

Профилактично белодробно облъчване в комплексното лечение на деца с неметастазирал сарком на Ewing

Доц. Искра Христозова,¹ доц. Лена Маринова,² доц. Пенка Переновска³

¹СБАЛДОХЗ, София; ²Медицински университет, Варна; ³Детска клиника, УМБАЛ "Александровска", София

Резюме

За 15-годишен период (1984-1999 г.) в СБАЛДОХЗ София са лекувани и проследени 32 деца със сарком на Ewing (27 от тях без диагностицирани далечни метастази). Проведено е комбинирано лечение: ХТ (по протокол VACA) и локално лъчелечение (ЛЛ) - телегаматерапия до ООД 50-56 Gy в областта на първичния тумор +/- операция. След постигане на локален туморен контрол (ЛТК), при 8 деца от групата на неметастазирал сарком на Ewing, е извършено профилактично двустранно белодробно ЛЛ с ООД 12-15 Gy.

Отчетена е добра поносимост (без ранни и късни белодробни усложнения), удължаване на свободната от заболяване и безрецидивната преживяемост.

Добрите лечебни резултати налагат разширяване на опита в тази насока.

Ключови думи: сарком на Ewing, профилактично белодробно лъчелечение, полихимиотерапия, белодробни метастази.

Prophylactic lung radio-therapy in the complex treatment of children with Ewing sarcoma without metastasis

I. Hristosova¹, L. Marinova², P. Perenovska³

¹SHATPOHD, Sofia, ²Medical university, Varna

³UNHAT "Aleksandrovska" Pediatric clinic, Sofia; perenovska@abv.bg

Abstract

For a period of 15 years (1984-99 г.) in SHATPOHD, Sofia we treated and followed up 32 children with Ewing sarcoma (27 of which with no distant metastasis). Combined treatment was conducted: Chemotherapy (VACA protocol) and local radiotherapy (LR) – telegammatherapy up to TRD 50-56 Gy in the region of the primary tumor and in some cases surgery. After achievement of local tumor control (LTC) in 8 children with Ewing sarcoma without metastasis, we conducted prophylactic bilateral LR of the lungs with TRD 12-15 Gy. The tolerance of the procedure was good (no early or delayed lung complications were observed), we noted prolonged disease-free and no-relapse survival. Our good therapy results require continuing and widening our experience in this matter.

Key words: Ewing sarcoma, prophylactic lung radio-therapy, polychemotherapy, lung metastasis

Въведение

Саркомът на Ewing е злокачествен костен тумор, изграден от малки еднообразни клетки с кръгли ядра и е един от малките кръгло-синьо-клетъчни саркоми (невробластом, рабдомиосарком, сарком на Ewing, нехоч-

кинов лимфом). Не винаги се локализира в костите. Първото описание на тумора е направено от A. Luke през 1866 година. За периода 1921-1939 г. Ewing публикува няколко съобщения за този тумор, наричайки го „ендотелиален миелом“. След остеогенния сарком той е най-честият първичен костен тумор – около 30%. Наблюдава се до 1.0 на 1 млн. детско население и в структурата на детските злокачествени новообразования не надхвърля 2%. Най-често заболяват деца на възраст между 10 и 15 години. Възрастта под 5 и над 30 се засяга много рядко. По-често боледуват момчетата. Най-често се засягат костите на таза, фемура, тибията, ребрата, скапулата, прешлените, хумеруса.

Туморът най-често метастазира по хематогенен път в белите дробове (30-50% от случаите), другите кости (25-40%) и костния мозък. Лимфогенните метастази са под 10%. Метастази в ЦНС се наблюдават много рядко, обикновено при напреднало заболяване.

Преди ерата на комбинираната адювантна химиотерапия лечебните резултати при саркома на Ewing са били много лоши. До 1970 година са преживявали само 5-10% от пациентите.

През последните десетилетия опитът на много онкологични центрове показва, че саркомът на Ewing е чувствителен на винкристин, актиномицин Д, циклофосфамид, адриамицин, кариолизин, хлорамбуцил, цисплатина. Съвременното лечение включва оперативно отстраняване на първичния тумор, висока доза лъчелечение и комбинирана химиотерапия за контрол на микрометастазите (предимно белодробни).

