

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. кафедрой д.м.н., проф. Зуков Р.А.

РЕФЕРАТ

Тема: «Остеогенная саркома: клиника, диагностика, лечение»

Проверил:
К.М.Н., доцент
Гаврилюк Дмитрий Владимирович



Гаврилюк Д.В.

Выполнила:
Клинический ординатор 2 года обучения
по специальности онкология
Рябченко Михаил Владимирович

Красноярск 2021

Оглавление

Введение.....	2
КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ.....	2
Диагностика.....	3
Морфология.....	4
Лечение.....	5
Хирургическое лечение.....	6
Виды радикального оперативного лечения.....	6
Особенности хирургической тактики в зависимости от формы остеосаркомы.....	6
Эндопротезирование.....	7
Химиотерапия.....	8
НАБЛЮДЕНИЕ.....	9
Заключение.....	9
Список литературы.....	9

Введение

Саркомы — редкая группа опухолей. В России ежегодно регистрируется около 10 000 новых случаев, что составляет 1 % всех злокачественных новообразований. В 50 % случаев первичные злокачественные опухоли костей представлены остеосаркомой, далее следуют саркомы семейства Юинга. Остальные гистологические формы встречаются редко. Примерно 50 % костных сарком диагностируется в возрасте до 35 лет и гораздо чаще встречаются у детей и молодых людей, во втором десятилетии жизни, когда их частота равна 3 на 100 000 населения. У лиц старше 30 лет заболеваемость составляет 0,2 на 100 000 населения. Остеосаркома чаще всего возникает в период быстрого роста костей, и поэтому риск этой опухоли несколько больше у высоких подростков, особенно у мальчиков. Кроме того, повышенный риск остеосаркомы наблюдается при некоторых генетических аномалиях: у детей с наследственной ретинобластомой, синдромом Ли – Фраумени. Около 10 % заболевших — пожилые люди старше 60 лет; считается, что у них развитие опухоли может быть спровоцировано другими костными заболеваниями, возникшими к этому возрасту, или связано с перенесённым облучением. Мужчины болеют несколько чаще женщин. В России на протяжении многих лет заболеваемость сохраняется на уровне 2,13 и 1,83 случая на 100 000 населения среди мужчин и женщин соответственно [11].

КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование злокачественных опухолей костей должно проводиться по системе TNM (7-е издание, 2011 г.) (табл. 1) [4].

Таблица 1. Система стадирования злокачественных опухолей костей

Стадия	T	N	M	Степень злокачественности (G)	Локализация опухоли
IA	T1	N0	M0	Низкая	≤ 8 см
IB	T2	N0	M0	Низкая	> 8 см
IIA	T1	N0	M0	Высокая	≤ 8 см
IIB	T2	N0	M0	Высокая	> 8 см
III	T3	N0	M0	Любая	Опухоль распространилась на другие зоны
IVA	Любая T	N0	M1a (только лёгкие)	Любая	Любая
IVB	Любая T	N1	Любая M	Любая	Любая
	Любая T	Любая N	M1b	Любая	Любая

Диагностика

Основными клиническими признаками опухолей костей являются припухлость, боль, нарушение функции конечности. Для костных сарком характерны упорные прогрессирующие, усиливающиеся по ночам боли, которые плохо купируются анальгетиками [1]. Участки структурной перестройки кости становятся видимыми только при достижении определённых размеров, которые зависят от расположения очага, объёма поражённой части кости, архитектоники губчатого вещества, массива окружающих мягких тканей и т. д. Во избежание диагностических ошибок необходимо применять радионуклидную диагностику и МРТ (рис. В план обследования больных саркомами костей должны входить:

1. анализ анамнестических данных и жалоб, клинический осмотр;
2. лабораторные методы обследования: полный общий анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, оценка функции печени), коагулограмма, ЭКГ, ЭхоКГ;
3. Р-графия поражённого сегмента скелета в 2-х стандартных проекциях;
4. МРТ + КТ поражённого костного сегмента;

5. КТ (предпочтительно) или R-графия органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях;
6. УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфоузлов, поражённого сегмента;
7. сцинтиграфия костей скелета;
8. биопсия + гистологическое исследование биоптата опухоли.

Выполнение ПЭТ с целью первичного стадирования не рекомендуется[4].

