

**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**

**АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИЯ**

**за присъждане на образователна и научна степен**

**„ Доктор“**

**Научен ръководител : доц. д-р Андрей Андреев, дм**

**София**

**2021**

Дисертационният труд е написан на 130 страници, включващи 29 таблици и 20 фигури. Библиографският списък съдържа 158 литературни източника, от които 9 на кирилица и 149 на латиница. Проучването е извършено в Клиниката по костна патология при УСБАЛО „проф. Бойчо Бойчев“, гр. София. Дисертантът е редовен докторант по докторска програма „Ортопедия и травматология“ към Катедра по ортопедия и травматология на Медицински Университет София. Той е и лекар-специализат в УСБАЛО „проф. Бойчо Бойчев“ - София, както и асистент в Катедра по ортопедия и травматология на МУ-София.

Докторатът е обсъден, приет и насочен за защита пред Научно жури от Катедрен съвет при Катедра по ортопедия и травматология в МУ-София на 22.03.2021г.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 25.06.2021г. от 13:30ч. в Библиотеката на УСБАЛО „проф. Бойчо Бойчев“ – София, бул. „Н. Петков“ № 56 на открито заседание на Научното жури в състав:

Проф. д-р Христо Димитров Георгиев, дмн (рецензия)

Проф. д-р Маргарита Михайлова Кътева, дм (рецензия)

Проф. д-р Пламен Славов Кинов, дмн (становище)

Доц. д-р Васил Цанков Яблански, дм (становище)

Проф. д-р Румен Василев Кастелов, дм (становище)

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински факултет – София: [www.medfac.mu-sofia.com](http://www.medfac.mu-sofia.com)

Забележка: Номерата на таблиците, фигурите и разделите в автореферата не съответстват на същите в дисертационния труд.

# Съдържание

I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ .....	5
II. УВОД .....	6
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ .....	8
III.1 Клиничен контингент .....	8
III.2 Диагностични методи.....	10
III.2.1 Използвани образно-диагностични методи .....	10
III.2.2 Биопсия и хистологично изследване на пациентите със СЮ .....	13
III.2.3 Използван собствен диагностичен протокол при СЮ .....	14
III.2.4 Класификации използвани за стадиране на пациентите със СЮ.....	15
III.2.5 Класификация на Американския съвместен комитет по рака (AJCC) за осална форма на СЮ.....	15
III.2.6 Класификация на Американския съвместен комитет по рака (AJCC) за екстраосална форма на СЮ .....	16
III.2.7 Система, използвана за функционална оценка на пациентите със СЮ, след хирургично лечение. ....	16
III.2.8 Използвана класификация за оценка на хирургичните усложнения.....	18
III.2.9 Индикации и контраиндикации за хирургично лечение на СЮ .....	19
III.2.10 Терапевтичен протокол при пациенти със СЮ.....	21
III.2.11 Хирургична техника .....	22
III.3 Статистически методи за представяне и анализ на данните .....	27
IV. Резултати .....	28
IV.1 Сравнителен анализ между групите .....	33
IV.2 Усложнения при хирургичното лечение на СЮ.....	41
V. Дискусия.....	45
V.1 Относно диагностичният протокол при пациентите със СЮ .....	45
V.2 Относно индикациите за вида на оперативно лечение .....	47
V.3 Относно оперативната техника за органосъхраняващи операции и аблативни процедури.....	49
V.4 Относно усложнения, свързани с хирургичното лечение на СЮ .....	52
VI. Изводи .....	54
VII. Приноси във връзка с дисертацията .....	55
VIII. Научни публикации във връзка с дисертационния труд.....	56

**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

## **I. 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.

## II. 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.

### 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.

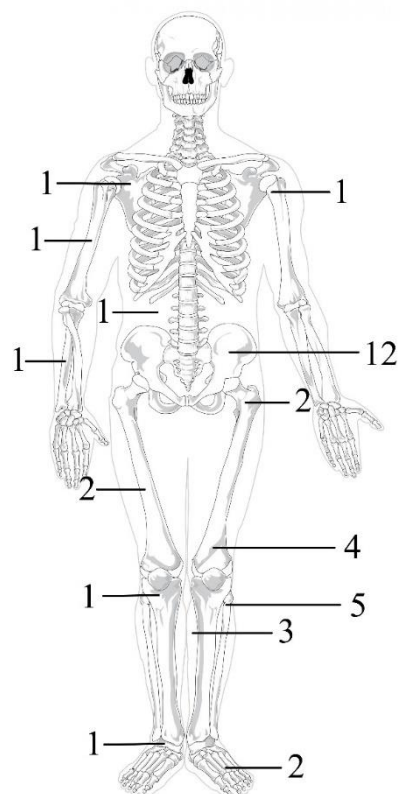
Терапевтичен метод	Брой пациенти %
Органосъхраняваща операция	19 (50)
Аблативна хирургия (ампутация или дизартикулация)	5 (13,16)
Палиативно лечение (химио- и лъчетерапия)	14 (36,84)
Общо	38

