

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

Медицински факултет - София

Катедра по ортопедия и травматология

Д-р Йордан Стефанов Иванов

**СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ В
ХИРУРГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА
САРКОМА НА ЮИНГ**

Дисертация

За присъждане на образователна и научна степен

„ Доктор “

Научен ръководител : доц. д-р Андрей Андреев, д.м

София

2021

Използвани съкращения:

СЮ: сарком на Юинг

АЛП: алогенен костен присадък

АВП: автогенен костен присадък

RT-PCR: обратно транскриптазна полимеразна верижна реакция

AJCC: Американски съвместен комитет по рака

EE2012: терапевтичен протокол Евро Юинг 2012

CESS 86: кооперативно Юинг саркома проучване

MSTS: мускуло-скелетна туморна асоциация

MUTARS: модулна универсална туморна и ревизонна система

ЛКЛ: латерален колатерален лигамент

ЛДХ: серумна лактат дехидрогеназа

ETS: фамилия на еритробластни транскрипционни фактори

ЛТ: лъчетерапия

РП: ротационна пластика

ИХХ: имунохистохимия

ПКК: пълна кръвна картина

БХ: биохимия

TNM: система за клинично стадиране на тумори

ТБС: тазобедрена става

УВОД

Саркомът на Юинг е рядък, силно злокачествен костен тумор, принадлежащ към Юинг фамилията от тумори заедно с тумора на Аскин, примитивните невроектодермални тумори (PNET) и екстраосалната форма на саркома на Юинг. Бързата клинична прогресия, биологичната агресивност и ранното метастазиране са някои от основните белези на тумора. Причината за възникването на заболяването са неизяснени и до днес, като голяма част от случаите възникват спорадично.

През 1921г., James Ewing описва костна неоплазма, отличаваща се значително от останалите познати костни тумори, наричайки я дифузен ендотелиом на костта. Четири години по-късно през 1925г., E. Codman ѝ дава названието сарком на Юинг. Голяма част от клиничните особености на тумора, описани от J. Ewing, остават непроменени и до днес.

Честотата на заболяването в световен мащаб е 3 случая на 1 000 000 население годишно и е сравнително постоянна през последните 40 години. В България СЮ представлява 4.2% от първичните злокачествени тумори на костта. Повече от 50% от пациентите са на възраст между 10 и 19 години. Фактът, че СЮ е нозология свързана с висока смъртност и значителна инвалидизация особено при пациенти в детска и адолесцентна възраст, придава на заболяването голяма социална значимост.

Съвременното лечение на СЮ е мултидисциплинарно и включва пред-оперативна химиотерапия, последвана от локален контрол чрез хирургично отстраняване и/или лъчетерапия, завършващо със следоперативна химиотерапия. Хирургичното лечение е основният метод за локален контрол при пациенти със СЮ, включващо аблация на засегнатия крайник, ротационни пластики и органосъхраняващи операции с последваща реконструкция. Тези методи са свързани със специфична проблематика, произлизаща от факта, че голяма част от пациентите със СЮ са все още във възрастта на активен растеж. Поради тази причина успешното хирургично лечение на СЮ е сериозно предизвикателство към съвременната онкоортопедия.

За съжаление диагностицирането на СЮ при голяма част от пациентите често е забавено, което в комбинация с бързата прогресия на заболяването създава един сериозен медико-социален проблем. Това налага изработването на протокол за ранна диагностика на пациентите със СЮ, както и индикации за вида на хирургичното лечение.

Именно хирургичното лечение на СЮ и свързаните с него проблеми са обект на изследване от нашия екип. В България до момента липсва обобщение на проблема върху голяма група от пациенти. Разработката ни представлява 11 годишен опит на Клиниката по костна патология на УСБАЛО „Професор Бойчо Бойчев“ при хирургичното третиране на пациенти със СЮ.

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР:

Саркомът на Юинг е рядък, силно злокачествен костен тумор, принадлежащ към Юинг фамилията от тумори заедно с тумора на Аскин, примитивните невроектодермални тумори (PNET) и екстраосалната форма на саркома на Юинг. Изграден е от малки, кръгли мономорфни клетки, не продуциращи матрикс, за които се смята, че произлизат от примитивната мезенхимна стволова клетка. Туморът е известен със своята биологична агресивност и висок метастатичен потенциал. В миналото диагнозата СЮ е била свързана с ранни метастази и висока смъртност, като 5 годишната преживяемост достигала около 10%.

I. 1. Етиология и епидемиология на СЮ

Етиологията на СЮ и до ден днешен остава неизяснена. Доказано е, че клетките образувачи тумора произхождат от недиференцирана мезенхимна стволова клетка на костния мозък [2,116]. При голяма част от случаите се откриват повтарящи се генетични аномалии, които вземат централна роля в патогенезата на СЮ, но са със спорадична проява и нямат значение за наследственото предаване на заболяването. Все още не са доказани корелации между влиянието на външни фактори и излявата на СЮ.

СЮ е рядко заболяване с честота около 3 случая на 1 000 000 население годишно в световен мащаб [30,39,53,55,93,116,139,140]. Интересно е, че тази честота е сравнително постоянна и не е търпяла промени през последните 40 години [54]. В България злокачествените костни новообразувания представляват около 0.2 % от общата честота на злокачествени заболявания за година. СЮ се среща в 4.2% от тези случаи [1,2,3,4,5,7,139]. Туморът е втори по честота в детска възраст след остеогенния сарком. Повече от 50% от пациентите със заболяването са на възраст между 10-19 години, а средната възраст при поставяне на диагнозата е 15 години. Честотата на СЮ в тази възрастова група е около 9-10 случая на 1 000 000 население годишно [55]. Туморът е рядкост при пациенти под 5 и над 30 годишна възраст, като по-малко от 23% от пациентите са под 10 години и само около 10% над 20 години [55,116]. За разлика от осалната форма на СЮ, екстраосалната форма се наблюдава по-често при по-възрастни пациенти от женски пол и по-често е с

аксиална локализация. Заболяването се среща 1.5 пъти по-често в мъжкия пол и то при представители на бялата раса. На пациентите от афро-американски произход се падат само 3,5% от общия брой случаи, като се счита, че рядкостта на СЮ при тях се дължи на полиморфизъм в гена за EGR2 [55,116].

СЮ на практика може да се развие във всяка кост от човешкото тяло. Туморът има предилекция към диафизата на дългите кости на крайниците и тазовите кости. В апендикуларния скелет СЮ се развива най-често във фемур, тибия, хумерус, фибула и костите на предмишницата [1,2,3,7,30]. Дългите кости на долния крайник са засегнати в около 30% от случаите, значително по-често от тези на горния крайник, при които туморът се среща в 15% от случаите [116]. Тазовите кости са първична локализация на тумора в 26% от случаите, като най-често той се открива в илиум и сакрум [93,116]. СЮ се открива и в ребрата, прешлените на гръбначния стълб, скапулата и клавикулата, но със значително по-ниска честота. В черепните кости туморът се развива рядко.

I. 2. Биология и патогенеза на СЮ

Хромозомните аномалии и в частност транслокациите на един фрагмент от хромозома върху друг водят до грешно пренареждане на генетичния материал. В резултат, получените абнормни геномни секвенции водят до експресията на нов хибриден протеин с потенциално онкогенни ефекти върху клетъчната биология. Смята се, че именно хромозомните аберации са в основата на туморната патогенеза. Някои от тях са специфични за определен тумор и се наблюдават при голям брой от случаите, което им придава голяма диагностична и терапевтична стойност. Прогнозата на пациентите със СЮ не се влияе от наличието на хромозомни транслокации според Le Deley и съавт. [85].

Хромозомните транслокации, специфични за Юинг фамилията от тумори, могат да се разделят на две групи : тези, при които хибридният ген съдържа транскрипционен фактор от ETS фамилията и тези, при които липсва такъв. Всички те включват EWS гена, намиращ се на 22 хромозома, който кодира протеин с неясна функция върху клетъчния цикъл. Най-честата хромозомна транслокация е тази между 11 и 22 хромозома, известна като t(11;22) q(21,12), която се среща при 90% от случаите [38,116]. При нея транслокацията се осъществява между част от 22 хромозома съдържаща гена EWSR1 и част от 11 хромозома съдържаща гена FLI1, който е транскрипционен фактор от ETS

фамилията. Продуктът на получения химерен ген EWSR1-FLI1 е протеин водещ до свръхекспресия на гени свързани с развитието на невралната тръба и е отговорен за фенотипа на Юинг фамилията от тумори. Втората по честота транслокация, среща се при около 10% от случаите, е тази между 21 и 22 хромозома [38,116]. Полученият химерен ген EWSR1-ERG съдържа вече споменатия EWSR1 ген от 22 хромозома и ERG гена от 21 хромозома, който е също е транскрипционен фактор от ETS фамилията подобно на FLI1. Нормално ERG кодира протеин участващ в ембрионалното развитие, клетъчната пролиферация, диференциация и апоптоза. Химерния ген EWSR1-ERG се формира в отсъствието на EWSR1-FLI1 и притежава сходен онкогенен потенциал. Най-вероятно механизмите на онкогенеза и при двата гена са идентични и взаимнозаместващи се. Известни са над 15 други хромозомни аномалии свързани със СЮ, които се срещат значително по-рядко [116].

Наличието на някои от описаните хромозомни транслокации се определя чрез извършването на RT-PCR и флуоресцентна ин ситу хибридизация (FISH). Диагностичната им стойност е доказана при пациентите със СЮ. Въпреки, че са специфични за заболяването има описани случаи на установяване на някои от транслокациите и при други тумори. По този повод винаги е препоръчително комбинацията на генетичните методи с хистологични и имунохистохимични.

В терапевтичен план, химерните продукти на хромозомните транслокации и сигналните клетъчни пътища, които регулират, могат да бъдат използвани за разработването на специфични таргетни терапии. Пример за това е IGF-R медираният сигнален път, регулиран от EWS-FLI1, където са приложими антитела или тирозинкиназни инхибитори срещу IGF-1 рецептора [116]. Обещаващи резултати показват инхибиторите на PARP1, ензим вземащ участие в поправката на ДНК и регулация на транскрипцията. Доказано е, че наличието на EWS-FLI1 поддържа експресията на PARP1, който от своя страна взема основна роля в поправката на туморната ДНК и транскрипцията на химерните продукти на гена [27,147]. Смята се, че именно възможността за поправка на генетичния материал е причината за развитието на резистентност към повечето химиотерапевтични схеми. Така действат и инхибиторите на PARP1, към които клетките на СЮ показват силна чувствителност. Самостоятелното действие на този тип таргетна терапия не показва добри резултати. За разлика от това са налични няколко клинични публикации, описващи отличен ефект при комбинацията на PARP1 инхибитори с други химиотерапевтици и лъчетерапия при пациенти със СЮ [27,86,147].

I. 3. Клинична презентация

Основната клинична симптоматика характеризираща СЮ е болка, палпируема туморна маса, промяна в походката особено в детска възраст и ограничение в обема на движения на съседната става. За заболяването са чести и системни прояви като фебрилитет, анемия, внезапна загуба на килограми и апетит [1,2,3,7,30,35,93,116].

Болка – болката е най-ранният и постоянен симптом явяващ се при болните от СЮ. Тя е причината за първата лекарска визита при повече от 70% от случаите [152]. Пациентите описват болката като дълбока, тъпа и постоянна. Характерно е усилването и в периоди на покой и особено през нощта. Нощната болка и интермитентната болка в покой са често срещани симптоми при злокачествените заболявания на мускуло-скелетната система. Важно е да се отбележи, че децата трудно могат да локализируют болката, която често ирадира и може да обхваща целия крайник. С напредване на костната деструкция се увеличава и интензитета на болката, която започва да се проявява и след физическо натоварване и трудно се повлиява от аналгетици. При локализация на тумора в гръбначния стълб и притискане на нервни коренчета, болката има радикулерен характер с обхващане на специфични дерматоми.

Локална туморна маса – характерно за СЮ е ранното разрушаване на кортекса на засегнатата кост с последващо разрастване в меките тъкани. При 34% от пациентите при първата лекарска визита се установява наличието на палпируема туморна маса [152]. Мекотъканната компонента при СЮ е напрегната с плътно-еластична консистенция, често болезнена при палпация. Бързото ѝ нарастване е характерно и често води до развитието на болезнени контрактури в близките стави. По кожата се открива дилатирана венозна мрежа, която е често срещан признак при злокачествените тумори на мускуло-скелетната система [1].

Наличието на палпируема туморна маса в комбинация с рентгенографските изменения при СЮ значително улеснява диагностичния процес. Въпреки това, често се установява диспропорционалност между наличната туморна формация и рентгенографските промени, като последните могат да са слабо изразени. От друга страна СЮ може напълно да се развива в интрамедуларното пространство на засегнатата кост, без да разрушава кортекса.

При локализация на СЮ в таза в повечето случаи липсват външни белези, което може да доведе до късно диагностициране. Нарастването на туморната маса към някои от вътрешните органи води до появата на симптоми на притискане, често от страна на пикочния мехур или ректума.

Важно е да се отбележи, че при екстраосалната форма на СЮ, наличието на палпируема, дълбоко разположена формация често е единственото оплакване на пациентите.

Промени в походката – промени в походката се наблюдават основно при деца със СЮ. Характерна е анталгичната походка, при която детето се стреми да избягва определени движения на крайника причиняващи болка. Основната причина за тези промени в голяма част от случаите е бързото разрушаване на костта и развитието на болезнени контрактури в съседната на засегнатата област става. Най-често засегнатите стави са колянната и тазобедрената [1,30,116]. Ограничението в обема на движения на тези стави е главно за сметка на изразения болков синдром. В серията на Widhe и съавтори, около 34% от пациентите са се оплаквали от болезнени движения на съседната на тумора става [152]. Родителите първи забелязват промяната в походката, която е налична при около 40% от случаите и често е причината да се потърси лекарска помощ [1,2,152]. При прегледа детето се стреми да прикрие наличното накуцване, за което е нужно да бъде изследвано в голяма зала за по-продължително време. Освен при СЮ, промените в походката са чест симптом на голям брой ортопедични заболявания, което налага обстоен клиничен преглед във всички случаи на налично накуцване.

Системни прояви при СЮ – основната системна проява при пациентите със СЮ е необясним, интермитентен фебрилитет, достигащ 38-39°. Фебрилитетът е сравнително честа клинична находка и се наблюдава в 20-30% от случаите [1,2,3,7,30,35]. Комбинацията му с нощна болка и палпируема туморна маса, особено в детска възраст, са характерни за СЮ. Други системни прояви са загубата на апетит и телесно тегло и анемията, които са признаци на напреднало заболяване.

При пациентите със СЮ са откриват и промени в лабораторните показатели. Най-често се открива анемията, левкоцитоза и увеличение на С реактивен протеин и СУЕ [1,2,3,30,35,114]. Подобна находка, заедно с наличието на фебрилитет и болков синдром, може да бъде възприета като израз на възпалителен процес, какъвто е остеомиелитът. Трябва да се отбележи, че повишението на лабораторните показатели не е толкова сигнификатно, както при един истински остеомиелит. Друга характерна находка при

болни със СЮ е повишение в стойностите на серумната ЛДХ. Според Васси и съавтори, стойностите на серумната ЛДХ преди лечение имат прогностична стойност. В тяхната серия от 618 пациента със СЮ, групите със завишени стойности на ензима са свързани с неблагоприятна прогноза и по-ниска преживяемост [17].

I. 4. Хистопатология на СЮ

Както при останалите злокачествени заболявания на мускуло-скелетната система и при СЮ поставянето на дефинитивна диагноза се основава на хистологичното изследване на биопсичен материал. За предпочитане е хирургичният екип, който ще извърши дефинитивното оперативно лечение да участва и във вземането на биопсичен материал. По този начин се гарантира спазването на онкологичните принципи при взимане на биопсия, предоперативно планиране, резекция на тумора и последващата реконструкция.

Макроскопски СЮ се представя като сивкава, мековата тъкан при инцизията на която се отделя белезникава течност, в някои случаи наподобяваща гной [1,38,30,116]. Некрозите са честа находка, като в централната си част туморът може да се предстви и с течна консистенция. При наличието на хеморагии туморната тъкан може да придобие и виолетов цвят. Туморната маса се разпространява интрамедуларно на голямо протежение по костта. Ранната кортикална деструкция не е характерен белег на СЮ, но често се установява инфилтрацията му от отделни гнезда от туморни клетки. С напредване на заболяването, туморът пенетрира кортекса и попада в субпериосталното пространство, от където нараства към съседните меки тъкани. Нарастването на тумора субпериостално води до повдигане на периоста, образуване на нова кост и развитие на периостална реакция. Често екстраосалната компонента надминава по рамери интрамедуларно разположения тумор [1,30]. Инфилтрацията на меките тъкани е също честа и ранна находка [1]. Трябва да се отбележи, че в случаите, когато СЮ е с предимно интрамедуларно разположение вземането на биопсичен материал само от периосталната реакция може да се окаже недостатъчно [30]. По тази причина е добре хистологичен материал да се вземе и от кортекса и интрамедуларно пространство.

Микроскопски туморът е съставен от мономорфни, малки и кръгли клетки разположени тясно една до друга. Туморните клетки нарастват в гнезда разположени в интратрабекуларните пространства на костта. В по-малко от 20% от случаите се

установява и образуването на псевдорозетни форми [30,38]. Разпространението им става чрез инфилтрация на Хаверсовите и Волкманови канали. Ядрата им са овални с приблизително еднаква форма, съдържащи фино гранулиран хроматин. Митотични фигури се наблюдават рядко. Често се откриват и две до три ясно видими нуклеоли. Цитоплазмата на туморните клетки е оскъдна и бледа, с неясни граници. След оцветяване с П.А.С. се откриват ексцесивни количества гликогенни гранули [1]. Честа находка е бифазността на клетките, дължаща се на присъствието на т.нар „тъмни“ и „светли“ клетки [38]. Тъмните клетки притежават силно кондензиран хроматин и са в процес на апоптоза. За разлика от тях светлите клетки са с отворен хроматин. Съотношението на тези два типа клетки е различно, както за отделните тумори, така и за отделни части от един тумор. Липсата на строма, разположена в междуклетъчните пространства, е постоянна находка при СЮ. Драматичната регресия на екстраосалната компонента, след провеждане на химиотерапия, се дължи на пълното изчезване на туморните клетки след смъртта им и липсата на строма [38,116]. Почти постоянна находка е и липсата на възпалителна инфилтрация. В периферните зони на тумора често се откриват пръснати неопластични клетки, инфилтриращи мастната тъкан и скелетната мускулатура. Васкуларизацията на тумора в централните части се състои от фини капиляри съставени от ендотелни клетки, намиращи се между матрикса на тумора. Както при повечето бързо растящи тумори и тук се наблюдава образуването на периваскуларни пръстени. В периферията им туморните клетки са в процес на дегенерация. Наличието на кистични промени, както и части от тумора наподобяващи аневризмална костна киста са редки. Тумори, които експресират подобни белези, различаващи се значително от стандартните, се означават като атипичен вариант на СЮ [38]. Друг пример за атипичен вариант са случаите, при които туморните клетки са по-големи и с вакуолизирана цитоплазма или имат вретеновидна форма. Описани са и случаи, при които туморните клетки са подредени в добре оформени гнезда с наличието на периферна палисадност и силно изразена дезмопластична реакция. Тази картина наподобява тази при адамантином на костта [1,2,38,93]. Важно е да се спомене, че освен атипичните форми на СЮ, е описана и група от тумори с идентична клинична и хистологична презентация на тази при СЮ, при които обаче липсват характерните цитогенетични аномалии. Тази група от неоплазми се означава като „Юинг подобни тумори“ [38].

Имунохистохимичното изследване е основният метод за хистологично диференциране на СЮ от други кръгло-клетъчни тумори. Най-често срещани маркери са CD99, FLI1 и

Vimentin [38,92,117,151]. CD99 представлява мембранно свързан протеин с ключова роля в клетъчната миграция, апоптоза и диференциация. Именно той възпрепятства невралната диференциация на туморните клетки при СЮ. Имуноекспресията му е предимно мембранозна и по правило силно интензивна [117]. Както бе споменато, Fli1 е транскрипционен фактор от ETC фамилията с онкогенни свойства. Самостоятелно този маркер притежава 71% сензитивност и 92% специфичност за СЮ [38,91,117]. Vimentin представлява маркер за неврална диференциация и се открива при 80 до 90% от случаите на СЮ [38,91,117]. Обект на проучване са диагностичните и терапевтични свойства на cavelion или CAV-1, протеин имащ както туморносупресорни, така и туморогенни свойства [127]. Действието му върху туморните клетки се свързва с развитието на лекарствена резистентност и способността за метастазиране. В няколко научни публикации е описана високата диагностична стойност на NKX2.2, представляващ транскрипционен фактор играещ роля в невроендокринната и глиална диференциация [158]. Установено е, че генът за NKX2.2 е цел на хибридният протеин EWS-FLI1, срещащ се при 90% от случаите на СЮ. Според Yoshida и съавтори маркерът притежава 93% сензитивност и 89% специфичност към клетките на СЮ [158]. Според Sbihuya специфичността на NKX2.2 достига до 98%, когато се комбинира и с наличието на CD99 [136]. Невралната диференциация при СЮ се демонстрира с наличието на неврон специфична енолаза (NSE), CD57, неврофиламенти, S100 и други [38,91,117]. Тъй като голяма част от имунохистохимичните маркери при СЮ могат да се срещнат и при други тумори, самостоятелното им наличие в биопсичния материал носи значително по-ниска диагностична стойност. За сигурно диагностициране на СЮ, трябва да се търсят комбинации от имунохистохимични маркери, а когато те не са налични да се прибегне и към генетично изследване.

I. 5. Диференциална диагноза:

СЮ притежава широка диференциална диагноза поради неспецифичните си клинични белези. Рентгенографски е важно туморът да се различа от еозинофилен гранулом, хематогенен остеомиелит и остеогенен сарком [1,2,3,7,30,92,64,116]. Затруднено е и хистологичното доказване на СЮ, където най-често се допускат грешки при

диференцирането му от метастази от невробластом, лимфом, дребноклетъчен остеогенен сарком, мезенхимален хондросарком, ембрионален рабдомиосарком и метастази от дребноклетъчен карцином при възрастните пациенти [2,30,38].

Еозинофилен гранулом – еозинофилният гранулом рентгенографски може да се представи като остеолитична лезия, придаваща на костта вид на „наядена от молци“ със слоестта периостална реакция. За разлика от СЮ, тук не се наблюдава образуване на спикнули. Липсва и характерната голяма екстраосална компонента. Освен това развитието на рентгенографските промени при еозинофилния гранулом, в рамките на първата седмица от началото на симптомите, отговаря на промените при СЮ след 3-4 месечна симптоматика [30]. Окончателното диференциране на двете заболявания е хистологично, но и тук може да възникнат проблеми при неправилно взета биопсия с оскъден биопсичен материал.

Хематогенен остеомиелит – клиничната картина при остеомиелит е сходна с тази при СЮ. Лабораторните промени при остеомиелит като левкоцитоза, анемия, повишение в СУЕ и CRP са с многократно по-високи стойности от тези при СЮ. Периосталната реакция често е слоестта или тип „кодманов триъгълник“, като при остеомиелит отделните слоеве от нова кост не са инфилтрирани и прекъснати [1,2]. Окончателната диагноза се поставя след хистологично изследване.

Остеогенен сарком – обичайно СЮ се среща в по-ранна възраст от остеогенния сарком. Двата тумора се различават и по локализацията си, която при остеогенния сарком е предимно метафизарна. Основната разлика между СЮ и остеогенния сарком е способността на последния да образува примитивна кост [2,64]. Въпреки че в някои случаи СЮ може да се представи с наличието на склеротична компонента, тя винаги е за сметка на реактивно костнообразуване от засегнатата от тумора кост [64]. Спикнули и периостоза тип „кодманов триъгълник“ са значително по-честа находка при остеогенния сарком. Често пренебрегван белег е значителното повишение в стойностите на серумната алкална фосфатаза при остеогенния сарком [1,2,30,64].

Метастаза от невробластом – невробластомът се среща най-често до 5-тата година от живота. Рентгенографски метастазите от невробластом се локализируют в диафизите на дългите тръбести кости, често са множествени и имат остеолитичен характер със слоестта периостоза и спикнули. Освен това туморът метастазира в черния дроб, лимфните възли и кожата. Характерна находка са и повишените нива на катехоламини и

метаболитните им продукти в урината на пациентите [38]. Невробластомът не експресира нито една от типичните за СЮ хромозомни транслокации, но често може да се установи припокриване на някои от имунохистохимичните маркери за неврална диференциация при двата тумора [38]. Наличието на повишени нива на катехоламини, възраст на пациента под 5 години и наличието на палпируема супраренална маса значително улеснява отдиференцирането на метастаза от невробластом и СЮ. В спорни случаи се извършва цитогенетично изследване.

Лимфом – лимфомът на костта е значително по-рядък от СЮ. Пациентите обикновено са в напреднала възраст. Основната разлика между двете заболявания е липсата на голяма по размери мекотъканна компонента при лимфома [2,64]. Характерната за СЮ диспропорционалност между рентгенографските промени в костта и размерите на екстраосалната компонента също са нетипични за лимфома. Въпреки това диференциалната диагноза между двете заболявания не трябва да е базирана само върху образната диагностика. Хистологично клетките на лимфома са с по-големи, лобулирани ядра, между които се открива тънка мрежа от ретикулинови влакна [1,2]. Липсва и характерната мноморфност наблюдавана при СЮ. В редките случаи на атипична форма на СЮ с големи клетки, за диференцирането му от лимфом се използват имунохистохимични и цитогенетични методи.

Други дребноклетъчни тумори – диференциалната диагноза с дребноклетъчен остеосарком е основно хистологична. Установяването на костоотбразуване и остеоид в повечето случаи е достатъчна. Подобна е и картината при мезенхималния хондросарком, където са налични острови от картилагинозен матрикс. Особено трудно е отдиференцирането на СЮ от ембрионалния рабдомиосарком и в частност алвеоларният му вариант. В тези случаи откриването на маркери за мускулна диференциация при имунохистохимично изследване и наличието на характерна за рабдомиосаркома транслокация t(2;13), спомага диагностичния процес [38].

I. 6. Протичане, стадиране и прогноза на СЮ

СЮ е високостепенен сарком, известен със своята агресивност и бърза прогресия. Туморът рано преминава естествените прегради на организма и метастазира най-често в костите, белите дробове, лимфните възли, а в крайните фази и във вътрешните органи.

Около 20% от новодиагностицираните пациенти вече имат една или повече метастази [55,113,116]. В останалите случаи, където такива не се установяват на образни изследвания, се смята, че най-вероятно са налични микрометастази. Микрометастазите представляват малки фокуси от метастатични клетки, които не могат да се открият чрез МРТ и КТ [98,115]. За голямата честота на метастази допринася и забавянето в поставянето на диагнозата при голяма част от пациентите, както вече бе споменато.

След поставяне на диагноза СЮ, пациентите подлежат на стадиране. Първа стъпка от този процес е снемане на обстойна история на заболяването, клиничен преглед и изследване на лабораторни показатели, най-важен от които е серумната ЛДХ. Извършват се и голям набор от образно-диагностични изследвания, включващи конвенционална рентгенография, КТ и МРТ, ПЕТ/КТ или костна сцинтиграфия. Между последните две изследвания, ПЕТ/КТ е предпочитаният метод за стадиране и диагностика на СЮ поради по-голямата му чувствителност и специфичност [67,98,109,115]. В някои случаи за установяване на микрометастази се извършва и костно-мозъчна биопсия.

Най-общо СЮ може да се раздели на две групи – локализиран и метастатичен. Това е и основната цел на стадирането на пациентите. За локализиран тумор се приема този, при когото липсват данни за разпространение извън първичното огнище, установени чрез конвенционална рентгенография, КТ и/или МРТ, ПЕТ/КТ и/или костна сцинтиграфия. Метастатичният СЮ се характеризира с наличието на една или няколко отдалечени метастази, открити чрез образно-диагностични методи. Към тази група спадат и туморите с налични „прескачащи“ метастази в същата кост. Най-често използваните класификации за стадиране на СЮ са тази на Enneking и AJCC [52,77].

През последните години общата преживяемост на пациентите със СЮ, след адекватно лечение, значително се подобри. Според повечето литературни източници общата 5-годишна преживяемост в днешни дни е около 60% [1,2,7,30,53,55,74,100,113,114,116,139]. Рискови фактори, повлияващи прогнозата при пациентите със СЮ са мъжки пол, възраст над 12 години, анемия, високи нива на серумната ЛДХ, фебрилитет, аксиална локализация на тумора, лош отговор към индукционната химиотерапия и вид на химиотерапевтичния протокол [15,17,33,150]. Наличието на метастази при диагностициране на СЮ остава основният фактор повлияващ негативно прогнозата. Болните само с белодробни метастази имат средна 5-годишна преживяемост от 30-36% в сравнение с пациентите с множествени органни и скелетни метастази, при които 5-годишната преживяемост е под 10% [17,44]. Пациентите с локализиран първичен тумор имат 5-годишна преживяемост от

82%, тези само с регионално разпространение на тумора 67% [111]. Пациентите с пелвична локализация имат по-лоша прогноза, като при тях 5-годишната преживяемост е под 50% [29].

Wunder и съав. изследват хистологичния отговор при пациенти със СЮ като фактор определящ прогнозата. Авторите разделят болните в 3 групи според процента на туморна некроза – 1-ва степен с 50 % или по-малко некроза, 2-ра степен с 50-90% некроза, 3-та степен с 90-99% некроза и 4-та степен с 100% некроза. 5-годишната преживяемост при пациентите с 1-ва степен туморна некроза е била 0%, за тези с 2-ра степен 37.5%, а за болните с 3-та и 4-та степен над 84% [154].

I. 7. Лечение на саркома на Юинг

Съвременното лечение на СЮ се базира на мултидисциплинарен подход, включващ прилагането на химиотерапия, хирургия и лъчетерапия. Стандартният терапевтичен протокол при голяма част от пациентите се състои от неoadювантна химиотерапия, последвана от локален контрол под формата на хихургично отстраняване на основния тумор и/или лъчетерапия при неоперабилни случаи, завършващ с адювантна химиотерапия. Без приложението на системна химиотерапия, повече от 90% от пациентите развиват метастази въпреки използването на радикални методи за локален контрол, като ампутация. Преди въвеждането на съвременните химиотерапевтични протоколи, пет годишната преживяемост за пациенти със СЮ е била по-малка от 20% [54,55].

