

# ВВЕДЕНИЕ В ОНКООРТОПЕДИЮ

М.Д. Алиев

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

## Уважаемые коллеги!

Онкологическая ортопедия — мультидисциплинарная наука, появившаяся в конце XX в. и объединившая в себе новейшие достижения онкологии. Научные и практические достижения школы академика Трапезникова Н.Н. послужили всеобщему признанию онкоортопедии. Химиотерапия, радиотерапия, ортопедия, травматология, общая хирургия, микро- и сосудистая хирургия, реконструктивная восстановительная хирургия, нейрохирургия, патоморфология, лучевая диагностика — это далеко не весь перечень специальностей составляющих онкологическую ортопедию. Специалисты, занимающиеся диагностикой и лечением опухолей опорно-двигательного аппарата, должны владеть широкими знаниями и навыками в различных разделах фундаментальной и прикладной медицинской науки.

Отличительной особенностью современной онкоортопедии является тесное сотрудничество клиницистов различных специальностей — хирургов, патоморфологов, радиологов, нейрохирургов, химиотерапевтов, ортопедов, и именно это позволяет в результате мультидисциплинарного подхода получить хорошие результаты всего лечения.

В течение последних 20 лет тактика лечения сарком костей и мягких тканей претерпела значительные изменения. Использование современных методов лекарственной, лучевой терапии и расширенных хирургических вмешательств при метастатическом поражении костей, наряду с первичными опухолями, привело к резкому увеличению контингента пациентов, нуждающихся в онкоортопедическом пособии. С применением комбинированных методов лечения с использованием химиотерапии и лучевой терапии удалось значительно увеличить результаты общей и безрецидивной выживаемости у этой группы больных. Реальное улучшение качества жизни пациентов с вторичными поражениями длинных трубчатых костей, позвоночного столба, костей таза приводит к расширению возможностей дальнейшей терапии больных раком молочной железы, почки, легких, колоректального рака, лимфом и т. д.

В то же время прослеживается тесное сотрудничество клиницистов с представителями фундаментальных наук.

За последние несколько десятилетий достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки. Стали известны многие механизмы контроля клеточного деления и смерти, поддержания генетической стабильности, путей передачи сигнала от рецепторов в ядро и т. д. На сегодняшний день известно более 100 белков и/или генов, изменения которых находят в злокачественных клетках. Каждая опухоль является уникальной по набору нарушений, вовлеченных в процессы канцерогенеза. Появилось множество сообщений, о том, что определение молекулярно-биологических маркеров в ткани опухоли может давать прогностическую и предсказывающую информацию о химиорезистентности.

Только совместные усилия единой команды специалистов — патологи, биохимики, диагносты, химиотерапевты, ортопеды, микрохирурги, пластические хирурги, неврологи, нейрохирурги, лучевые терапевты и т. д., могут привести к улучшению результатов лечения сарком костей и мягких тканей.

Для дальнейшего кооперирования разных специалистов в различных клиниках нашей страны в 2009 г. создана «Восточно-европейская группа по изучению сарком». Основной задачей единомышленников является улучшение качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным саркомами костей, мягких тканей и опухолями кожи на территории Российской Федерации и стран СНГ, а также научная и образовательная деятельность в этой сфере.

Стандартизация диагностических и лечебных подходов позволит резко улучшить качество оказания медицинской помощи больным с злокачественными опухолями костей, мягких тканей и кожи. Использование единых систем классификации, стадирования, шкал оценок эффективности лечения, показаний к различным методам лечения, онкологических, функциональных эстетических результатов существенно облегчит коммуникацию различных клиник. Все это позволит грамотно и на одном языке излагать резуль-

таты терапии, проводить совместные научные, клинические исследования.

### Злокачественные опухоли мягких тканей

Саркомы – сравнительно редкая группа опухолей. В России регистрируется около 10 000 новых случаев, что составляет 1% всех злокачественных новообразований. Заболеваемость составляет 30 случаев на 1 000 000 населения и 80% составляют саркомы мягких тканей. В детском возрасте частота выше и составляет 6,5%.