Табл. № 1 - Клинични материали



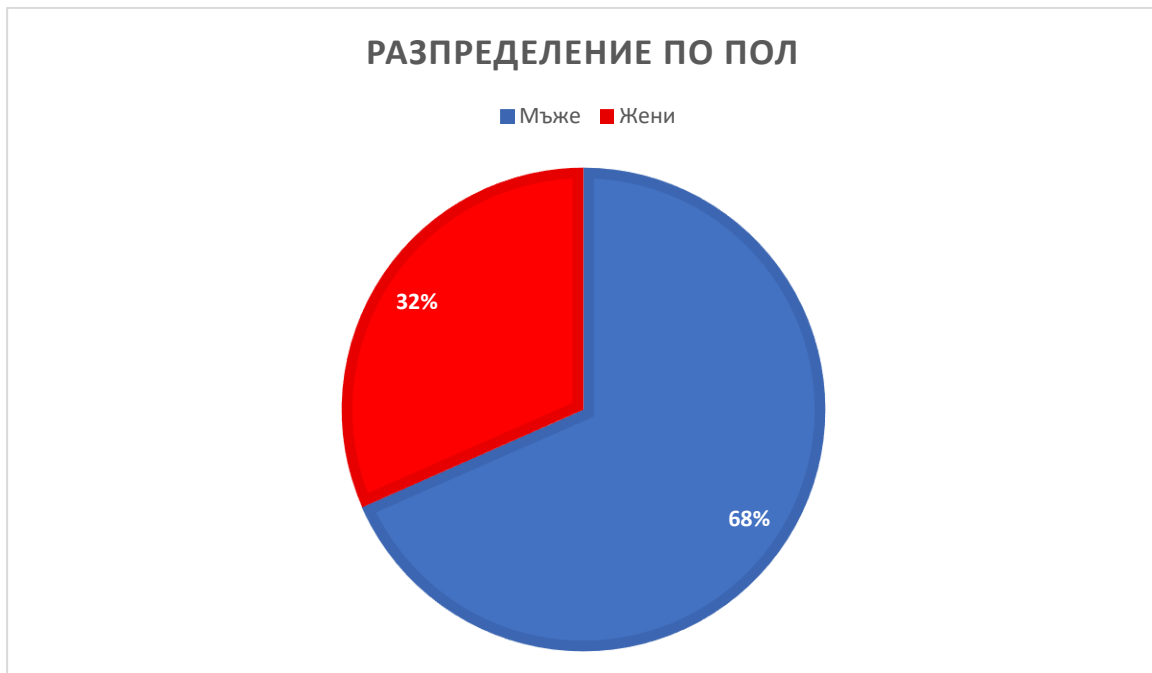
Към първата група спадат 19 пациента. Сегментна резекция или ексцизия е извършена при 12 от тях, а при останалите 7 е направена реконструкция с модулна или растяща туморна ендопротеза. Във втората група са включени 5 пациента, лекувани чрез аблация на засегнатия крайник. Поради локален рецидив се наложи извършване на дизартикация на 1 от пациентите, лекувани чрез органосохраняваща 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 конфлуиране. 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 мекотъканна 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 циркуферентно 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-флуордеоксиглюкоза. 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.

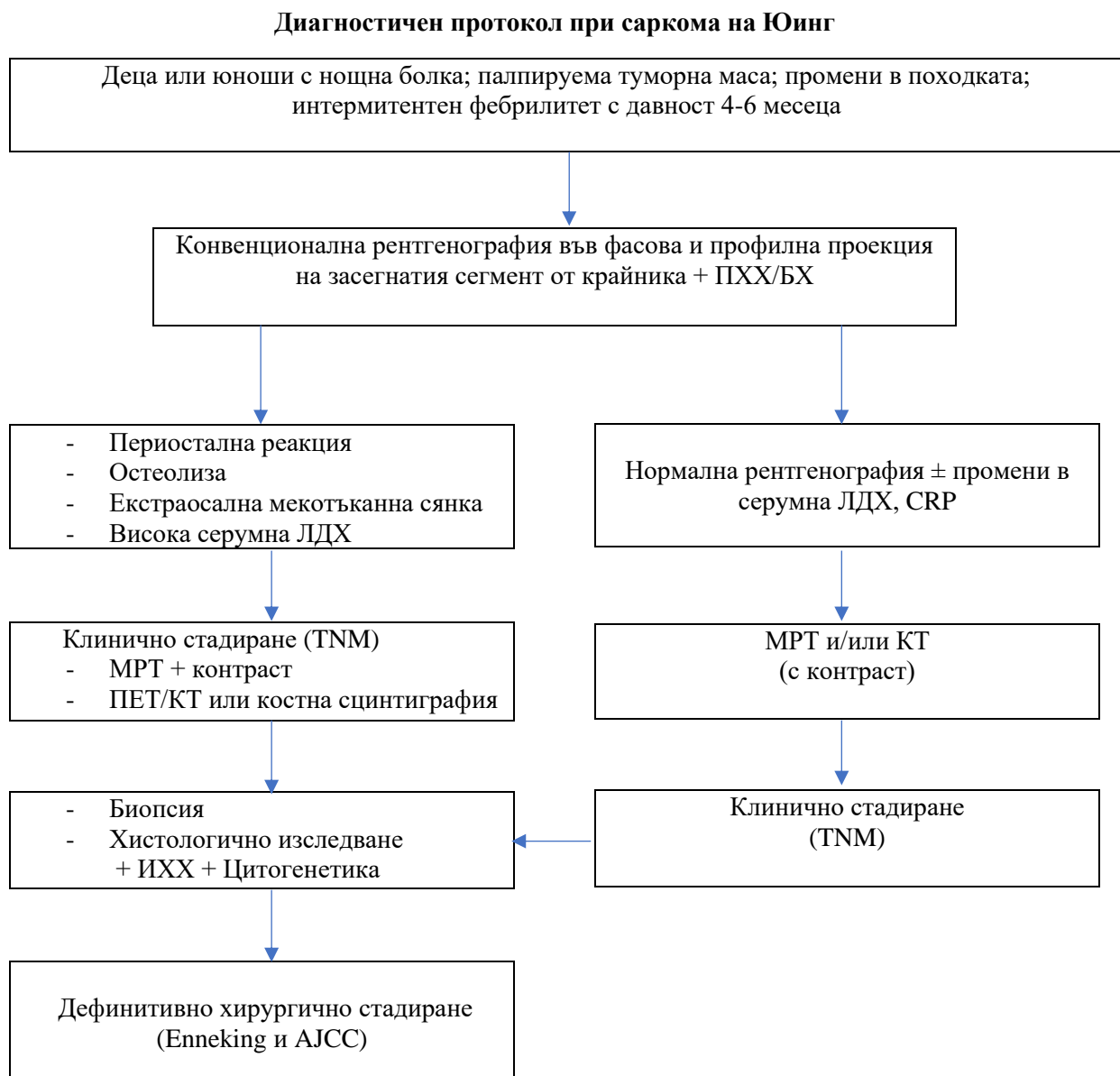
### **III.2.2 Биопсия и хистологично изследване на пациентите със СЮ**