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования биоптата опухоли. Вне зависимости от способа биопсии (трепанобиопсия или открытая биопсия) забор материала должен производиться наименее травматично для пациента. Зона биопсии должна быть включена в блок удаляемых во время хирургического этапа тканей. Поскольку нарушение целостности кости может спровоцировать патологический перелом, биопсию внутрикостного фрагмента опухоли необходимо проводить только в тех случаях, когда внекостный компонент опухоли отсутствует или слабо выражен. Выполнение толстоигльной биопсии оправдано малым количеством осложнений и возможностью навигации при помощи КТ и УЗИ, однако в 20 % случаев может потребоваться повторное выполнение процедуры в связи с малым количеством получаемого материала. Проведение биопсии опухоли открытым доступом допустимо при анатомически трудной локализации очага опухоли, или, как второй этап, при неинформативной трепанобиопсии. При выполнении биопсии опухоли основополагающим топографическим критерием её проведения является стандартный оперативный доступ предстоящего оперативного лечения. Зона забора биопсийного материала всегда определяется онкоортопедом, выполняющим хирургический этап лечения [2].

Морфология

Морфологическая диагностика представляет большую сложность. Цитологическое исследование для постановки диагноза не используется. Отсутствие стандартных наборов ИГХ реакций и цитогенетических исследований в значительной степени повышают роль патоморфолога, от квалификации и опыта которого зависит постановка правильного гистологического диагноза. В настоящее время выделяется более 5 форм остеосарком с разными степенями дифференцировки.

Цитогенетическое исследование: хромосомные изменения описаны при многих саркомах. В настоящее время их идентификация используется только для более

тщательной диагностики того или иного гистологического подтипа, в частности высока их роль в диагностике ПНЭО / сарком семейства Юинга [3].

К первичным злокачественным опухолям костей относится хондросаркома, основным методом лечения которой является хирургический, за исключением случаев дедифференцировки в остеосаркому или злокачественную фиброзную гистиоцитому (комбинированное лечение по стандартам остеосаркомы) или мезенхимальный гистологический подтип (лечение по стандартам сарком семейства Юинга) [4].

Лечение

Лечение больных с локализованной формой остеосаркомы является комплексным и включает предоперационную ХТ, операцию, послеоперационную химиотерапию. Хирургическое лечение в самостоятельном варианте нецелесообразно, т. к. у 80–90 % больных в течение 1,5 лет после операции диагностируются метастазы в лёгких и локальные рецидивы. В связи с этим лечение первичных больных должно проводиться только в специализированных центрах и требует комплексного подхода с привлечением ряда специалистов: морфолога, лучевого диагноста, хирурга, радиолога, химиотерапевта. ЛТ терапия используется только в сочетании с ХТ. Методика облучения, доза и источник зависят от гистологического подтипа опухоли, возраста больного, локализации и размеров опухоли, характера планируемой или проведённой операции, её радикальности. Применение ХТ в сочетании с оперативным пособием позволяет улучшить выживаемость больных как с локализованным, так и метастатическим процессом [1,5].

Современным стандартом хирургического лечения следует считать органосохраняющие вмешательства (эндопротезирование длинных трубчатых костей, эндопротезирование мелких суставов, резекции костей таза с этапами восстановления целостности тазового кольца, вертебрэктомии с восстановлением целостности позвоночного столба, резекции грудной клетки с восстановлением механической и дыхательной функции и т. д.). С учётом преимущественно молодого возраста пациентов особое внимание следует обратить на характер операций. В настоящее время калечащие операции допустимы не более, чем в 10 % случаев и выполняются при отсутствии эффекта консервативного лечения. Хирургическое лечение должно выполняться только в специализированных учреждениях онкологического профиля с применением инновационных

высокотехнологичных методов, направленных на максимальное сохранение поражённого отдела скелета. Реабилитация пациентов является важным этапом лечения, позволяющим улучшить качество жизни как после органосохраняющих, так и после калечащих операции, ускорить процесс социализации пациента [5-7]

Хирургическое лечение. Органосохраняющие операции являются стандартом лечения пациентов с диагнозом саркома кости. Главным условием операбельности пациентов с диагнозом «саркома кости» является возможность радикального и абластичного удаления опухоли, что гарантирует отсутствие местного рецидива [8].

Виды радикального оперативного лечения

Ампутация или экзартикуляция конечности выполняются в следующих случаях [7]:

1. обширное первично-множественное распространение опухоли;
2. вовлечение в опухолевый процесс магистрального сосудисто-нервного пучка, технически исключающее проведение реконструктивно-пластического этапа операции;
3. прогрессирование на фоне предоперационной ХТ;
4. отказ пациента от органосохраняющей операции;
5. жизненные показания к экстренному хирургическому вмешательству в связи с распадом опухоли и / или кровотечением.