I. 7.1. Химиотерапия при СЮ

След като пациентите със СЮ са стадирани, първата стъпка от терапевтичния план е неoadювантна химиотерапия. Целите ѝ са да редуцира туморния обем, като по този начин улеснява локалния контрол на заболяването и дава възможност за извършване на органосъхраняващи процедури. Химиотерапевтиците използвани при СЮ са : Vincristine (V), Ifosfamide (I), Doxorubicin (D), Etoposide (E), Actinomycin D (A), Cyclophosphamide (C), Busulfan (Bu), Melphalan (Mel) [116]. Изброените лекарства се прилагат в определени

комбинации, а именно VIDE, VAI, VAC, BuMel, VDC/IE, IE/VC/BuMel, които от своя страна са включени в химиотерапевтични протоколи. Ефективността на последните е предмет на изследване на няколко интернационални рандомизирани проучвания като EICESS-92, EURO EWING 99 и последно от които EURO EWING 2012 (EE2012) [12,44,103,111,112]. Протоколът EE2012 се състои от провеждането на индукционна терапия, последвана от локален контрол, след което консолидираща терапия. Група А от протокола е съставена от индукционната терапия, включваща провеждането на 6 курса VIDE химиотерапия, разпределени в интервали от по 21 дни. След приключване на индукционната терапия и хематологична стабилност на пациентите се пристъпва към локален контрол под формата на хирургично отстраняване на тумора. Консолидиращата терапия е съставена от VAI, VAC или BuMel в зависимост от рисковата група на пациента и е препоръчително да започне 14 дни след хирургичната интервенция. Група В от същия протокол е съставена от индукционна терапия от алтерниращи цикли VDC/IE с интервали от 14 дни, последвана от локален контрол след 9 индукционни цикъла и хематологична стабилност. Консолидиращата терапия в тази група се състои от IE/VC или BuMel [12].

Видът на индукционната и консолидиращата терапия, както и дозовият режим в голяма степен зависят от рисковата група на пациентите. Основни рискови фактори в голяма част от проучванията са туморният обем и степента на хистологичен отговор към индукционната терапия [15,17,18,19,33,12,44,103,112,150]. Отговорът към индукционната терапия се установява след премахване на първичния тумор и хистологично изследване на процента туморна некроза. Пациентите със стандартен риск са тези с локализирано заболяване и добър отговор към индукционната химиотерапия, като следващата стъпка при тях е консолидираща терапия с VAC. Пет годишната преживяемост в тази група достига 82% [12,44,103]. Към високорисковата група спадат пациенти, при които са налични белодробни и/или костни метастази, туморен обем над 200 мл. и/или лош хистологичен отговор към индукционната терапия [12]. Трябва да се отбележи, че в някои случаи в тази група могат да попаднат и пациенти с локализирано заболяване. Конвенционалните дозови режими при тях не водят до особено добри резултати, като 5-годишната преживяемост на пациентите само с белодробни метастази е около 36% [12,44]. В тези случаи се предприема високо-дозова консолидираща терапия с VAI и облъчване на белите дробове. Пациенти с локализирано заболяване, но лош прогностичен риск преминават на режим BuMel. С най-лоша прогноза са болните с множествени метастази

и симптоми на метастатична болест. В голяма част от проучванията е прието при тях да се провеждат високо дозови режими включващи VIDE, VAI и Busulfan, последвани от автоложна трансплантация на стволови клетки [12,44,103]. В допълнение към химиотерапевтиците, пациентите с метастази често получават и бисфосфонати. Золендроновата киселина и памидронат имат инхибиращ ефект върху растежа на клетките съставлящи СЮ [12].

I.7.2. Лъчетерапия при СЮ

Лъчетерапията е била стандартният метод за локален контрол при пациентите със СЮ преди разработването на съвременните химиотерапевтични протоколи. С напредването на хирургичните техники и възможностите за извършване на органосъхраняващи процедури, все повече се набляга към хирургичния контрол на заболяването. Въпреки това лъчелечението запазва своето място в терапевтичните протоколи при СЮ особено при пациенти с неоперабилни тумори и такива, при които евентуалното хирургично лечение ще причини голяма загуба на функционалност.

Лъчетерапията при СЮ се прилага самостоятелно като дефинитивна или в комбинация с хирургичните методи. На ЛТ подлежат най-вече пациентите с локализация на първичния тумор в гръбначния стълб, паравертебралното пространство и таза. Голяма част от туморите в тези области са труднодостъпни, правейки тяхното пълно премахване невъзможно. Комбинацията от ЛТ и хирургично лечение намира най-голямо приложение именно при тумори в областта на гръбначния стълб [126,131]. Стандартната доза за дефинитивна ЛТ е 55-60 Gy, която най-често се прилага като 45 Gy с последваща бустерна доза от 10.8 Gy [47,131]. При по-малко от 50% мекотъканна регресия се препоръчва бустерна доза от 60 Gy [47]. Дозата на адювантната ЛТ зависи от хистологичния отговор на тумора към индукционната терапия. При недобър отговор и наличие на повече от 10% витална туморна тъкан се прилагат 55.8 Gy. Доза от 45 Gy се прилага при пациентите с добър отговор и налична 90% туморна некроза [47]. Единственият случай, при когото не се налага адювантна ЛТ е този с широка резекция на тумора, негативни граници и добър отговор към индукционната терапия [47]. Важно е да се отбележи, че дозовият режим трябва да е съобразен с тъканния толеранс на облъчваната зона. Например при ЛТ в областта на гръбначния стълб, дозата е ограничена до не повече от 45 Gy. Освен дозовият режим важно е и времето за започване на ЛТ. В

голямото проучване на CESS 86, локалният контрол чрез ЛТ е иницииран на десетата седмица с 5-годишен локален контрол в 86% от случаите [111,131]. Същото проучване изследва и времето за начало на адювантната ЛТ, като при едната група пациенти тя е инициирана след повече от 60 постоперативни дни, с 5-годишен локален контрол 92%. В другата група адювантната ЛТ е започната преди 60-ти оперативен ден, с 5-годишен локален контрол 98%.

Основните рискови фактори влияещи върху успеха на локалния контрол чрез ЛТ са големина на първичния тумор над 8 см в диаметър и обем над 200 мл, както и степента на повлияване от индукционната химиотерапия [47,49,111,131]. Комбинацията от ЛТ и хирургично лечение за локален контрол води до по-добри резултати, отколкото самостоятелната ЛТ, особено при тумори над 8 см в диаметър. В серията на Choi et al., 5-годишен локален контрол е постигнат при 85.2%, като на комбинираният метод се падат 90.2%, а на дефинитивната ЛТ 64.8% [37]. В проучването CESS 86 ремисия е получена при 74 % от пациентите провели дефинитивна ЛТ, 64% при тези провели ЛТ и хирургично лечение и 70% при пациентите само на хирургично лечение [49,111]. В същото проучване 14% от пациентите провели дефинитивна ЛТ са получили рецидив на заболяването, за разлика от 0% при хирургичното лечение и 5% при комбинираното. Според нас двата метода са взаимно допълващи се и изборът какъв да е видът на локалния контрол трябва да става в съображение с индивидуалните особености на пациента и наличните рискови фактори. Тъй като СЮ засяга най-често деца, ЛТ трябва да се прилага с особено внимание поради риска от развитие на тежки усложнения като спиране на растежа, стерилност и развитието на вторични злокачествени новообразувания.

I .7.3. Хирургично лечение при СЮ

През последните години все повече нараства броят на пациентите, при които локалният контрол на СЮ е изцяло хирургичен. Целите на хирургичното лечение на СЮ са пълното премахване на тумора в широки граници, а когато това е невъзможно и радикалното му отстраняване. Основните хирургични методи използвани за лечението на пациенти със СЮ са аблация на засегнатия крайник и органосъхраняващи операции с реконструкция.

Броят на органосъхраняващите процедури също нараства, като в момента повече от 85% от пациентите могат да бъдат подложени на такава процедура главно поради големия напредък и усъвършенстване на химиотерапевтичните протоколи при СЮ [21,36,66,114,123,134,135]. Реконструкцията след подобни процедури се извършва чрез имплементирането на модулни туморни ендопротези, остеоартикуларни АЛП или композиция от АЛП и ендопротеза, васкуларизирани АВП, растящи индивидуални ендопротези и ротационни пластички.

Ампутации и дизарткулации

Ампутациите и дезарткулациите като метод за хирургично лечение на СЮ все повече отстъпват своето място пред органосъхраняващите процедури. Въпреки това те остават неразделна част от хирургичните методи за локален контрол на заболяването. При около 10% от пациентите ще се наложи извършване на някакъв вид ампутация или дизарткулация поради невъзможност за извършване на органосъхраняваща операция [21,36,66,114,123,134,135].

Както вече бе споменато, основният контингент от заболели при СЮ са децата. Голяма част от хирургичните техники за ампутации и дизарткулации, използвани при възрастни пациенти, са подходящи и при тях. От голямо значение е да се помни твърдението „децата не са малки възрастни“, тъй като съществуват няколко големи особености, които трябва да се имат предвид при извършването на подобни процедури в детска възраст. За разлика от възрастните, където най-честата етиологична причина за извършването на ампутация е съдова патология, при децата това са тумори, конгенитален дефицит, травма и инфекция. След ампутация останалата част от крайника продължава да нараства. Този факт налага предоперативна оценка на остатъчния растежен потенциал, както и близка колаборация със специалист по изработването на външни протези. Апозиционният растеж на костния чука след ампутация е феномен, който е уникален за детската възраст. Последният е най-честата причина за развитието на усложнения след трансосална ампутация [65]. Фантомните болки наблюдаващи се при възрастни, са изключителна рядкост в детска възраст. Важни особености са и разликите в механичните и функционални особености на ампутационния чука и външна протеза при деца и възрастни, както и психологическите проблеми свързани със загубата на крайник.

Основните принципи при извършването на ампутации и дизартикулаии при педиатрични пациенти, според Krajbich [82] са:

- Запазване на максимална дължина на костния чукан.
- Запазване на растежните зони на костите.
- При възможност извършване на дизартикулация пред транс-осална ампутация.
- Запазване на колянната става, когато това е възможно.
- Стабилизация на проксималната част на крайника след извършване на ампутация чрез миопластика или миодеза.
- Директно внимание към общото здравословно състояние на пациента и проблеми, които не са свързани с процедурата.

Запазването на максимална костна дължина и растежните зони е важно в детска възраст. Костният растеж допринася за общата дължина на ампутационния чукан при завършването на растежа. Така жертването на дисталната бедрена физа, допринасяща за 70% от растежа на бедрена кост, ще доведе до получаването на къс ампутационен чукан след достигане на скелетна зрялост. Същото твърдение може да се направи и за ампутации, жертващи проксималната тибиялна физа. Транстибиалните ампутации запазват растежния потенциал, но често водят до апозиционен растеж на костния чукан [62,82,123]. В допълнение към това фибулата нараства по-бързо и след време започва да проминара. Дизартикулациите в детска възраст се предпочитат, тъй като предотвратяват риска от свръхрастежа на костния чукан и предоставят по-добри възможности за протезиране, особено при дизартикулация на колянната става [62]. Апозиционният свръхрастеж на чукана често води до образуването на заострени костни придатъци, които са причина за появата на голям брой усложнения като резидуална болка, появата на бурси, пенетрация на меките тъкани и даже ерозия на кожата. Съществуват голям брой техники за справяне с този проблем, като остеотомия на дисталния край на чукана, мекотъканна реконструкция и използването на тапи за медуларния канал [62,82,123]. Най-сигурният метод за отстраняване на проблемите, свързани с апозиционния растеж, е избягването на трансосалните ампутации. Наличието на функционална колянна става е от особено значение за биомеханиката на ампутационния чукан. Запазването ѝ води до подобряване на метаболитните нужди при ходене и самата походка при пациенти след ампутация. Въпреки това основната цел на хирургичното лечение при СЮ трябва да е пълното премахване на тумора в широки граници, независимо дали това ще значи жертване на съседна става.

Според вида си ампутиациите и дезартикулациите при СЮ биват – интерилеоабдоминална дезартикулация, тазобедрена дезартикулация, ампутиация над и под коляното и ампутиации на ходилото. При локализация в горния крайник се извършват – интер скапулоторакална дезартикулация, раменна дезартикулация и ампутиация над и под лакътната става.

Според повечето големи проучвания няма сигнификантна разлика между общата преживяемост при пациентите претърпяли аблативна хирургия и тези, при които е извършена органосъхраняваща операция [42,75,121,123,134]. Подобна е и статистиката при сравняване на броя на рецидивите след двата хирургични метода. В серията на Rougraff et al. от 227 пациента, локален рецидив са развили 10,9% от тези претърпяли органосъхраняваща операция, 7,8% от тези претърпяли ампутиация и 0% от пациентите претърпяли дезартикулация [121]. Vacci et al. съобщават за локални рецидиви при 4,2% от пациентите след ампутиация. Като основни прогностични фактори, определящи риска от локален рецидив, се посочват чисти резекционни линии и отговор към индукционната терапия [16,19,20,121]. Аблативната хирургия при СЮ не повлиява честотата на метастазите и времето за появата им. Голяма част от пациентите, преминали през някакъв вид ампутиация, могат да се върнат към нормален начин на живот след правилно мултидисциплинарно лечение. Някои от тях са способни да вземат участие и в различни видове спорт. Промяна в походката и накуцване се откриват при всички пациенти от тази група, като при тях са повишени метаболитните нужди за извършване на функциите на засегнатия крайник. По-лоши са функционалните резултати при пациентите с дезартикулация. При тях енергийната консумация е повишена с 82% спрямо нормалните нужди на крайника. Проблемите свързани с емоционалното състояние на пациентите, особено в детска възраст, както и повишените изисквания към външните протези също не трябва да се пренебрегват. Най-често използваната система за оценка на постоперативната функционалност при пациенти със злокачествени тумори на мускуло-скелетната система е тази на Musculoskeletal tumor society (Musculoskeletal tumor society score).

Rougraff et al. съобщават за MSTS от 19/63% при пациентите с ампутиация и 16/53% при тези с дезартикулация [121]. Подобни функционални резултати са публикувани и от Vacci et al. където от 13 ампутирани болни, 5 са имали MSTS между 50 и 75% и 8 пациента MSTS по-малък от 50% [16,19,20].

Органосъхраняващи операции

Органосъхраняващите операции, заедно със съвременните химиотерапевтични протоколи, дават на пациентите със СЮ шанс за пълно излекуване и потенциално функционален крайник. Според Simon има четири основни принципа на органосъхраняващите операции [¹³⁵]:

- Рискът от локални рецидиви не трябва да бъде по-голям, а процентът на преживяемост по-нисък, отколкото този след аблативна хирургия.
- Процедурата не трябва да забавя последващата адювантна химиотерапия.
- Реконструкцията не трябва да се свързва с много локални усложнения, които изискват допълнителна хоспитализация.
- Функцията на крайника трябва да е по-добра или да се доближава до тази, получена при пациенти подложени на ампутация или дизартикуляция.

Основната цел е постигането на широка резекция на първичния тумор с негативни резекционни линии [^{30,42,56,123,135}]. Дефиницията на широка резекция е en block отстраняване на първичната лезия с всички тъкани, които са засегнати, включително нерви, съдове, мускули, сухожилия и стави [^{29,42,135}]. Разбира се преди да се предприеме подобен тип процедура е нужно пациентите да бъдат стадирани, като по този начин се определя точната големина на тумора и неговите граници. Много важни в този аспект са МРТ и КТ, които дават най-богата информация за параметрите на първичната лезия и отношението ѝ към съседните структури. За успеха на операцията е нужно и премахването на целия биопсичен тракт „en block“ с тумора. Това от своя страна говори, че на практика биопсията е част от органосъхраняващата процедура, въпреки че я предшества. Основните ѝ принципи са съобразяване на кожния достъп със следващата процедура, преминаване само през зоната, в която е разположен туморът без контаминация на съседни такива и добра хемостаза. По тази причина е за предпочитане хирургичният екип да е един и същ и за двете последователни операции. Скелетните дефекти след широка резекция са големи и достигат средно между 15-20 см [⁴²]. Тъй като СЮ се среща предимно при деца, в голяма част от случаите резецираният сегмент съдържа и растежна зона. От този факт възниква и един от най-сериозните проблеми при органосъхраняващите операции в детска възраст, а именно развитието на разлика в дължините на крайниците. Освен костните дефекти често се създава и дефицит на меките тъкани, които са от особено значение за успеха на последващата реконструкция.

Хирургичните етапи на една органосъхраняваща операция при пациентите със СЮ са три:

- Резекция на тумора.
- Реконструкция на костния дефект.
- Реконструкция на меките тъкани.

Повечето от усложненията, свързани с органосъхраняващите операции, са директно свързани с използвания метод за реконструкция. С най-негативен ефект върху прогнозата на пациентите със СЮ е появата на локален рецидив. Честотата на това усложнение е между 5 и 10% за органосъхраняващите процедури и зависи от вида на туморна резекция, негативни резекционни линии, отговор към индукционната химиотерапия и опита на хирургичния екип [16,19,20,30,42,121,123,135]. Въпреки положителните функционални резултати при органосъхраняващите операции общата преживяемост на пациентите не е подобрена. Множеството автори съобщават за почти еднаква преживяемост на пациентите, претърпели ампутация и тези подложени на органосъхраняваща процедура [50,94,121,135,137]. Общата 5-годишна преживяемост за този хирургичен метод според литературни данни е около 70% [50,94,121,135,137].

След като първичният тумор е отстранен абластично и в широки граници, идва ред на реконструкцията, целяща възстановяване на получения костен дефект. Опциите за реконструкция при пациентите със СЮ са ограничени поради възрастта на пациентите и факта, че повечето от тях не са завършили костния си растеж. В днешни дни все повече се използват нарастващите модулни туморни ендопротези, чрез които се решава проблемът с развиващата се разлика в дължините на крайниците.

Модулни туморни ендопротези

Като метод за реконструкция след органосъхраняващи операции, ендопротези се използват още от 1970г [61,123]. Първите туморни ендопротези са били под формата на индивидуално изработен моноблок. Сериозен проблем се е оказал срокът за изработването им достигащ средно 4-6 седмици, както и невъзможността за допълнително удължаване на ендопротезата при възникване на по-голям костен дефект от очакваното. С усъвършенстване на хирургичните техники и използването на по-

надеждни металургични материали, този тип ендопротези е изцяло заменен от модулните туморни ендопротези. Отделните модули могат да бъдат сглобени по начин отговарящ на специфичния костен дефект, а в допълнените дават на хирургичния екип и възможността за увеличаване на дължината на резекция интраоперативно, без това да е свързано с изработка на допълнителни компоненти. С еволюцията на имплантите и изискванията към тях нарастват, като за да бъдат успешни те трябва да имат висока биосъвместимост, стабилност, резистентност към износване и свойството за интеграция към костта и меките тъкани. Последното се постига чрез използване на хидроксиапатитно покритие и синтетични материали под формата на калъфи или „меш“ (полиетилен) за инсерция на меките тъкани. Използването на подобен „меш“ значително подобрява функционалността на крайника, намалява риска от инфекция и придава стабилност на конструкцията. Най-често се налага протезиране на проксимален и дистален фемур, проксимална тибия и проксимален хумерус [42,50]. Нарастват и случаите, когато се налага заместването на цяла кост заедно с участващите стави. Стеблото на туморните ендопротези при пациентите със СЮ обикновено се фиксира безциментно чрез „press-fit“ техника. Циментна фиксация се налага в случаите, когато е невъзможно фиксиране на стеблото в областта на мета-диафизата, при пациенти с тежка остеопения и такива претърпяли продължителна имобилизация. Артикулиращите части на протезата са свързани чрез „hinge“ механизъм и полиетиленов вложка. След резекция на тумора, запазената мускулатура се реинсерира към стеблото на ендопротезата чрез вече споменатите полиетиленови калъфи. Добрата реинсерция и възстановяване на мекотъканната обвивка на конструкцията са от особено значение, както за стабилността, така и за функционалния ѝ резултат.

Възможността за ранна постоперативна рехабилитация на пациентите е основно предимство на този метод за реконструкция. Рехабилитационните програми обикновено започват на следващия ден след процедурата и позволяват запазване на обема на движение на засегнатата става, както и ходене с помощни средства. Допълнителна имобилизация на оперирания крайник с ортези или гипс се налага рядко. В сравнение с останалите методи за реконструкция, рискът от инфекция е по-нисък при модулните туморни ендопротези [42]. Липсва и възможността за несрастване или забавено срастване поради липсата на допълнително остеосинтезно средство, както е при вмъкнатите кости присадъци. Премахва се и възможността за заразяване на реципиента с други инфекциозни болести предадени от присадъка.

Индикации за поставяне на модулна туморна ендопротеза са наличието на първични злокачествени костни тумори, костни метастази, както и някои агресивни доброкачествени костни лезии, като например гигантоклетъчен тумор на костта 3-та степен по Enneking и Campanacci [21]. Част от контраиндикациите за извършването на органосъхраняващи операции важат и за реконструкциите с модулни ендопротези. Основната контраиндикация тук е очаквана лоша функционалност на крайника след осъществяване на процедурата поради недостатъчно мекотъканно покритие или инфилтрация на големи мускулни групи, налагащо остраняването им [21,42,123,134,135].

Усложненията при този тип реконструкции са тежки и налагат продължително проследяване на всеки един пациент. Ранните усложнения са свързани с оперативната рана под формата на кантова некроза и дехисценция. Невропаксия и тромбоемболични инциденти също са често срещани ранни усложнения при този вид процедури [60]. Педантичната хирургична техника и стремежът към съхранение на меките тъкани са основни за намаление на честотата на посочените усложнения. Късните усложнения са тежки и често изискват допълнителна хоспитализация и ревизионна процедура. Към тях спадат дълбока инфекция, асептично разхлабване, перипротезна фрактура или фрактура на самата протеза, дислокация или повреда на някои от модулните елементи и нестабилност [42,101]. Най-честата причина за провал на реконструкцията е асептично разхлабване. Честотата на това усложнение според различни източници е 5 до 27% [25,42,62,79,81,83,119,145]. Vickels и съавт. докладват за 5,2% честота на асептично разхлабване в тяхната серия от 57 пациента [25]. Potz и съавт. съобщават за 5% честота на асептично разхлабване в тяхната серия, като от тях повечето са били за сметка на протези с безциментна фиксация [119]. В серията на Unwin и съавт., 35.2% от всички ревизии са извършени поради асептично разхлабване на протезата [145]. Според локализацията на модулната ендопротеза честотата за развитие на асептично разхлабване е 6.2%, 32.6% и 42% за проксимален фемур, дистален фемур и проксимална тибия респективно [145]. Развитието на дълбока инфекция след поставяне на модулна туморна ендопротеза е сериозно усложнение, което е възможно да завърши с ампутация на засегнатия крайник. Честотата на инфекциите варира между 1 и 13%, като най-често се инфектират ендорпотезите в областта на колянната става и в частност проксимална тибия [42]. В серията си от 250 пациента, Gosheger и съавт. докладват за 13% честота на дълбока инфекция [62]. С удължаване на дължината на стеблото на модулните ендопротези намалява и честотата на протезните фрактури. Въпреки това честотата на

перипротезните фрактури и фрактурите на стеблото варира между 1 и 22% при различните автори [62,79,81,83]. В същата серия Gosheger и съавт. съобщават за счупване на протезното стебло при 4 пациента (1,6 %), 3 от които за сметка на дистален фемур и 1 за проксимална тибия, при диаметър на стеблото минимум 12 мм. Plotz и съавт. докладват за фрактура на стеблото при 9 от 64 пациента (15%) [119]. Нестабилност и дислокация са най-честите усложнения при модулните ендопротези на тазобедрена и раменна става. Честотата на дислокация при тазобедрените ендопротези е между 10 и 15%, а за раменните достига до 56% [39,73,74,91,145].

Функционалните резултати след реконструкцията с модулни туморни ендопротези са предимно положителни. С помощта на интензивните рехабилитационни режими, голяма част от пациентите са способни на самостоятелна походка без помощни средства. Както вече бе споменато в повечето големи проучвания функционалността се изследва чрез определяне на MSTS-score. Според литературни данни средната оценка варира между 60-90% [21,40,42,62,66,79,121,142,148]. Wang и съавт. докладват за среден MSTS-score от 66,7% след реконструкция на проксимален хумерус [148]. В серията на Tang и съавт., средният MSTS-score след реконструкция на проксимален хумерус е 79% в групата пациенти, при които е използван синтетичен „меш“ за реинсерция на меките тъкани и мускулатурата и 66% за групата, при която такъв не е използван [142]. Gosheger и съавт. докладват за MSTS-score от 70% след реконструкция на проксимален фемур с модулни ендопротези [62]. В голямото проучване на Rougraf и съавт. от 227 пациента с реконструкция на дистален фемур, средният MSTS-score е бил 77 % [121]. Valke и съавт. докладват за отлични резултати при реконструкция на дистален фемур и проксимална тибия със среден MSTS-score от 80 и 83% респективно[21].

Общата 5-годишна преживяемост на реконструкцията с модулни туморни ендопротези значително се подобри през последните 30 години, достигаща до 85% [74,79,97]. Най-добра е преживяемостта при реконструкция на проксимален фемур, последвана от дистален фемур и проксимална тибия. Kabukcuoglu и съавт. докладват за 10-годишна преживяемост от 77 % и 20-годишна от 57% при реконструкцията на проксимален фемур [79]. Horowitz и съавт. съобщават за 5-годишна преживяемост на модулните ендопротези от 89% за проксимален фемур, 59% за дистален фемур и 54% за проксимална тибия респективно [74]. Malawer и съавт. докладват за 5-годишната преживяемост на ендопротезите при 83% от пациентите и 10-годишна преживяемост при 63% [97]. Честотата на локалните рецидиви след използване на модулни туморни ендопротези,

като метод за реконструкция, не се различава от общата докладвана за органосъхраняващите операции. Провал на реконструкцията с модулна туморна ендопротеза се дължи най-вече на локален рецидив, инфекция, механична повреда на ендопротезата, персистираща болка и завършва с извършването на ампутация. Според голямото проучване на Jeys и съавт. рискът от ампутация след реконструкция с туморни ендопротези е 8.9% [78].

Тъй като по-голяма част от пациентите със СЮ са деца, употребата на модулни туморни ендопротези винаги трябва да е съобразено с индивидуалните особености на пациента. Използването на модулна ендопротеза при деца под 10 годишна възраст не е уместно, поради предвижданата голяма разлика в дължината на крайниците при достигане на скелетна зрялост и невъзможността за активното им участие в рехабилитационни програми.

Растящи туморни ендопротези

Растящите туморни ендопротези са разработени като метод за справяне с основния проблем при органосъхраняващите операции в детска възраст, а именно развиващата се разлика в дължините на крайниците. Една от първите разработки на растящи ендопротези е тази на Kenan и Lewis или по точно растяща протеза тип Lewis (LEAP), имплементирана през 1983г [42]. Принципът на удължаване на ендопротезата е чрез винтов механизъм приложен към фиксирано стебло, а самата процедура е инвазивна и налага малък хирургичен достъп за достигане на устройството. Удължаване на ендопротезата се предприема при установена разлика в дължината на двата крайника от 2 см, при което протезата се удължава съответно с 1,5 до 2 см. Високата честота на фрактури на стеблото на ендопротезата довело до използването на модулни компоненти. Индикациите за удължаване са подобни, но за заменянето на някои от модулите е нужна доста по-голяма оперативна намеса. Поради допълнителните хопистализации и операции при тези пациенти е повишен рискът от инфекция, а ексцесивното разрастване на фиброзна тъкан около самата ендопротеза, води до ставни контрактури и ограничен обем на движение. Съвременните растящи ендопротези използват неинвазивни методи за удължаване, елиминирайки тези недостатъци. Процедурата за елонгация се различава между отделните видове ендопротези. При растящата протеза „Phenix Growing Prosthesis” например, удължаването се извършва чрез въздействието на външно

електромагнитно поле върху пружинен механизъм, разположен в ендопротезата [42]. Kotz и съавт. използват само-удължаваща се ендопротеза, известна като ISEM (intercondylar stepless extendible module), при която елонгацията се осъществява чрез повторна хиперфлексия на засегнатата колянна става [81]. Съвременната система MUTARS Xrand (WITTENSTEIN intens GmbH, Igersheim, Germany) представлява модулна туморна ендопротеза, използваща принципа на телескопично удължаване, като механизмът за елонгация е под формата на растящ интрамедуларен пирон (FITBONE), разположен в самата ендопротеза [28,130]. Чрез външен предавател, високочестотни импулси се предават към подкожно разположения приемник, свързан към механизма за елонгация. Процедурата за удължаване се извършва ежедневно докато пациентите са в болнични условия, а след това от близките след предварително обучение. Максималният потенциал за удължаване на тази растяща ендопротеза е 100 мм. Иновативна техника за елонгация използва растящата ендопротеза MUTARS BioXrand, където принципа на удължаване е чрез дистракционна остеогенеза, метод въведен от Gavriil Pizarov (1992) [130]. Особеното тук е, че ролята на стебло играе интрамедуларен растящ пирон (FITBONE). След резекция на тумора в останалата кост се имплантира временен интрамедуларен пирон с полирана повърхност. При развитие на разлика в дължината на крайниците от 3-4 см, последният се заменя с растящ интрамедуларен пирон. След извършването на кортикална остеотомия започва дистракционна остеогенеза чрез ежедневна елонгация с 1 мм. След формиране на адекватен калус може да започне и натоварване на крайника.

Тъй като повечето растящи протези използват и модулни елементи, индикациите са идентични с тези на модулните туморни ендопротези. Като допълнителна индикация е очаквана разлика в дължините на крайниците, при достигане на костна зрялост, от 5 до 10 см, като тези стойности може да варират между различни производители [28,42,105,130,132]. Контраиндикациите за използването на растяща протеза са оставаща дължина на костта след резекция по-малка от 8-10 см [42,130].