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 при СЮ

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.



Фиг. № 3 – Собствен диагностичен протокол

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

### **3.2.3.1 Модифицирана класификация на Enneking за СЮ**

**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.

## **III.2.5 Класификация на Американския съвместен комитет по рака (AJCC) за осална форма на СЮ**

**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).

### **III.2.6 Класификация на Американския съвместен комитет по рака (AJCC) за екстраосална форма на СЮ**

**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.2.7 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	Ентузиазирани	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 пронусупинация	Загуба на финните движения	Ограничено
2	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно
1	Умерена, инвалидираща	Частично ограничена	Приемливо	Невъзможност за движение над талията ( активна абдукция на рамото под 30)	Загуба на върхов захват	Възможност за хранене
0	Тежка, инвалидираща	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	Ентузиазирани	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.2.8 Използвана класификация за оценка на хирургичните усложнения

За оценка на усложненията в серията ни използвахме класификацията за хирургични усложнения на Clavien-Dindo. 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.

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

### **III.2.9 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;
- Ексцесивна 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 контрандикациите за органосъхраняващи процедури:

- Невъзможност за осъществяване на широка резекция на първичния тумор с негативни резекционни линии;
- Наличието на прескачащи метастази в засегнатата кост и ексцесивна 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 ексцесивна 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 **инооперабилни** 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.2.10 Терапевтичен протокол при пациенти със СЮ**

Използваният от нас терапевтичен протокол е съобразен със съвременните мултидисциплинарен подход за лечение на СЮ.

### **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 ЕЕ2012.
- 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.

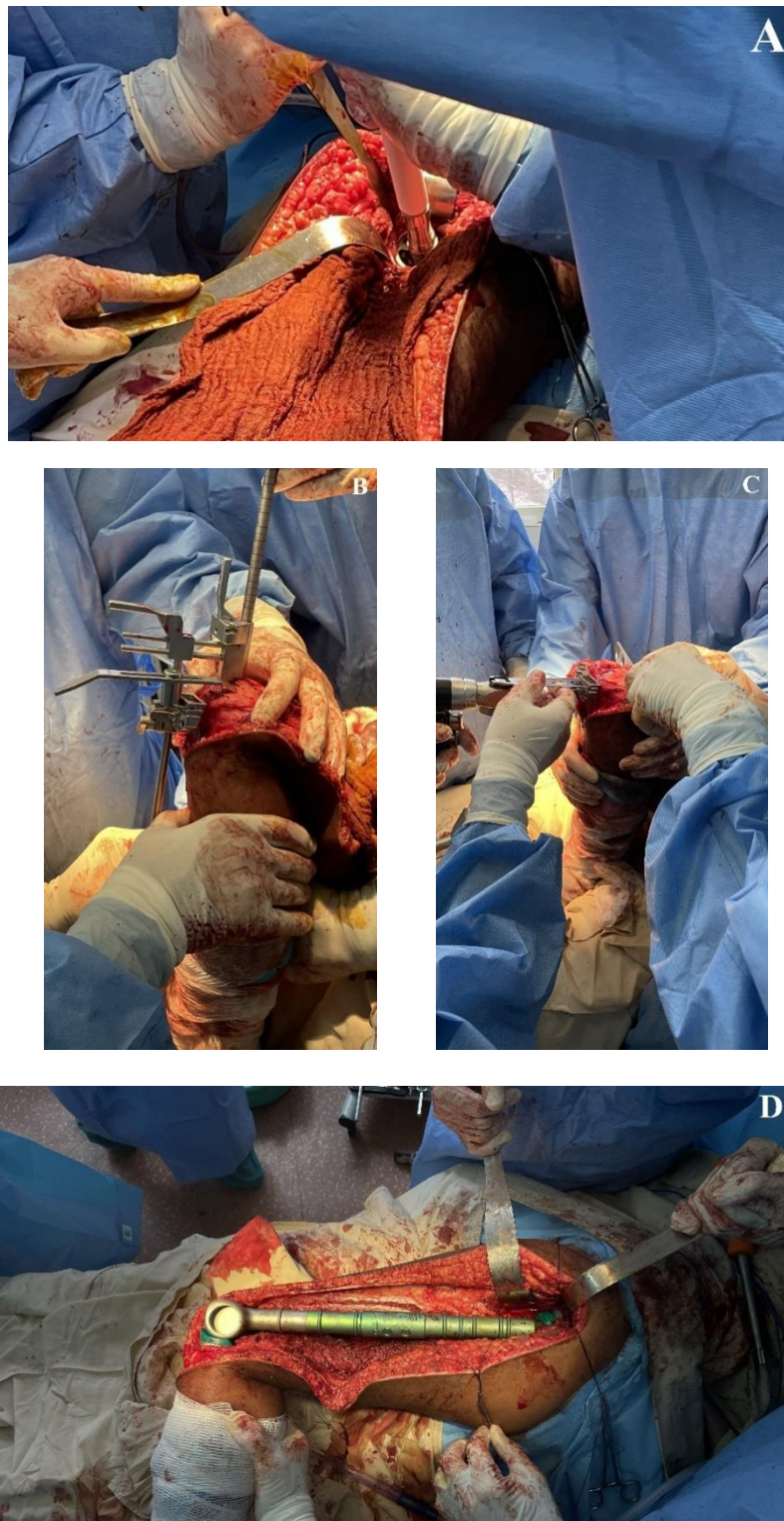
### **III.2.11 Използвани хирургични техники**