Гистологический спектр сарком очень широк, это объясняется тем, что они происходят из эмбриональных мезенхимальных клеток, которые впоследствии могут дифференцироваться в клетки поперечно-полостатой, гладкой мускулатуры, жировую или соединительную ткань, кости или хрящи. К саркомам мягких тканей принято также относить опухоли периферических нервов, которые имеют эктодермальное происхождение, но схожи по тактике лечения, клинике и прогнозам с саркомами мягких тканей.

В настоящее время выделяется более 50 различных гистологических подвидов, обладающих variabeльной чувствительностью к многокомпонентному лечению, что требует кардинально отличающихся лечебных подходов и алгоритмов. Саркомы, объединенные в одном гистологическом варианте, но имеющие разную степень злокачественности G1–G3, представляют собой три абсолютно разные по течению, прогнозу и лечебной тактике опухоли.

С конца прошлого века верифицированный диагноз «диссеминированная саркома мягких тканей» для большинства химиотерапевтов означал, что необходимо следовать определенному алгоритму

лечебных мероприятий, в наши дни эта концепция полностью изменилась. Сейчас без гистологического и иммуногистохимического определения типа саркомы с указанием степени злокачественности построение лечебной тактики просто невозможно.

В табл. 1 представлены данные по частоте встречаемости различных гистологических подтипов за последние 20 лет.

Важное место в изучении мягкотканых сарком занимает гистологическая техника. Идентификация гистиопринадлежности опухоли в ряде случаев возможна только с исправлением электронной микроскопии, иммуноморфологических методов, исследовании некоторых маркеров к элементам цитоскелета.

### Опухоли из жировой ткани

- Дедифференцированная липосаркома
- Миксоидная липосаркома
- Плеоморфная липосаркома
- Круглоклеточная липосаркома
- Смешанная липосаркома

### Опухоли фиброгистиоцитарного ряда

Плеоморфная злокачественная фиброзная гистиоцитома/недифференцированная плеоморфная саркома

Гигантоклеточная злокачественная фиброзная гистиоцитома/дифференцированная плеоморфная саркома с гигантскими клетками

Злокачественная фиброзная гистиоцитома с выраженным воспалительным компонентом/недифференцированная плеоморфная саркома с выраженным воспалительным компонентом

Таблица 1. Частота встречаемости различных гистологических подтипов

	РОНЦ Р АМН, 2007	Russell, 1987	Coindre, 2001	Lawrence, 1987
Количество пациентов	738	1215	1240	5885
ЗФГ	22%	11%	28%	21%
Липосаркома	16%	18%	15%	20%
Фибросаркома	11%	19%	Нет данных	8%
Лейомиосаркома	10%	7%	12%	14%
Неклассифицируемая саркома	9%	10%	11%	5%
Синовиальная саркома	8%	7%	10%	4%
Нейрогенные саркомы	10%	5%	6%	4%
Рабдомиосаркома	3%	19%	5%	5%
Другие	12%	5%	13%	19%

ЗФГ – злокачественная фиброзная гистиоцитома.

### **Опухоли из скелетной мускулатуры**

Лейомиосаркома  
Злокачественная гломусная опухоль  
Рабдомиосаркома

### **Опухоли из кровеносных и лимфатических сосудов**

Саркома Капоши  
Ангиосаркома  
Эпителиоидная гемангиоэндотелиома

### **Фибробластические и миофибробластические опухоли**

Фибросаркома  
Миксофибросаркома  
Высокодифференцированная фибромиксоидная саркома  
Склерозирующая эпителиоидная фибросаркома

### **Опухоли из черепномозговых и периферических нервов**

Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов (MPNST, neurofibrosarcoma)  
Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов с компонентом рабдомиосаркомы (MPNST with rhabdomyosarcoma)  
Злокачественная гранулезоклеточная опухоль  
Гастроинтестинальная опухоль парасимпатических нервов (плексосаркома)  
Примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭТО, внекостная саркома Юинга, нейробластома, периферическая нейроэктодермальная опухоль – нейроэпителиома)