Изборът между използването на обикновена модулна туморна ендопротеза и растяща такава при пациентите със СЮ е труден. Основните фактори, повлияващи това решение, са локализацията на тумора, оставащият скелетен растеж и предвижданата разлика в дължините на крайниците след достигане на костна зрялост. Локализацията на първичния тумор е от значение, когато е засегната важна за костта растежна зона, каквато например е дисталната бедрена фига, отговаряща за 70% от общия растеж на фемура и 54 % от растежа на долният крайник [32,96]. Проксималната тибиялна фига отговаря за

60% от общия растеж за тибията и 46 % от растежа на долния крайник [32,96]. Жертването на някоя от тези физи би довело до значително изоставане на засегнатия крайник. Освен големият потенциал за скелетен растеж, при пациентите под 10 годишна възраст, проблеми създават и дължината и диаметърът на самите кости. При диаметър на протезното стебло под 12 мм значително се увеличава и рискът от фрактура на протезата [62,66,119,130]. Трябва да се вземе в предвид и нуждата от интраоперативно удължаване на ендопротезата. При деца е допустимо удължаване не повече от 1,5-2 см по време на операцията, поради риск от прерастягане на съдово-нервните структури на крайника [130]. За определяне на оставащия скелетен растеж при пациентите основно се използват таблиците на Anderson и Green, даващи информация за оставащия растеж на дисталната бедрена физа и проксималната тибиялна физа за всяка една възраст. На базата на тези данни се определя и предвижданата разлика в дължината на крайниците при достигане на зрялост.

Paley и съавт. разделят тибиялна и феморална дължина при скелетна зрялост на същите за всяка една възраст. Полученото число наричат множител, а чрез включването му в специално разработени формули е възможно определянето на оставащия скелетен растеж и предвижданата разлика в дължините на крайниците [108].

Moseley и съавт. използват графики за изчисление на предвижданата разлика в дължините на крайниците. Растежът на изоставащия крайник и на нормалния са представят като прави линии в графики, включващи скелетната възраст на пациентите [96]. Методът е лесно изпълним, с голяма точност и не изисква голям обем на данни.

Аритметичният метод на Melanus-White използва хронологичната възраст на пациентите и презумпцията, че растежът на дисталната бедрена физа и проксималната тибиялна физа са константи. Важно за изчислението е и възрастта, при която физите се затварят, за мъже и жени. Въпреки че тя не е константа за всеки един човек, за мъжете тя е около 16 г. възраст, а за жените 14 г. Към формулата на Melanus-White се добавя и годишната степен на увеличение на разликата в дължините, като по този начин може да се изчисли тази разлика при достигане на скелетна зрялост [95].

Вземайки предвид възрастта на пациента и изчислените данни за оставащ скелетен растеж и предвиждана разлика в дължината на крайниците след резекция на тумора, може да се направи избор за вида на модулна ендопротеза. Използването на модулна

ендопротеза без растящ механизъм е по-уместно за пациенти, при които костният растеж е почти завършил и не се очаква развитие на голяма разлика в дължините на крайниците.

Растящите ендопротези споделят голяма част от усложненията, присъщи за модулните туморни ендопротези и както при тях налагат ревизионна операция. Асептично разхлабване отново е най-често срещаното късно усложнение, като честотата му в повечето големи серии е 15% [25,62,119,135,145]. Специфично усложнение за растящите ендопротези са невъзможност за удължаване на ендопротезата поради механична повреда на елонгирания механизъм [130]. Вис и съавт. съобщават за честота на механични повреди на импланта на 5, 10 и 15 година - 16,9% , 20.7% и 37.9% респективно [28]. Честотата на инфекциите при използването на растящи ендопротези е съпоставима с тази при модулните туморни ендопротези и според повечето литературни източници е между 1-11% [28,42,50,62,66,79,105,135]. Фрактури на импланта и перипротезни фрактури при растящите ендопротези се получават на базата на развиваща се остеопения на костта поради намалено натоварване, феномен известен като „stress shielding” [28,130]. Други рядко срещани усложнения са флексивни контрактури и парези на периферни нерви [42,130]. В серията на Eckard и съавт., при 56% от пациентите е установено поне едно от посочените усложнения [50].

Функционалните резултати след реконструкция с растяща ендопротеза при пациентите със СЮ са много добри. Средната MSTS оценка при пациенти с растяща колянна ендопротеза е между 75-90%, за тези с тазобедрена ендопротеза между 50-75% и около 50% за пациентите с раменна ендопротеза [5,50,62,66,119,130,132,135]. Както вече споменахме, поради възрастта на пациентите, при които се използват растящи ендопротези, провеждането на рехабилитация може да се окаже проблематично. От особена важност за добрите постоперативни резултати е активното участие както на пациента, така и на семейството му.

След завършване на скелетния растеж на пациентите се налага конверсия на растящата ендопротеза към дефинитивна модулна ендопротеза. Този факт трябва да се има предвид поради невъзможността на удължаващия механизъм да понесе натоварването, което се очаква при един възрастен индивид. Всеки един пациент с растяща ендопротеза трябва да бъде редовно проследяван, тъй като усложненията свързани с този метод са тежки, а пропускането им може да доведе до провал на цялата органосъхраняваща операция.

Биологична реконструкция при СЮ

За биологичната реконструкция при пациентите със СЮ се използват костни присадъци, които могат да принадлежат на пациента или на донор. Методът предоставя възможността за запазване на артикулиращата повърхност и дължината на костта. Присадъците служат и като основа за реинсерция на меките тъкани, като по този начин придават стабилност на реконструкцията и подобряват крайния функционален резултат.

Основните предимства на биологичната реконструкция идва в свойствата на присадъците, а именно остеоиндукция, остеокондукция и остеогенеза [72,130,156]. Под остеокондукция се възприема способността на импланта да служи като основа, по която чрез пълзящо заместване се изгражда нова кост. Остеоиндуктивни свойства имат присадъците, които чрез растежни фактори директно стимулират диференциацията на мезенхимните стволови клетки в остеообласти. Основният и най-чест от тези растежни фактори е костният морфогенетичен протеин (ВМР) [43,130]. За да има остеопротекторни средства един костен присадък трябва да съдържа клетки отговорни за остеогенезата, а именно остеообласти, остеокласти и мезенхимни стволови клетки. Освен гореспоменатите свойства, основно изискване към костните присадъци е да не провокират реакция на отхвърляне у приемника. Въпреки че костите са слабо имуногенни структури, е наложително търсене на съвместимост поне по МНС-2 показателя. Замразяването допълнително понижава риска от поява на имуноен отговор. Инкорпорацията при биологичната реконструкция е бавен процес, преминаващ през фаза на възпаление и ремоделация. Крайният резултат от този процес е прорастването на новоборазуваната кост на приемника в присадъка.

Като контраиндикации за извършване на биологична реконструкция са недостатъчна дължина на костта след резекция на тумора, нарушено костно срастване поради химиотерапия и/или лъчелечение и нарушено локално кръвоснабдяване [43,72,124,130,156]. За успеха на биологичната реконструкция е нужно безгрешно предоперативно планиране. Точните размери на резецирания сегмент се определят чрез МРТ и КТ, като на базата на тези данни се преценяват и размерите на присадъка, които трябва да се идентични.

Използването на костен АЛП е най-старият метод за реконструкция в онкоортопедията. Според начина на обработка и консервиране се различават три типа АЛП [43,72,124,156] :

- Пресен АЛП - този тип е силно имуногенен и носи висок риск от предаване на инфекциозни болести (Хепатит В,С и СПИН), но има добри остеоиндуктивни свойства поради съхранение на протеина ВМР.
- Прясно замразен АЛП - по-ниска имуногенност от предишния и запазен остеоиндуктивен потенциал
- Замразен / изсушен АЛП - така наречените костни „крутони“. Те са с най-ниска имуногенност, но поради липса на ВМР са с изцяло остеоиндуктивни свойства.

Интеркаларен или вмъкнат АЛП се използва за възстановяване на костни дефекти в областта на диафизата. Най-често се налага заместване на сегменти от фемур, тибия и хумерус [72,106,124,156]. Снабдяването с подходящ АЛП става чрез костни банки, които могат да предоставят както цялата дължина на костта, така и отделни сегменти. От трите типа, при пациентите със СЮ, най-често се използва прясно замразен [10,99,119]. След резекция на тумора, интеркаларният АЛП се поставя на мястото на липсващия сегмент, така че да има плътен контакт с останалата кост на приемника. Реконструкцията се фиксира чрез компресивни плаки и винтове, по-рядко с външен фиксатор или интрамедуларна остеосинтеза. След интервенцията са нужни поне 4 до 6 седмици отбременяване на крайника, докато образуваният калус в краищата на присадъка стане адекватен за носене на тежест [130].

Остеоартикуларният АЛП съдържа ставна повърхност, както и голяма част от капсуло-лигаментарния комплекс на дадената става. Изборът на подходящ присадък става след точно измерване на ставната повърхност на реципиента чрез МРТ и КТ. Тези измервания са важни за запазване на ставната конгруентност и кинематика. След резекция на тумора, остеоартикуларният АЛП се фиксира, подобно на интеркаларните, с периартикуларни компресивни плаки и винтове. Особено значение тук има педантичното възстановяване на всички мекотъканни инсерции на мускулите и капсуло-лигаментарния комплекс. Опериранията става се имобилизира за около 6 седмици до срастване на капсуло-лигаментарните структури, след което започват рехабилитационни програми. Пълно натоварване на крайника обикновено е възможно след данни за пълно срастване между АЛП и костта на приемника, като този период в някои случаи може да достигне 1 до 2 години. Основното предимство на остеоартикуларния АЛП е възможността за адекватна реинсерция на меките тъкани, което води до добра стабилност и функционалност на ставата. Недостатък на този тип реконструкция е дегенерацията на ставния хрущял, която в крайна сметка довежда до артроза [130].

Композицията от АЛП и ендопротеза се използва основно за реконструкции в областта на проксимален фемур, проксимален хумерус и проксимална тибия. Техниката комбинира предимствата на двата метода, а именно добра основа за мекотъканна инсерция и срастване към костта на приемника за АЛП, отлична функционалност, както и стабилност за ендопротезите. Този тип реконструкция дава възможност на хирурга да компенсира недостатъците на два основни метода за реконструкция, като по този начин намалява и риска за пациента.

Крайната цел на артродезата е безболезнена, издръжлива и стабилна става. В онкоортопедията артродезата чрез АЛП е показана в случаите на екстраартикуларна резекция с ексцесивна мускулна ексцизия, или когато стабилността на ставата е от първостепенна важност. Техниката е трудно изпълнима и най-вече се прилага за реконструкция на колянна, раменна, глезенна и гривнена става [130]. За реконструкцията освен АЛП може да се използват и невакуларизиран АВП, васкуларизиран фибуларен АВП или комбинация между тях. За фиксация на артродезата за предпочитане е използването на интрамедуларна остеосинтеза, поради намален риск от фрактура и несрастване на конструкцията. При реконструкция на колянната става последната се фиксира в 10-15 градуса флексия и 5 градуса валгус [130]. Трябва да се има и предвид възрастта на пациента и оставащият костен растеж. При деца, незавършили растежа си, има възможност за допълнително удължаване на присадъка, чрез което се цели компенсиране на растежа на ипсилатералния крайник.

АВП са считани за най-добрия избор при биологична реконструкция. Различават се спонгиозни, кортикални и кортико-спонгиозни присадъци, а според наличието на кръвоснабдяване съответно васкуларизирани и невакуларизирани [70,72,84,124,130,156]

Спонгиозният АВП притежава отлични остеокондуктивни и остеоиндуктивни свойства, правейки бърза инкорпорацията от приемника. Златен стандарт за взимане на последния е илиачната кост [70]. Приложението му при пациентите със СЮ е ограничено поради по-слабите му опорни качества и невъзможността за реконструкция на кортикални костни дефекти.

Виталните кортикални АВП имат почти изцяло остеокондуктивни свойства. Времето за инкорпорация при тях е значително по-дълго поради бавната ревакуларизация и нуждата от ремоделиране на Хаверсовите канали на присадъка. Донорски места за кортикален АВП са фибула, ребра, криста илиака, клавикула и скапула [130]. От тях най-

използвана в онкоортопедията е фибулата поради дължината, правата форма и стабилен кортекс. Няколко са формите, под които тази кост участва в биологичните реконструкции, а именно свободен васкуларизиран или не васкуларизиран витален АВП и педикулизиран такъв. За предпочитане е васкуларизираният, поради запазване на ендо- и периосталното кръвоснабдяване. Този факт позволява на присадъка с времето да хипертрофира, според закона на Wolf, по този начин придобивайки качествата на нормална за областта кост. Други предимства са по-бързата инкорпорация, липса на имуногенност и устойчивост към инфекции. В сравнение с АЛП, средният срок за срастване при АВП е 5 месеца за васкуларизираните и 12 месеца за не васкуларизираните [70,124,130]. Интеркаларните АЛП срастват за средно 16 месеца [124]. Химиотерапевтичните протоколи в комбинация с лъчетерапията при някои пациенти със СЮ могат да доведат до забавено костно срастване, което в случая е още една индикация за използването на васкуларизиран АВП. За фиксация е най-добре да се използва външен фиксатор, тъй като така в по-голяма степен се запазват натоварващите сили върху АВП, водейки до неговата хипертрофия. Недостатъци на този метод е нуждата от втори хирургичен екип за взимане на АВП, удължено оперативно време, усложнения от страна на донорската област и ограничена дължина на самия присадък. Използването на васкуларизиран фибуларен АВП трябва да става в съображение с механичните особености на областта. По тази причина, самостоятелно методът се използва предимно в областта на горния крайник. За реконструкциите в областта на долен крайник е нужно комбиниране на васкуларизирана фибула с интеркаларен АЛП, втори витален АВП или екстракорпорално девитализиран АВП [130].

Реконструкцията с екстракорпорално девитализиран АВП представлява реимплантация на резецирания костен сегмент след девитализация на първичния тумор. Туморът се девитализира чрез радиация, автоклавиране, пастьоризиране или течен азот. Освен че унищожават туморните клетки, всеки един от тези методи повлиява и механичните свойства на АВП. Девитализацията чрез радиация и течен азот е най-щадяща откъм запазване на osteoconductive и част от osteoinductive качества на костта, като резултатите от двата метода са идентични [130,155]. На практика тези АВП много си приличат с интеркаларните АЛП, но за разлика от тях не са имуногенни, не носят риск от предаване на инфекциозни заболявания. Предимствата на девитализираните АЛП са и отличната първична стабилност на конструкцията, перфектно примостяване към костните краища на дефекта, точен размер, както и добри osteoconductive и в някои

случаи остеоиндуктивни свойства. Запазва се и възможността за надеждна реинсерция на меките тъкани, придаваща допълнителна стабилност. Рискът от инфекция на девитализирания АВП е значително по-нисък в сравнение с алогенният [130]. Като недостатък на този метод за реконструкция е фактът, че АВП най-вече служи като основа, върху която чрез пълзящо заместване да се изгради нова кост. Това костообразуване е изцяло за сметка на останалата след резекцията витална кост. Съществуват техники, комбиниращи девитализиран АВП с васкуларизиран фибуларен такъв, с цел компенсирание на тези недостатъци. Не е възможно и изследване на процент туморна некроза с цел анализ на ефекта от неoadювантната химиотерапия при пациентите със СЮ.

Биологичната реконструкция чрез дистракционна остеогенеза позволява възстановяване на костния дефект чрез образуване на нова кост в областта на резекцията. Методът позволява точна реконструкция чрез новообразувана кост, отговаряща по диаметър и дължина на получения костен дефект. Техниките за дистракционна остеогенеза, използвани в онкоортопедията, са три а именно: дистракция след остеотомия и транспорт на сегмент проксимално или дистално от дефекта, скъсяваща дистракция без остеотомия и комбинация на тези методи с интрамедуларен пирон [130]. За фиксация след остеотомия или скъсяване се използва външен фиксатор. Самата дистракция започва обикновено 7 до 14 дни след остеотомия или скъсяване, с около 1 мм на ден. След запълване на дефекта с новобразувана кост е нужно последната да претърпи матурация преди да е възможно натоварване на крайника. Този процес обикновено отнема двойно повече време отколкото самата остеогенеза.

Този тип биологична реконструкция се използва рядко при пациентите със СЮ. Индикациите за дистракционна остеогенеза се ограничават до реконструкции на диафизарни дефекти. Контраиндикации за приложението му са очаквани дефекти по-големи от 15 см, резекция на сегмент, включващ артикулираща повърхност и ексцесивна мекотъканна загуба [130]. Недостатъци на метода са дългият период на имобилизация, което от своя страна налага добро сътрудничество от страна на пациента и семейството му. Пълно натоварване на крайника е възможно след 1 до 2 години при някои пациенти. Дистракционната остеогенеза е свързана и с многобройни усложнения като псевдоартроза, забавена матурация, деформация на новообразуваната кост и костна резорбция. Инфекция около входните отвърстия на иглите на външния фиксатор се среща при 45% от пациентите [130].

Основните усложнения характерни за биологичната реконструкция са инфекция, фрактура, липса на срастване и резорбция на АЛП. Според Lord и съавт., честотата на инфекции при реконструкцията с АЛП е около 11,7% [88]. San-Julian и съавт. съобщават за същата честота на инфекции в техния ретроспективен анализ върху биологична реконструкция при костни тумори [124]. Основните рискови фактори за развитието на инфекция са липсата на адекватна мекотъканна покривка и голям брой допълнителни хирургични интервенции [88]. Фрактурите на АЛП след реконструкция са разделени от Berrey и съавт. на три типа [24]. Фрактурите от тип 1 са ранни и водят до почти пълно раздробяване. Като главна причина за тях се смята автоимунна реакция. Фрактурната линия при тип 2 преминава през диафизата на АЛП, като средното време за получаването им е около 27.6 месеца постоперативно. Фрактурите от 3 тип са характерни за остеоартикуларния АЛП и преминават през артикуларната повърхност, явявайки се средно 31.6 месеца постоперативно. Средната честота на фрактури при използването на АЛП е около 17%, като около 70% от фрактурите се случват през първите 3 години [24]. В голямата серия на Sorger и съавт. най-чести са били фрактурите тип 2 по Berrey, следвани от тип 3, като само 8 от всички фрактури са били тип 1. Най-чести са фрактурите на остеоартикуларни АЛП, следвани от интеркаларните и композиции АЛП-ендопротеза [133]. Несрастване се наблюдава при повече от 17% от пациентите [73,130,133]. От значение за срастването има мястото на остеосинтезното средство. По-голям риск има при фиксиране на диафиза към диафиза, отколкото метафиза към метафиза. Според Nogisek и съавт. основни рискови фактори за несрастване на АЛП са провеждането на химиотерапия и голям брой допълнителни хирургични процедури [73]. В серията пациентите, провеждали химиотерапия, имали двойно по-висока честота на несрастване от останалите болни. Прибавянето на спонгиозен АВП е нужно в повечето случаи на несрастване. Остеоартритът е усложнение специфично за остеоартикуларните присадъци, налагащо допълнителна смяна на засегнатата става при около 16% от пациентите, обикновено 6 години след реконструкцията [73,130]. Освен изброените усложнения, твърде чести са и усложненията от страна на оперативната рана, парези на периферни нерви, нестабилност и ставни контрактури.

Подобно и на реконструкцията с алогенни присадъци, при използването на АВП усложнения настъпват при повече от 50% от пациентите [130]. За свободните витални костни присадъци най-честото усложнение са фрактурите [70,84,156]. Честотата им зависи от локализацията на дефекта и използвания АВП, като за горен крайник тя достига до

58%, а за долен до 22% [130]. Важно е да се отбележи и високата честота на фрактури при използването на самостоятелен фибуларен АВП за реконструкции в областта на долен крайник, достигаща 60 до 100% [123,130]. Честотата на фрактурите при васкуларизираните и не васкуларизираните АВП е почти еднаква, но времето за получаване на фрактурата е по-малко при първия тип. Предимството на този тип реконструкция е, че голяма част от фрактурите на присадъци се лекуват консервативно с добър резултат. Несрастване при свободните витални АВП е с честота около 19% [42,130]. Усложненията, свързани с донорската област, се срещат при 25% от пациентите под формата на повърхностни инфекции, перонеална парализа, валгусна деформация на глезенната става и други [42,123,130]. Инфекциите са значително по-рядко усложнение при реконструкцията със свободен витален АВП и както фрактурите лесно се овладяват чрез консервативно лечение.

Общата честота на усложнения при използване на екстракорпорален девитализиран АВП е около 50% [141,155]. С най-голяма честота са инфекциите, срещани средно при 10% от пациентите, следвани от фрактура на присадъка при 7% и псевдоартроза при 8% [141]. Честотата на пълно срастване е най-голяма при използване на радиация или течен азот като метод за девитализация и е средно между 54 и 100% [141,155].

Функционалните резултати след биологична реконструкция зависят от локализацията на тумора, вида на използвания присадък и наличието на усложнения.

В серията от 875 пациенти с биологична реконструкция на San-Julian и съавт., най-добри резултати са получени при използването на интеркаларни ало- и автоприсадъци [124]. Средният MSTS-score в групата на интеркаларните АЛП е 88%, а при АВП 93%. Резултатите след реконструкция с остеоартикуларни алогенни костни присадъци в същата серия също са положителни, като средният MSTS score е 76%. При 321 от пациентите е използвана композиция от АЛП-ендопротеза за реконструкция, като функционалните резултати в тази група са отлични, със среден MSTS-score 82%.

Подобни функционални резултати получават и Mankin и съавт. в серията си от 873 АЛП реконструкции [94]. Авторите използват собствена скала за оценка на резултатите, аналогична на MSTS системата. Пациентите са разделени според наличието на болка, способност за участие в спорт, степен на общ функционален дефицит, наличието на остатъчна болест, в групи с отличен, много добър, добър и лош резултат от

реконструкцията. От всички 713 пациенти, 74% са имали отличен или много-добър резултат след реконструкцията.

Krieg и съавт. съобщават отлични резултати в серията си от 31 пациента с реконструкция чрез невакуларизиран фибуларен АВП [84]. Средният MSTS-score за долен крайник е 77% , а за горен 80%.

Много добри са и функционалните резултати след реконструкция с екстракорпорален девитализиран АВП. Takenaka и съавт. докладват за среден MSTS-score 73.8% в тяхната серия от 33 пациента [141].

Въпреки голямата честота на усложнения (52%), Wolf и съавт. съобщават за положителни резултати в тяхната серия от реконструкция чрез АЛП-артродеза. Средният MSTS-score за серията е 77% [149].

Най-лоши са функционалните резултати след биологична реконструкция на таза. В зависимост от типа на резекция, средният MSTS-score варира между 40-60%. Traub и съавт. докладват за MSTS-score от 55% [144]. Подобни са и резултатите в групата на San-Julian и съавт. от 48 АЛП реконструкции на таза със среден MSTS score 40% [124].

Усложненията, свързани с биологичната реконструкция, намаляват значително след 3-тата следоперативна година, въпреки до стабилизиране на конструкцията при повечето пациенти [42]. Биологичната реконструкция е запазена при повече от 75% от пациентите след 3-тата година в серията на Mankin и съавт [94]. Тези резултати се потвърждават и в серията на Ortiz-Cruz и съавт. от 118 пациента със среден срок на проследяване 5,6 години [106]. При среден период на проследяване от 71 месеца, 69% от пациентите в серията на Chen и съавт. са със запазена биологична реконструкция и без признаци на рецидив [31]. Около 13% от реконструкциите с васкуларизиран или невакуларизиран фибуларен АВП и девитализиран АВП завършват с провал и налагат извършването на ревизия, а в някои случаи и ампутация на крайника [42,84,94,124,130].

Ротационна пластика

За първи път ротационна пластика, като техника за заместване на колянната става чрез ротирана глезенна става е описана през 1930г. Първата такава процедура при педиатричен пациент, по повод остеосарком, е извършена през 1974г. в Ортопедичната Университетска болница във Виена [80].

Ротационната пластика е алтернатива на аблативната хирургия при пациенти със СЮ. Основни индикации са наличието на силно злокачествен тумор в областта на дистален фемур или проксимална тибия и ранна възраст на пациента, с незавършен скелетен растеж. За извършването на ротационна пластика е задължително запазването на седалищния нерв и големите магистрални съдове. Съответно и основната контраиндикация за ротационна пластика е инфилтрация на основни нервни структури и невъзможност за реконструкция на магистралните съдове при тяхното обхващане от процеса [13,63,71,80,128,153]. Предимства на този метод за реконструкция са наличието на функционална „колянна“ става, запазен растежен потенциал и равна дължина на крайниците, без това да е свързано с допълнителни операции. Чрез ротационната пластика се избягват и някои големи усложнения, свързани с други методи за реконструкция, като фантомни болки и апозиционен растеж при ампутиациите или асептично разхлабване при модулните туморни ендопротези. Основният недостатък на ротационната пластика е козметичната визия на крайника, проблем оказващ значителни психологични щети върху пациента и семейството му. Поради тази причина и методът не е приложим във всички случаи. Изборът на ротационна пластика като метод за реконструкция трябва да стане след продължително обсъждане с пациента и близките му. Според Winkelmann след процедурата у пациентите съществува психологична бариера, която в крайна сметка се преодолява от всички [153]. Отличните функционални възможности и липсата на ограничения в социален аспект, при голяма част от пациентите, negliжират козметичния дефект от процедурата.

Хирургичната техника при Van Nes тибиялна ротационна пластика включва „ен блок“ резекция на засегнатия костен сегмент с цялата колянна става, а останалата дистална част от крайника се завърта на 180 градуса и се остеосинтезира за чукана на бедрената кост. Мястото на остеотомията се определя предоперативно според разпространението на тумора, като в повечето случаи остеотомията се извършва на минимум 3 см проксимално от лезията [80,134]. Важен момент е и съобразяването на резекцията с растежа на пациента, така че при скелетна зрялост петата на завъртяната глезенна става да е на нивото на

колянната става на здравия крайник. Седалищният нерв се открива и предпазва заедно с двата си клона. Участието на съдов хирург в екипа извършващ ротационната пластика е нужно, тъй като при инфилтрация на голям магистрален съд, последният трябва да се протезира. Предната група бедрени мускули се зашиват към плантарните флексори на ходило, а ишиокруралната мускулатура към дорзифлексорите на последното. Като остеосинтезни средства най-често се използват динамично компресивна плака или интрамедуларен пирон. Раздвижване на пациентите и рехабилитация започват след пълно зарастване на оперативната рана и данни за начално костно срастване.

Winkelmann разработва хирургична техника за ротационна пластика при тумори в проксималния фемур, при която след резекция запазената колянна става заедно с дисталната част от крайника се ротират на 180 градуса и фиксират към таза [153]. По този начин се създава така наречената "hinge" тазобедрена става, а за колянна става служат глезена и ходилото. Така извършената ротационна пластика на проксимален фемур е разделена от автора в три групи – В1 до В3. При тип В1, лезията е локализирана само в проксимален фемур, без да обхваща ТБС. След резекция дисталната част на бедрената кост се фиксира към крилото на илиума с 4-5 винта. Активната флексия на колянната става сега действа като флексия в новата „hinge” ТБС и се извършва основно от *m. gastrocnemius* и останалата част от *m. iliopsoas*. Активна екстензия се постига чрез зашиване на останалата глутеална мускулатура към обърнатия квадрицепс. Индикация за тип В2 РП е малигнен тумор в проксимален фемур с обхващане на ТБС. В тези случаи освен резекция на фемура се извършва и хемипелвектомия, като се запазва само малка част от крилото на илиума, към което се фиксира дисталната бедрена кост. При тип В3 туморът обхваща цялата бедрена кост. Извършва се тазобедрена дизартикуляция, след което тибията се свързва към ацетабулума чрез ендопротеза. Рехабилитацията на пациентите с тип В1 и В2 започва след оформяне на костен калус, а пациентите с В3 реконструкция започват раздвижване на следващия постоперативен ден.

Усложненията, свързани с ротационната пластика, са ранна съдова тромбоза, псевдоартроза, ротационно разминаване при остеосинтеза на костните краища и дифузна остеопения на дисталната част на крайника [13,63,71,80,128,153]. Най-сериозното от тях е съдова оклузия, усложнение, което често може да доведе до провал на операцията и нуждата от ампутация. Sawamura и съавт. определят лошия отговор към индукционната химиотерапия, съдово протезиране и наличието на патологична фрактура като основни рискови фактори, водещи до ранна съдова тромбоза постоперативно [128]. В тяхната

серия от 25 ротационни пластики, ампутация поради необратима тромбоза се е наложила при 3 пациента, от които 2 с Van Nes ротационна пластика и 1 с Winkelmann пластика. Според повечето литературни източници, локални рецидиви не се срещат или са много редки.

Функционалните резултати след ротационна пластика са отлични. Голяма част от пациентите не изпитват почти никакво ограничение във всекидневието си, способни са да участват активно в спорт и ходят самостоятелно чрез добре изработени външни протези. Kotz и съавт. оценяват функционалността на 40 ротационни пластики по системата на Enneking, като 69% са с отличен резултат, 28.5% много-добър и 3,5% добър резултат [80]. В серията на Askari и съавт. от 9 ротационни пластики, средният MSTS-score е 80 % [13]. Gradl и съавт. докладват за среден MSTS-score от 64 ± 12 [63].

В дългосрочен аспект резултатите от ротационна пластика са отлични. Hanlon и съавт. проследяват 14 деца претърпели ротационна пластика за среден период от 8 години [71]. Емоционалната приемливост и функционалността е оценена като отлична при 13 от пациентите и добра при само един. Шест от пациентите са оценили функционалността си като неограничена. Осем от тях са съобщили за леки ограничения, неповлияващи сериозно ежедневието им нужди. Неограничена и стабилна походка е докладвана при 8 от пациентите, а при останалите шест ограничение се появявало след 2-5 км ходене. При нито един от 13-те пациента не се е наложило използването на помощни средства. Всеки един от пациентите е участвал в поне 1 вид спорт.

С навлизането на модулните и растящи туморни ендопротези, индикациите за ротационна пластика допълнително се ограничават. Въпреки това предимствата на метода, отличните функционални резултати и ниската честота на усложнения трябва да се имат предвид при избора на реконструкция за всеки един пациент.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ:

Целта на настоящия труд е да направи анализ на резултатите от приложението на съвременни хирургични методи при лечението на саркома на Юинг.

За изпълнението на тази цел си поставихме следните **Задачи**:

1. Проучване и критичен анализ на литературните данни относно СЮ.
2. Прилагане на съвременно хирургично лечение при достатъчно на брой пациентите със СЮ в България.
3. Анализ на получените хирургични и онкологични резултати.
4. Сравнителен анализ на резултатите според използвания терапевтичен метод.
5. Изготвяне на специфичен за СЮ диагностичен и терапевтичен протокол, с оглед подобряване на ранната диагностика и лечение на заболяването в България.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ:

III. 1. Клиничен контингент

В дисертацията са включени **41 пациента със СЮ**, от които поради липса на документация или загуба отпаднаха 3 случая. Изследвани и проследени са **38 пациента със СЮ** лекувани в Клиниката по костна патология и обща ортопедия при УСБАЛО „проф. Бойчо Бойчев“ за периода 2009-2021г. За целите на труда е използвана както ретроспективна, така и проспективна информация.