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 парапателарен достъп, 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. №4). 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. №4D). 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 - 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. №5). 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 мекотъканната обвивка на тумора, дисталната улна се резецира и отстранява заедно с цикатрикса от биопсията.





**Фиг. № - 5** Сегментна резекция на проксимална фибула – резекционен препарат

### **Реконструкция на хумерус чрез интеркаларен неваскуларизиран автографт**

За взимане на фибуларния АВП използваме 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 реинсерираат 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**

Положението на болните обикновено е по гръб. С цел намаляване на кръвозагубата използваме пневматичен турникет, поставен проксимално от областта на интервенцията, когато това е възможно. 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 чукан се взема материал за хистологично изследване. При наличие на кървене от последния прилагаме хемостаза с хемостатична гъба. Острите ръбове на получения костен чукан 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 извършваме 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. ularis* 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 чуван.

### **III.3 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. №3).

	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
	<b>Общо</b>	38	28.4	29.05	6.0	16.5	144.0

Табл. № 3 - 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. №4).

	Средно	Стандартно отклонение
Средна възраст (години)	19.9	9.88

Табл. № 4 - 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. №5).

	Средно	Стандартно отклонение
MSTS резултати %	68.3	20.39

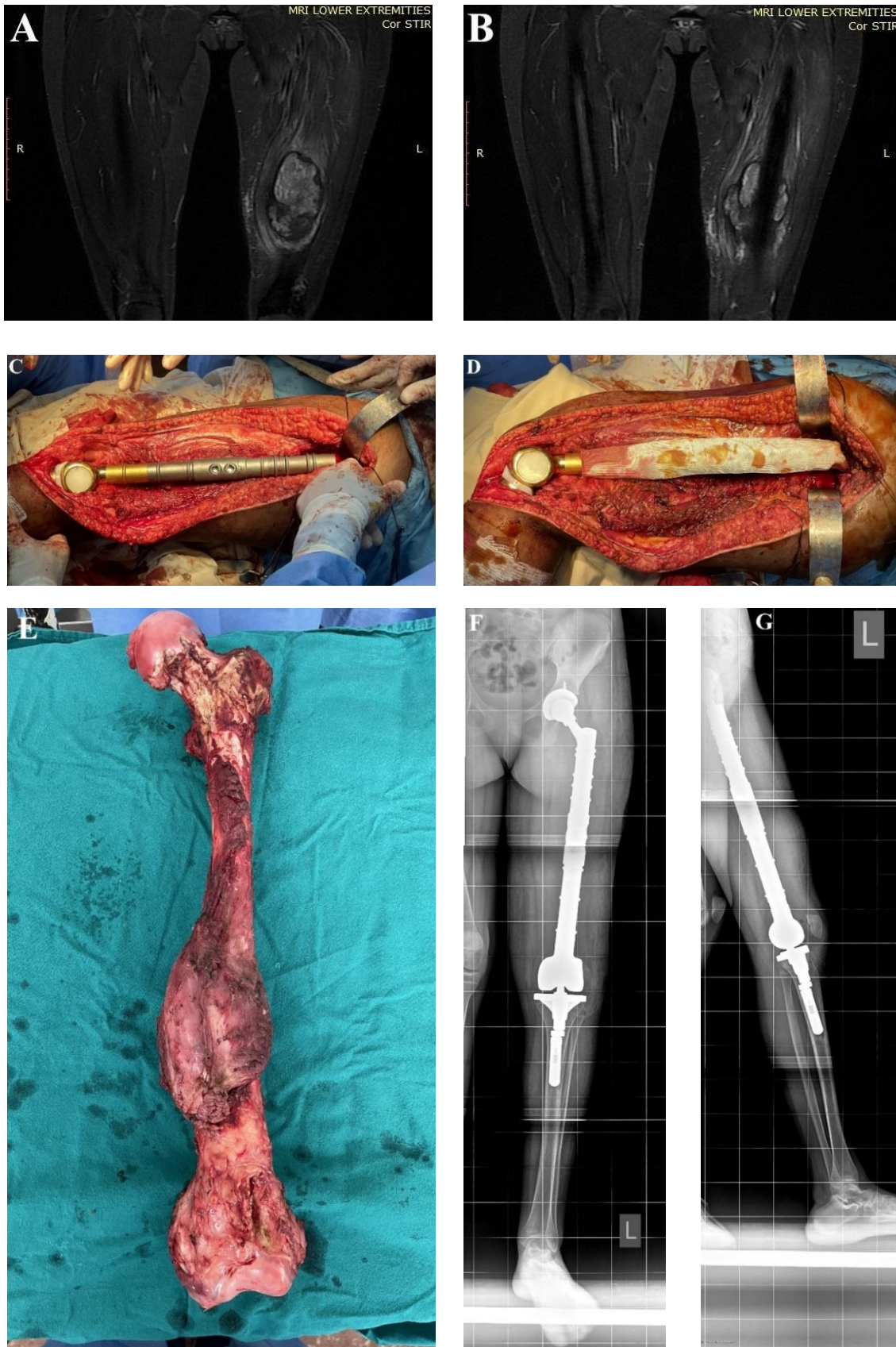
Табл. № 5 - Обща Средна стойност на MSTS-score за изследването