В остальных случаях в первую очередь следует рассматривать возможность выполнения органосохраняющих операций. Размер первичного очага опухоли, степень распространения внекостного компонента не могут использоваться как самостоятельные независимые критерии при решении вопроса о выполнении калечащей операции. Костные резекции выполняются при наличии минимального необходимого отступа от предполагаемого края опухоли не менее 3–5 см (при отсутствии распространения опухоли в костномозговом канале оставшейся части кости) [9,10].

Особенности хирургической тактики в зависимости от формы остеосаркомы

1. Параостальная (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. ХТ в ряде случаев может уменьшить размеры первичного очага и метастазов опухоли, способствовать её отграничению псевдокапсулой и перевести в резектабельное состояние.

3. Остеосаркома высокой степени злокачественности:

комбинированное лечение, включающее неоадьювантную ХТ, радикальное хирургическое лечение, адьювантную ХТ.

Эндопротезирование

В современной онкоортопедии среди различных способов восстановления дефекта и функции конечности после удаления опухолевого очага ведущее место занимают высокотехнологичные операции с использованием эндопротезов.

Использование модульных систем эндопротезирования является предпочтительным способом реконструкции костных дефектов при саркомах кости. [6-9] 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.

Особенности эндопротеза при первичном эндопротезировании у детей и подростков:

1. наличие бесцементного способа фиксации эндопротеза;
2. раздвижной механизм эндопротеза (инвазивный и неинвазивный).

Рост количества случаев первичного эндопротезирования и успехи ХТ кост- ных сарком приводят к ежегодному увеличению количества пациентов, нужда- ющихся в повторных ортопедических операциях в связи с нестабильностью или поломкой эндопротеза. Проведение ревизионных операций вне зависимости от их причины требует подготовленной команды онкоортопедов и соответствую- щего оборудования. Ревизионный эндопротез изготавливается индивидуально, что позволяет, не удаляя весь эндопротез, заменить его часть. Применение модульной системы эндопротезирования упрощает выполнение последующих ревизионных операций и увеличивает биологический резерв кости [11].

Химиотерапия. ХТ как часть комплексного лечения значительно улучшает 5-летнюю выживаемость у больных с локализованным процессом (с 20 % до 60 %). Преимущества предоперационной ХТ заключаются в возможности оценки *in vivo* активности химиотерапевтических препаратов и облегчении выполнения операции. Обычно проводится 3–4 цикла предоперационной ХТ [1,4,5].

Целесообразность послеоперационной ХТ определяется степенью лекарственного патоморфоза. Степень некроза опухоли после предоперационной ХТ — надёжный независимый прогностический фактор. При выраженном ответе опухоли на проведённое лечение (некроз опухоли ≥ 90 %) имеется большая вероятность увеличения безрецидивной и общей выживаемости. При отсутствии эффекта предоперационной ХТ послеоперационная ХТ не приводит к улучшению выживаемости. При III — IV степени повреждения опухоли (более 90 % опухолевой ткани некротизировано) послеоперационно проводится 4 курса ХТ с использованием тех же цитостатиков; при меньшей степени некроза длительность лечения составляет около 12 мес. с использованием альтернирующих схем, включающих 5–6 цитостатиков [11].

При лечении локализованного опухолевого процесса используется интенсивная ХТ на основе доксорубина и цисплатина. При низкой клинической и R-логической эффективности 2 циклов схема лечения меняется на 2 цикла высокодозной ХТ ифосфамидом. Многие центры включают в схему ифосфамид или высокие дозы метотрексата (+ кальция фолинат); при крайне низкой степени лечебного патоморфоза могут также использоваться комбинации гемцитабина и доцетаксела, а также дакарбазина и доксорубина. Продолжительность ХТ варьирует от 7 до 12 мес. Обязательным условием проведения ХТ является строгое соблюдение методики введения высоких доз метотрексата, ифосфамида, цисплатина. Использование метотрексата оправдано у пациентов молодого возраста, эффективность у больных старше 25–30 лет сомнительна [9].

Изредка диссеминированные формы остеосаркомы ошибочно принимают за злокачественную гигантоклеточную опухоль кости, которая нечувствительна к цитотоксическим препаратам, но обладает высокой чувствительностью к деносумабу, который назначается по 120 мг п/к 1 раз в 4 нед. (в первый мес. — в 1-й, 8-й, 15-й и 28-й дни) [4].