Пациентите са разделени в три групи според използвания хирургичен метод и възможността за хирургично отстраняване на първичния тумор в широки граници (Табл. № 1).

I-ва група – пациенти, лекувани чрез органосъхраняваща операция.

II-ра група – пациенти, лекувани чрез аблативна хирургия.

III-та група – иноперабилни пациенти, лекувани чрез химио и/или лъчетерапия.

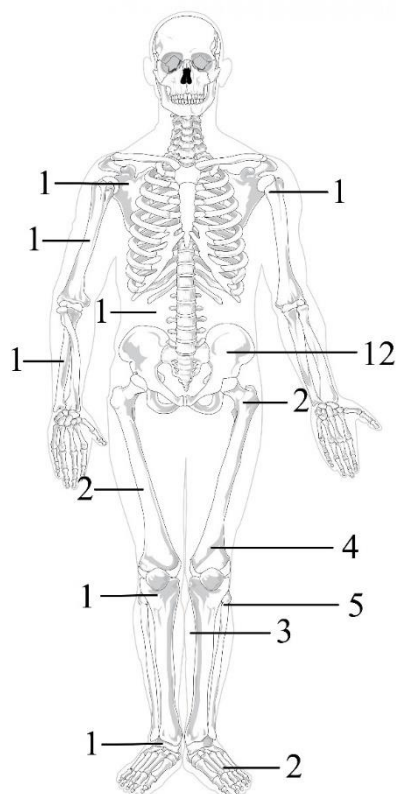
Терапевтичен метод	Брой пациенти %
Органосъхраняваща операция	19 (50)
Аблативна хирургия (ампутация или дизартикулация)	5 (13,16)
Палиативно лечени (химио- и лъчетерапия)	14 (36,84)
Общо	38

Табл. № 1 - Клинични материали

Към първата група спадат 19 пациента. Сегментна резекция или ексцизия е извършена при 12 от тях, а при останалите 7 е направена реконструкция с модулна или растяща туморна ендопротеза. Във втората група са включени 5 пациента, лекувани чрез аблация

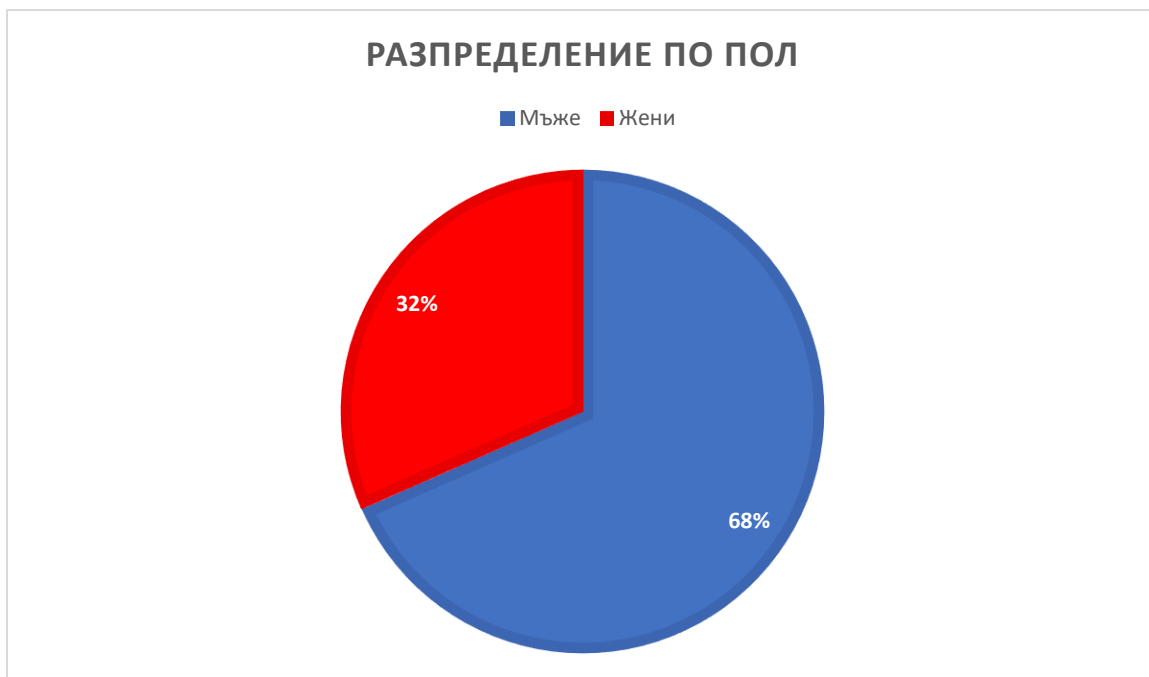
на засегнатия крайник. Поради локален рецидив се наложи извършване на дизартикация на 1 от пациентите, лекувани чрез органосъхраняваща операция. Последната трета група е съставена от 14 пациента, които са преценени като иноперабилни поради трудно достъпна локализация на първичния тумор и/или значителна прогресия на заболяването с много голяма туморна формация и наличие на далечни метастази. Проследяването на тази група е извършвано в клиниката ни с цел изследване на функционалните резултати и локален статус на пациентите. Основното им лечение протича в детска онкологична клиника.

Локализации на първичния тумор са тазовите кости, фемур, тибия, фибула, талус, тарзални кости, хумерус, улна, скапула, както и меките тъкани на подбедрицата и лумбална област. Разпределение на случаите по локализация е показано на следващата фигура. (Фиг. № 1)



Фиг. № 1 - Локализация на първичния тумор според броя случаи

Разпределението по пол на пациентите е както следва: 26 мъже (68,4%) и 12 жени (31,6%). (Фиг. № 2)



Фиг. № 2 - Разпределение на пациентите по пол.

III. 2. Диагностични методи

При нашите пациенти диагнозата СЮ е поставена след щателен клиничен преглед включващ анамнеза, обстоен ортопедичен статус с пълно описание на характеристиките на туморната формация, образно-диагностични изследвания и биопсия с хистологична верификация.

III. 2.1. Използвани образно-диагностични методи

Конвенционална рентгенография на засегнатата област в профилна и предно-задна проекция е първо средство на избор, извършено при всички 38 пациента. Рентгенографски при пациентите със СЮ установяваме лошо отграничена, дребнопетнисна или с вид на „наядена от молци“ остеолитична лезия, разположена интрамедуларно в (мета) диафизата на дългите тръбести кости. В допълнение, на рентгенографията често се установява и голямо мекотъканно засенчване, отговарящо на екстраосалната компонента на тумора. Въпреки че туморът е основно остеолитичен, трябва да се отбележи, че в някои случаи се установява и наличие на склеротична компонента, представляваща

дифузно задебеляване на наличната кост в съседство с тумора. Ламеларната периостоза, наподобяваща слоеве на луковица, е най-често срещаният, но не патогномоничен признак на СЮ. Поради прогресивната и бърза неопластична инфилтрация на тумора, активният в детска възраст периост формира нови костни ламели разположени една върху друга. Всяка нова ламела се формира след като туморът инфилтрира подлежащата. Спикулите се наблюдават по-рядко при СЮ, а когато са налични, са израз на агресивен растеж. Патоморфологично те представляват перпендикулярна периостална реакция, съставена от натрупване на новообразувана кост около изпънатите от нарастващия тумор периостални съдове и шарпееви влакна. Периостоза тип „козирка“ или т.нар „Кодманов триъгълник“ се характеризира с повдигане на кортекса, който няма време да образува нова кост поради бързо нарастващата подлежаща туморна маса. В този случай само по краищата на така повдигнатия периост се образува нова кост, която му придава характерния вид. Кодмановият триъгълник е сравнително рядка находка при СЮ в сравнение с останалите два типа. Разрушаването на кортекса и наличието на периостална реакция са сравнително постоянни рентгенографски белези на СЮ, но в някои случаи туморът се представя като интрамедуларно разположена остеолитична лезия, без видимо нарушение на кортекса. Макар и рядко туморът може да бъде разположен изцяло в периоста с голяма екстраосална компонента. В тези случаи туморът предизвиква триъгълна ерозия на кортекса от двете му страни придаваща му форма на блюдо. В комбинация с тази находка, често се откриват и централно разположени спикולי. СЮ може да се представи и като няколко фокални остеолитични лезии с тенденция за конfluиране. При локализация на СЮ в тазовите кости и късите кости на ръцете, често периосталната реакция липсва или е слабо изразена. Обикновено разпространението на СЮ в интрамедуларното пространство на засегнатата кост е значително по-голямо от това, което се установява на нативна рентгенография.

Освен за диагностика, използваме рентгенографското изследване за предоперативна планиране на пациентите под формата на етажни рентгенографий на засегнатия крайник, както и за проследяване на пациентите постоперативно. Рентгеновите изследвания на всеки един от пациентите са извършени в УСБАЛО „проф. Бойчо Бойчев“ и се съхраняват в дигитализиран формат.

Магнитно-резонансна томография е извършена при всички пациенти. Изследването дава най-пълна и качествена информация за интрамедуларното разпространение, туморния обем и наличието на „прескачащи“ метастази. Прескачащата метастаза

представлява отделна от първичния тумор лезия в същата кост. Тези метастази могат да се намират в дисталния или проксимален край на костта на значително разстояние от основната туморна маса, което може да доведе до тяхното пропускане, ако не бъде извършено обстойно образно изследване. На T1 секвенция, туморът се представя като хомогенна формация със среден интензитет на сигнала. Интензитетът на сигнала в T2 секвенция в повечето случаи е нисък, като туморът отново е предимно с хомогенна консистенция. Наличието на некрози и хеморагии е характерно за туморите с голям обем. На МРТ тези промени се изобразяват като хетерогенност в консистенция. В някои случаи могат да се установят и флуидни нива, дължащи се най-често на кръвоизливи. Използването на контраст при МРТ диагностика не допринася значително за подобряване на специфичността на изследването. Промените при екстраосалната форма на СЮ са неспецифични, като на T1 секвенция се установява хетерогенна мекотъкнна формация с нисък интензитет, а на T2 със среден до висок.

Компютърна томография е използвана за стадиране и проследяване на пациентите. Диагностичната стойност на изследването е близка с тази при нативната рентгенография. На КТ туморът се представя с характерна агресивна костна деструкция. Екстраосалната компонента е хомогенна, със сигнал подобен на скелетна мускулатура и често е циркумферентно разположена. Екстраосалната форма се представя като неспецифична туморна маса със сигнал подобен на скелетната мускулатура. Отличителното тук е, че не се установяват данни за засягане на интрамедуларните пространства на близко разположената кост.

Радионуклеидните методи използвани в нашата серия са ПЕТ/КТ и костна сцинтиграфия. От тях ПЕТ/КТ притежава по-голяма специфичност и чувствителност от костната сцинтиграфия при откриването на костни метастази и е предпочитан метод за стадиране и рестадиране на пациентите със СЮ. И двете изследвания са базирани на натрупването на радиофармацевтик в туморната тъкан. Костната сцинтиграфия използва натрупването на $^{99m}\text{Tc-MDP}$ за откриване на прескачащи и далечни метастази. За далечни метастази се приемат всички огнища на повишено натрупване, различни от първоначално локализирания тумор. Най-често засегнати са костите на аксиалния скелет и черепа. ПЕТ/КТ е метод комбиниращ високата разделителна способност на КТ и позитронно-емисионна томография с 18-флуорордеоксиглюкоза. Това хибридно изследване позволява детайлно анатомично описание на тумора, както и промените в глюкозния метаболизъм на последния. Усвояването на FDG от СЮ е многократно

повишено, което дава предимство на метода в установяване на ранните промени в метаболизма на тумора след проведено лекарствено лечение. Факт е, че метаболитният отговор от проведеното лечение се установява преди регресията на туморния обем. Чрез ПЕТ/КТ може да се съди за ефективността на химиотерапевтичния протокол, като това става чрез измерване на индекс на стандартно усвояване (SUV). Намаление на SUV с 30% спрямо стойността преди началото на лекарственото лечение се приема за добър отговор. Обратно, при тумори при които SUV е повишено с 30% се отчита прогресия. От степента на натрупване на FDG може да се съди и за резистентността към химиотерапевтици. Тумори с ниско натрупване при ПЕТ/КТ изследване често са резистентни.

III. 2.2. Биопсия и хистологично изследване на пациентите със СЮ

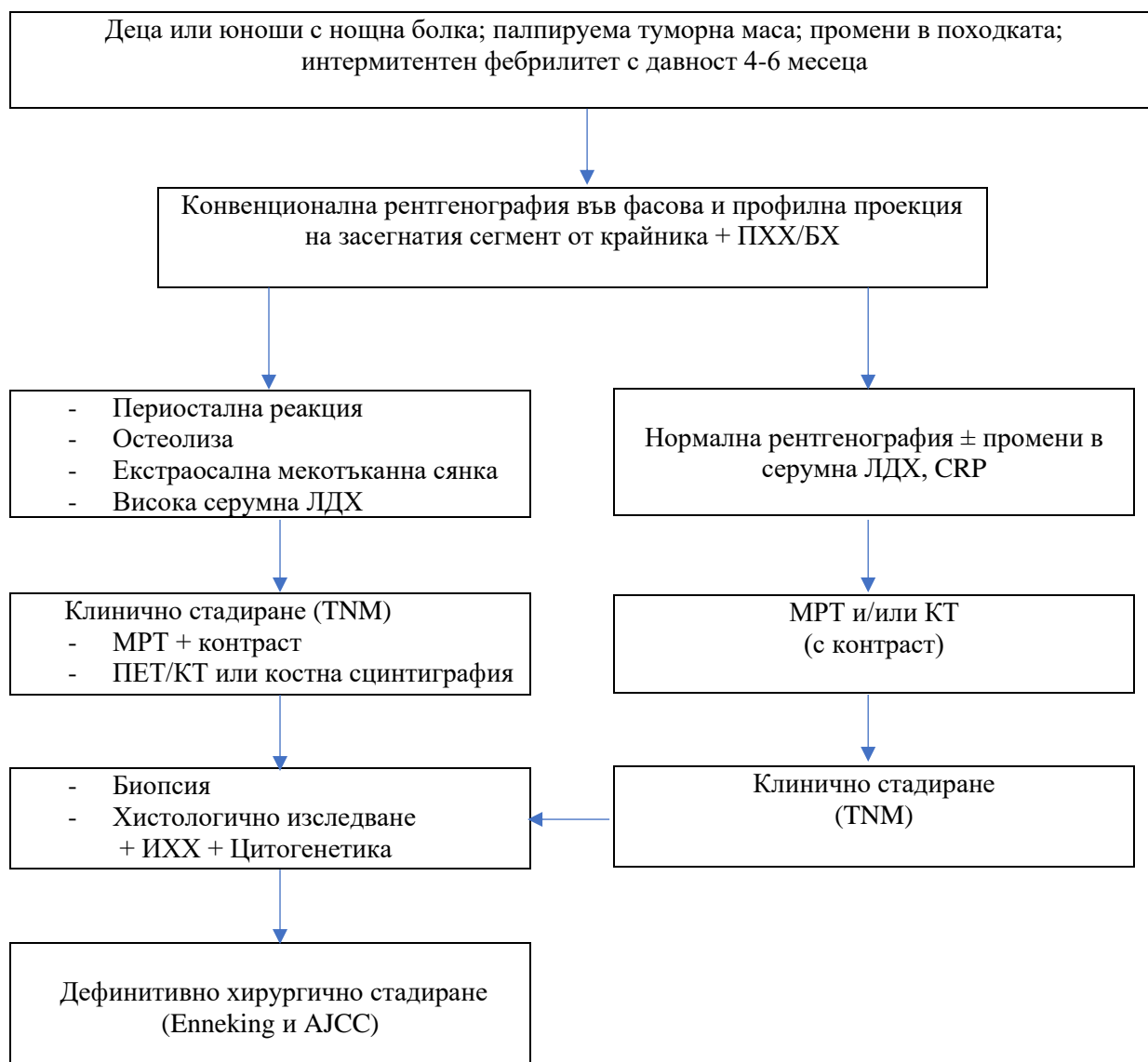
Биопсията е следващата стъпка в диагностичният алгоритъм. Ние сме почитатели на отворената биопсия, метод който е използван при всичките ни пациенти. От особено значение е съобразяването на хирургичният достъп с последващата хирургична интервенция в по-късен етап от лечението, както и спазване на всички утвърдени онкологични принципи. Според нас правилното извършване на биопсия е толкова важно, колкото и последващото хирургично лечение.

Диагнозата СЮ е потвърдена при всичките ни пациенти чрез хистологично изследване в комбинация с имунохистохимично и цито-генетично изследване.

III. 2.3. Използван собствен диагностичен протокол

С цел улеснение на диагностичния процес използвахме собствен диагностичен протокол, включващ най-честите клинични признаци, изменения в лабораторни показатели, ред на извършване на образните изследвания, биопсия и стадиране на пациентите:

Диагностичен протокол при саркома на Юинг



Фиг. № 3 - Собствен диагностичен протокол

III. 2.4. Класификации използвани за стадиране на пациентите със СЮ

За стадиране на пациентите ни използваме модифицираната класификация за СЮ на Enneking и тази на AJCC. Системата за хирургично степенуване на костните саркоми е разработена през 1980г. от Enneking. В нея костните тумори са степенувани според тяхната диференциация (G), локално разпространение (T) и наличието на метастази (M).

Системата притежава 3 степени, като всяка е допълнително разделена според това дали саркомът е вътрекостно разположен (А) или е прораствал извън костта (В). Enneking предлага специална модифицирана класификация за СЮ състояща се от 4 степени:

СЮ I-ви стадий – солитарен, интраосален тумор

СЮ II-ри стадий – солитарен, екстраосален тумор

СЮ III-ти стадий – мултицентричен тумор

СЮ IV-ти стадий – всякакъв вариант на тумор с налични далечни метастази.

Другата често използвана система за стадиране на СЮ е тази на Американския съвместен комитет по рака (AJCC). Тя е базирана на четири показателя : големина на първичния тумор и локализацията му в костта (Т); наличие на разпространението на тумора в близките лимфни възли (N); наличие на метастази (M); степен на клетъчна диференциация на тумора (G). Според клетъчната си диференциация саркомите са разделени на два типа – нискостепенни и високостепенни. При нискостепенните саркоми клетките са високодиференцирани и приличат на нормалната клетъчна популация. При високостепенните саркоми обратното, клетките са с ниска степен на диференциация и с по-висока злокачественост. СЮ е високостепенен сарком и винаги се класифицира като G3. Всяка от тези категории отделно е разделена на няколко подтипове:

Т категория

T0 – няма доказателства за първичен тумор

T1 – туморът е с размери не повече от 8см в диаметър

T2 – туморът е с размери, надвишаващи 8см в диаметър

T3 – туморът е с множествена локализация в засегнатата кост

N категория

N0 – липсва засягане на лимфните възли

N1 – разпространение на тумора в близките лимфни възли

М категория

M0 – липсват метастази

M1a – наличие на белодробни метастази

M1b – наличие на метастази в други вътрешни органи

Г категория

Gx – невъзможно определяне на диференциация

G1 – нискостепенен тумор

G2-3 – високостепенен тумор

След като се определят степените по всяка една от четирите категории, туморът може да се стадира в четири стадия:

Стадий IA (T1,N0,M0,G1-Gx) – нискостепенен сарком не по-голям от 8см в диаметър, без налично разпространение в лимфни възли и далечни метастази.

Стадий IB (T2-T3,N0,M0,G1-Gx) – нискостепенен сарком по-голям от 8см или с множествена локализация в засегнатата кост, без засягане на лимфни възли и метастази.

Стадий IIA (T1,N0,M0,G2-G3) – високостепенен сарком не по-голям от 8см, без засягане на лимфни възли и метастази.

Стадий IIB (T2,N0,M0,G2-G3) – високостепенен сарком по-голям от 8см в диаметър.

Стадий III (T3,N0,M0,G2-G3) – високостепенен сарком с множествена локализация в засегнатата кост (наличие на „прескачащи“ метастази)

Стадий IVA (Всяко T,N0, M1a, всяко G) – наличие само на белодробни метастази

Стадий IVB (Всяко T,N1, всяко M и G) – разпространение на тумора в близките лимфни възли. В този стадий попадат и случаите, при които са налични белодробни метастази и далечни метастази в други вътрешни органи (M1b).

Пациентите, диагностицирани със СЮ, никога не са в I-ви стадий поради ниската степен на диференциация G3.

За стадиране на **екстраосалната форма** на СЮ също се използва системата на AJCC, но за мекотъканни саркоми. Тази система включва същите четири показателя – T,N,M и G, като големината на първичния тумор (T) при мекотъканните саркоми е разделена в четири категории: T1 – тумор не по-голям от 5 см в диаметър, T2 – тумор по-голям от 5 см, но не повече от 10 см; T3 – тумор по-голям от 10 см, но не повече от 15 см; T4 – тумор по-голям от 15 см в диаметър. Особеното при тази система е разделянето на туморите на няколко основни локализации – глава и врат, торс и крайници, корем и гръдна стена, ретроперитонеум. След определяне на четирите показателя мекотъканните саркоми се стадират в четири групи, подобно на системата за костни саркоми. И при екстраосалната форма на СЮ всички пациенти са най-малко във втори стадий на заболяването при диагностициране:

Стадий IA (T1,N0,M0,G1-Gx) – нискостепенен сарком не по-голям от 5 см в диаметър, без далечни метастази.

Стадий IB (T2-T4,N0,M0,G1-Gx) – нискостепенен сарком по-голям от 5 см (T2), 10 см (T3) или 15 см (T4), без дисеминация.

Стадий II (T1,N0,M0,G2-G3) – високостепенен сарком не по-голям от 5 см, без засягане на лимфни възли и метастази.

Стадий IIIA (T2,N0,M0,G2-G3) – високостепенен сарком по-голям от 5 см в диаметър, но не повече от 10 см, без дисеминация.

Стадий IIIB (T3-T4,N0,M0,G2-G3) – високостепенен сарком по-голям от 10 см (T3) или 15 см (T4), без дисеминация.

Стадий IV (Всяко T,N1 или M1, всяко G) – дисеминация на тумора в регионалните лимфни възли или налични далечни метастази, без значение от големината и диференциацията му.

III. 2.5. Система, използвана за функционална оценка на пациентите със СЮ, след хирургично лечение

За функционална оценка на пациентите е използвана системата на Musculoskeletal Tumor Society (MSTS–score). Разработена от Enneking и съавт. през 1983г., след което модифицирана през 1993г., тази класификация е предпочитана сред онкоортопедичната общност. Изследването се извършва от лекуващия екип, като за придобиване на нужната информация е нужен само клиничен преглед. MSTS скалата за функционална оценка е съставена от 6 показателя и дава възможност за изследване на горен и долен крайник (Табл. №2). Общи и за двата крайника показатели са болка, функционалност и емоционална удовлетвореност. Специфични за долен крайник са нуждата от помощни средства, ограничение в ходене и вид на походката, а за горен крайник позиция на ръката, сръчност и възможност за носене на тежести. Всеки един от показателите се оценява от 0 до 5т., с максимален брой точки 30. Резултатът се цитира в проценти от максималния брой точки.

I. Горен крайник:

Точки	Болка	Функция	Емоционална оценка	Положение на ръката	Сръчност	Възможност за физ. натоварване
5	Без болка	Без ограничение	Ентусиазиран	Без ограничение	Без ограничение	Без ограничение
4	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно
3	Умерена, без ограничение на функцията	За ежедневна дейност	Удовлетворен	Без абдукция на рамото или проносуцинация	Загуба на финните движения	Ограничено
2	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно
1	Умерена, инвалидизираща	Частично ограничена	Приемливо	Невъзможност за движение над талията (активна абдукция на рамото под 30)	Загуба на върхов захват	Възможност за хранене
0	Тежка, инвалидизираща	Без функция	Недоволство	Без движения	Невъзможност за захват - пълна анестезия на ръката	Невъзможност за хранене

II. Долен крайник:

Точки	Болка	Функция	Емоционална оценка	Помощни средства и ортези	Ограничение в ходенето	Нарушение в походката
5	Без болка	Без ограничение	Ентусиазиран	Без ограничение	Неограничено	Без промяна
4	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно
3	Умерена, без ограничение на функцията	За ежедневна дейност	Удовлетворен	Носене на брейс	Ограничено	Минимално (естетично)
2	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно
1	Умерена, инвалидираща	Частично ограничена	Приемливо	Едно помощно средство	Ограничение на движенията в дома	Видимо (с леко функционално ограничение)
0	Тежка, инвалидираща	Без функция	Недоволство	Две помощни средства	Движение с асистент или инвалидна количка	Тежко (със значително функционално ограничение)

Табл. № 2 - Система за функционална оценка на онкоортопедични пациенти – MSTS-score

III. 2.6. Използвана класификация за оценка на хирургичните усложнения

За оценка на усложненията в серията ни използвахме класификацията за хирургични усложнения на Clavien-Dindo ^[40]. Видът на терапията, използвана за коригиране на конкретно усложнение, стои в основата на тази класификация. Тя е съставена от 7 степени, като в допълнение е добавен специфичен модификатор „д“ за наличие на инвалидност. Последният модификатор може да присъства при всяка една от 7-те степени. В следващата таблица е представена обобщена дефиниция на всяка една от степените на класификацията (Таб. №3).

Степен	Дефиниция
I	Всякаква девиация от нормалния постоперативен период, не налагаща лекарствено, хирургично или радиологично лечение. Към тази степен спадат и дехисценции на оперативната рана. Позволен терапевтични режими: антиеметици, антиперетици, аналгетици, електролити и физиотерапия.
II	Усложнения, налагащи лекарствено лечение с медикаменти различни от тези използвани при I-ва степен, включително преливане на кръв и парентерално хранене.
III	Усложнения, налагащи хирургично, ендоскопско или радиологично лечение.
-IIIa	Интервенции, не налагащи обща анестезия.
-IIIb	Интервенции, налагащи обща анестезия
IV	Живото-застрашаващи усложнения (включително усложнения от страна на ЦНС*), налагащи интензивни грижи
-IVa	Дисфункция само на един орган (включително нужда от хемодиализа)
-IVb	Мултиорганна дисфункция
V	Усложнения, причинили смърт на пациента
Модификатор „д“	В случаи, когато при изписването на пациента е налично усложнение, причиняващо различна степен на инвалидност и налагащо допълнително проследяване. Модификаторът може да присъства при всяка една от 7-те степени.

*- исхемичен инсулт, мозъчен кръвоизлив, без транзиторни исхемични атаки

Таб. № 3 – класификация на Clavien-Dindo за хирургични усложнения

III. 3. Индикации и контраиндикации за хирургично лечение на СЮ

Две са **основните индикации** за органосъхраняваща операция, към които екипът ни се придържа:

- Възможност за резекция на тумора в широки граници и постигане на чисти резекционни линии;
- Очакваната функционалност на крайника след органосъхраняваща процедура трябва да надвишава тази, получена при приложението на външни протези след ампутации.

Контраиндикации за извършване на органосъхраняваща процедура са:

- Обхващане на някои от основните периферни нерви от тумора;
- Тежка инфекция в областта на планираната операция, неподлежаща на саниране;
- Екссесивна инфилтрация на меките тъкани от тумора, правейки невъзможно адекватното покритие на реконструкцията;
- Инфилтрация на кожата от тумора и екзулцерация;
- Очаквана нищожна функционалност на крайника след органосъхраняваща процедура.

Релативни контраиндикации за органосъхраняваща процедура:

- Много ранна скелетна възраст с предвиждана разлика в дължината на крайниците надвишаваща 8 см;
- Лош отговор към индукционната химиотерапия;
- Хематом след патологична фрактура, контаминиращ съседни отдели;
- Неправилно извършена биопсия;
- Обхващане на магистрални кръвоносни съдове.

Въпреки посочените контраиндикации всеки един от пациентите ни подлежи на рестадиране и преоценка на терапевтичния план след приключване на неoadювантна химиотерапия, тъй като локалният и общ статус може да претърпи значителна промяна, правейки извършването на органосъхраняваща операция възможно.

Индикации за извършване на ампутация или дизартикулация при пациентите със СЮ в голяма степен се припокриват с контраиндикациите за органосъхраняващи процедури:

- Невъзможност за осъществяване на широка резекция на първичния тумор с негативни резекционни линии;
- Наличието на прескачащи метастази в засегнатата кост и екссесивна мекотъканна инфилтрация;
- Инфилтрация на основни съдово-нервни снопове от първичния тумор;
- Контаминация на съседни области след патологична фрактура;
- Екзулцерация на тумора;
- Лошо планирана и извършена биопсия с екссесивна мекотъканна контаминация;
- Установена контаминация на медуларния канал след извършена резекция;

- Случаи, при които функционалността на крайника след органосъхраняваща операция ще е нищожна;
- Наличието на локален рецидив, неповлияващ се от химио- и/или лъчетерапия;
- Ексцесивно разпространение на тумора, след премахването на когото липсва адекватно мекотъканно покритие за осъществяване на реконструкция;
- Палиативна операция при много големи тумори.

Като **иноперабилни** класифицираме пациентите, при които:

- Туморът е със значителни размери и локализация в таза, с притискане на вътрешни органи;
- Туморът е локализиран в прешлените на гръбначния стълб, с инфилтрация на основни нервни структури и вторична отпадна симптоматика;
- Хирургичното премахване на тумора би довело до значителна инвалидизация и коморбидност на пациента.

III. 4. Използван терапевтичен протокол при пациенти със СЮ

Използваният от нас терапевтичен протокол е съобразен със съвременните насоки за лечение на СЮ. След хистологична верификация на диагнозата и стадиране на пациентите, нашият мултидисциплинарен екип подхожда индивидуално към всеки един случай. Отделните етапи от терапевтичната схема могат да претърпят динамични промени въз основа на промените в общия и локален статус на пациента по време на лечението.

Етап I : Индукционен

- Стадиране на пациента, преценка за възможност за извършване на хирургично лечение и видът на хирургичната техника според особеностите на случая.
- Неоадювантна химиотерапия за 6 до 9 месеца според протокол EE2012.
- Рестадиране на пациента.

Етап II : Локален контрол

- Преоценка на индикациите за хирургично лечение и избор на дефинитивен хирургичен метод.
- Предоперативно планиране.
- Резекция на първичния тумор.
- Хистологична оценка на степента на повлияване на тумора от проведената химиотерапия и адекватност на резекционни линии.
- Локален контрол чрез лъчетерапия при иноперабилни пациенти.