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



**Фиг. № 6 - ♀, 8г, СЮ на дистален фемур, Enneking 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. № 7 - ♀, 13г., СЮ на диафизата на фемура, Enneking IV, AJCC IVa. A, B – MPT на първичния тумор.; C, D, E – резекция на цялата бедрена кост и имплантация на туморна мегаендопротеза; F, G – 3 месеца пост оп. MSTS score – 63%



**Фиг. № 8 - ♂, 15г., СЮ на дистална тибия, Enneking II, AJCC IIb. 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.1 Сравнителен анализ между групите

Отделните групи се различават по отношение на получените функционални резултати оценени по MSTS-score (Табл. №6).

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

Табл. № 6 - 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. №7).

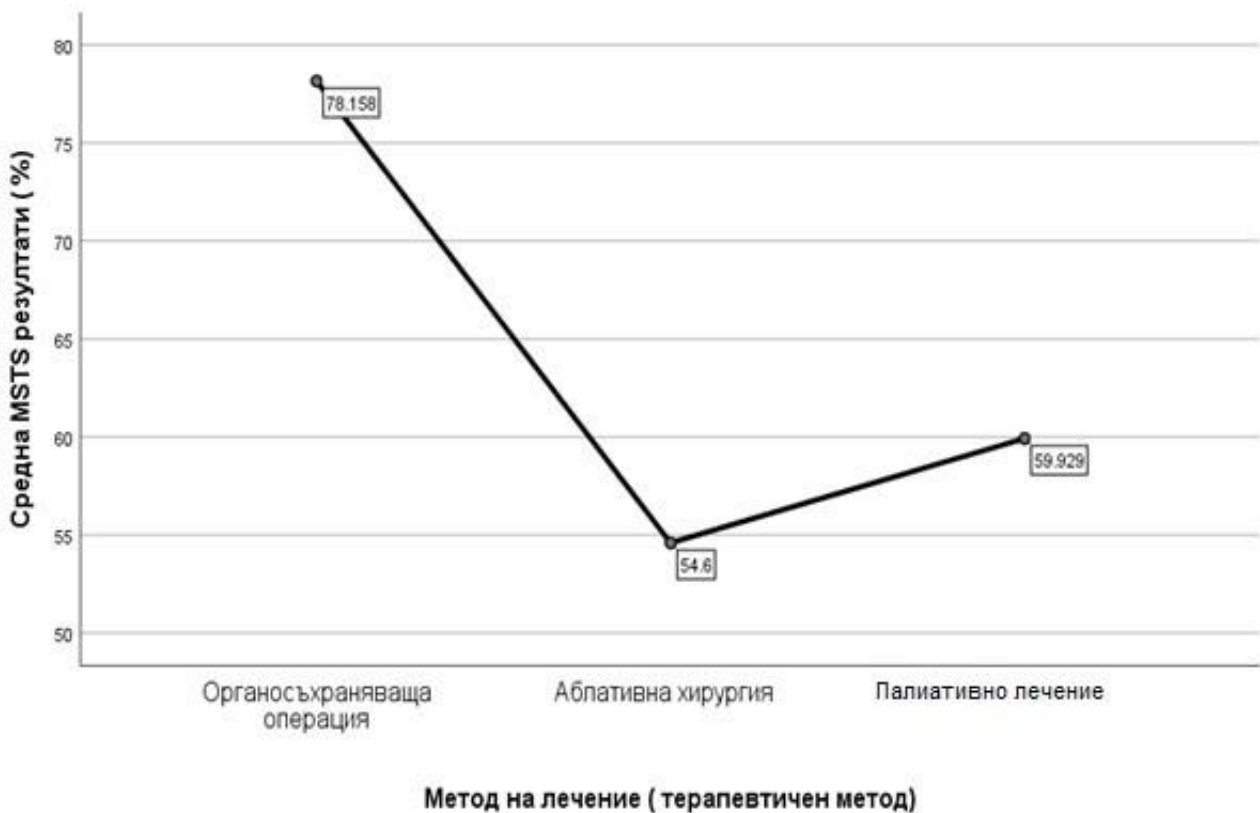
ANOVA					
	Сума на квадратите	df	Среден квадрат	F	Значимост
Между групите	3765.898	2	1882.949	5.671	.007
В групите	11620.655	35	332.019		
Общо	15386.553	37			

Табл. № 7 - 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. №8).

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. №8).

Разликата от MSTS-score системата между групите е изобразена и в следващата графика (Фиг. №6).



Фиг. № 9 - Средни MSTS score резултати между групите

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

Статистическата значимост на получените резултати допълнително се потвърждава чрез теста на Kruskal-Wallis ( $p=0.005$ ) (Табл. №9).

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 <sup>c</sup>
	99% Доверителен интервал	Долна граница	.003
		Горна граница	.006

Табл. № 9 - 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. №10).

			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

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

Табл. № 10 - Chi 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. №11).