Лечение метастатического процесса и рецидивов. При лечении метастатических форм используется комбинированная ХТ в сочетании с возможным оперативным лечением. Выбор ХТ II линии зависит от первичного лечения. Чаще всего используются высокие дозы метотрексата, ифосфамид. Использование этопозиды не оправдано, так как его эффективность в лечении остеосарком не доказана. При появлении метастазов более, чем через 6 мес. после комплексного лечения

возможно повторение ранее использованного режима ХТ. При более раннем прогрессировании следует применять другие комбинации цитостатиков.

При метастатическом поражении лёгких следует обсудить возможность оперативного вмешательства в объёме метастазэктомии, повторной торакотомии в комплексе с ХТ. При метастазах в лёгких их полное хирургическое удаление может обеспечить достижение 40 %- ной 5-летней выживаемости.

Используются те же режимы ХТ в такой же последовательности, как и для лечения первичной опухоли. При наличии только лёгочных метастазов у не леченных (первичных) больных ХТ должна проводиться не с паллиативной, а лечебной целью, т. е. с соблюдением стандартных для лечения данной патологии режимов (без редукции доз и увеличения интервалов между курсами), т. к. в 20 % можно достичь 5-летней выживаемости без признаков заболевания. Кроме стандартных режимов, в качестве III и последующих линий терапии возможно применение сорафениба по 400 мг × 2 раза / сут. внутрь ежедневно [3-7].

НАБЛЮДЕНИЕ

Больные остеосаркомой, закончившие этап комбинированного лечения, должны наблюдаться с периодичностью 1 раз в 3 мес. в течение первых 2 лет, далее — 1 раз в 6 мес. до общей продолжительности 5 лет. Обязательными процедурами являются выяснение жалоб, осмотр, КТ грудной клетки, УЗИ области послеоперационного рубца, R-графия зоны костного поражения [4].

Заключение

При ОС прогноз крайне неблагоприятный; 5-летняя выживаемость при сочетании хирургического метода с химиотерапией составляет 65–75 % при хорошем гистологическом ответе опухоли на неoadъювантную полихимиотерапию (III–IV степень ответа). Если лечебный патоморфоз слабовыражен, выживаемость не достигает 30 %. Прогрессирование чаще наступает в ближайшие 2 года. У 2–8 % детей выявляется местный рецидив, что уменьшает 5-летнюю выживаемость до 15 %. При появлении отдаленных метастазов (в 80 % в легкие и в 20 % в кости) выживаемость не превышает 20–40 % [11].

Список литературы

1. Булычева Ирина Владиславовна, Рогожин Дмитрий Викторович, Кушлинский Николай Евгеньевич, Соловьев Юрий Николаевич, Bertoni Franco, Vacchini Patrizia, Рощин Виталий Юрьевич, Казакова Анна Николаевна, Алиев Мамед Джавадович Классическая остеосаркома // Вестник российских университетов. Математика. 2015. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klassicheskaya-osteosarkoma>
2. Берестенькова Т.В. ОСТЕОСАРКОМА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. ГЕНОМ-ОРИЕНТИРОВАННАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 5-2.; URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=19790>
3. Жумадуллаев, Б. М. Эндопротезирование при остеосаркоме у детей / Б. М. Жумадуллаев, У. В. Кривенко, Б. А. Елибаев // Онкология и радиология Казахстана. – 2019. – № 5. – С. 63-64.
4. Феденко А. А. и др. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей (остеосаркомы, саркомы Юинга). Рекомендации Восточно-Европейской группы по изучению сарком //Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 10. – №. 3s2-1. – С. 283-295.
5. Каганов О. И. и др. Способ определения границ резекции при лечении остеосаркомы. – 2019.
6. Сенжапова Э. Р., Рыков М. Ю. Лечение детей с остеосаркомой //Якутский медицинский журнал. – 2019. – №. 1. – С. 94-102.
7. Дашкин В. В. и др. Хирургическое лечение опухолей длинных трубчатых костей взрослых //Национальные проекты-приоритет развития здравоохранения регионов. – 2019. – С. 572-573.
8. Рыков М. Ю. и др. Костные саркомы у детей: особенности клинической картины //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – №. 4.
9. Рыков М. Ю. " клинические маски" костных сарком у детей: шесть клинических случаев //Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17. – №. 1.
10. Рыков Максим Юрьевич, Сенжапова Эльмира Рифатовна Остеосаркома - на пути к персонализированной терапии. Часть i: стандартная химиотерапия в настоящее время // Рос вестн перинатол и педиат. 2019. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteosarkoma-na-puti-k-personalizirovannoy-terapii-chast-i-standartnaya-himioterapiya-v-nastoyashee-vremya>
11. Корень Т. А. и др. Опухоли мягких тканей и костей у детей. – 2018.