Комбинирането на полихимиотерапията (ПХТ) с лъчелечение (ЛЛ) контролира не само локалното заболяване, но и далечното метастазиране.^{1, 2} Метастатичната прогресия на заболяването в белите дробове значително влошава прогнозата.³ Съществуват достатъчно проучвания относно подобряването на преживяемостта на пациенти с белодробни метастази след двустранно облъчване на белите дробове с ООД 14–20 Gy.^{4,7} Рандомизираното проучване EURO-E.W.I.N.G на Children's Oncology Group сравнява стандартното двустранно облъчване на белите дробове при пациенти с единични (солитарни) белодробни метастази с високодозова ХТ с busulfan and melphalan, последвана от реинфузия на стволови клетки.⁸

В литературата има малко съобщения относно лечебния ефект от профилактичното облъчване на бели-

те гробове при деца с неметастазирал Ewing сарком след комбинирано полихимио- и локално ЛЛ.^{9, 10}

Материал и методи

За 15-годишен период (1984-1999 г.) в СБАЛДОХЗ, София бяха лекувани 27 деца с неметастазирал Ewing сарком (без далечни белодробни метастази), лекувани по протокол VACA (vincristine, actinomycin D, cyclophosphatide и adriamycin) и локално лъчелечение (50-56Gy) ± оперативна интервенция (фиг. 1). Други 5 деца със сарком на Ewing бяха диагностицирани с белодробни метастази (IV кл. стадий) (фиг. 2). Не са наблюдавани различия в честотата по отношение на пола – съотношение момичета:момчета 1:1. Съотношението на локализацията в дългите кости към случаите с локализация в плоските кости е 2,2:1. Клиничните прояви до поставяне на диагнозата при наблюдаваните деца са с продължителност от 2 до 9 месеца. Наблюдавахме: персистиращи болки, оток, ограничена до зазубена функционалност на засегнатите области от неопластичния процес, рядко - зачервяване и фебрилитет. При 6,2% наблюдавахме патологични фрактури на дълги кости. При децата с белодробни метастази не бе наблюдавана симптоматика от страна на белите гробове като израз на белодробно засягане. Такова безсимптомно протичане на белодробни метастази наблюдавахме и при децата с нефробластом, рабдомиосарком, герминативно-клетъчни и епителиални тумори. При всички деца диагнозата е поставена въз основа на рентгеновата находка и е потвърдена биопсично. Рентгенографският образ при повечето случаи показва картината на деструкция на засегнатата кост, с разнообразни лезии с остеолитичен характер в метафизата на дългите кости. Литични промени наблюдавахме и в плоските кости. Поразените кости са с лошо ограничени ръбове, картина на „проядена от молци“ кост и периостална ламелация като „люспи на лук“ с различна степен на мекотъканно обхващане от тумора. При 8 деца е извършена оперативна интервенция.

Рентгенографи на белите гробове са правени през първата година от диагнозата ежемесечно, а след това до 5 година – през 3 месеца.

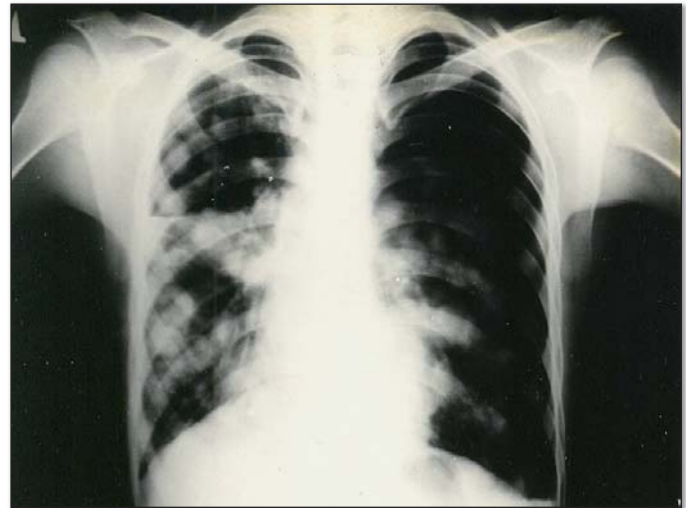
При всички деца е приложена лъчетерапия и комплексна химиотерапия.

При 8 деца от групата на неметастазиралия сарком на Ewing след постигнатата ремисия (ЛТК) проведохме профилактично облъчване на белите гробове.