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

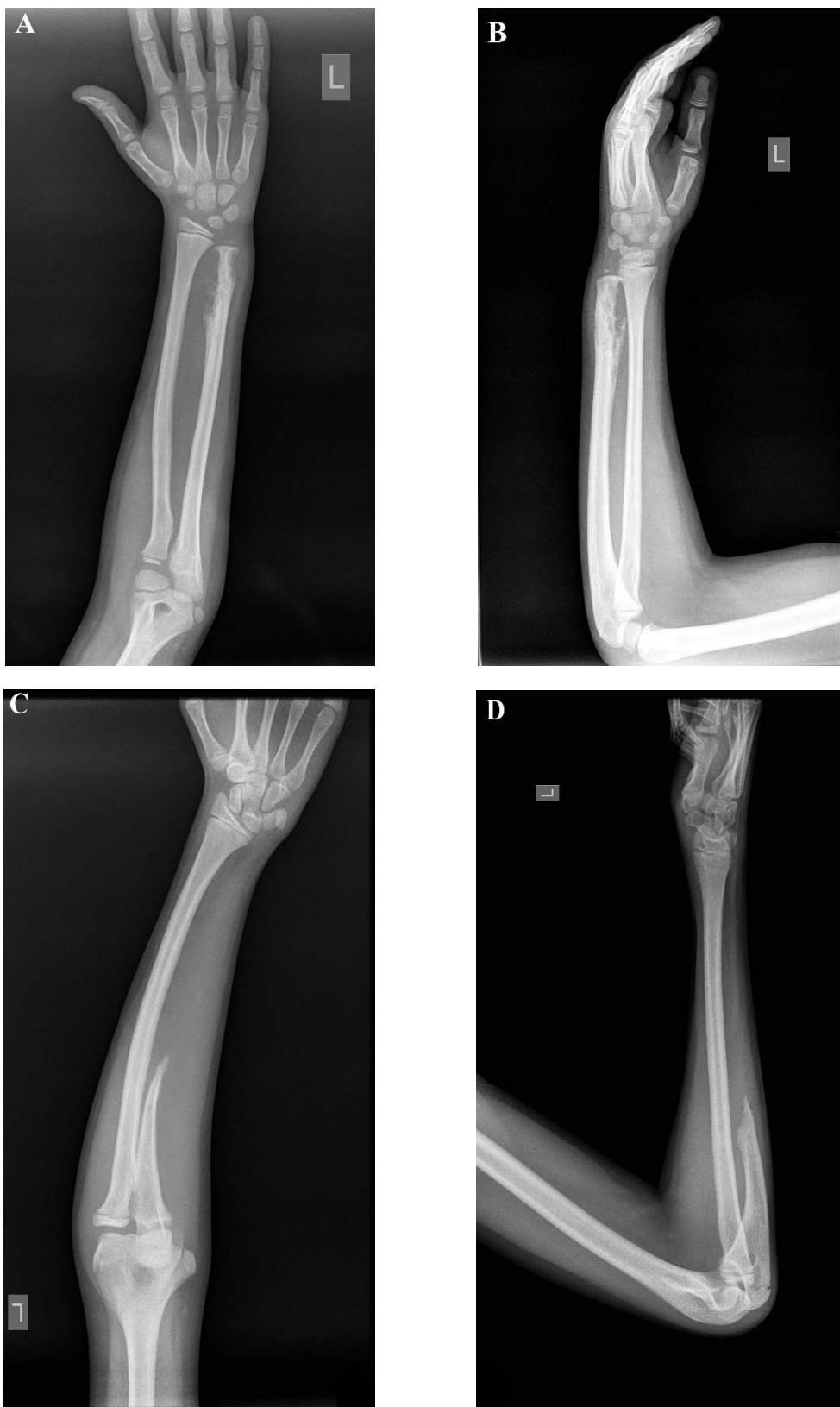
Табл. № 11 - Хи-квадрат тест – брой локални рецидиви според терапевтичен метод

Смъртността в група III е най-висока, където от 14 пациента са починали 11( $p=0,002$ ) (Табл. №12).

			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
		Коригиран остатък	3.2	-3.2	
	Група II Аблативна хирургия	Брой	2	3	5
		Очакван брой	2.6	2.4	5.0
		Коригиран остатък	-.6	.6	
	Група III Палиативно лечение	Брой	3	11	14
		Очакван брой	7.4	6.6	14.0
		Коригиран 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. № 12 – Брой починали пациенти по време на проследяването



**Фиг. № 10 - ♂, 9г., Enneking I, AJCC Ib, СЮ на дистална улна. А,В – остеолиза, периостална реакция и спикули; С,Д – 48м. след сегментна резекция (11 см) на дистална улна. MSTS score- 93%**



