

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ САРКОМОЙ ЮИНГА

ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЖНО ПРОВОДИТЬСЯ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ЦЕНТРАХ С НАЛИЧИЕМ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ КОМАНДЫ (ОНКООРТОПЕД, ХИМИОТЕРАПЕВТ, РАДИОЛОГ, ПАТОМОРФОЛОГ)

## 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. Патогномичным является обнаружение экспрессии поверхностного гликопротеина р30/32 (CD99), а также нейронспецифической энolahзы (NSE) и виментина. Желательно выполнение молекулярно-генетического исследования (обнаружение в 95% случаев транслокации между 11-й и 22-й хромосомами).

## ОБСЛЕДОВАНИЕ

### Обязательные процедуры:

- рентгенография пораженных участков скелета;
- КТ и рентгенография органов грудной клетки;
- КТ/МРТ участков скелета, мягких тканей и др. анатомических областей, пораженных опухолевым процессом;
- остеосцинтиграфия.

### Желательные процедуры:

- ПЭТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза;
- исследование костного мозга (билатеральная трепан-биопсия костного мозга из крыльев подвздошных костей);
- миелосцинтиграфия.

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ:

### **Неблагоприятные факторы прогноза**

- размер более 8 см в диаметре или объем более 100-200 см<sup>3</sup>;
- наличие экстраоссального мягкотканного компонента;
- поражение костей таза, мягких тканей забрюшинного пространства, брюшной полости и полости малого таза;
- метастатическое поражение костей и костного мозга;
- безрецидивный интервал менее 2 лет;
- высокий уровень ЛДГ в сыворотке.

### **Благоприятный фактор прогноза**

- рентгенологически подтвержденный регресс опухоли (метастазов);
- наличие лекарственного патоморфоза;
- 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-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 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/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 И РЕЦИДИВНЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС

- 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 лёгких повышение выживаемости может быть достигнуто путем резекции остаточных метастазов после химиотерапии и тотальным облучением лёгкого.
- 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 доксорубицином обычно не проводится из-за достигнутой ранее кумулятивной дозы ( $550\text{ мг/м}^2$ ) при болюсном введении и  $800\text{ мг/м}^2$  при длительной инфузии.

## СТАНДАРТНЫЕ (ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ) РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ:

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

VAC винкристин  $1,5\text{ мг/м}^2$  (не более 2 мг), в/в, стр., в 1-й день  
доксорубин  $75\text{ мг/м}^2$  в/в, кап., в 1-й день  
циклофосфамид  $1200\text{ мг/м}^2$  в/в кап., в течение 1 часа, в 1-й день (с уромитексаном)

После достижения кумулятивной дозы доксорубина (у детей до 16 лет)  $375\text{ мг/м}^2$  назначается дактиномицин в дозе  $1.25\text{ мг/м}^2$

IE этопозид  $100\text{ мг/м}^2$  в/в, кап., в 1-й–5-й дни;  
ифосфамид  $1800\text{ мг/м}^2$  в/в, кап., в течение 1-4 часов, в 1-й–5-й дни  
(с уромитексаном)

Интервал между циклами 3 недели.

**VAI**

ифосфамид 2000 мг/м<sup>2</sup> 1-й–5-й дни;  
месна 120% по схеме;  
винкристин ОД 2 мг в 1-й день  
доксорубицин 25 мг/м<sup>2</sup> 1-й–3-й дни;  
Г-КСФ по 300 мкг п/к 6-й–16-й 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-й день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели;  
доксорубицин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в течение 4 часов в 1-й–3-й 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-й 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-й–3-й 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-й день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели;  
доксорубицин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в течение 4 часов в 1-й–3-й 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-й 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-й–3-й 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-й день;  
доксорубицин 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в течение 4 часов, в 1-й–3-й дни;  
этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в течение 1 часа, в 1-й–3-й дни;  
ифосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в течение 1-4 часов, в 1-й–3-й 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-й–5-й дни;  
топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в 1-й–5-й дни.

Интервал между циклами 3 недели.

- этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в 1-й–5-й дни;  
топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в 1-й–5-й дни.

Интервал между циклами 3 недели.

- темозоломид 100 мг/м<sup>2</sup> р.о, в 1-й–5-й 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-й день (на фоне профилактического введения дексаметазона);  
гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в 1-й и 8-й дни в виде 90-минутной инфузии;  
Г-КСФ по 300 мкг п/к в 9-19 дни.

Начало следующего курса на 21 день

### ICE

- этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в 1-й–5-й дни;  
ифосфамид 1800 мг/м<sup>2</sup> в/в, кап., в течение 1-4 часов, в 1-й–5-й дни  
(с уромитексаном)  
карбоплатин (AUC 4-5) в/в, кап., во 2-й день.

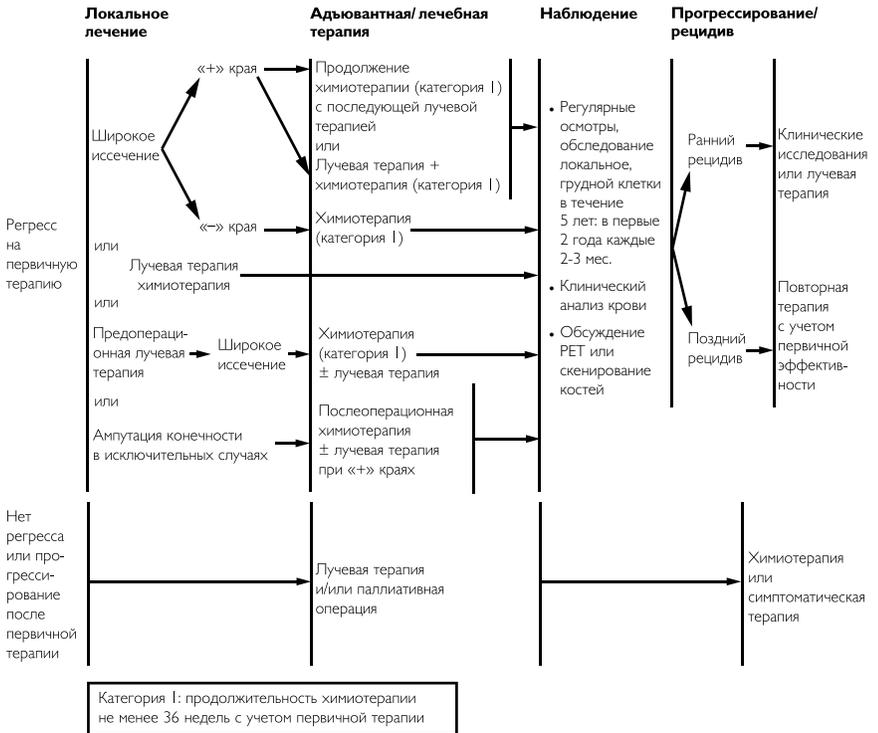
Интервал между циклами 3 недели.

# САРКОМА ЮИНГА



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

EW-1



EW-2