### **Экстраскелетные хрящи и костеобразующие опухоли**

Внекостная остеосаркома  
Мезенхимальная хондросаркома

### **Опухоли неясного гистогенеза**

Синовиальная саркома  
Эпителиоидная саркома  
Альвеолярная саркома  
Светлоклеточная саркома  
Внекостная миксоидная хондросаркома  
Десмопластическая мелко/круглоклеточная саркома  
Злокачественная мезенхимомма  
Саркомы с периваскулярной эпителиоидноклеточной дифференцировкой (ПЕКомы)

В течении нескольких десятилетий проводились многочисленные исследования относительно факторов прогноза сарком мягких тканей, имеющие конечную цель определить группу неблагоприятного прогноза для интенсивной и индивидуализированной терапии. Однако на сегодняшний день лечебная тактика определяется на основании размера, степени зло-

качественности, локализации, глубины поражения и гистологического типа сарком. В конечном итоге эти параметры и определяют прогноз болезни.

### **Анатомически отмечается следующее распределение:**

- Нижние конечности, включая ягодичную область — 46%
- Верхние конечности — 13%
- Туловище — 18%
- Забрюшинное пространство — 13%
- Голова, шея — 9%

Относительная редкость этих опухолей, различная анатомическая локализация и наличие более 50 гистологических типов затрудняют создание универсальной классификации СМТ, удовлетворяющей потребности современной медицины. В настоящее время в литературе обсуждаются в основном три системы стадирования СМТ:

- 1) AJCC (American Joint Committee of Cancer)
- 2) Musculoskeletal Tumor Society System
- 3) Memorial Sloan-Kettering

Наиболее широко представлена классификация AJCC, в которой гистопатологическая градация опухоли (G) включена в рамки традиционной системы стадирования «TNM» (tumor node metastases). Степени распространения первичной опухоли T1 (<5 см) и T2 (≥5 см) градуированы на «a» и «b» в зависимости от расположения новообразования относительно мышечной фасции («a» – опухоль располагается поверхностно, над фасцией; «b» – опухоль располагается глубоко под фасцией или вовлекает ее). Учтено состояние регионарных лимфатических узлов (N0 – интактные узлы, N1 – метастазы в регионарные лимфатические узлы). Выделены 4 степени дифференцировки опухоли: G1 – высокодифференцированные, G2 – умереннодифференцированные, G3 и G4 – низко- или недифференцированные саркомы. В ряде научных исследований авторы рассматривают три и наиболее часто две гистопатологические градации СМТ, обозначая их как низко- и высокозлокачественные опухоли.

Важность определения степени злокачественности продемонстрирована в табл. 2, где четко прослеживается снижение показателей выживаемости без прогрессирования в группе высокозлокачественных сарком.

Существуют 2 основные методики для определения степени злокачественности.

- NCI (Национальный Институт Рака США);
- FNCLCC (Французская федерация онкологических центров).

Первая учитывает гистологический тип опухоли, ее локализацию и количество некрозов; в определенных ситуациях во внимание принимается клеточность опухоли, ядерный плеоморфизм и

**Таблица 2. 5-летняя безрецидивная выживаемость, в зависимости от гистологического подтипа и степени злокачественности (данные по 1240 пациентам)**

Гистологический тип	Grade 1	Grade 2	Grade 3
ЗФГ	90%	77%	48%
Липосаркома	94%	72%	59%
Лейомиосаркома	93%	67%	45%
Нейрогенные саркомы	78%	56%	52%
Нейрогенные саркомы	78%	56%	52%
Рабдомиосаркома	—	75%	42%
Неклассифицируемые саркомы	—	70%	40%
Другие	82%	69%	37%