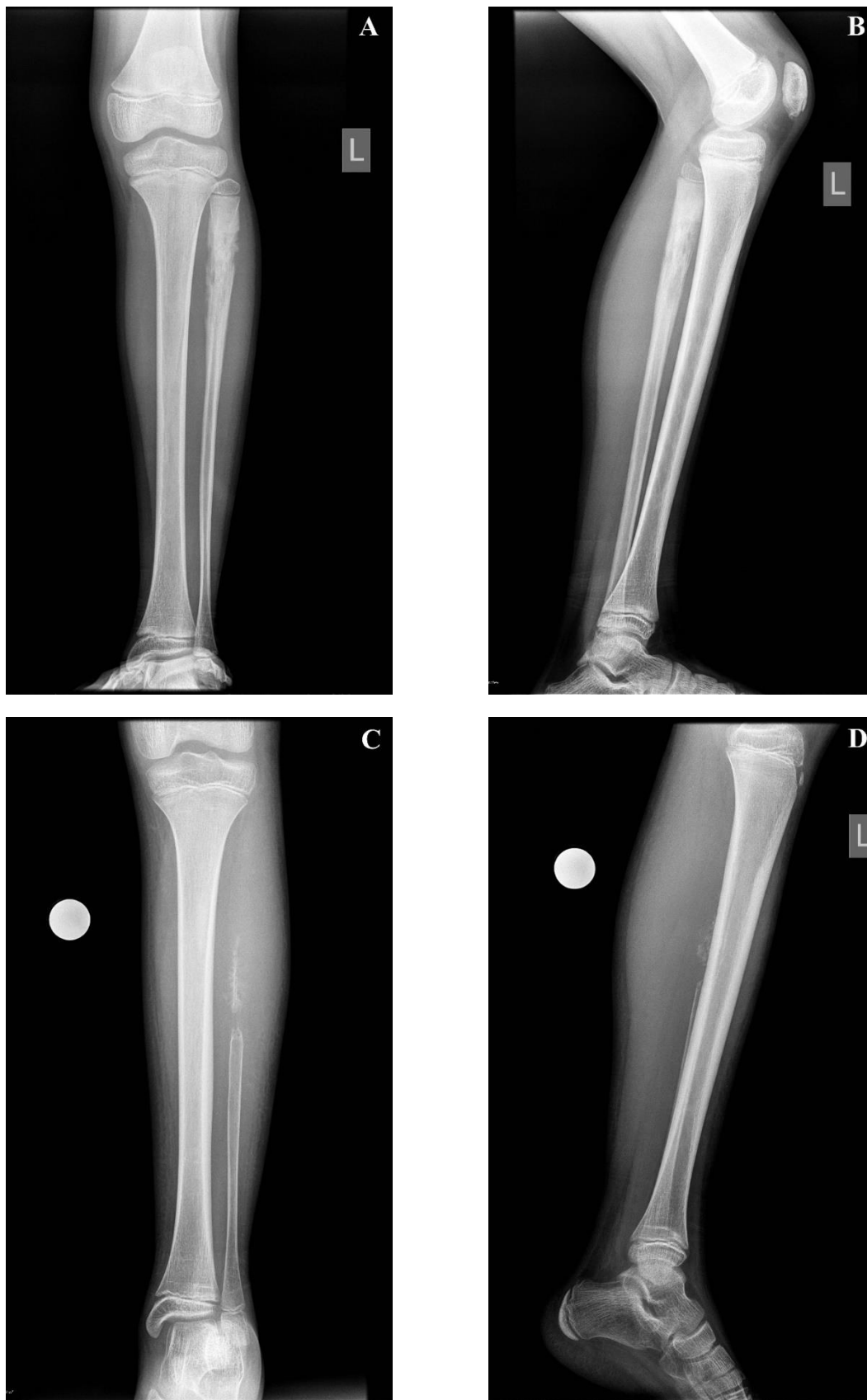
## IV.2 Усложнения при хирургичното лечение на СЮ

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. №13).

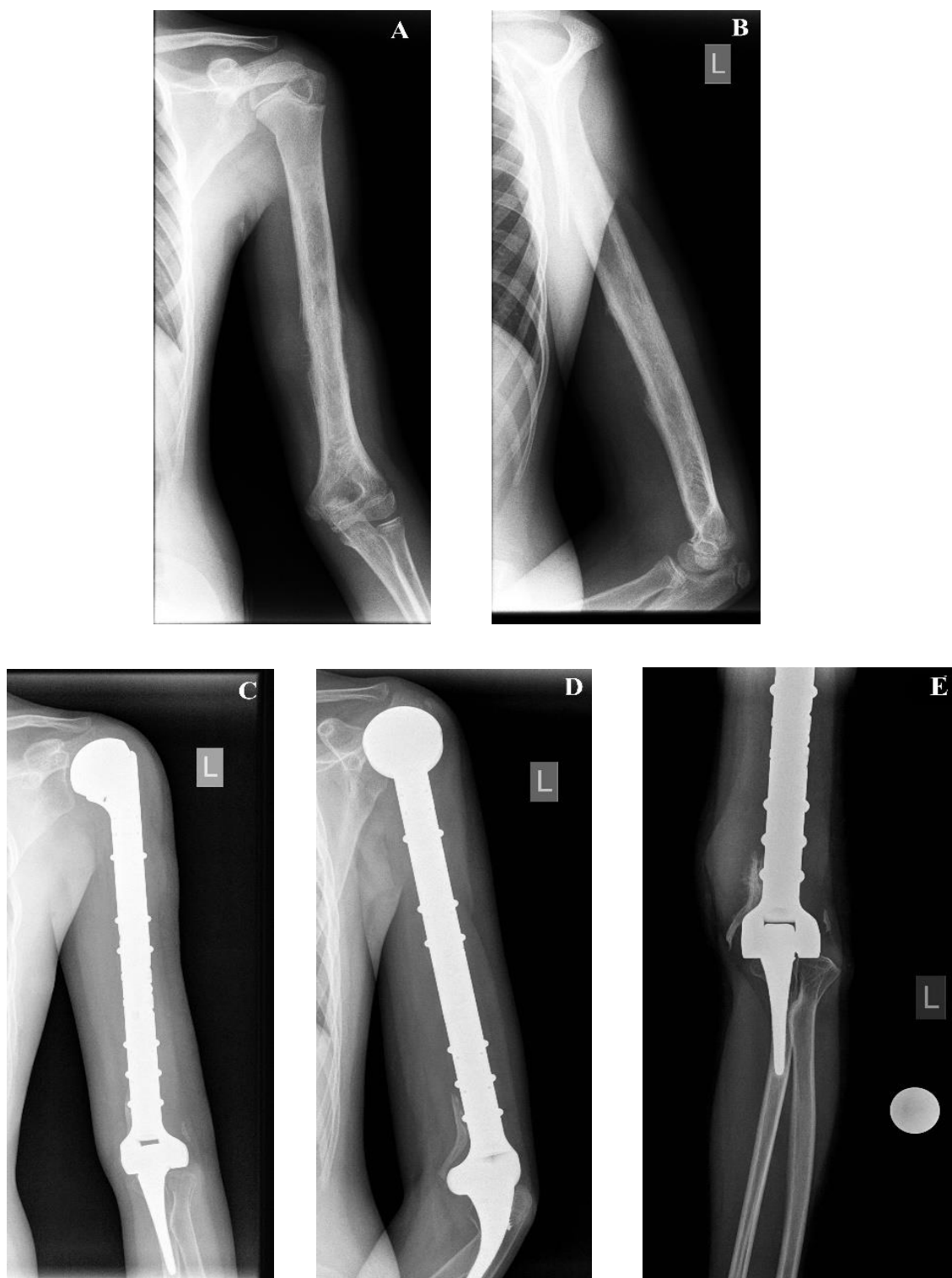
Класификация на усложненията по Clavien-Dindo										
Вид на усложнението	Степен I	Степен II	Степен III	Степен III а	Степен III б	Степен IV	Степен IV а	Степен IV б	Степен V	Общо
Локален рецидив	-	-	-	6	1	-	-	-	-	7
Механична повреда на растящ механизъм	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
Дехисценция на опр. рана /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