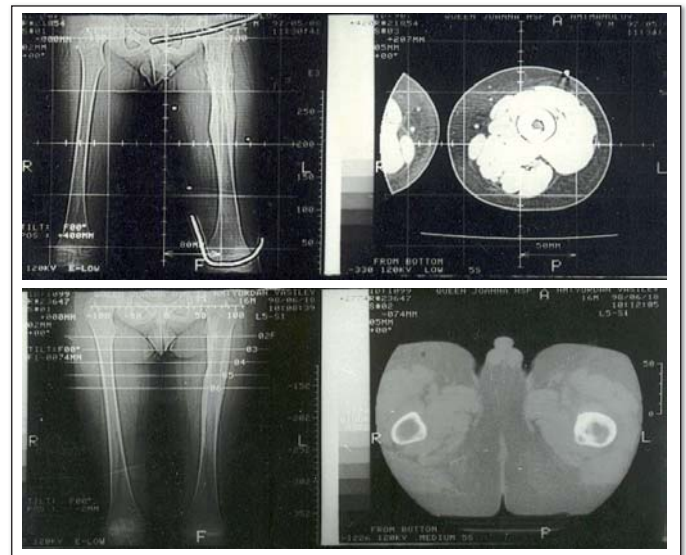
Облъчването бе извършено на телегаматерапевтична апаратура (60 Co) при дневна огнищна доза (ДОД) 1,5 Gy до обща огнищна доза (ООД) 12-15 Gy в зависимост от възрастта на детето. При 8 деца от



Фиг. 1. Рентгенография на сарком на Ewing



Фиг. 2. Рентгенография на белите гробове при сарком на Ewing с белодробни метастази



Фиг. 3. КТ на сарком на Ewing преди и след локалната лъчетерапия. Постигнат локален туморен контрол

групата на неметастазиралия сарком на Ewing след постигнатата ремисия (ЛТК) не бе проведено профилактично облъчване на белите гробове, които оформиха контролната група болни.

При 11 деца с неметастазирал сарком на Ewing след комплексното химио- и локално ЛЛ не бе постигнат ЛТК. Тези 11 деца (без постигнат ЛТК) и петте деца с диагностицирани белодробни метастази - група на сарком на Ewing с неблагоприятна прогноза, бяха третирани със системна ХТ по протокол VACA - без превантивно облъчване на белите гробове. Всички преживели деца са проследени до 2007 година.

Лечебни резултати

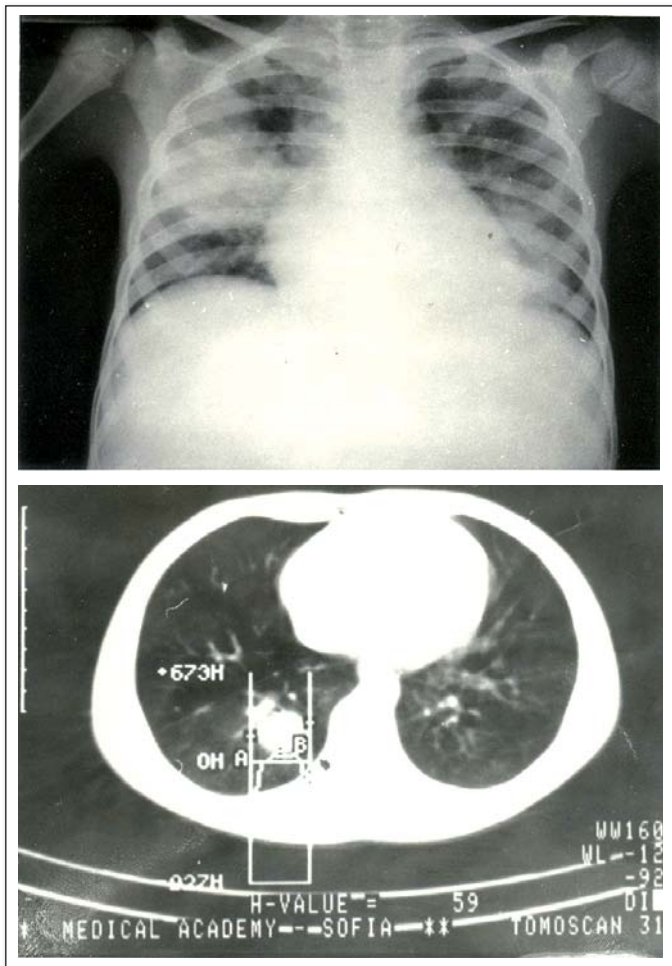
При всичките 8 деца със сарком на Ewing, лекувани с комбинирана химиотерапия (VACA) и локално ЛЛ (50-56 Gy) в областта на първичния тумор и с проведено профилактично облъчване (12-15 Gy) на белите гробове, не се развиха белодробни метастази за период на наблюдение от 3 до 14 години. От контролните функционални белодробни изследвания на тази група болни не регистрирахме промени от обструктивен и рестриктивен тип въз основа на вентилаторните индекси

(FVC, FEV1 и PEF). След проведената лъче- и химиотерапия при осемте деца не бяха отчетени ранни и късни белодробни усложнения от проведената лъче- и химиотерапия. Едно дете от тази група екзистира след развитие на мозъчни метастази 3 години след диагностициране на заболяването, без белодробна дисеминация на саркома. При 3 от осемте деца със сарком на Ewing с постигнат ЛТК без профилактично облъчване на белите дробове наблюдавахме развитие на белодробни метастази на 2, 3 и 8 година след диагностицирането и лечението на заболяването (фиг. 4).