Етап III : Консолидация

- Преоценка на ефективността на използваните химиотерапевтици според следоперативното хистологично изследване.
- Адювантна химиотерапия по протокол ЕЕ2012, с начало не по-късно от 14 дни след хирургичния контрол.
- Адювантна лъчетерапия при високорискови пациенти.

Етап IV: Проследяване и рехабилитация

- Проследяване и контролни прегледи на пациентите през 6 месеца за 2 години, след което веднъж годишно в следващите 5 години при липса на прогресия на заболяването.
- Рехабилитация на пациентите.

III. 5. Използвани хирургични техники

Изхождайки от приетите индикации, в серията ни са приложени следните хирургични техники:

- Сегментна резекция в широки граници и реконструкция с модулна туморна ендопротеза: 5 случая
- Сегментна резекция в широки граници и реконструкция с растяща туморна ендопротеза: 2 случая
- Сегментна резекция без реконструкция: 8 случая
- Сегментна резекция и реконструкция с автоложен костен присадък: 1 случай
- Ексцизия в широки граници: 3 случая
- Ампутация над коляното: 2 случая
- Ампутация на дистална подбедрица: 1 случай
- Ампутация на 1-ви ходилен лъч: 1 случай
- Раменна дизартикулация: 1 случай

Извършени са 24 първични хирургични интервенции, от които 19 (79,17%) органосъхраняващи операции и 5 (20,83%) аблативни процедури. Поради настъпили усложнения са извършени допълнителни 5 ревизионни операции.

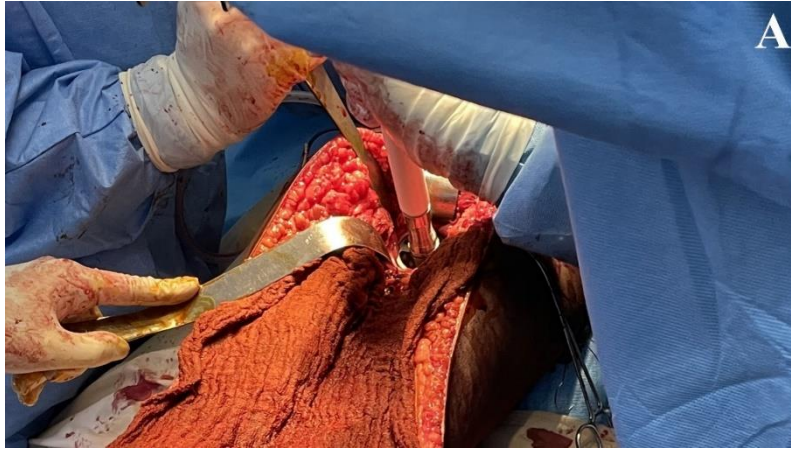
Резекция на първичния тумор и реконструкция с модулни и растящи туморни ендопротези тип MUTARS (WITTENSTEIN intens GmbH, Igersheim, Germany)

При локализация на тумора в проксималната част на бедрото се използва разширен предно-латерален достъп, в дисталния фемур – разширен медиален парapatеларен достъп, а за проксимален хумерус – разширен делтоидо-пекторален достъп. Абластичната резекция на формацията в широки граници е основната цел на операцията, което налага широко разкритие и достъп до важни съдово-нервни структури, често разположени в съседство с основната туморна маса. След внимателна дисекция, засегнатата кост се остеотомира на определеното предоперативно ниво и неоплазмата се отстранява „en bloc”, заедно с целия биопсичен тракт. От медуларния канал на костта се взима материал за хистологично изследване. През цялото време се извършва щателна

хемостаза. Туморната ендопротеза, с която работим, се фиксира безциментно. Когато туморът е локализиран в костите около колянната става, първо се обработва останалата след резекцията част от бедрената кост. Чрез нарастващи по размер римери, медуларният канал се разширява до предоперативно определен размер на бедрената компонента. Следва обработка на проксималната тибия, от която се резецира сегмент с дебелина 12,5 мм (Фиг. №5). Преди имплантиране на дефинитивните компоненти на туморната ендопротеза, се поставят временна тибиялна и феморална компонента, след репозицията на които ставата се тества за стабилност (Фиг. №5D). След резекция на тумори в проксималния фемур първоначално се извършва обработка на ацетабулума и имплантиране на безциментна ацетабуларна капсула. По същия начин се обработва и гленоидалната ямка, след резекция на проксимален хумерус. След имплантиране на компонентите на ендопротезата и сглобяване на модулните елементи, ставата се репонира и тества. Поставянето на растяща туморна ендопротеза налага интраоперативно тестване на удължаващия механизъм, както и поставяне на подкожно разположен трансмитер, служещ за последващо неинвазивно удължаване на крайника. Много често се налага първото удължаване да се извърши още на операционната маса. Операцията завършва с поставяне на аспирационен дренаж за 48 часа и стерилна превръзка. От отстранената формация се подготвят костни срези за хистологична оценка на ефекта от индукционната химиотерапия (Фиг. №4).



Фиг. № 4 - Костни срези от резекционния препарат за хистологично изследване на процент туморна некроза.



**Фиг. № 5 - Реконструкция с модулна туморна ендопротеза след резекция на СЮ в бедрената кост:
А – обработка на ацетабулума; В,С – обработка на проксимална тибия; D – имплантирана пробна
ендопротеза.**

Сегментна резекция

Сегментни резекции, без реконструкция, извършваме тогава, когато туморът е локализиран в кости, позволяващи премахването му в широки граници, без това да доведе до значителна загуба на функцията на крайника. В серията ни преобладават сегментни резекции на проксимална фибула (Фиг. №6). Различават се два типа проксимална резекция на фибулата. Тип 1 включва остектомия на проксималната фибула заедно с адекватен мускулен слой, покриващ тумора и инсерцията на латералния колатерален лигамент (ЛКЛ). Тип 2 резекция се характеризира с „ен блок“ резекция на проксималната фибула и тибιο-фибуларна става, предния и латерален мускулен отдел, перонеалния нерв и предната тибиаална артерия. Последният тип резекция се прилага основно за високостепенни саркоми със значителен обем и обширна инфилтрация на околните тъкани. Благодарение на индукционната химиотерапия, голяма част от сегментните резекции на фибула, извършени в клиниката ни, са тип 1. Използваме разширен латерален достъп до проксималната фибула. По този начин се разкрива предният, латерален и повърхностният слой от задния мускулен отдел. При нужда чрез този достъп може лесно да се достигне и до поплитеалния съдово-нервен сноп. Сухожилието на *m. biceps femoris* и инсерцията на ЛКЛ се прерязват близо до фибуларната им инсерция. Остатите мускулни инсерции се освобождават и след инцизия на ставната капсула на проксималната тибιοфибуларна става се извършва остеотомия на предоперативно определеното ниво. Проксималната фибула заедно с тумора и биопсичния тракт се премахват ен блок. Полученият резекционен препарат се нарязва на костни „филии“ и се изпраща за хистологично изследване заедно с материал от медуларния канал на дисталната фибула. Латералният колатерален лигамент на колянната става се реинсерира чрез костен анкър за тибията. Раната се затваря послойно, аспирационният дренаж се премахва след 48 часа. За сегментна резекция на дисталната част от улната използваме медиален достъп. След отпрепарирание на засегнатия костен сегмент, без да се нарушава мекотъканныя обвивка на тумора, дисталната улна се резецира и отстранява заедно с цикатрикса от биопсията.



Фиг. № 6 - Сегментна резекция на проксимална фибула – резекционен препарат

Реконструкция на хумерус чрез интеркаларен неваскуларизиран автографт

За взимане на фибуларния АВП се използва предно-латерален кожен достъп. Донорният присадък трябва да е с поне 6 см по-дълъг от предвижданата сегментна резекция на хумеруса. Подобно на техниката при тип 1 резекция на проксимална фибула, присадъкът се либерира без да се депериостира. След остеотомия, последният се премахва и съхранява до резекция на тумора. ЛКЛ и сухожилието на *m.biceps femoris* се реинсерират към латералния кортекс на тибията. Когато дължината на АВП е по-голяма е препоръчително остеосинтезиране на дисталната част на фибулата за тибията чрез винтове, поради риск от нестабилност и валгусна деформация на глезенната става. Донорското място се възстановява и се пристъпва към сегментната резекция. При очакван кожен дефект след резекция на тумора, фибуларният АВП може да се вземе заедно и с кожен присадък. Чрез разширен делтоидо-пекторален достъп се осигурява достъп до проксималната и средна трета на хумеруса. Туморът се резецира в широки граници заедно с биопсичния тракт. Следва измерване на дължината на получения дефект, АВП се скъсява до нужната дължина. Поставеният фибуларен АВП трябва плътно да пасва към остеотомираните повърхности на хумеруса, за да се гарантира

срастването му. Реконструкцията се фиксира чрез компресивни плаки и винтове. Поставя се аспирационен дренаж и раната се затваря послойно.

Ампутации и дизартикулации

Голяма част от извършените в серията ампутации са на долен крайник и над колянната става. Хирургичната техника при деца и възрастни се припокрива. Оформят се предно и задно по-голямо кожно-фасциално ламбо. По остър начин се достига до съдово-нервните структури на областта. Съдовете се лигират, а след това и обшиват. Преди лигиране на нервните структури последните се инфилтрират с 1% разтвор на лидокаин. Прерязването им става едновременно и възможно по-проксимално от нивото на остеотомия. Следва остеотомия на костта с осцилатор или трион на Джили. Предната, медиална и задна мускулна група се прерязва с ампутационен нож и крайникът се отделя. От медуларния канал на костния чука се взема материал за хистологично изследване. При наличие на кръвене от последния прилагаме хемостаза с хемостатична гъба. Острите ръбове на получения костен чука се заглаждат чрез костна пила. След извършване на дефинитивна хемостаза и поставяне на аспирационен дренаж за 48ч, раната се затваря послойно. Ампутации на подбедрицата извършваме по същата методика с разликата, че остеотомията на фибулата трябва да е с 2 см проксимално от тази на тибията. Дизартикулация на ТБС се извършва чрез ракетовидна кожна инцизия, започваща от *spina iliaca anterior superior* насочена вертикално, след което по вътрешната повърхност на бедрото към задната повърхност, където преминава на около 8 см от *tuber ischii*. Разрезът продължава по външната повърхност на бедрото на около 10 см под големия трохантер и се слива с началната точка на инцизията. Остро послойно се достига до предния съдово-нервен сноп, който се обработва по типичен начин. Мускулните групи се дезинсерират в близост до инсерциите им, а когато туморът е разположен в проксималното бедро, в близост с началните им точки. Локализира се седалищният нерв, който се обработва и инфилтрира с 1% лидокаин. Ставата се дезартикулира след прерязване на ставната капсула и *lig. capitis femoris*. Останалата запазена мускулатура се възстановява миопластично. След щателна хемостаза раната се затваря с поставен аспирационен дренаж. Кожният разрез при раменна дизартикулация също е ракетовиден. Между късата глава на *m. biceps brachii* и *m. coracobrachialis* се локализира съдово-нервният сноп. Съдовете се лигират, а *n. medianus*, *n. ulnaris* и *n. radialis* се разделят внимателно, инфилтрират с лидокаин, след което се лигират и прерязват едновременно.

Следва етапно прерязване на раменната мускулатура чрез ротация на крайника. След отделяне на крайника, гленоидалната ямка се кюретира, а останалата запазена мускулатура се зашива над нея. При нужда се премахва и част от акромиона, за получаване на заоблена форма на ампутационния чукан.

III. 6. Статистически методи за представяне и анализ на данните

Използвани са следните методи за описание, представяне и анализ на данните:

1. Описателни методи.

- а) За параметрите, измервани по неметрични скали са дадени: абсолютна (брой) и относителна (%) честота.
- б) За параметрите, измервани по метрични скали са дадени: брой на случаите, средна аритметична, стандартно отклонение, минимална, максимална стойности и медиана.
- в) Линейни диаграми представят графично отношението между средните за MSTS.

2. Проверка на хипотези.

- а) Дисперсионен анализ (ANOVA). Моделът на едномерен, еднофакторен, дисперсионен анализ беше използван за сравнение между средните стойности на трите терапевтични групи.
- б) Методът на най-малкото разстояние (LSD) се приложи, за да се установи кои точно групи се отличават най-много по отношение на изучаваните параметри.
- в) Допълнително се извърши проверка на изводите от ANOVA, като се използва тестът на Kruskal-Wallis, който е непараметричен аналог на едномерния дисперсионен анализ.
- г) Точният Хи-квадрат критерий на Фишер беше използван за проверка на хипотезите за връзка между неметричните характеристики.

Навсякъде резултатът се приемаше за статистически значим, ако емпиричното ниво (p-стойността) беше по-малко от 0.05.

IV. РЕЗУЛТАТИ:

Данните от последния контролен преглед, включващи и образно-диагностични изследвания, са отчетени в крайните резултати на всички пациенти в изследването.

Срокът на проследяване обхваща периода от хистологично доказване на СЮ до последния контролен преглед или екзитус на пациента. Общият среден срок на проследяване е $28,4 \pm 29,05$ месеца (Табл. №4).

	Терапевтичен подход	№	Средно	Стандартно отклонение	Минимум	Медиана	Максимум
Проследяване (мес.)	Органосъхраняваща операция	19	40.7	36.29	7.0	24.0	144.0
	Аблативна хирургия (ампутация или дизартикулация)	5	22.2	15.69	8.0	19.0	48.0
	Палиативно лечение (химиотерапия и/или лъчетерапия)	14	13.9	6.24	6.0	12.0	24.0
	Общо	38	28.4	29.05	6.0	16.5	144.0

Табл. № 4 - Среден срок на проследяване на пациентите

Средната възраст на пациентите ни при поставяне на диагноза СЮ е $19,9 \pm 9,88$ години, като най-младият пациент е на 5, а най-възрастният на 67 години (Табл. №5).

	Средно	Стандартно отклонение
Средна възраст (години)	19.9	9.88

Табл. № 5 - Средна възраст на пациентите

Най-честата локализация на СЮ в проучването ни е в костите на таза, при 12 от пациентите, следвана от проксимална фибула (5), дистален фемур (4), проксимален фемур (2), диафиза фемур (2), метатарзални кости (2), проксимална тибия (1), проксимален хумерус (1), диафиза хумерус (1), улна (1), скапула (1), талус (1); Екстраосална форма на СЮ наблюдавахме при 5 наши пациента. В четири от случаите туморът е разположен в меките тъкани на подбедрицата, а при останалия 1 случай, в меките тъкани на лумбалната област (Фиг.1).

Локален рецидив се установява в 7 от случаите (18,4%). Наличие на **далечни метастази** се открива при 18 (47,3%) от пациентите.

Функционалните резултати оценени по MSTS score системата са средно $68,3 \pm 20,39$ (Таб. №6).

	Средно	Стандартно отклонение
MSTS резултати %	68.3	20.39

Табл. № 6 - Обща Средна стойност на MSTS-score за изследването

В хода на проследяването са починали 18 (47,4%) от 38-те пациента.

Резултатите от изследването представяме в три групи според използвания терапевтичен подход.

IV. 1. Група I

В групата са включени 19 пациента с органосъхраняващи процедури. При 11 от тях е извършена сегментна резекция без реконструкция, поради локализация на първичния тумор. В 1 случай е извършена сегментна резекция на част от хумерус с последваща реконструкция с интеркаларен АВП. В останалите 7 случаи след широка резекция на тумора е извършена реконструкция с модулна туморна ендопротеза, от които 2 с растяща ендопротеза (Табл. №7).

В тази група туморът най-често се локализира в долния крайник (63.2%) и по-точно в проксимална фибула и дистален фемур. Останалите локализации са горен крайник (15.8%) и тазови кости (15.8%).

№	Пол М/Ж	Възраст	Локализация	Проследяване / месеци	Стадиране по Eneking	Стадиране по AJCC	Хирургично лечение				Метастази			Усложнение	MSTS score %
							Модулна ендопротеза	Растяща ендопротеза	Ампутация и дизартрикулация	Експизиция/Сегментна резекция	Белодробни	Костни	Лимфни възли		
1	М	17	дист. фемур	24	IV	IVb	+				+	+	-	локален рецидив	63
2	М	21	прокс. фибула	72	II	IIa				+	-	-	-	-	90
3	М	15	дист. тибия	60	II	IIa	+				-	-	-	-	73
4	Ж	16	дист. фемур	96	II	IIb		+			-	-	-	мех. повреда	83
5*	М	15	прокс. хумерус	48	II	IIa	+		+		-	-	-	локален рецидив	76
6	М	12	прокс. фибула	24	II	IIb				+	-	-	-	пареза на н.перонеус; локален рецидив	80
7	М	37	мк. подбедрица*	24	-	IV				+	-	+	-	-	96
8	Ж	15	тазови кости	36	IV	IVb				+	-	+	-	локален рецидив	36
9	М	12	дист. фемур	24	IV	IVa		+			+	-	-	инфекция	80
10	М	20	фаланги ходило	10	II	IIa				+	-	-	-	-	96
11	М	62	прокс. фибула	17	IV	IVb				+	-	+	-	локален рецидив	73

12	Ж	13	тазови кости	84	II	IIa				+	-	-	-	-	93
13	Ж	16	тазови кости	7	IV	IVa				+	+	-	-	-	83
14	М	13	прокс. фемур	14	IV	IVb	+				+	+	-	-	53
15	Ж	13	диафиза фемур	12	IV	IVa	+				+	-	-	-	63
16	М	26	мк. лумбална област*	14	-	IIIb				+	-	-	-	-	100
17	Ж	5	диафиза хумерус	16	II	IIb				+	-	-	-	-	70
18	М	9	улна	48	I	IIb				+	-	-	-	-	93
19	Ж	33	мк. подбедрица*	144	-	IV				+	-	-	+	-	84

*поради наличие на локален рецидив е извършена дизартикуляция; мк. подбедрица – меки тъкани на подбедрица; мк. лумбална област – меки тъкани на лумбална област

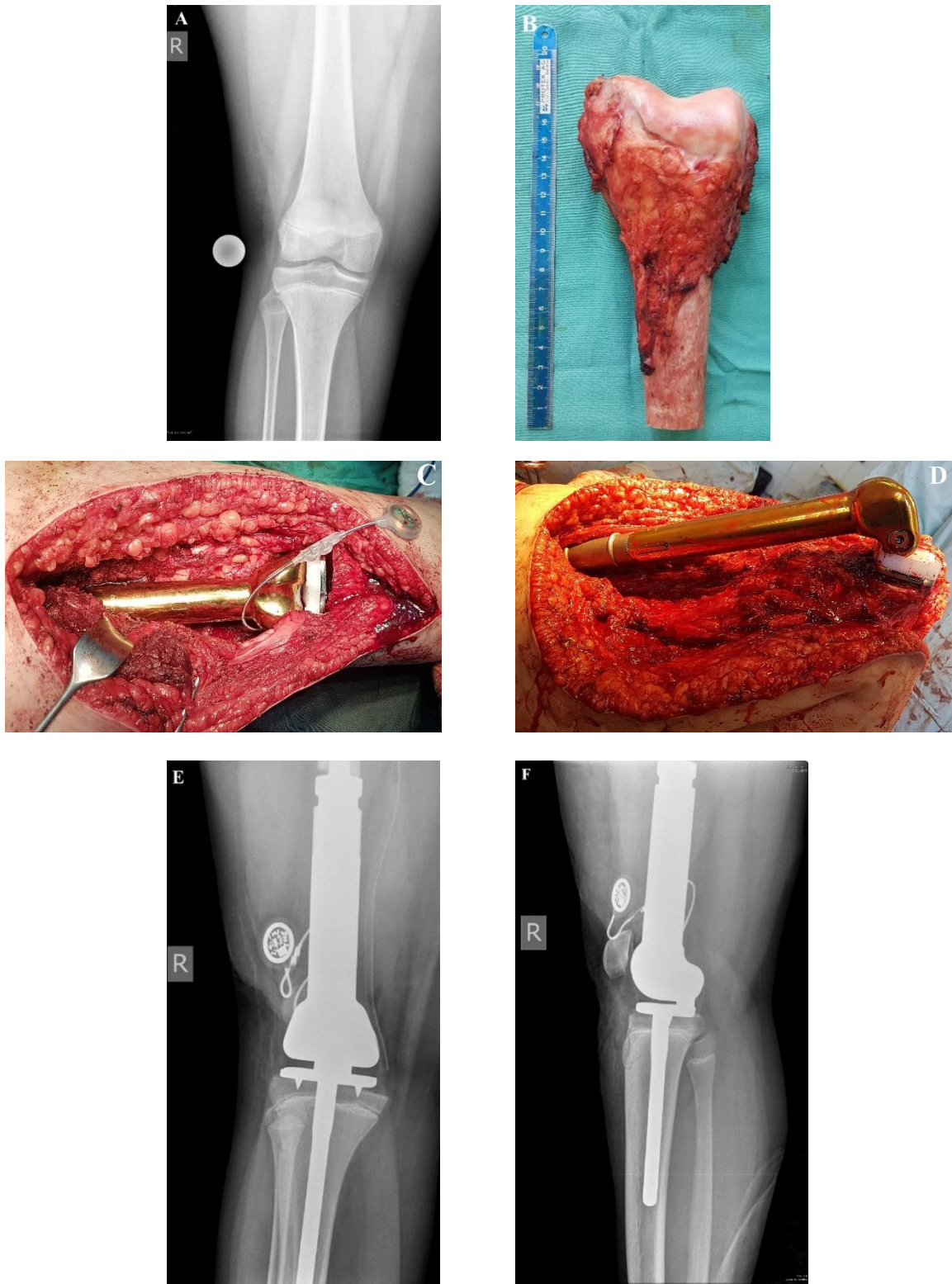
Табл. № 7 - Група на органосъхраняващи операции

Средната възраст на пациентите, прекарвали органсъхраняваща операция е 19.5 ± 12.89 .
Разпределението по пол в групата е 12 мъже (63.2%) и 7 жени (36.8%).

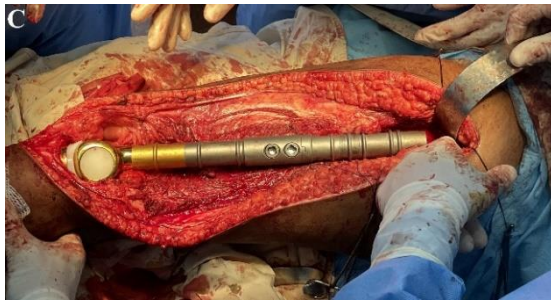
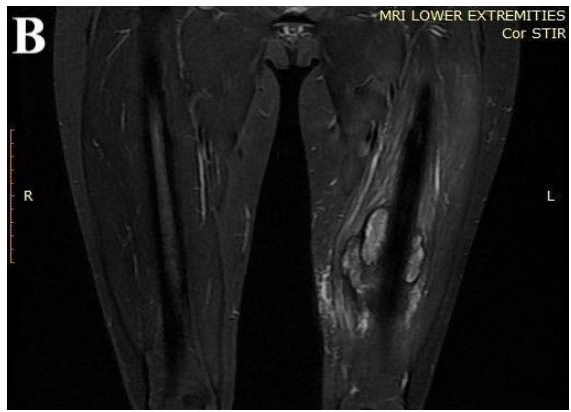
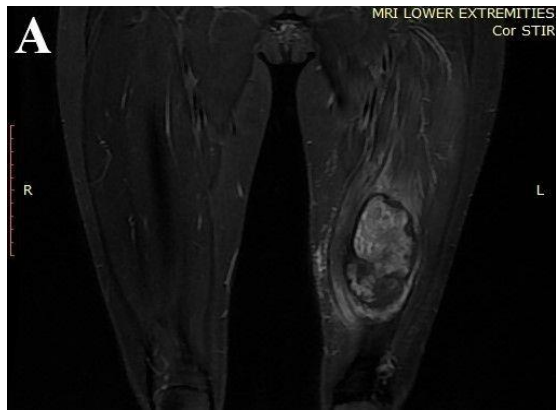


Фиг. № 7 - ♀, 8г , СЮ на дистален фемур, Епнеking II, AJCC IIb. А, В – диагностични рентгенографии; С, D – след индукционна химиотерапия; Е, F – широка резекция на дистален фемур с дължина 22см и реконструкция с растяща туморна ендопротеза; 96 месеца постоперативно. 8 години след реконструкцията е извършена замяна на растящата ендопротеза с дефинитивна модулна ендопротеза, поради завършен скелетен растеж на пациентката.

MSTS score – 83%



Фиг. № 8 - ♂ , 13г, СЮ на дистален фемур, Enneking IV, AJCC IVa. А – пост индукционна рентгенография; В, С, D – интраоперативни снимки, показващи резекция на тумора (17 см) и имплантация на растяща туморна ендопротеза; Е – постоперативна графия; F -контролна Ръография 1 година пост оп; MSTS score – 80%



Фиг. № 9 - ♀, 13г., СЮ на диафизата на фемура, Enneking IV, AJCC IVa. А, В – МРТ на първичния тумор.; С, D, E – резекция на цялата бедрена кост и имплантация на туморна мегаендопротеза; F, G – 3 месеца пост оп

MSTS score – 63%

Според класфикацията на Enneking само 1 пациент е в I-ви стадий, 8 пациента във II-ри и 7 в IV-ти стадий (Табл. №8).

	Стадии	№	%
Стадиране по Enneking	I	1	6.25
	II	8	50
	IV	7	43.75

*пациентите с мекотъкнна форма на заболяването не могат да се стадират по Enneking класификацията

Табл. № 8 - Стадиране по Enneking

Пациентите са стадирани и по AJCC класификацията, като 5 от тях са във IIa-ри, 4 във IIb-ри, 1 в IIIb-ти, 3 в IVa-ти и 4 в IVb-ти стадий. Пациентите с мекотъкнна форма на СЮ също са стадирани по AJCC, като всички са в IV-ти стадий (Табл. №9).

	Стадии	№	%
Стадиране по AJCC (осална форма)	IIa	5	26.3
	IIb	4	21.1
	IIIb	1	5.3
	IVa	3	15.8
	IVb	4	21.1
Стадиране по AJCC (екстраосална форма)	IV	3*	10.5

*отнася се само за пациентите с екстраосална форма на СЮ, лекувани чрез органосъхраняваща операция

Табл. № 9 - Стадиране по AJCC (осална и екстраосална форма)



Фиг. № 10 - ♂, 17г., СЮ на дистален фемур, Enneking IV, AJCC IVa. А,В – диагностични Рьо – графии; С – постоперативна графия (резекция – 18см), показваща реконструкция с модулна ендопротеза; D – 1 година пост оп; MSTS score – 63%

Наличието на метастази се установи при 9 от пациентите, най-често в белите дробове и костите (Табл. №10). При останалите 10 (52.6%) болни от групата не се установи дисеминация на заболяването.

	Локализация	№	%
Метастази	Само белодробни	3	15.8
	Само костни	3	15.8
	Лимфни възли	1	5.3
	Костни и белодробни	2	10.5
	Общо	9	47.1

Табл. № 10 - Честота на метастази

Локален рецидив регистрираме при 5 пациента (26.3%), от които 2 при реконструкция с модулна туморна ендопротеза и 3 след сегментна резекция без реконструкция или ексцизия (Табл. №11).

	Локализация	№	%
Локален рецидив	тазови кости	1	26.3
	дист. фемур	1	
	прокс. фибула	2	
	прокс хумерус	1	
	Общо	5	

Табл. № 11 - Честота на локални рецидиви

Останалите усложнения, които се наблюдават в тази група, са механична повреда на растящия механизъм, пареза на периферен нерв и повърхностна инфекция на оперативната рана.

Функционалните резултати в групата на органосъхраняващите операции са много добри, като средната стойност на MSTS score е 78.2 ± 16.29 (Табл. № 12).

	Терапевтичен метод	№	Средно	Стандартно отклонение	Минимум	Медиана	Максимум
MSTS резултати %	Органосъхраняваща операция	19	78.2	16.29	36.0	80.0	100.0

Табл. № 12 - MSTS score за група I

IV. 2. Група II

В тази група са включени 5 пациента, лекувани чрез аблативни хургични методи. Извършени са 4 ампутации и 1 дезартикулации. Една от ампутациите е на първи ходилен лъч, останалите са на ниво дистална подбедрица и над колянната става. В четири от случаите се касае за осална форма на СЮ с локализация във фалангите на ходилото, талус и проксимална тибия. В един случай е установена мекотъканна форма на заболяването в меките тъкани на подбедрицата. (Табл. №13).

Средната възраст на пациентите е $22,2 \pm 7.05$. **Разпределението по пол** в групата е съответно 1 жена (20%) и 4 мъже (80%).

№	Пол М/Ж	Възраст	Локализация	Проследяване / месеци	Стадиране по Enneking	Стадиране по AJCC	Хирургично лечение		Метастази			Усложнение	MSTS score %
							Ампутация	Дизартрикулация	Белодробни	Костни	Лимфни възли		
1	М	27	Фаланги ходило	24	II	IIa	+		-	-	-	локален рецидив, дехисценция	80
2	Ж	18	талус	48	II	IIa	+		-	-	-	локален рецидив	66
3	М	15	скапула	19	II	IIb		+	-	-	-	-	70
4	М	19	прокс. тибия	12	II	IIb	+		-	-	-	-	30
5	М	32	Мк. подбедрица	8	-	IV	+		+	-	-	-	27

Табл. № 13 - Група II

По класификацията на Enneking 4 от пациентите са във II-ри стадий. Пациента с екстраосална форма на СЮ не е стадиран по тази класификация.

Според класификацията на AJCC, двама от пациентите са във IIa-ри, двама във IIb-ри и един в IV стадий. (Табл. №14)

	Стадии	№	%
Стадиране по AJCC	IIa	2	40.0
	IIb	2	40.0
	IV	1	20.0

Табл. № 14 - Стадиране по AJCC – група на аблативна хирургия

Далечни метастази са налични само при 1 (20%) пациент от групата, с локализация в белите дробове.

Локален рецидив е установен при 2-ма пациента (40%). Дехисценция на оперативната рана е регистрирана при 1 случай.

Функционалната оценка според MSTS-score за групата е средно 54.6 ± 24.39 (Табл. №15).

