  
 Интервал между циклами 3 недели.

#### • VIDE

винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг), в/в, стр., в 1 день  
 доксорубин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в течение 4х часов, в 1–3 дни  
 этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в течение 1 часа, в 1–3 дни  
 ифосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в течение 1-4 часов, в 1–3 дни (с уромитексаном)  
 Интервал между циклами 3 недели.

### Химиотерапия 2-ой линии (при рецидиве заболевания менее чем через 6 месяцев после окончания комбинированного лечения):

#### ТС

- циклофосфамид 250 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в 1-5 дни  
 топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в 1-5 дни  
 Интервал между циклами 3 недели.
- этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в 1–5 дни  
 топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в 1-5 дни  
 Интервал между циклами 3 недели.
- темозоломид 100 мг/м<sup>2</sup> р.о, в 1–5 дни  
 иринотекан 250 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в 6 день  
 (профилактика острого холинэргического синдрома 0.1% р-ром сульфата атропина п/к)  
 Интервал между циклами 3 недели.
- доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в 8 день (на фоне профилактического введения дексаметазона)  
 гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в 1 и 8 дни в виде 90-минутной инфузии  
 Г-КСФ по 300 мкг п/к 9-19 дни  
 Начало следующего цикла на 21 день

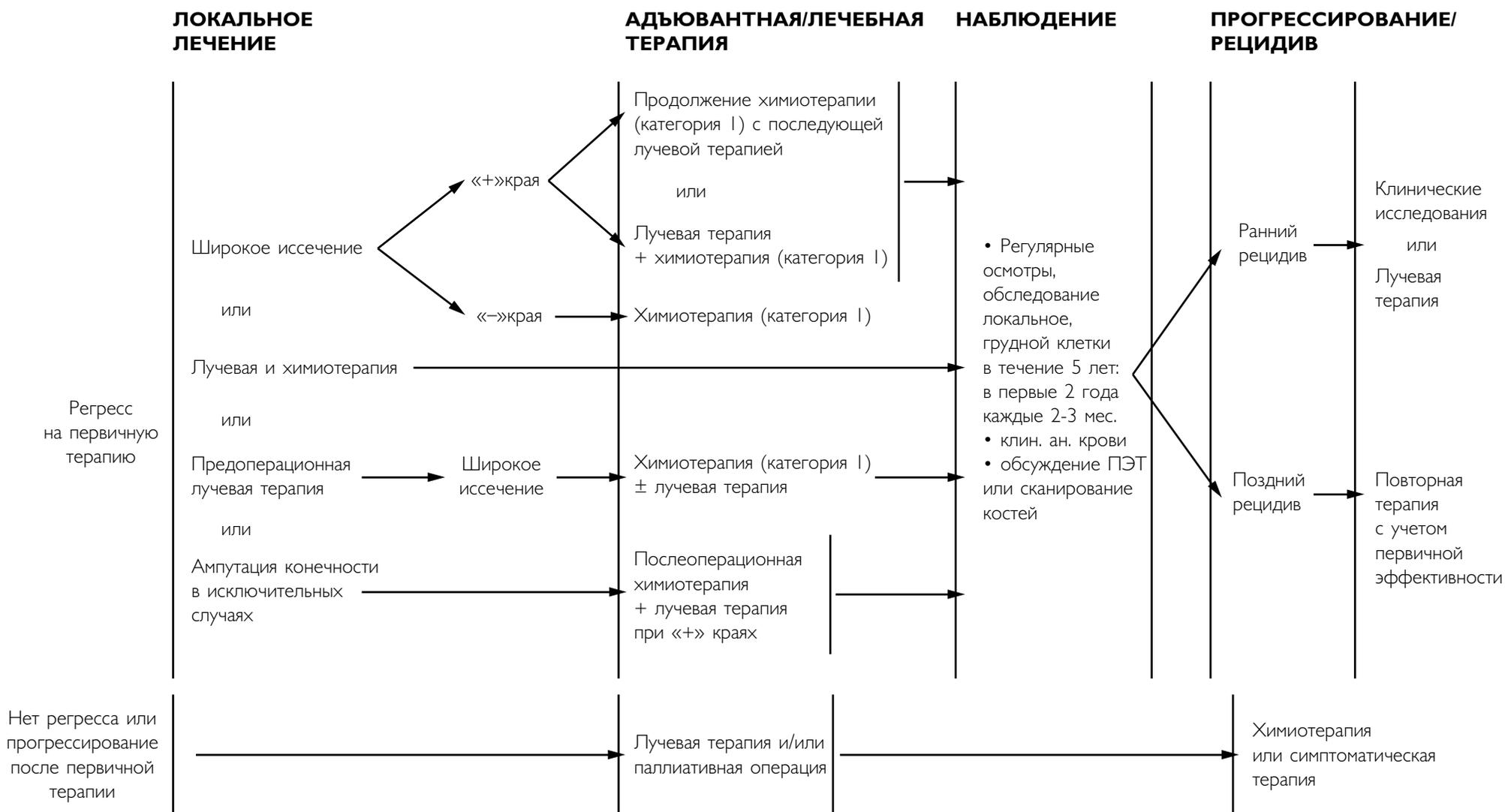
#### ICE

- этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в 1–5 дни  
 ифосфамид 1800 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в течение 1-4 часов, в 1–5 дни (с уромитексаном)  
 карбоплатин (AUC 4-5) в/в, кап., во 2-ой день.  
 Интервал между циклами 3 недели.

## САРКОМА ЮИНГА



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



**Категория I: Продолжительность химиотерапии не менее 36 недель с учетом первичной терапии**