Обсъждане

В световната литература съществуват малко съобщения за ефекта от профилактичното белодробно облъчване при неметастазирал Ewing сарком.^{9, 10} Първото проучване сравнява лечебните резултати след химиотерапия по схема VAC (cyclophosphamide, vincristine, dactinomycin), локално лъчелечение и профилактичното белодробно облъчване с друга група болни след ХТ по схема VAC и локално ЛЛ. При първата група се отчитат сигнификантно по-добри резултати както по отношение на свободната от заболяване преживяемост (44%/24%; $p < 0.001$), така и относително развитието на далечни метастази - 42%/72%.⁹ От следващото проучване след провеждане на високи и средни дози полихимиотерапия (adriamycin, cyclophosphamide, vincristine и dactinomycin) с локално лъчелечение, същите автори отчитат добри лечебни резултати (свободна от заболяване и безрецидивна преживяемост: съотв. 68%/73% за първа група и 48%/56% за втората група), но висока кардио-вакуларна токсичност (67% за първата група болни).¹⁰

Макар и върху малък брой болни, нашите наблюдения върху деца с неметастазирал сарком на Ewing с постигнат ЛТК от комплексно химио- и лъчелечение и проведено профилактично белодробно облъчване с ООД 12-15 Gy, показват подобряване на свободната от заболяване и общата преживяемост. Смятаме, че оскъдният брой на съобщенията за профилактирането на белодробните метастази при саркома на Ewing чрез двустранно белодробно облъчване се дължи на общия онкологичен принцип за лечение на злокачествените детски тумори, а именно – стремеж за редуциране на лъчевите дози. На всички е известно, че общият брой на вторичните (лъчево-индуцирани) саркоми е в пряка зависимост от реализираната лъчева доза ($P = 0.002$). Не се наблюдава вторичен сарком при пациенти, получили ООД под 48 Gy. Общият риск от вторични саркоми при децата със сарком на Ewing е подобен на този след лечение на други детски тумори.¹¹ От друга страна, при лечението на неметастазирал сарком на Ewing бяха въведени редица схеми ПХТ с високи дози ХТ^{12, 13, 14} и съответно по-висока токсичност. Известно е, че пациентите с локализирано заболяване, малки тумори и лекувани с локализирани методи (операция ± лъчетерапия) за постигане на ЛТК, развиват значително по-малък процент далечни метастази. Оптималният терапевтичен подход е системно и локално лечение, което повлиява както ЛТК, така и хематогенното метастазирание.¹ При 8 деца с неметастазирал сарком на Ewing отчетохме подобряване на свободната от заболяване и общата преживяемост, без развитие на



Фиг. 4. Рентгенография и КТ на белодробно метастазирание от сарком на Ewing

далечно метастазирание. Необходимо е продължаване на проспективните проучвания за определяне на рисковите групи болни, подходящи за съчетаване на превантивната белодробна лъчетерапия с ПХТ при неметастазирал сарком на Ewing.¹⁵

Изводи

След провеждане на превантивно белодробно облъчване с ООД 12-15 Gy при деца с неметастазирал сарком на Ewing е постигнат ЛТК като резултат от комплексно лечение - ХТ (VACA); локално ЛЛ (50-56 Gy) ± операция, се отчита добра белодробна поносимост, без регистриране на късни лъчеви усложнения.

Поради малкия брой на лекуваните пациенти, не може да се направи дефинитивно заключение за лечебния принос от профилактичното облъчване на белите дробове, включено в комплексното лечение на неметастазирал сарком на Ewing.

Литература

1. C. Rodríguez-Galindo, F. Navid, T. Liu et al. Prognostic factors for local and distant control in Ewing sarcoma family of tumors. *Annals of Oncology* 2008, 19(4):814-820.
2. Jurgens H, Exner U, Gadner H et al. Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial. *Cancer* 1988, 61: 23-32
3. Yukihide Iwamoto. Diagnosis and Treatment of Ewing's Sarcoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2007, 37(2):79-89.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.