	Терапевтичен метод	№	Средно	Стандартно отклонение	Минимум	Медиана	Максимум
MSTS score %	Аблативна хирургия	5	54.6	24.39	27.0	66.0	80.0

Табл. № 15 - MSTS-score на група II





**Фиг. № 11 - ♂, 26г., АЈСС Шв, екстраосална форма на СЮ в меките тъкани на лумбална област.
 А,В,С,Д – атипична МРТ находка, показваща лобулирана хетерогенна формация, с кистични зони.
 Извършена е ексцизия в широки граници, MSTS score – 100%**



Фиг. № 12 - ♂, 15г., СЮ на дистална тибия, Enneking II, AJCC Ib. А, В - сегментна резекция (12 см) и реконструкция с модулна туморна ендопротеза; С, D – контролни Ръо-графии 5 години пост оп, MSTS score – 73%

IV. 3. Група III

Групата е съставена от пациенти, при които са налични контраиндикации за хирургично лечение. В нея са включени 14 пациента, лекувани чрез химиотерапия и лъчетерапия като локален метод за контрол на заболяването (Таб. №17). Най-честата локализация на тумора е в костите на таза при 9 случая (64,3%), последвани от костите и меки тъкани на долен крайник (35,7%).

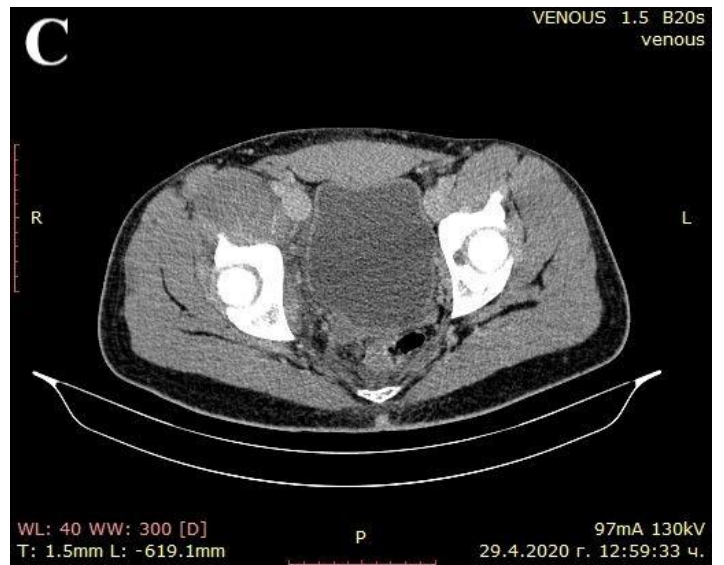
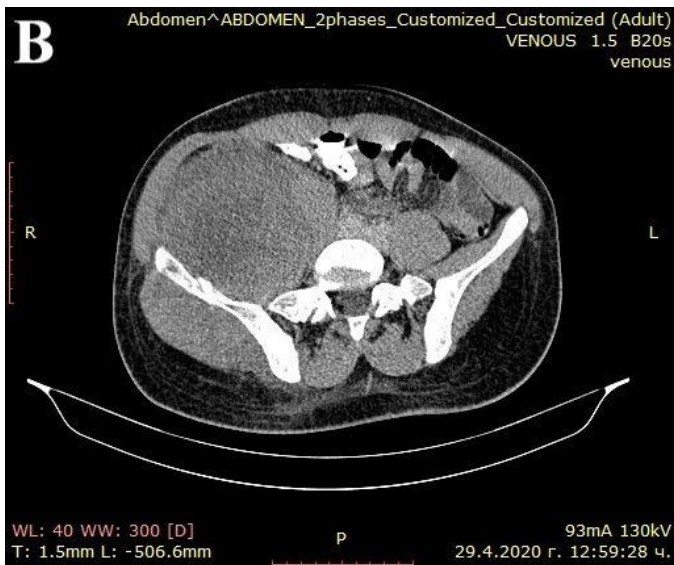
Средната възраст на болните в тази група е $19,7 \pm 5,50$ (Табл. №16). **Разпределението по пол** е – 10 мъже (71.4%) и 4 жени (28.6%).

	Терапевтичен метод	№	Средно	Стандартно отклонение	Минимум	Медиана	Максимум
Средна възраст (години)	Палиативно лечение	14	19.7	5.50	11.0	19.0	28.0

Табл. № 16 - Средна възраст – група III

№	Пол М/Ж	Възраст	Локализация	Проследяване / месеци	Стадиране по Eneking	Стадиране по AJCC	Метастази			Усложнение	MSTS-score %
							Белодробни	Костни	Лимфни възли		
1	М	20	тазови кости	24	IV	IVb	+	+	-	-	37
2	М	18	тазови кости	18	IV	IVb	+	+	-	-	54
3	М	28	тазови кости	24	II	IIb	-	-	-	-	63
4	М	11	диафиза фемур	12	II	IIb	-	-	-	-	63
5	М	18	прокс. фемур	16	II	IIb	-	-	-	-	70
6	М	17	тазови кости	24	II	IIb	-	-	-	-	87
7	М	23	тазови кости	6	IV	IVb	+	+	-	-	46
8	Ж	20	диафиза фемур	7	IV	IVa	+	+	-	Екзулцерация	16
9	Ж	26	прокс. фибула	12	II	IIb	-	-	-	-	54
10	М	26	тазови кости	12	II	IIb	+	-	-	-	63
11	М	15	мк. подбедрица	7	-	IV	+	+	-	-	60
12	Ж	26	тазови кости	16	IV	IVa	-	+	-	-	70
13	М	17	тазови кости	10	IV	IVa	+	-	-	Засягане на сетивен нерв	70
14	Ж	11	тазови кости	12	II	IIb	-	-	-	-	86

Табл. № 17 - Група III



Фиг. № 13 - ♂, 17г, Enneking IV, AJCC IVa, СЮ с локализация дясна илиачна кост. А – обширна остеолиза на крилото на дясна илиачна кост; В,С – голяма екстраосална компонента, нарастваща към вътрешността на таза. Поради размерите и локализацията на тумора, пациентът е класифициран като неоперабилен.

Според класификацията на **Enneking**, 6 (46.2%) от пациентите са във II-ри и 7 (53.8%) в IV-ти стадий. И в тази група присъства 1 болен с екстраосална форма, който не е стадиран по тази система (Табл. №18).

	Стадии	№	%
Стадиране по Enneking	II	6	46.2
	IV	7	53.8

Табл. № 18 - Стадиране по Enneking – група III

По класификацията на **AJCC**, 7 от болните са във IIb-ри, 3 в IVa-ти и 3 в IVb-ти стадий. Случаят с екстраосална форма е стадиран като IV-ти стадий (Табл. №19).

	Стадии	№	%
Стадиране по AJCC (осална форма)	IIb	7	50
	IVa	3	21.4
	IVb	3	21.4
Стадиране по AJCC (екстраосална форма)	IV	1	7.2

Табл. № 19 - Стадиране по AJCC – група III

Далечни метастази са налични при 6 от болните, като 5 (35.7%) от тях имат дисеминация както в костите, така и в белите дробове (Табл. № 20).

	Локализация	№	%
Метастази	Само белодробни	2	14.3
	Само костни	1	7.1
	Костни и белодробни	5	35.7

Табл. № 20 - Локализация на далечни метастази – група III

В групата не е регистриран нито един локален рецидив.

Средната функционална оценка по MSTS-score е 59.9 ± 18.53 (Табл. №21).

	Терапевтичен метод	№	Средно	Стандартна девиация	Максимум	Медиана	Минимум
MSTS-score %	Палиативно лечение	14	59.9	18.53	16.0	63.0	87.0

Табл. № 21 - MSTS-score на група III

IV. 4. Сравнителен анализ между групите

Отделните групи се различават по отношение на получените функционални резултати оценени по MSTS-score (Табл. №22).

	№	Средно	Стд. девиация	Стд. грешка	95% Доверителен интервал за средна стойност		Минимум	Максимум
					Долна граница	Горна граница		
Група I	19	78.16	16.290	3.737	70.31	86.01	36	100
Група II	5	54.60	24.389	10.907	24.32	84.88	27	80
Група III	14	59.93	18.533	4.953	49.23	70.63	16	87
Общо	38	68.34	20.392	3.308	61.64	75.04	16	100

Табл. № 22 - Обобщение на MSTS-score резултатите от 3-те групи

Висока статистическа значимост ($p=0.007$) на разликата между две от групите по конкретния показател се установяват чрез дисперсионен анализ ANOVA (Табл. №23).

ANOVA					
	Сума на квадратите	df	Среден квадрат	F	Значимост
Между групите	3765.898	2	1882.949	5.671	.007
В групите	11620.655	35	332.019		
Общо	15386.553	37			

Табл. № 23 - Дисперсионен анализ ANOVA

Чрез множествен сравнителен анализ се доказва, че разликата между функционалните резултати на **група I** и **група II** ($p=0.015$), както и между **група I** и **група III** ($p=0.007$) е с висока статистическа значимост. Средната разлика в първия случай е 23.558, а във втория 18.229. Обратното се наблюдава при сравнение на **група II** с **група III**, където не се открива сигнификантна статистическа разлика ($p=0.578$). Обобщение на резултатите от множествения сравнителен анализ са представени в следващата таблица (Табл. №24).

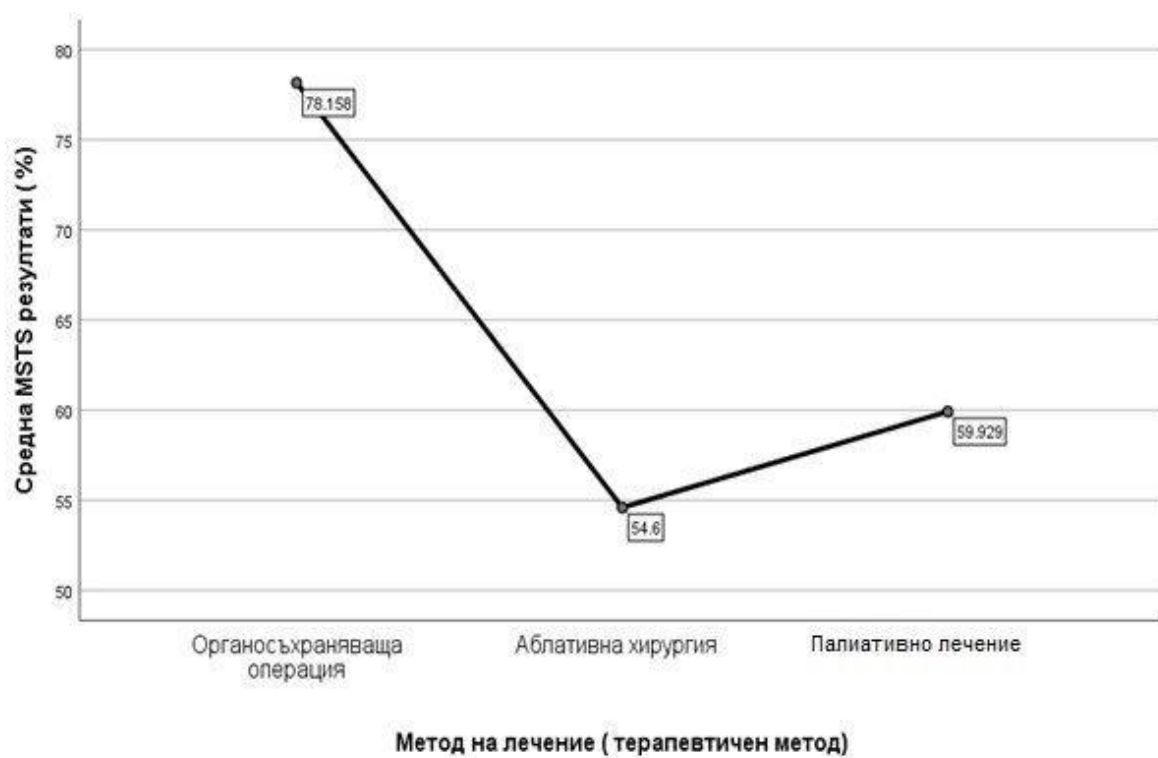
Множествено сравнение							
	(I) Метод на лечение (терапевтичен метод)	(J) Метод на лечение (терапевтичен метод)	Средна разлика (I-J)	Стд. грешка	Значимост	95% Доверителен интервал	
						Долна граница	Горна граница
Най-малко значима разлика (LSD*)	Група I	Група II	23.558*	9.159	.015	4.97	42.15
		Група III	18.229*	6.418	.007	5.20	31.26
	Група II	Група I	-23.558*	9.159	.015	-42.15	-4.97
		Група III	-5.329	9.493	.578	-24.60	13.94
	Група III	Група I	-18.229*	6.418	.007	-31.26	-5.20
		Група II	5.329	9.493	.578	-13.94	24.60

*LSD – least significant difference (най-малко значима разлика).

Табл. № 24 - Множествено сравнение на MSTS-score резултатите между отделни групи

Според данните от серията ни, 95-тият доверителен интервал показва, че с висока степен на достоверност може да се очаква подобрене на функционалните резултати на **група I**, в диапазон **4.97 до 42.15%**, спрямо **група II** и **5.20 до 31.26%** спрямо **група III** (Табл. №24).

Разликата от MSTS-score системата между групите е изобразена и в следващата графика (Фиг. №13).



Фиг. № 14 - Средни MSTS score резултати между групите

Статистическата значимост на получените резултати допълнително се потвърждава чрез теста на Kruskal-Wallis ($p=0.005$) (Табл. №25).

Kruskal-Wallis тест			
		№	Средно ниво
MSTS резултати (%)	Група I	19	25.11
	Група II	5	13.20
	Група III	14	14.14
	Общо	38	

			MSTS резултати (%)
Kruskal-Wallis H			9.746
df			2
Monte Carlo Sig.	Значимост		.005 ^c
	99% Доверителен интервал	Долна граница	.003
		Горна граница	.006

Табл. № 25 - Тест на Kruskal-Wallis

Относно броя и честотата на метастазите в различните групи не се установи статистически значима разлика ($p=0.620$), резултат демонстриран чрез Хи квадрат тест (Табл. №26).

			Метастази					Общо
			Без метастази	Белодробни	Костни	Лимфни възли	Костни и белодробни	
Терапевтичен метод според групата	Група I Органосъхраняващи операции	Брой	10	3	3	1	2	19
		Очакван брой	10.0	3.0	2.0	.5	3.5	19.0
		Изравнен остатък	.0	.0	1.1	1.0	-1.3	
	Група II Аблативна хирургия	Брой	4	1	0	0	0	5
		Очакван брой	2.6	.8	.5	.1	.9	5.0
		Изравнен остатък	1.3	.3	-.8	-.4	-1.1	
	Група III Палиативно лечение	Брой	6	2	1	0	5	14
		Очакван брой	7.4	2.2	1.5	.4	2.6	14.0
		Изравнен остатък	-.9	-.2	-.5	-.8	2.1	
Общо		Брой	20	6	4	1	7	38
		Очакван брой	20.0	6.0	4.0	1.0	7.0	38.0

Хи квадрат тест			
	Стойност	df	Точна значимост (2-странна)
Хи-квадрат на Pearson	7.057	8	.559
Точен тест на Fisher	6.513		.620
№ валидни случаи	38		

Табл. № 26 - Хи квадрат тест – брой метастази според терапевтичен подход

Статистически значима разлика се установи при изследване на броя на локалните рецидиви между трите групи ($p=0.32$). Разликата в броя на рецидиви в група III е изместена в полза на липсата на такива спрямо очаквания изчислен резултат чрез Хи-квадрат тест и спрямо останалите две групи (Табл. №27).

			Локален рецидив		Общо
			Не	Да	
Терапевтичен метод	Група I Органосъхраняваща операция	Брой	14	5	19
		Очакван брой	15.5	3.5	19.0
		Изравнен остатък	-1.3	1.3	
	Група II Аблативна хирургия	Брой	3	2	5
		Очакван брой	4.1	.9	5.0
		Изравнен остатък	-1.3	1.3	
	Група III Палиативно лечение	Брой	14	0	14
		Очакван брой	11.4	2.6	14.0
		Изравнен остатък	2.2	-2.2	
Общо		Брой	31	7	38
		Очакван брой	31.0	7.0	38.0

Хи-квадрат тест			
	Стойност	df	Точна значимост (2-странна)
Хи-квадрат на Pearson	5.499	2	.055
Точен тест на Fisher	5.934		.032
№ валидни случаи	38		

Табл. № 27 - Хи-квадрат тест – брой локални рецидиви според терапевтичен метод

Смъртността в група III е най-висока ($p=0,002$), където от 14 пациента са починали 11 (Табл. №28).

			Починал в хода на проследяване		Общо
			Не	Да	
Терапевтичен метод	Група I Органосъхраняваща операция	Брой	15	4	19
		Очакван брой	10.0	9.0	19.0
		Изравнен остатък	3.2	-3.2	
	Група II Аблативна хирургия	Брой	2	3	5
		Очакван брой	2.6	2.4	5.0
		Изравнен остатък	-.6	.6	
	Група III Палиативно лечение	Брой	3	11	14
		Очакван брой	7.4	6.6	14.0
		Изравнен остатък	-2.9	2.9	
Общо		Брой	20	18	38
		Очакван брой	20.0	18.0	38.0

Хи-квадрат тест			
	Стойност	df	Точна значимост (2-странна)
Хи-квадрат тест на Pearson	11.065	2	.002
Точен тест на Fisher	11.097		.002
№ валидни случаи	38		

Табл. № 28 – Брой починали пациенти по време на проследяването



Фиг. № 15 - ♂, 9г., Enneking I, AJCC Ib, СЮ на дистална улна. А,В – остеолиза, периостална реакция и спикюли; С,Д – 48м. след сегментна резекция (11 см) на дистална улна;

MSTS score - 93%

IV. 5. Усложнения при хирургичното лечение на СЮ

Общия брой на регистрираните усложнения в серията ни е 14 (36.84%). За класифицирането им е използвана класификацията на Clavien-Dindo за хирургични усложнения (Таб. №29).

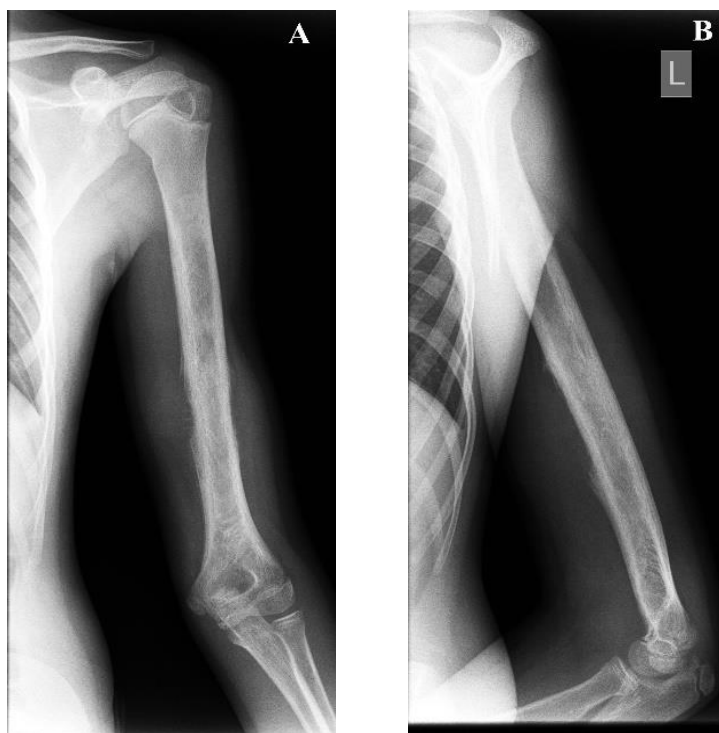
Класификация на усложненията по Clavien-Dindo										
Вид на усложнението	Степен I	Степен II	Степен III	Степен III а	Степен III б	Степен IV	Степен IV а	Степен IV б	Степен V	Общо
Локален рецидив	-	-	-	6	1	-	-	-	-	7
Механична повреда на растящ механизъм	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
Дехисценция на опр. рана / повърхностна инфекция	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Засягане на периферен нерв	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Екзулцерация	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2
Общо	4	-	-	9	1	-	-	-	-	14

Таб. № 29

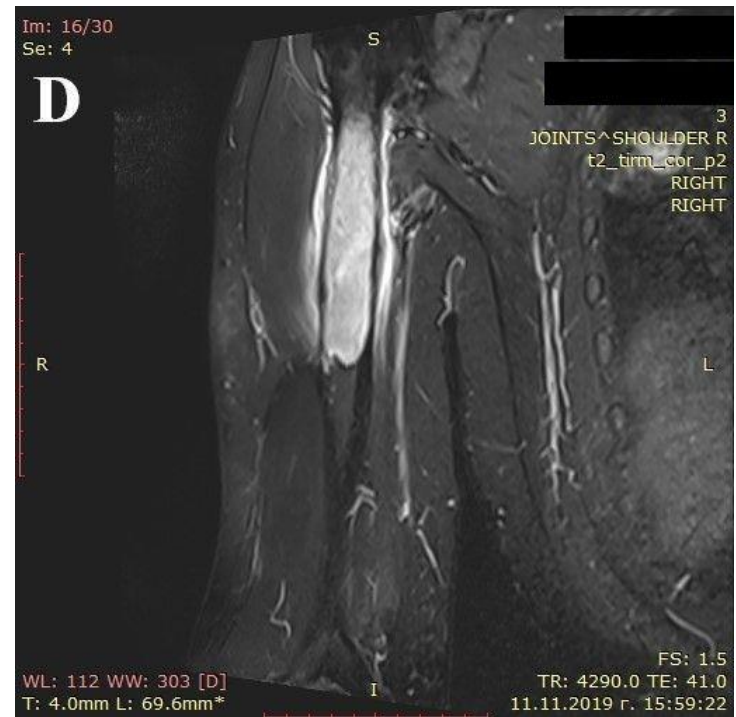
Усложненията с най-голяма честота са тези от III-та степен (71.43%), като при 7 от тях се касае за локален рецидив (Таб. №29).



Фиг. № 16 - ♂, 12г., СЮ на проксимална фибула, Enneking II; AJCC Пв. А,В – диагностични рентгенографии, показващи остеолиза и периостална реакция; С,Д – 1 година след сегментна резекция на проксимална фибула е установен локален рецидив, MSTS score – 80%



Фиг. № 17 - ♂, 15г., СЮ на ляв хумерус, Enneking II, AJCC Па. А, В – диагностични Ръ-графии; С – реконструкция с модулна туморна ендопротеза 1 месец пост оп; Е – Локален рецидив в дисталната част на протезата 4 години пост оп, MSTS score – 76%



Фиг. № 18 - ♂, 37г., AJCC IV, екстраосален СИО в областта на лява подбедрица. А,В – мекотъканна формация, разположена предимно в подкожието. Извършена е широка ексцизия на тумора; С,Д - една година след операцията е установена костна метастаза в дясна раменна кост, доказана чрез биопсия. Последната е лекувана успешно чрез химиотерапия. MSTS score – 96%

V. ДИСКУСИЯ:

V. 1. Относно диагностиката на саркома на Юинг

Както вече споменахме дефинитивната диагноза СЮ е хистологична, но за да бъде поставена навреме е нужно пациентите да се насочат за извършване на биопсия, след правилно поставена клинична диагноза.

Клиничната презентация на СЮ е неспецифична и твърде различна между отделните случаи. На практика туморът може да засегне всяка една кост от човешкото тяло въпреки споменатите предилекционни локализации в литературния обзор. Тези особености и фактът, че туморът се среща предимно в детска възраст водят до затруднения в навременното поставяне на правилна клинична диагноза.

Патоанатомично туморът започва в костта, но бързият му растеж и агресивност водят до разрушаването на последната и инфилтрация на съседните мекотъканни структури. Субективно, пациентите най-често съобщават за болка, явяваща се предимно през нощта, която трудно може да бъде локализирана. Родителите забелязват нарушение в походката, намалено ползване на крайника или прекомерно пазене в зависимост от локализацията на тумора. Давността на оплакванията обикновено е 4 до 6 месеца. За съжаление посочените оплаквания са много общи, налагат широка диференциална диагноза, което от своя страна повишава риска от поставяне на грешна клинична диагноза. Други фактори утежняващи диагностицирането на СЮ са анамнезата за скорошна травма и особено характерното интермитентно протичане, характеризиращо се с периоди на подобрение на клиничните симптоми след консервативно лечение.

Основната причина за забавянето на клиничната диагноза според нас е непознаване на заболяването поради рядкостта му. Пациентите попадат първоначално при общопрактикуващите лекари, много от които нямат достатъчен опит с подобен тип заболявания точно поради тази причина. За съжаление не малка част от случаите на СЮ биват грешно диагностицирани. В около 21% от случаите първоначалната диагноза, след първата лекарска визита, бива тендинит, докато само 20% от пациентите са с съмнение за костен тумор [152]. Средното забавяне на диагнозата при СЮ е около 34 седмици [152]. Подобно забавяне наблюдаваме и в няколко от нашите случаи, където дефинитивна диагноза е поставена 6 месеца след началото на клиничната симптоматика. Поради това

от особено значение е добрата колаборация между общопрактикуващите лекари и специалисти, както и навременното и последователно използване на образни изследвания. Интересен е резултатът от проучването на Widhe и съавт., при което рентгенография при първата лекарска визита е извършена при само 60% от пациентите със СЮ [152]. Наличието на палпируема туморна формация или анамнезата за скорошна травма увеличават шанса за назначаване на образно-диагностично изследване при тези пациенти.

Основавайки се на опита ни, конвенционалната рентгенография е първото образно-диагностично изследване, което трябва да се извърши на пациентите със съмнение за СЮ. Стандартната фасова и профилна проекции е задължителна, като в допълнение се извършват етажни рентгенографии на целия крайник. Наличието на периостална реакция, остеолита или други промени в структурата на костта, в комбинация с клиничната симптоматика и възрастта на пациента, ни дават основание за извършване на биопсия. Макар и рядко се срещат и случаи, при които туморът е изцяло интрамедуларно разположен без да разрушава кортекса на засегнатата кост. Не трябва да се забравя и фактът, че туморът може да се развие изцяло екстраосално. В тези случаи извършването на МРТ подпомага диагностичния процес.

Компютърната томография при СЮ ни дава информация за разпространението на тумора в костта, но специфичността на метода не е особено висока. Основното място на метода е в стадирането на пациентите, поради високата специфичност на изследването при установяване на дисеминация в белите дробове. През последните години в България все повече се използва ПЕТ/КТ като основен метод за стадиране и проследяване на пациентите със СЮ.

За разлика от КТ, МРТ ни дава висококачествена и специфична информация за точните размери и граници на тумора, инфилтрацията на съседни структури, както и наличието на прескачащи метастази. Методът е златен стандарт и се извършва при всеки един пациент със съмнение за СЮ, особено в случаите на екстраосална форма на заболяването. Данните от МРТ се вземат в предвид при планиране на биопсия и последващото хирургично лечение. Освен това чрез изследването пациентите могат да бъдат стадирани, както и да бъде проследен ефектът от индукционната химиотерапия.

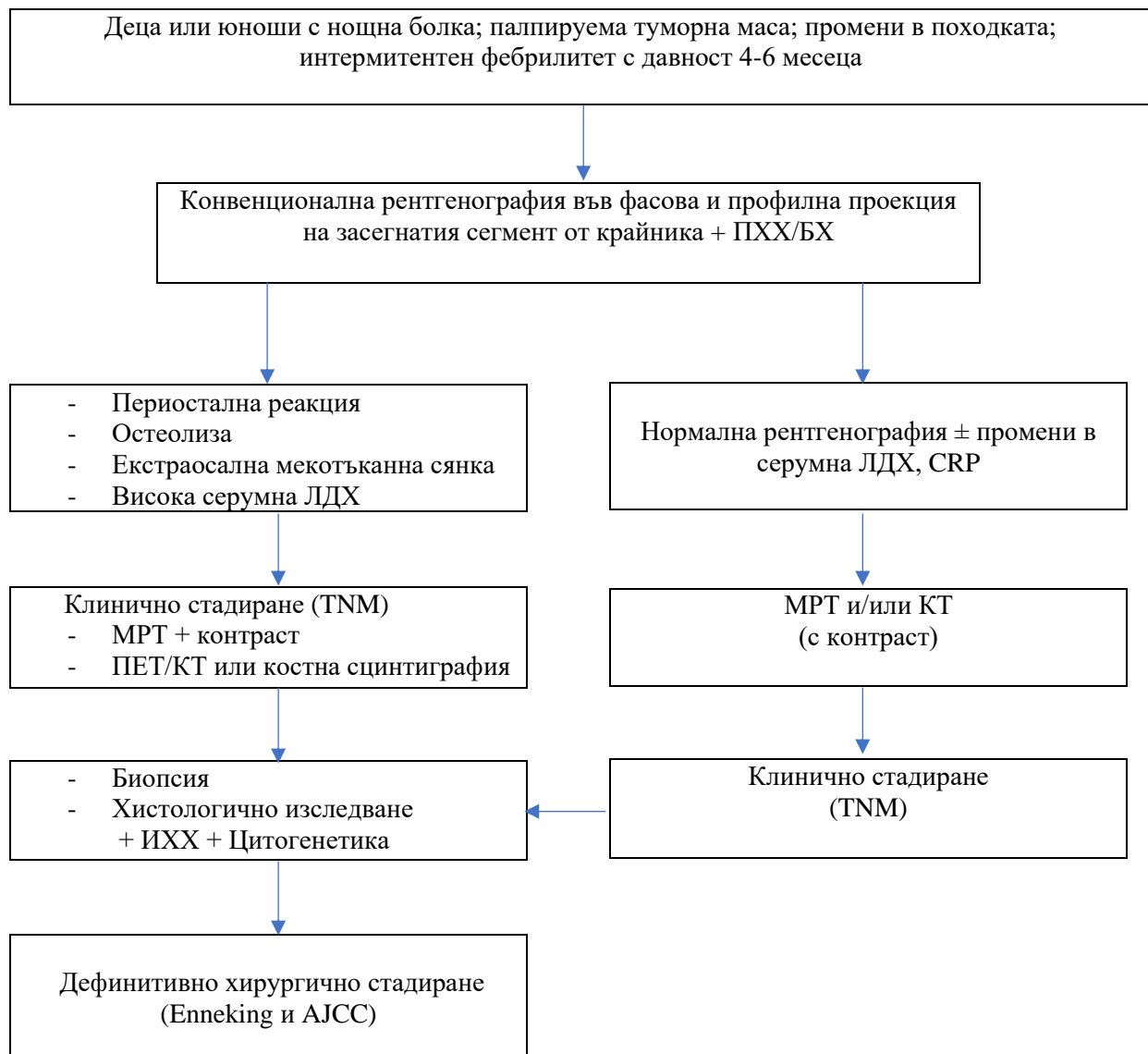
Убедителни данни за наличието на първичен костен тумор още след клиничния преглед и рентгенография налагат извършването на допълнителни образни изследвания още

преди биопсията. По този начин е възможно ранно клинично стадиране на пациентите по TNM системата на AJCC.