Таб. № 13 – Хирургични усложнения по Clavien-Dindo

Усложненията с най-голяма честота са тези от III-та степен (71.43%), като при 7 от тях се касае за локален рецидив (Таб. №13).



**Фиг. № 11 - ♂, 12г., СЮ на проксимална фибула, Enneking II; AJCC Ib. А,В – диагностични рентгенографи, показващи остеолиза и периостална реакция; С,Д – 1 година след сегментна резекция на проксимална фибула е установен локален рецидив, MSTS score – 80%**



**Фиг. № 12 - ♂, 15г., СИУ на ляв хумерус, Enneking II, AJCC Па. А, В – диагностични Ръо-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. № 13 - ♂, 37г., AJCC IV, екстраосален СЮ 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 диагностичният протокол при пациентите със СЮ

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 подобрене 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. Средното забавяне на диагнозата при СЮ е около 34 седмици . 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. 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, остеолиза 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 IXX 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. 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 превалиращият 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.

### **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 неивазивното 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.

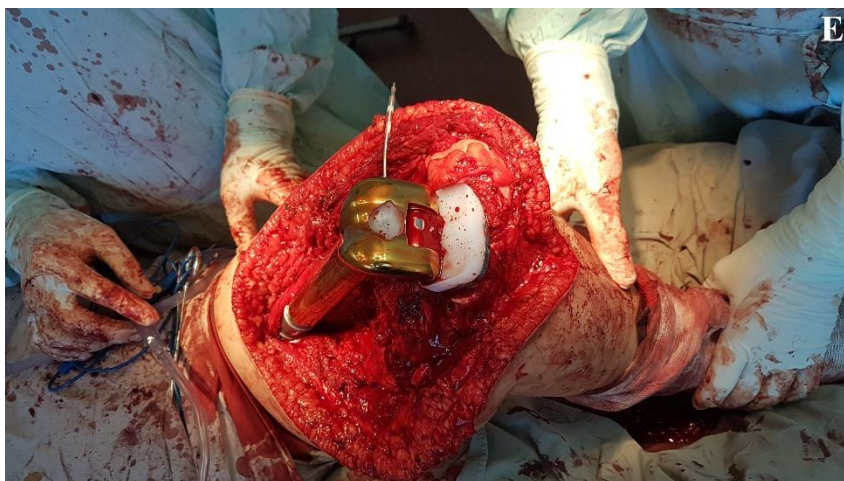
Счупване на част от импланта или перипротезни фрактури са рядкост, като и в серията ни липсват подобни усложнения. Повреда на растящия механизъм е най-честото усложнение при пациентите с този тип реконструкция. Специфичен недостатък при растящите ендопротези е нуждата от конверсия към конвенционална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





**Фиг. № 14 - 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.**

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.

#### **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 интралезionalна 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. Приноси във връзка с дисертацията**

1. Проучването е първото за България, предоставящо функционални резултати след приложението на съвременни хирургични методи при голям брой пациенти.
2. Разработени и въведени са специфични протоколи за диагностика и терапевтично поведение при пациентите със СЮ.
3. Анализирана е ефективността на мултидисциплинарното лечение на СЮ в България през последните 11 години.
4. Статистически и практически е доказано, че органосъхраняващите операции предоставят по-добра функционалност и качество на живот пред останалите терапевтични методи.

## **VIII. Научни публикации във връзка с дисертационния труд**

1. I.Ivanov, K.Patrikov, S.Slavchev, A.Andreev, “Our experience with The Modular Universal Tumour And Revision System in pediatric patients with Ewing’s sarcoma – report of six cases” Comptes rendus de l’Academie bulgare des Sciences, - приета за публикуване с протокол № 5/26.05.2020г.
2. Й.Иванов, К.Патриков, С.Славчев, А.Андреев, “РЕЦИДИВ НА СВЕТЛОКЛЕТЪЧЕН ХОНДРОСАРКОМ 11 ГОДИНИ СЛЕД ЕНДОПРОТЕЗИРАНЕ“, Орт и травма., Vol.55, 3 – 2018
3. Й.Иванов, К.Патриков, Н.Йорданов, А.Андреев, “ПЪРВИЧНА СИНОВИАЛНА ХОНДРОМАТОЗА НА КАЛКАНЕО-КУБОВИДНАТА СТАВА – РЯДЪК СЛУЧАЙ” Орт и травма., Vol.56, 2 – 2019