митотический индекс. Вторая, в свою очередь, основана на расчете трех основных параметров СМТ: дифференцировки опухоли, ее митотической активности и количества некрозов. Ретроспективное сравнение этих двух систем показало, что система FNCLCC (FFCC) позволяет более точно предсказать развитие отдаленных метастазов и смерть пациентов от проявлений заболевания. Степень злокачественности СМТ по этому методу определяется по сумме следующих трех показателей:

1) дифференцировка опухоли:

1 балл — саркомы близкие по строению к нормальной ткани, например, высокодифференцированная липосаркома;

2 балла — саркомы, у которых возможно определение гистологического типа, например, бифазная синовиальная саркома;

3 балла — эмбриональные саркомы, недифференцированные саркомы и саркомы неопределенного типа;

2) количество митозов:

1 балл 0–9 в 10 полях (поле 0,1734 мм<sup>2</sup>);

2 балла 10–19 в 10 полях;

3 балла более 20 в 10 полях;

3) количество некротизированных опухолевых клеток:

0 баллов — нет некрозов;

2 балла — некроз менее 50% опухолевых клеток

3 балла — некроз более 50% опухолевых клеток

Общая сумма всех трех показателей, составляющая 2–3 балла, соответствует G1, 4–5 баллов — G2, 6–8 баллов — G3.

**Необходимость определения стадии процесса является обязательным во всех научных публикациях относительно диагностики, лечения и прогноза сарком мягких тканей. TNM классификация** построена на основании размеров и глубины расположения опухоли относительно поверхностной фасции для сарком конечностей (все опухоли брюшной полости, полости таза, грудной клетки

**Таблица 3. Система стадирования AJCC 2002 г. 6 версия**

<b>G степень злокачественности</b>	
G1	высокодифференцированная
G2	умеренно дифференцированная
G3	низкодифференцированная
G4	дифференцированная (только для 4-ступенчатой системы)
<b>N Регионарные лимфоузлы</b>	
N0	нет гистологически верифицированных пораженных лимфоузлов
N1	метастазы в регионарные лимфоузлы
<b>T Первичная опухоль</b>	
T1	
T1a	Поверхностная опухоль*
T1b	Глубокая опухоль*
T2	Опухоль более 5-х см в диаметре
T2a	Поверхностная опухоль
T2b	Глубокая опухоль
<b>M Отдаленные метастазы</b>	
M0	нет отдаленных метастазов
M1	есть отдаленные метастазы
<b>Группировка по стадиям</b>	
<b>Стадия I</b>	
T1a, b N0 M0, G1-2	(G1 по 3-ступенчатой системе)
T2a, b N0 M0, G1-2	(G1 ступенчатой системе)
<b>Стадия II</b>	
T1a, 1b N0 M0, G3-4	(G2-3-ступенчатой системе)
T2a N0 M0, G3-4	(G2-3-ступенчатой системе)
<b>Стадия III</b>	
T2b N0 M0, G3-4	(G2-3-ступенчатой системе)
<b>Стадия IV</b>	
Any T N1 M0, Любая G	
Any T N0 M1, Любая G	

\* Глубина расположения опухоли относительно поверхностной фасции для сарком конечностей (все опухоли брюшной полости, полости таза, грудной клетки и забрюшинного пространства относятся к глубоким — т. е. b).

и забрюшинного пространства относятся к глубоким, т. е. b):

В системе TNM представлена 4-х ступенчатая шкала степени злокачественности, однако уже после 2002 г. принято использование 3-х ступенчатой системы, в которой G3 и G4 объединены вместе, что не меняет сути и проще в использовании.

В этом номере были освещены вопросы основных принципов диагностики и стадирования сарком мягких тканей в виде общепринятых стандартов. В последующих номерах нашего журнала будут также представлены основные принципы диагностики сарком костей, опухолей кожи, основные принципы определения радиальности оперативного пособия, методы оценки эффективности лекарственной терапии. Будут представлены различные шкалы оценки боли, определяющие объем оперативного пособия в вертебральной хирургии и т. д.