Диагностичният процес завършва с извършването на биопсия с последващо хистологично изследване. Прилагането на широк ИХХ панел е задължително, а в някои случаи се налага и цитогенетична верификация за поставяне на дефинитивна диагноза СЮ. След като е изяснен видът на тумора и степента на диференциация, пациентите се стадират според специфичните за заболяването класификации.

На базата на опита ни в диагностиката и лечението на СЮ предлагаме следния диагностичен протокол:

Диагностичен протокол при саркома на Юинг



Предложения от нас диагностичен протокол е с практическа насоченост, лесен за прилагане в мултидисциплинарен аспект и в същото време предоставящ достатъчно информация за правилно насочване на пациентите със съмнения за СЮ.

V. 2. Относно индикациите за вида на оперативно лечение

Локалният контрол при пациентите със СЮ е задължителен етап от съвременните терапевтични протоколи. Без него почти във всички случаи се установява прогресия и дисеминация на заболяването. Два са основните методи за локален контрол, от които хирургичният е доказано по-ефективен от гледна точка на подобряване прогнозата на пациентите, както и качеството на живот. Хирургично лекуваните пациенти в серията ни имат по-добри функционални резултати в сравнение с тези, при които локалният контрол е извършен чрез лъчетерапия. Основната контраиндикация за извършването на хирургично лечение, която наблюдавахме, бе голям по обем първичен тумор, разположен в костите на таза.

Органосъхраняващите операции са преобладаващият хирургичен метод в серията ни, приложен при 80% от пациентите. Оставащите 20% се падат на аблативните хирургични методи. Това разпределение напълно отговаря на сегашните стандарти за хирургично лечение на злокачествени костни тумори, като по литературни данни повече от 80% от пациентите са подходящи за някакъв вид органосъхраняваща процедура. Основната индикация за извършването на процедурата при нашите пациенти е възможността за извършване на широка резекция на тумора. Екипът ни се придържа към ясно поставени контраиндикации и релативни контраиндикации за извършването на този метод на хирургично лечение. Въпреки това, в един от случаите ни с присъстващи контраиндикации, след провеждането на индукционна химиотерапия и драматично подобрене в локалния и общ статус, се осъществи органосъхраняваща процедура.

Изборът за вида на органосъхраняваща операция се решава след оценка на индивидуалните особености на пациента, локализацията на първичния тумор и отговора към индукционната химиотерапия. Решението трябва да е съобразено и с финансовите възможности на пациентите. Частичната или сегметна резекция без последваща реконструкция е изпълнима тогава, когато премахването на засегнатия костен участък не води до влошаване на функционалността на крайника. При нашите пациенти най-

честата процедура е сегментна резекция на проксималната фибула, при която функционалните постоперативни резултати са много добри до отлични. Реконструктивни методи използваме тогава, когато е нужна резекция на сегмент от костта, имащ основна опорна функция. В серията ни модулните ендопротези са преваляращият метод за реконструкция, като 5 от тях са растящи. Конвенционална модулна ендопротеза прилагаме в случаите, когато пациентите са завършили или са близко до завършване на костния си растеж. В останалите случаи, когато изчислената разлика в дължините на крайниците при достигна на скелетна зрялост е твърде голяма използваме растящи ендопротези. Резултатите след този тип органосъхраняващи процедури са най-добрите в серията ни. Въпреки това усложненията, свързани с хирургичната техника, са тежки и налагат продължително проследяване за ранното им откриване. В допълнение нуждата от подмяна на растящите модулни ендопротези при завършване на костния растеж с дефинитивна модулна ендопротеза подлага пациентите на допълнителен стрес и може да доведе до нови усложнения.

Реконструкцията с интеркаларни АЛП или АВП е друг алтернативен метод за реконструкция. В серията ни въпросната техника е използвана при само 1 пациент с локализация на тумора в хумеруса. За избора на този тип реконструкция влизат в съображение дължината на костна резекция, механичните особености на реципиентната кост и възрастта на пациента. Според нас оперативната процедура е най-подходяща при локализация на тумора в хумеруса и по-точно в диафизата му.

В серията ни са извършени общо 5 аблативни хирургични процедури. В два от случаите поради наличието на локален рецидив след извършена органосъхраняваща операция се е наложило крайникът да бъде ампутиран. В останалите случаи основни причини са били голям туморен обем и очаквана нищожна функционалност на крайника след органосъхраняваща операция, поради ексцесивна туморна инфилтрация.

Голяма част от пациентите ни с локализация на СЮ в малкия таз, имат голям по обем тумор, нарастващ навътре към вътрешните органи. Този факт създава големи трудности, както в ранното диагностициране, така и в провеждането на адекватен хирургичен контрол. Основните контраиндикации за провеждането на хирургично лечение в серията ни са именно наличието на големи по размер тумори, изхождащи от костите на таза, с посока на растеж към пространството на малкия таз. Оперативното лечение в тези случаи

е с прекалено висок риск за пациента и често води до значителната му инвалидизация и влошено качество на живот.

Екипът ни се придържа към съвременните мултидисциплинарни принципи за лечение на СЮ. В заключение предлагаме следния терапевтичен протокол за пациенти със СЮ:

Терапевтичен протокол при пациенти със СЮ :

Етап I : Индукционен

- Стадиране на пациента и преценка за възможността за извършване на хирургично лечение.
- Неoadювантна химиотерапия за най-малко 6 месеца по протокол EE2012.
- Рестадиране на пациента.

Етап II : Локален контрол

- Преоценка на индикациите за хирургично лечение и избор на дефинитивен хирургичен метод.
- Предоперативно планиране.
- Резекция на първичния тумор.
- Хистологична оценка на степента на повлияване на тумора от проведената химиотерапия и адекватност на резекционни линии.
- Локален контрол чрез лъчетерапия при иноперабилни пациенти.

Етап III : Консолидация

- Преоценка на ефективността на използваните химиотерапевтици според следоперативното хистологично изследване.
- Адювантна химиотерапия по протокол EE2012, с начало не по-късно от 14 дни след хирургичния контрол.
- Адювантна лъчетерапия при високорискови пациенти.

Етап IV: Проследяване и рехабилитация

- Проследяване и контролни прегледи на пациентите през 6 месеца за 2 години, след което веднъж годишно в следващите 5 години при липса на прогресия на заболяването.

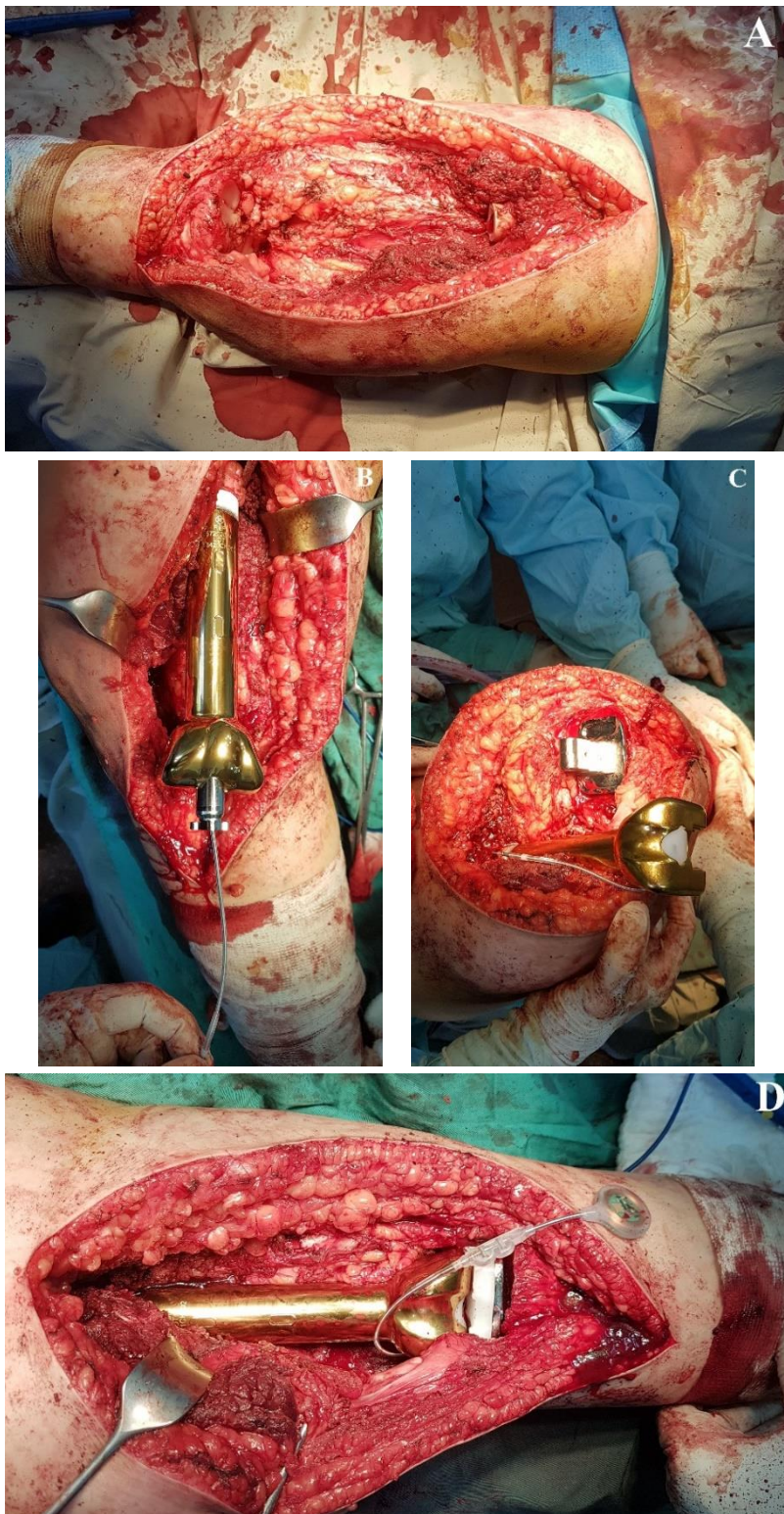
- Проследяването включва обстоен ортопедичен преглед, рентгенография, лабораторни показатели (ЛДХ), ПЕТ/КТ или КТ.
- Рехабилитация на пациентите.

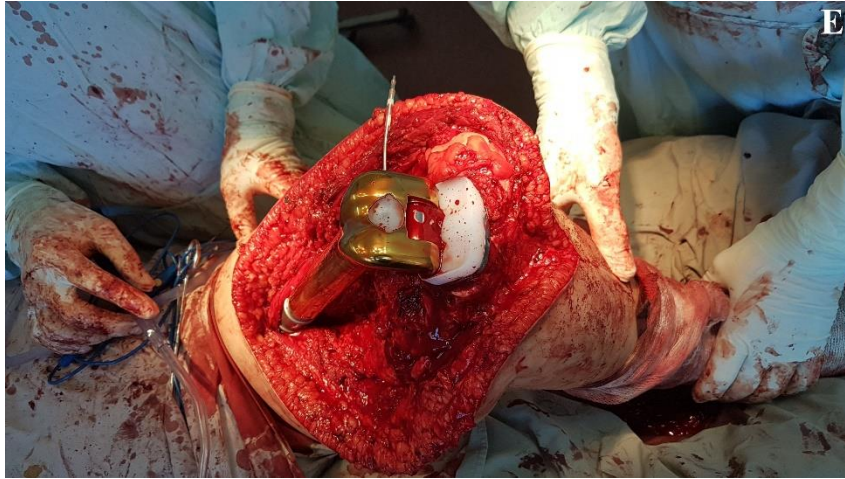
V. 3. Относно оперативната техника за органосъхраняващи операции и аблативни процедури

Основните изисквания за всяка органосъхраняваща операция са да не забавя последващото химиотерапевтично лечение, да бъде максимално безопасна за пациента, да не е свързана с повишен риск от локални рецидиви или локални усложнения и да предоставя подобрена функционалност спрямо аблативната хирургия.

Особен интерес представлява оперативната техника за реконструкции с модулни туморни ендопротези. Първият важен момент е съобразяването на хирургичния достъп с извършената биопсия. Достъпът трябва да е достатъчно широк и да предлага максимално разкритие на костния сегмент, съдово-нервни структури и близката става. От особено важно значение е внимателното боравене с меките тъкани на областта, тъй като за успех на операцията е нужно максимално покритие на конструкцията. Всъщност най-важният и труден момент от операцията е широката и абластична резекция на тумора. Евентуално му отваряне води до контаминация на цялото оперативно поле и почти сигурен локален рецидив. Преди извършване на остеотомия, нивото на последната се измерва повторно интраоперативно или под рентгенов контрол. Следва имплантация на ендопротезата. Дължините на модулните елементи са определени предоперативно, но ротацията им се определя интраоперативно. По тази причина първоначално се поставя временна ендопротеза, по която може да се съди за дължината на крайника, както и за ротацията му. Съществен момент е и поставянето на растящия механизъм при растящите туморни ендопротези. При използваната от нас ендопротеза, последният представлява растящ интрамедуларен пирон (FITBONE), който се поставя в специално пригодена модулна част от ендопротезата. Растящият механизъм се свързва към приемник, който трябва да се постави подкожно, така че да е възможно невазивното предаване на импулси за удължаване. Важно е тестването на механизма след импантиране на дефинитивната ендопротеза преди затваряне на хирургичната рана, като често в този момент се осъществява и първото удължаване. Приемникът и детайлите му лесно могат да бъдат повредени при невнимателна работа с тях, което налага особено внимание в

този финален етап на операцията. Този тип реконструкция е свързана с дълго оперативно време и голяма интраоперативна кръвозагуба. Допълнителни недостатъци са големият инструментариум, което налага предварително обучение на оперативния екип.





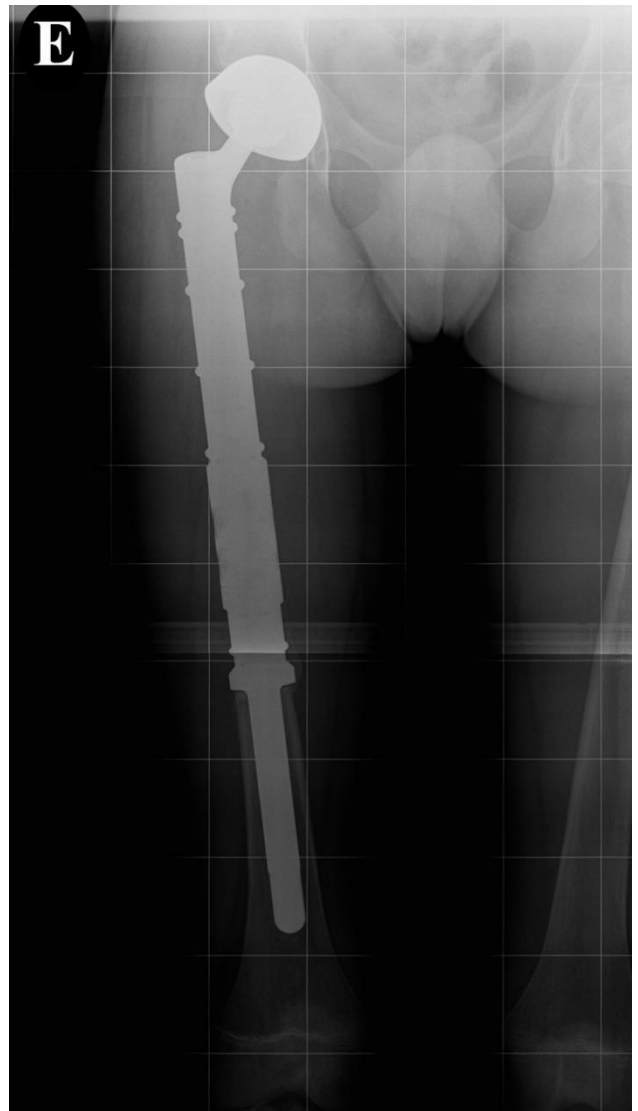
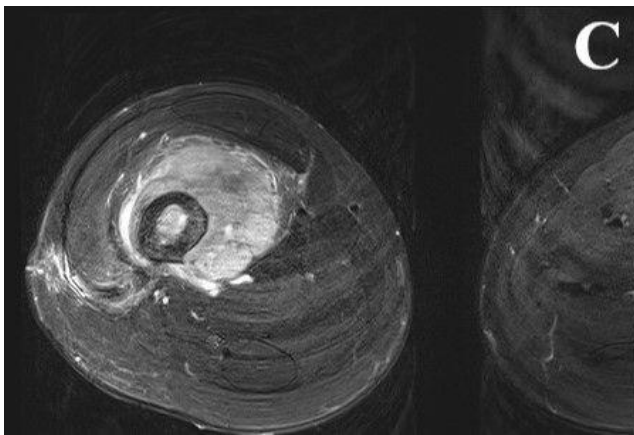
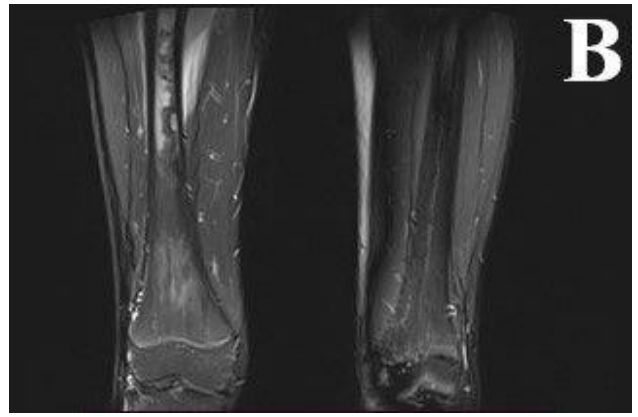
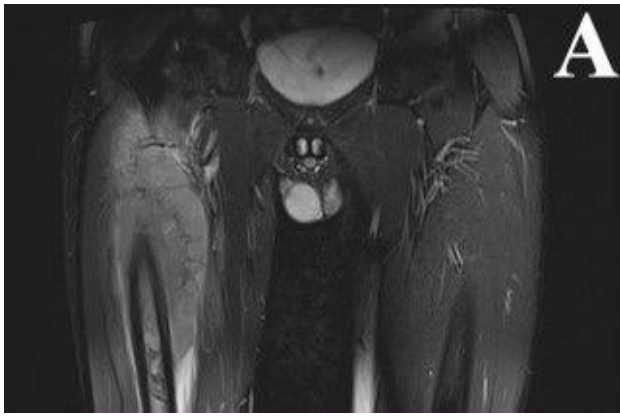
Фиг. № 19 - Хирургична техника при реконструкциите с модулни растящи ендопротези при педиатрични пациенти със СЮ. А – широка резекция на тумора; В – имплантиране на растящия механизъм; С,Д,Е – имплантирана дефинитивна ендопротеза с прикачения към нея приемател на импулси за неинвазивна елонгация.

Счупване на част от импланта или перипротезни фрактури са рядкост, като и в серията ни липсват подобни усложнения. Повреда на растящия механизъм е най-честото усложнение при пациентите с този тип реконструкция. Специфичен недостатък при растящите ендопротези е нуждата от конверсия към конвенционална модулна ендопротеза, след завършване на скелетния растеж.

Хирургичната техника за реконструкция с интеркаларни ало- или автоприсадъци е добре позната в онкоортопедията. Изборът на присадък трябва да е съобразен с механичните особености на костта, която ще се резецира. И при тези операции най-предизвикателният момент е либерацията и резекцията на тумора в широки граници. Остеотомията трябва да е строго успоредна поради нуждата от точно пасване между краищата на присадъка и реципиентната кост. Според нас най-удачно е използването на заключващи плаки за фиксация на конструкцията. Използването на автоприсадък налага допълнителен хирургичен достъп, а в някои случаи и допълнителен хирургичен екип. Това, от своя страна води до увеличено оперативно време и по-голяма кръвозагуба. Недостатъците на реконструкцията с интеркаларни костни присадъци са високата честота на ранни усложнения и нуждата от пълно отбременяване на крайника до начална консолидация и постигане на стабилност.

Ампутациите и дезартикулации извършени в серията ни са основно на пациенти, завършили скелетния си растеж. Според нас в тези случаи е уместно извършването на трансосална ампутация, пред дезартикулация поради значително по-лесното външно протезиране и по-добрите функционални резултати. Дезартикулациите са съпътствани с чести усложнения от страна на оперативната рана като инфекции и дехисценция. Когато се налага аблативна процедура при педиатрични пациенти и особено тези в ранна детска възраст, предпочитаме дезартикулациите. Апозиционният растеж, свързан с трансосалната ампутация в тази възраст е усложнение, което трудно се овладява и често налага допълнителна операция.

Стремежът към запазване на оптимална дължина на костния чукан не трябва да компрометира широката резекция на тумора. От особено значение е миотенопластичното възстановяване на останалата мускулатура, както и обработката на съдово-нервните структури. Протезиране на ампутирания крайник е подходящо след най-малко 1 месец.



Фиг. № 20 - ♂, 13г., Enneking IV; AJCC IVa; хистологично доказан СИО с локализация прокс. фемур. А,В,С – МРТ, показващ голяма екстраосална компонента и обширно интрамедуларно разпространение; D – Патологична съдова мрежа; E - Реконструкция с модулна туморна ендопротеза, MSTS score – 53%

V. 4. Относно усложнения, свързани с хирургичното лечение на СЮ

Както вече споменахме, локалният рецидив е най-тежкото локално усложнение и при двата вида оперативно лечение. Причината за развитието му най-често се дължи на интраоперативно отваряне на тумора и контаминация или наличието на туморни клетки в медуларния канал на останалата след резекцията кост. Характерно за СЮ е значителна редукция на туморния обем след индукционната химиотерапия, което от своя страна променя и границите на тумора. При някои пациенти с локален рецидив, всъщност се касае за персистенция на тумора поради неразпознаване на инфилтрирани тъкани. Поради тази причина препоръчваме изследване на резекционни линии при всеки пациент. Хистологичното изследване ни дава информация за типа на хирургична резекция, а когато тя е интралезионална се налага допълнително лечение под формата на лъчетерапия. Наличието на локален рецидив за съжаление налага радикална хирургична намеса в повечето случаи.

Механична повреда на растящия механизъм при модулните туморни ендопротези е усложнение, с което се сблъскваме при 1 от пациентите ни. Невъзможността за неинвазивно удължаване на ендопротезата и развитието на голям дефицит в дължината на крайника, налага извършването на ревизионна операция с подмяна на целия механизъм. В рамките на същата година се установява нова повреда, при което се извършва втора ревизионна процедура. В крайна сметка допълнителните операции и щетите върху меките тъкани довеждат до значително ограничение в обема на движения. Трябва да отбележим, че близките на пациентите преминават специална подготовка и обучение, за да може да се осъществява ежедневно удължаване на ендопротезата в извънболнична обстановка. Вероятно е, в този случай грешно боравене с механизма да е довела до повредата му.

Засягането на периферни нерви в някои случаи е неизбежно, поради инфилтрацията им от основната туморна формация. В други случаи нервите се травмират поради невнимателно екартиране и боравене с меките тъкани. В серията ни са регистрирани 2 случая на увреда на периферни нерви. При един пациент е развита пареза на н. перонеус след резекция на проксимална фибула, а при друг хипестезия в зоната на н. кутанеус феморис латералис, след биопсия от тазови кости. В първия случай, парезата изчезва след 3 месеца консервативно лечение. За съжаление при другия пациент, хипестезията

персистира. Според нас внимателната и прецизна хирургична техника са в основата за избягване на усложнения от този тип.

Усложнения от страна на хирургичната рана наблюдаваме рядко. Повърхностните инфекции и дехисценции обикновено се лекуват успешно чрез консервативни методи. Добрата постоперативна антибиотична профилактика е есенциална за превенцията им.

VI. ИЗВОДИ:

На базата на литературния обзор и собствения ни материал с анализ на резултатите от лечението на 38 пациента със саркома на Юинг, могат да се направят следните изводи:

1. Диагнозата сарком на Юинг се поставя със значително закъснение, влошавайки прогнозата на пациентите.
2. Хирургичното лечение е основно за локалния контрол на заболяването, като изборът на хирургична техника трябва да е индивидуален и съобразен с индикациите и контраиндикации при отделните случаи.
3. Органосъхраняващите операции са най-високо продуктивната техника, предоставяща отлична функционалност и добри онкологични резултати. При пациенти, незавършили костния си растеж, е най-подходяща реконструкцията с растящи туморни ендопротези.
4. Усложненията след хирургичното лечение на саркома на Юинг са тежки и водят до допълнителни ревизионни операции. Използваните хирургични техники налагат сериозен опит в онкоортопедията, поради което извършването им трябва да става само в клиники с високоспециализиран персонал и апаратура.

С извеждане на тези изводи приемаме, че целта на дисертационния труд е изпълнена.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Саркомът на Юинг е рядко заболяване с голямо медико-социално значение поради възрастовата група, която засяга и трудностите, свързани с диагностиката и лечението му. През последните години преживяемостта на пациентите е значително подобрена, поради ефективността на съвременните химиотерапевтични протоколи. Този факт дава възможност за увеличаване на броя на органосъхраняващите операции с цел запазване на оптимална функционалност на засегнатия крайник и повишаване на качеството на живот. Хирургичното лечение на саркома на Юинг в България се извършва основно в Клиниката по костна патология и обща ортопедия на УСБАЛЮ „проф. Бойчо Бойчев“ – София, поради което и голяма част от оперативните интервенции през последните години са включени в настоящия труд. В него са представени съвременни хирургични техники, техните индикации, усложнения, както и резултатите след приложението им.

Реконструкциите с модулни конвенционални и растящи туморни ендопротези са една от най-честите съвременни хирургични техники, прилагани при пациентите със СЮ както в глобален мащаб, така и у нас. В клиниката ни посочената оперативна техника се извършва от години и е предмет на непрекъснато подобрене. Доказателство за това са обещаващите функционални и онкологични резултати от приложението им, особено при педиатрични пациенти.

Не претендираме за максимална изчерпателност в труда ни. Все още съществуват сериозни проблеми с ранната диагностика на саркома на Юинг, както у нас така и в световен мащаб. Висок е и броят на грешно поставените диагнози. Отчитаме и нуждата от по-дълготрайно проследяване на пациентите с цел регистриране на късни усложнения и преживяемост.

Поради малкия ни опит с тазовите реконструкции, последните не намират място в настоящия труд. В световната литература се регистрират все повече случаи на реконструкции с индивидуални 3D принтирани импланти. За съжаление тази технология е все още трудно достъпна в България.

Представените от нас диагностичен и терапевтичен протокол са съобразени със съвременния мултидисциплинарен подход при пациентите със СЮ и имат практическа насоченост. Надяваме се прилагането им да допринесе за подобряване на ранната диагностика на СЮ и положителния изход от лечението на заболяването.

VIII. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Андреев Ив., 1981. Диференциална диагноза на костните тумори., Докт. дис.
2. Андреев Ив., Райчев Р, 1993. Тумори на костите., Мед. и физк.
3. Андреев Ив., 1996. Съвременни аспекти на диагностиката, прогнозата и лечението на някои първични костни тумори. Ортоп. и травмат.
4. Калинов К., 2013. Статистически методи в поведенческите и социалните науки, 3-то преработено и допълнено изд., НБУ, София
5. Патриков К., Славчев С., Димитров И., Пейнешки П., 2016., Приложение на индивидуални модулни туморни ендопротези след костни резекции при лечение на саркома на Юинг - представяне на два клинични случая, Ортоп. и травмат., 53, № 2
6. Соколов Т., 2006, Протезиране на тазо-бедрената става при костни тумори. Проучване върху 26 случая, Ортоп и травмат., 43, № 3
7. Соколов Т., 2015, Костните тумори в детската и юношеската възраст, София, DL&M,
8. Соколов Т., Стоянова А., Мумджиева Ив., Михова А., 2000, Сравнителни резултати от лечението на локализирания Юинг-сарком по два протокола. Ортоп. и травмат., 36, № 3
9. Стоков Л., 2020, Реконструктивна хирургия при пациенти със злокачествени и доброкачествени агресивно протичащи тумори на долните крайници с имплантиране на конвенционални и растящи ендопротези. Ортоп и травмат., 57, № 1
10. Alman B.A., De Bari A., Krajbich, J.I., 1995. Massive allografts in the treatment of osteosarcoma and Ewing sarcoma in children and adolescents. JBJS 77, 54–64.
11. Anderson, M., Green, W.T., Messner, M.B., 1963. Growth and predictions of growth in the lower extremities. J Bone Joint Surg Am 45-A, 1–14.
12. Anderton, J., Moroz, V., Marec-Bérard, P. et al. 2020, International randomised controlled trial for the treatment of newly diagnosed EWING sarcoma family of tumours – EURO EWING 2012 Protocol. Trials 21, 96
13. Askari, R., 2014. Our experience with van nes rotationplasty for locally advanced lower extremity tumours. J Pak Med Assoc 64, 6.

14. Ayerza, M.A., Farfalli, G.L., Aponte-Tinao, L., Luis Muscolo, D., 2010. Does Increased Rate of Limb-sparing Surgery Affect Survival in Osteosarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 468, 2854–2859.
15. Bacci, G., Ferrari, S., Bertoni, F., Rimondini, S., Longhi, A., Bacchini, P., Forni, C., Manfrini, M., Donati, D., Picci, P., 2016. Prognostic Factors in Nonmetastatic Ewing's Sarcoma of Bone Treated With Adjuvant Chemotherapy: Analysis of 359 Patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *Journal of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(1):4-11
16. Bacci, G., Ferrari, S., Lari, S., Mercuri, M., Donati, D., Longhi, A., Forni, C., Bertoni, F., Versari, M., Pignotti, E., 2002. Osteosarcoma of the limb. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. British volume 84-B, 88–92.
17. Bacci, G., Ferrari, S., Longhi, A., Rimondini, S., Versari, M., Zanone, A., Forni, C., 1999. Prognostic significance of serum LDH in Ewing's sarcoma of bone. *Oncol. Rep.* 6, 807–811.
18. Bacci, G., Picci, P., Ferrari, S., Ruggieri, P., Casadei, R., Tienghi, A., Prever, A.B.D., Gherlinzoni, F., Mercuri, M., Monti, C., 1993. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer* 72, 3227–3238.
19. Bacci, G., Picci, P., Gherlinzoni, F., Capanna, R., Calderoni, P., Putti, C., Mancini, A., Campanacci, M., 1985. Localized Ewing's sarcoma of bone: Ten years' experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli in 124 cases treated with multimodal therapy. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 21, 163–173.
20. Bacci, G., Picci, P., Gitelis, S., Borghi, A., Campanacci, M., 1982. The treatment of localized Ewing's sarcoma: the experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli in 163 cases treated with and without adjuvant chemotherapy. *Cancer* 49, 1561–1570.
21. Balke, M., Ahrens, H., Streitbürger, A., Gosheger, G., Harges, J., 2009. Modular Endoprosthetic Reconstruction in Malignant Bone Tumors: Indications and Limits, in: Tunn, P.-U. (Ed.), *Treatment of Bone and Soft Tissue Sarcomas, Recent Results in Cancer Research*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 39–50.
22. Baraga, J.J., Amrami, K.K., Swee, R.G., Wold, L., Unni, K.K., 2001. Radiographic features of Ewing's sarcoma of the bones of the hands and feet. *Skeletal Radiol.* 30, 121–126.

23. Bernthal, N.M., Greenberg, M., Heberer, K., Eckardt, J.J., Fowler, E.G., 2015. What Are the Functional Outcomes of Endoprosthetic Reconstructions After Tumor Resection? *Clin Orthop Relat Res* 473, 812–819.
24. Berrey, B.H., Lord, C.F., Gebhardt, M.C., Mankin, H.J., 1990. Fractures of allografts. Frequency, treatment, and end-results. *J Bone Joint Surg Am* 72, 825–833.
25. Bickels, J., Meller, I., Henshaw, R.M., Malawer, M.M., 2000. Reconstruction of Hip Stability After Proximal and Total Femur Resections. *Clinical Orthopaedics and Related Research®* 375, 218–230.
26. Birch, J.G., Makarov, M.A., Jackson, T.J., Jo, C.-H., 2019. Comparison of Anderson-Green Growth-Remaining Graphs and White-Menelaus Predictions of Growth Remaining in the Distal Femoral and Proximal Tibial Physes. *J Bone Joint Surg Am* 101, 1016–1022.
27. Brenner, J.C., Feng, F.Y., Han, S., Patel, S., Goyal, S.V., Bou-Maroun, L.M., Liu, M., Lonigro, R., Prensner, J.R., Tomlins, S.A., Chinnaiyan, A.M., 2012. PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma. *Cancer Res.* 72, 1608–1613.
28. Bus, M.P.A., van de Sande, M.A.J., Fiocco, M., Schaap, G.R., Bramer, J.A.M., Dijkstra, P.D.S., 2017. What Are the Long-term Results of MUTARS® Modular Endoprostheses for Reconstruction of Tumor Resection of the Distal Femur and Proximal Tibia? *Clin Orthop Relat Res* 475, 708–718.
29. Burgers JM, Oldenburger F, de Kraker J, et al. 1997; Ewing's sarcoma of the pelvis: changes over 25 years in treatment and results. *Eur J Cancer.*;33(14):2360-2367.
30. Campanacci, M., 1990. *Bone and Soft Tissue Tumors*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
31. Chen WM, Chen TH, Huang CK, Chiang CC, Lo WH (2002) Treatment of malignant bone tumours by extracorporeally irradiated autograft-prosthetic composite arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 84:1156–1161
32. Cool, W.P., Carter, S.R., Grimer, R.J., Tillman, R.M., Walker, P.S., 1997. Growth after extendible endoprosthetic replacement of the distal femur. *J Bone Joint Surg Br* 79, 938–942.
33. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. 2000; Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol.*;18(17):3108-3114.

34. Craft A, Cotterill S, Malcolm A, et al. 1998; Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol.*;16(11):3628-3633.
35. Cripe, T., Yeager, N.D. (Eds.), 2015. Malignant Pediatric Bone Tumors - Treatment & Management, *Pediatric Oncology*. Springer International Publishing.
36. Chauhan, A., Joshi, G.R., Chopra, B.K. et al.. 2013, Limb Salvage Surgery in Bone Tumors: A Retrospective Study of 50 Cases in a Single Center. *Indian J Surg Oncol* 4, 248–254
37. Choi Y, Lim DH, Lee SH, et al. 2015; Role of Radiotherapy in the Multimodal Treatment of Ewing Sarcoma Family Tumors. *Cancer Res Treat.*;47(4):904-912.
38. Czerniak, B., 2015. Dorfman and Czerniak's Bone Tumors. Elsevier Health Sciences.
39. Damron, T.A., Ward, W.G., Stewart, A., 2007. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cancer Data Base Report. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 459, 40–47.
40. Davis, A., Sennik, S., Griffin, A., Wunder, J., O'Sullivan, B., Catton, C., Bell, R., 2000. Predictors of functional outcomes following limb salvage surgery for lower-extremity soft tissue sarcoma. *Journal of surgical oncology* 73, 206–11.
41. Dindo, D., Demartines, N., & Clavien, P. A. (2004). Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*, 240(2), 205–213.
42. Dicaprio, M.R., Friedlaender, G.E., 2003. Malignant bone tumors: limb sparing versus amputation. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, January, Vol 1, 25-37
43. Dinçel, Y.M., 2018. Bone Graft Types. *Bone Grafting - Recent Advances with Special References to Cranio-Maxillofacial Surgery*. Raja Kummoona
44. Dirksen, U., Brennan, B., Le Deley, M.-C., Cozic, N., van den Berg, H., etl al.; 2019. High-Dose Chemotherapy Compared With Standard Chemotherapy and Lung Radiation in Ewing Sarcoma With Pulmonary Metastases: Results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *JCO* 37, 3192–3202.

45. Dirk Zajonz, Almut Zieme, Torsten Prietzel et al., (2016), Periprosthetic joint infections in modular endoprostheses of the lower extremities: a retrospective observational study in 101 patients, *Patient Saf Surg.* 2016; 10: 6.
46. Dominkus, M., Krepler, P., Schwameis, E., Windhager, R., Kotz, R., 2001. Growth Prediction in Extendable Tumor Prostheses in Children: *Clinical Orthopaedics and Related Research* 390, 212–220.
47. Donaldson SS. 2004; Ewing sarcoma: radiation dose and target volume. *Pediatr Blood Cancer.*;42(5):471-476.
48. Dotan A, Dadia S, Bickels J et al., (2010), Expandable endoprosthesis for limb-sparing surgery in children: long-term results. *Journal of Children's Orthopaedics*, 22 Jul 2010, 4(5):391-400
49. Dunst J, Hoffmann C, Ahrens S, Jürgens H. 1996; Operation oder Radiotherapie bei prognostisch günstigen Ewing-Sarkomen? Eine Analyse der CESS-86-Daten [Surgery versus radiotherapy in Ewing's sarcoma with good prognosis. Analysis of the CESS-86 data]. *Strahlenther Onkol.*;172(5):244-249.
50. Eckard, Jeffrey J.; Safran, Marc R.; Eilber, Frederick R.; 1993. Expandable Endoprosthetic reconstruction of the Skeletally Immature After Malignant Bone Tumor Resection: *Clinical Orthopaedics and Related Research* 297, 188-202.
51. Ehara, S., Kattapuram, S.V., Eglin, T.K., 1991. Ewing's sarcoma. Radiographic pattern of healing and bony complications in patients with long-term survival. *Cancer* 68, 1531–1535.
52. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. 1980; A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.*;153:106–120.
53. Enneking, W.F., 2000. An abbreviated history of orthopaedic oncology in North America. *Clin Orthop Relat Res* 115–124.
54. Esiashvili, N., Goodman, M., Marcus, R.B., 2008. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 30, 425–430.
55. Ewing Sarcoma - Childhood and Adolescence – Statistics, 2012. . *Cancer.Net.*
56. Eilber FR, Eckhardt J, Morton DL, 1984 : Advances in the treatment of sarcomas of the extremity: Current status of limb salvage. *Cancer*;54, 2695-2701.
57. Fellingner EJ, Garin-Chesa P, Triche TJ, Huvos AG, Rettig WJ. Immunohistochemical analysis of Ewing's sarcoma cell surface antigen p30/32MIC2. *Am J Pathol.* 1991;139(2):317-325.

58. Galyfos, G., Karantzikos, G.A., Kavouras, N., Sianou, A., Palogos, K., Filis, K., 2016. Extrasosseous Ewing Sarcoma: Diagnosis, Prognosis and Optimal Management. *Indian J Surg* 78, 49–53.
59. Gharedaghi, M., Peivandi, M.T., Mazloomi, M., Shoorin, H.R., Hasani, M., Seyf, P., Khazae, F., 2016. Evaluation of Clinical Results and Complications of Structural Allograft Reconstruction after Bone Tumor Surgery. *Arch Bone Jt Surg* 4, 236–242.
60. Gharehdaghi, M., Hassani, M., Parsa, A., Omidikashani, F., Jarrahi, L., Hosseini, R., 2019. Short Term Complications and Functional Results of Sarcoma Limb Salvage Surgeries. *Arch Bone Jt Surg* 7, 161–167.
61. Gkavardina, A., Tsagozis, P., 2014. The Use of Megaprotheses for Reconstruction of Large Skeletal Defects in the Extremities: A Critical Review. *The Open Orthopaedics Journal* 8.
62. Gosheger, G., Gebert, C., Ahrens, H., Streitbuerger, A., Winkelmann, W., Harges, J., 2006. Endoprosthetic Reconstruction in 250 Patients with Sarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research®* 450, 164–171.
63. Gradl, G., Postl, L.K., Lenze, U., Stolberg-Stolberg, J., Pohlig, F., Rechl, H., Schmitt-Sody, M., von Eisenhart-Rothe, R., Kirchhoff, C., 2015. Long-term functional outcome and quality of life following rotationplasty for treatment of malignant tumors. *BMC Musculoskelet Disord* 16.
64. Greenspan, A., Jundt, G., Remagen, W., 2007. *Differential Diagnosis in Orthopaedic Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins.
65. Griffet, J., 2016. Amputation and prosthesis fitting in paediatric patients. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research, 2015 Instructional Course Lectures (SoFCOT)* 102, 161–175.
66. Grimer, R.J., Jeys, L.M., 2012. Limb salvage for bone tumours. *Bone & Joint* 360 1, 5–6.
67. Guimarães, J.B., Rigo, L., Lewin, F., Emerick, A., 2015. The importance of PET/CT in the evaluation of patients with Ewing tumors. *Radiol Bras* 48, 175–180.
68. Gupta, A., Meswania, J., Pollock, R., Cannon, S.R., Briggs, T.W.R., Taylor, S., Blunn, G., 2006. Non-invasive distal femoral expandable endoprosthesis for limb-salvage surgery in paediatric tumours. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 88-B, 649–654.

69. Hamilton, S.N., Carlson, R., Hasan, H., Rassekh, S.R., Goddard, K., 2017a. Long-term Outcomes and Complications in Pediatric Ewing Sarcoma. *Am. J. Clin. Oncol.* 40, 423–428.
70. Han, C.S., Wood, M.B., Bishop, A.T., Cooney, W.P., 1992. Vascularized bone transfer. *J Bone Joint Surg Am* 74, 1441–1449.
71. Hanlon, M., Krajbich, J.I., 1999. Rotationplasty in skeletally immature patients. Long-term followup results. *Clin Orthop Relat Res* 75–82.
72. Holzer, L.A., Leithner, A., 2013. Biological Extremity Reconstruction after Sarcoma Resection: Past, Present, and Future; *Sarcoma*, vol. 2013; p 6
73. Hornicek, E.J.J., Mnaymneh, W., Lackman, R.D., Exner, G.U., Malinin, T.I., 1998. Limb Salvage With Osteoarticular Allografts After Resection of Proximal Tibia Bone Tumors. *Clinical Orthopaedics and Related Research®* 352, 179–186.
74. Horowitz SM, Glasser DB, Lane JM, Healey JH, 1993. : Prosthetic and extremity survivorship after limb salvage for sarcoma: How long do the reconstructions last? *Clin Orthop*;293:280-286.
75. Jakutis, G., Ragelienė, L., Rascon, J., 2017. Survival of children treated for Ewing sarcoma in Lithuania: a single centre experience. *Acta Med Litu* 24, 199–208
76. Jauregui, J.J., Nadarajah, V., Munn, J., Pivec, R., Kapadia, B.H., Lerman, D.M., Maheshwari, A.V., 2018b. Limb Salvage Versus Amputation in Conventional Appendicular Osteosarcoma: a Systematic Review. *Indian J Surg Oncol* 9, 232–240.
77. Jawad, M.U., Scully, S.P., 2010. In Brief: Classifications in Brief: Enneking Classification: Benign and Malignant Tumors of the Musculoskeletal System. *Clin Orthop Relat Res* 468, 2000–2002.
78. Jeys, L.M., Grimer, R.J., Carter, S.R., Tillman, R.M., 2003. Risk of amputation following limb salvage surgery with endoprosthetic replacement, in a consecutive series of 1261 patients. *Int Orthop* 27, 160–163.
79. Kabukcuoglu, Y., Grimer, R.J., Tillman, R.M., Carter, S.R., 1999. Endoprosthetic replacement for primary malignant tumors of the proximal femur. *Clin Orthop Relat Res* 8–14.
80. Kotz R., 1997. Rotationplasty. *Semin Surg Oncol.*;13(1):34-40.
81. Kotz, R., 1993. Tumor endoprosthesis in malignant bone tumors. *Orthopade* 22, 160–166.
82. Krajbich, J.I., 1998. Lower-limb deficiencies and amputations in children. *J Am Acad Orthop Surg* 6, 358–367.

83. Krepler, P., Dominkus, M., Toma, C.D., Kotz, R., 2003. [Endoprosthesis management of the extremities of children after resection of primary malignant bone tumors]. *Orthopade* 32, 1013–1019.
84. Krieg, A.H., Hefti, F., 2007. Reconstruction with non-vascularised fibular grafts after resection of bone tumours. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British* volume 89-B, 215–221.
85. Le Deley, M.-C., Delattre, O., Schaefer, et al., 2010. Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G. 99 trial. *J. Clin. Oncol.* 28, 1982–1988.
86. Lee, H.-J., Yoon, C., Schmidt, B., Park, D.J., Zhang, A.Y., Erkizan, H.V., Toretsky, J.A., Kirsch, D.G., Yoon, S.S., 2013. Combining poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) inhibition and radiation in Ewing sarcoma results in lethal DNA damage. *Mol Cancer Ther* 12.
87. Levin, A.S., Arkader, A., Morris, C.D., 2017. Reconstruction Following Tumor Resections in Skeletally Immature Patients. *JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 25, 204–213.
88. Lord CF, Gebhardt MC, Tomford WW, Mankin HJ (1988) Infection in bone allografts, incidence, nature, and treatment. *J Bone Joint Surg Am* 70:369–376
89. Longhi A, Ferrari S, Tamburini A, et al., 2012. Late effects of chemotherapy and radiotherapy in osteosarcoma and Ewing sarcoma patients: the Italian Sarcoma Group Experience (1983-2006). *Cancer.*;118(20):5050-5059.
90. Malek, F., Somerson, J. S., Mitchel, S., & Williams, R. P. (2012). Does limb-salvage surgery offer patients better quality of life and functional capacity than amputation?. *Clinical orthopaedics and related research*, 470(7), 2000–2006.
91. Maclean, S., Malik, S.S., Evans, S., Gregory, J., Jeys, L., 2017. Reverse shoulder endoprosthesis for pathologic lesions of the proximal humerus: a minimum 3-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg* 26, 1990–1994.
92. Machado I, López-Guerrero JA, Llombart-Bosch A., 2014. Biomarkers in the Ewing sarcoma family of tumors. *Current Biomarker Findings.*;4:81-92
93. Maheshwari, A.V., Cheng, E.Y., 2010. Ewing Sarcoma Family of Tumors. *JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 18, 94–107.

94. Mankin, H.J., Gebhardt, M.C., Jennings, L.C., Springfield, D.S., Tomford, W.W., 1996. Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors. *Clin Orthop Relat Res* 86–97.
95. Menelaus MB., (1966), Correction of leg length discrepancy by epiphysial arrest. *J Bone Joint Surg Br.*; 48(2):336–9
96. Moseley CF., (1977), A straight-line graph for leg-length discrepencie, *J Bone Joint Surg Am* ;59:174-179
97. Malawer MM, Chou LB., 1995.: Prosthetic survival and clinical results with use of large-segment replacements in the treatment of high-grade bone sarcomas. *J Bone Joint Surg Am*;77: 1154-1165
98. Murphey, M.D., Senchak, L.T., Mambalam, P.K., Logie, C.I., Klassen-Fischer, M.K., Kransdorf, M.J., 2013. From the Radiologic Pathology Archives: Ewing Sarcoma Family of Tumors: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 33, 803–831.
99. Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao L, Farfalli G., 2008. Allograft reconstruction after sarcoma resection in children younger than 10 years old. *Clin Orthop Relat Res.*; Aug;466(8):1856-62.
100. Nilbert M, Saeter G, Elomaa I, et al, 1998., Ewing’s sarcoma treatment in Scandinavia 1984-1990: Ten-year results of the Scandinavian Sarcoma Group Protocol SSGIV. *Acta Oncol* 37:375-378
101. Nagarajan, R., Neglia, J.P., Clohisy, D.R., Robison, L.L., 2002b. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: what are the long-term implications? *J Clin Oncol* 20, 4493–4501.
102. Nasef, A., 2013. Role of Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells in Management of Graft Versus Host Disease. *Stem Cell Biology in Normal Life and Diseases*. h
103. Nesbit, M.E., Gehan, E.A., Burgert, E.O., Vietti, T.J., et al., 1990. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing’s sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 8, 1664–1674.
104. Ng, V.Y., Louie, P., Punt, S., Conrad, E.U., 2017. Allograft Reconstruction for Sarcomas of the Tibia. *The Open Orthopaedics Journal* 11.
105. Nystrom, Lukas M., Morcuende, J.A., 2010. Expanding endoprosthesis for pediatric musculoskeletal malignancy: current concepts and results. *Iowa Orthop J* 30, 141–149.

106. Ortiz-Cruz, E., Gebhardt, M.C., Jennings, L.C., Springfield, D.S., Mankin, H.J., 1997. The results of transplantation of intercalary allografts after resection of tumors. A long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 79, 97–106.
107. Ozger, H., Bulbul, M., Eralp, L., 2010. Complications of limb salvage surgery in childhood tumors and recommended solutions. *Strategies Trauma Limb Reconstr* 5, 11–15.
108. Paley, D., Bhave, A., Herzenberg, J.E., Bowen, J.R., 2000. Multiplier method for predicting limb-length discrepancy. *J Bone Joint Surg Am* 82, 1432–1446.
109. Patnaik S, Yarlagadda J, Susarla R., 2018, Imaging features of Ewing's sarcoma: Special reference to uncommon features and rare sites of presentation. *J Can Res Ther* 14:1014-22
110. Patricio, M.B., Vilhena, M., Neves, M., Raposo, S., Catita, J., De Sousa, V., Martins, A.G., 1991. Ewing's sarcoma in children: twenty-five years of experience at the Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil (I.P.O.F.G.). *J Surg Oncol* 47, 37–40.
111. Paulussen, M., Ahrens, S., Dunst, J., Winkelmann, W., et al., 2001. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J. Clin. Oncol.* 19, 1818–1829.
112. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al., 2008. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment--cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol.*;26(27):4385-4393.
113. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, 2002. Ewing Sarcoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version, in: PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US), Bethesda (MD).
114. Peabody, T.D., Attar, S. (Eds.), 2014. *Orthopaedic Oncology: Primary and Metastatic Tumors of the Skeletal System, Cancer Treatment and Research.* Springer International Publishing.
115. Peersman, B., Vanhoenacker, F., Brys, P., Stam, M., et al. 2008. Ewing's sarcoma: Imaging features, ECR 2008 EPOS.
116. Picci, Manfrini, Fabbri, Gambarotti, et al., 2014. *Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions, The Rizzoli Case Archive, New York USA, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 387*

117. Pinto A., Dickman P., Parham., 2011. "Pathobiologic Markers of the Ewing Sarcoma Family of Tumors: State of the Art and Prediction of Behaviour", *Sarcoma*, vol. 2011, Article ID 856190, 15 pages, 2011
118. Picci P, Rougraff BT, Bacci G, et al., 1993. Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol.*;11(9)
119. Plötz, W., Rechl, H., Burgkart, R., Messmer, C., et al., 2002a. Limb salvage with tumor endoprostheses for malignant tumors of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 207–215.
120. Ramseier, L.E., Malinin, T.I., Temple, H.T., Mnyamneh, W.A., Exner, G.U., 2006. Allograft reconstruction for bone sarcoma of the tibia in the growing child. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 88-B, 95–99.
121. Rougraff, B.T., Simon, M.A., Kneisl, J.S., Greenberg, D.B., Mankin, H.J., 1994. Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. A long-term oncological, functional, and quality-of-life study. *JBJS* 76, 649–656.
122. Russell-Goldman E, Hornick JL, Qian X, Jo VY., 2018. NKX2.2 immunohistochemistry in the distinction of Ewing sarcoma from cytomorphologic mimics: Diagnostic utility and pitfalls. *Cancer Cytopathol.*;126(11):942-949.
123. Sam Wiesel, Martin M. Malawer, Jacob Bickels, James C. Wittig., 2012. - *Operative Techniques in Orthopaedic Surgical Oncology* (2012, LWW)
124. San-Julian, M., Vazquez-Garcia, B., 2016. Biological Reconstruction in Bone Sarcomas: Lessons from Three Decades of Experience. *Orthopaedic Surgery* 8, 111–121
125. Santini-Araujo, E., Kalil, R.K., Bertoni, F., Park, Y.-K. (Eds.), 2015. *Tumors and Tumor-Like Lesions of Bone: For Surgical Pathologists, Orthopedic Surgeons and Radiologists*. Springer-Verlag, London.
126. Sailer SL., 1997. The Role of Radiation Therapy in Localized Ewing' Sarcoma. *Semin Radiat Oncol.*;7(3):225-235.
127. Sáinz-Jaspeado M, Martín-Liberal J, Lagares-Tena L, Mateo-Lozano S, et al., 2011. Caveolin-1 in sarcomas: friend or foe?. *Oncotarget*;2(4):305-312.
128. Sawamura, C., Hornicek, F.J., Gebhardt, M.C., 2008. Complications and Risk Factors for Failure of Rotationplasty: Review of 25 Patients. *Clin Orthop Relat Res* 466, 1302–1308.

129. Schovanec, J., Mráček, J., Havlas, V., & Trc, T. (2004).; Ewing's sarcoma in children--current surgical treatment options, evaluation of our patients, *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca*, 71(4), 220–227.
130. Schlag P.M, Senn H.J., 2009. *Treatment of Bone and Soft Tissue Sarcomas*, Berlin, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 362
131. Schuck A, Ahrens S, von Schorlemer I, et al., 2005. Radiotherapy in Ewing tumors of the vertebrae: treatment results and local relapse analysis of the CESS 81/86 and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;63(5):1562-1567.
132. Schiller, C., Windhager, R., Fellingner, E.J., Salzer-Kuntschik, M., Kaider, A., Kotz, R., 1995. Extendable tumour endoprostheses for the leg in children. *J Bone Joint Surg Br* 77, 608–614.
133. Sorger JI, Hornicek FJ, Zavatta M, et al., 2001. Allograft fractures revisited. *Clin Orthop* 2001;382:66-74.
134. Sim, F.H., Choong, P.F.M., Weber, K.L., 2011. *Orthopaedic Oncology and Complex Reconstruction*. Lippincott Williams & Wilkins.
135. Simon, M.A., 1991. Limb salvage for osteosarcoma in the 1980s. *Clin Orthop Relat Res* 264–270.
136. Shibuya R, Matsuyama A, Nakamoto M, Shiba E, Kasai T, Hisaoka M., 2014. The combination of CD99 and NKX2.2, a transcriptional target of EWSR1-FLI1, is highly specific for the diagnosis of Ewing sarcoma. *Virchows Arch*;465(5):599-605.
137. Sluga, M., Windhager, R., Lang, S., Heinzl, H., Bielack, S., Kotz, R., 1999a. Local and systemic control after ablative and limb sparing surgery in patients with osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 120–127.
138. Smolle, M.A., Andreou, D., Tunn, P.-U., Leithner, A., 2019. Advances in tumour endoprostheses: a systematic review. *EFORT Open Reviews* 4, 445–459.
139. Stiller, C.A., Desandes, E., Danon, S.E., Izarzugaza, I., Ratiu, A., Vassileva-Valerianova, Z., Steliarova-Foucher, E., 2006. Cancer incidence and survival in European adolescents (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur. J. Cancer* 42, 2006–2018.
140. Street, W., 1930. *Cancer Facts & Figures* 2020 76.
141. Takenaka, S., Araki, N., Ueda, T., Kakunaga, et al., 2020. Clinical Outcomes of Osteoarticular Extracorporeal Irradiated Autograft for Malignant Bone Tumor, *Sarcoma*, Volume 2020, 11 pages

142. Tang, X., Guo, W., Yang, R., Tang, S., Ji, T., 2015. Synthetic Mesh Improves Shoulder Function After Intraarticular Resection and Prosthetic Replacement of Proximal Humerus. *Clin Orthop Relat Res* 473, 1464–1471.
143. Tiwari, A., Gupta, H., Jain, S., Kapoor, G., 2010. Outcome of multimodality treatment of Ewing’s sarcoma of the extremities. *Indian J Orthop* 44, 378–383.
144. Traub, F., Andreou, D., Niethard, M., Tiedke, C., Werner, M., Tunn, P.-U., 2013. Biological Reconstruction Following the Resection of Malignant Bone Tumors of the Pelvis. *Sarcoma* 2013.
145. Unwin, P.S., Cannon, S.R., Grimer, R.J., Kemp, H.B., Sneath, R.S., Walker, P.S., 1996. Aseptic loosening in cemented custom-made prosthetic replacements for bone tumours of the lower limb. *J Bone Joint Surg Br* 78, 5–13.
146. Umer M, Qadir I, Abbasi N, Das JK, Lassi ZS., 2014. Radiotherapy for localised Ewing’s sarcoma in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 5.
147. Vormoor, B., Curtin, N.J., 2014. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in Ewing sarcoma. *Current Opinion in Oncology* 26, 428–433.
148. Wang, B., Wu, Q., Liu, J., Yang, S., Shao, Z., 2015. Endoprosthetic reconstruction of the proximal humerus after tumour resection with polypropylene mesh. *International Orthopaedics (SICOT)* 39, 501–506.
149. Wolf RE, Scarborough MT, Enneking WF., 1999. Long-term followup of patients with autogenous resection arthrodesis of the knee. *Clin Orthop*;358:36-40.
150. Weng, J., Xie, M., Xu, Z., Wang, Z., 2020. Comment on “Prognostic factors and survival in Ewing’s sarcoma treated by limb salvage surgery.” *Clin Transl Oncol* 22, 956–956.
151. Wei S, Henderson-Jackson E, Qian X, Bui MM., 2017. Soft Tissue Tumor Immunohistochemistry Update: Illustrative Examples of Diagnostic Pearls to Avoid Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med*;141(8):1072-1091.
152. Widhe, Björn M.B.; Widhe, Torulf M.D., 2000. Initial Symptoms and Clinical Features in Osteosarcoma and Ewing Sarcoma*, *The Journal of Bone & Joint Surgery*: - Volume 82 - Issue 5 - p 667
153. Winkelmann W. (1989) Rotationplasty for Malignant Tumors of the Femur and Tibia. In: Yamamuro T. (eds) *New Developments for Limb Salvage in Musculoskeletal Tumors*. Springer, Tokyo.

154. Wunder, J.S., Paulian, G., Huvos, A.G., Heller, G., Meyers, P.A., Healey, J.H., 1998. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 80, 1020–1033.
155. Wu, P.-K., Chen, C.-F., Chen, C.-M., Cheng, Y.-C., Tsai, S.-W., Chen, T.-H., Chen, W.-M., 2018. Intraoperative Extracorporeal Irradiation and Frozen Treatment on Tumor-bearing Autografts Show Equivalent Outcomes for Biologic Reconstruction. *Clin Orthop Relat Res* 476, 877–889.
156. Yao, W., Cai, Q., Wang, J., Zhang, P., Wang, X., Du, X., Niu, X., 2020. Biological reconstruction in the treatment of extremity sarcoma in femur, tibia, and humerus. *Medicine* 99
157. Young Park, D., Batista, E., A Rinsky, L., 2011. Ewing’s Sarcoma of the Humerus in a Three year-old boy Requiring Radical En-Bloc resection and Total Humeral Expandable Prosthetic Replacement: A Case Report. *Surgery* 01.
158. Yoshida A, Sekine S, Tsuta K, Fukayama M, Furuta K, Tsuda H. 2012. NKX2.2 is a useful immunohistochemical marker for Ewing sarcoma. *Am J Surg Pathol.* ;36(7):993-999.

Съдържание:

УВОД	3
I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	5
I. 1. Етиология и епидемиология на СЮ	5
I. 2. Биология и патогенеза на СЮ	6
I. 3. Клинична презентация	8
I. 4. Хистопатология на СЮ	10
I. 5. Диференциална диагноза:	12
I. 6. Протичане, стадиране и прогноза на СЮ	14
I. 7. Лечение на саркома на Юинг	16
I. 7.1. Химиотерапия при СЮ	16
I. 7.2. Лъчетерапия при СЮ	18
I. 7.3. Хирургично лечение при СЮ	19
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	43
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	44
III. 1. Клиничен контингент	44
III. 2. Диагностични методи	46
III. 2.1. Използвани образно-диагностични методи	46
III. 2.2. Биопсия и хистологично изследване на пациентите със СЮ	49
III. 2.3. Използван собствен диагностичен протокол	49
III. 2.4. Класификации използвани за стадиране на пациентите със СЮ	50
III. 2.5. Система, използвана за функционална оценка на пациентите със СЮ, след хирургично лечение	54
III. 2.6. Използвана класификация за оценка на хирургичните усложнения	55
III. 3. Индикации и контраиндикации за хирургично лечение на СЮ	56
III. 4. Използван терапевтичен протокол при пациенти със СЮ	58
III. 5. Използвани хирургични техники	60
III. 6. Статистически методи за представяне и анализ на данните	66
IV. РЕЗУЛТАТИ	67
IV. 1. Група I	69
IV. 2. Група II	78
IV. 3. Група III	83
IV. 4. Сравнителен анализ между групите	87
IV. 5. Усложнения при хирургичното лечение на СЮ	96
V. ДИСКУСИЯ	100

V. 1. Относно диагностиката на саркома на Юинг	100
V. 2. Относно индикациите за вида на оперативно лечение	103
V. 3. Относно оперативната техника за органосъхраняващи операции и аблативни процедури.....	106
V. 4. Относно усложнения, свързани с хирургичното лечение на СЮ	111
VI. ИЗВОДИ.....	113
VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
VIII. БИБЛИОГРАФИЯ.....	115