

УДК 616-089-06

Опыт лечения опухолей костей в Национальном центре онкологии и гематологии (г. Бишкек, Киргизская Республика)

А.Т. Алымкулов, А.А. Бабалаев, К.К. Джунушалиев, Т.А. Абдылдаев, А.М. Бейшембаев

Национальный Центр Онкологии и Гематологии Минздрава Киргизской Республики, г. Бишкек

Ключевые слова: саркомы костей, доброкачественные опухоли костей, метастатическое поражение скелета

Опухолевое поражение скелета относительно редкий вид патологии в структуре злокачественных опухолей. Однако, поражая чаще всего лиц молодого, трудоспособного населения, опухоли скелета нередко приводят к инвалидизации больного. Таким образом, опухоли костей из плоскости чисто медицинской переходят в плоскость социальной проблемы. Поиск эффективного лечения данной категории больных остается актуальной задачей в практике онкологической ортопедии.

Актуальность темы

Саркомы костей и мягких тканей относительно редкие заболевания в структуре онкопатологии. Заболеваемость в различных регионах мира различна. Так, заболеваемость саркомами костей в среднем колеблется в пределах 0,5–2 случая на 100 тыс. населения [12]. При этом в структуре онкопатологии саркомы костей составляют 1% от всех злокачественных заболеваний [1]. Заболеваемость саркомами костей имеет половые различия. Так, среди мужчин в среднем заболеваемость составляет 1, а среди женщин этот же показатель составляет 0,6–0,7 на 100 тыс. населения. Саркома Юинга встречается в два раза чаще, чем у лиц женского пола.

Наиболее высокие показатели в России отмечались в 1997 г. в Карачаево-Черкесии и в Республике Алтай, составив при этом 5,2 случая [2]. Также высокие показатели заболеваемости в Китае, в провинции Джиафан этот показатель составляет 3,2 [3]. Наиболее часто, в 30–35% случаев, встречается остеосаркома, хондросаркома встречается в 26–28%. Саркома Юинга третья по частоте из костных сарком и составляет 17–20%. Следующими по частоте встречаются хордомы и злокачественные фиброзные гистиоцитомы. По данным некоторых исследователей, эти пять видов опухолей составляют порядка 90% всех костных сарком [4–6].

Кроме того, костные саркомы имеют возрастные особенности. Так, остеосаркома наиболее часто

встречается во втором десятилетии жизни. Второй пик развития остеосаркомы наступает после 60 лет [6].

Факторами, существенно влияющими на прогноз больных с саркомами костей, являются: размер опухоли, плохой ответ на химиотерапию, наличие в крови высоких показателей лактатдегидрогеназы, тип опухоли и возраст больного [7–11].

Целью нашей работы являлся анализ терапии опухолей скелета в Национальном Центре Онкологии и Гематологии Минздрава Киргизской Республики (НЦОиГ МЗ КР) с использованием современных методов лечения.

Материалы и методы

Саркомы костей были выявлены у 30 пациентов. Соотношение мужчин к женщинам составило 1:1,5, в 73,3% случаев опухоль возникала в возрасте до 40 лет. Следует отметить, что чаще всего опухоль возникала на нижней конечности – в 86,7%. Наиболее часто среди сарком костей в 43,3% случаев была выявлена остеосаркома. В нашей работе 17 больных получили полихимиотерапию, из которых 16 больным как компонент комбинированного лечения, а 1 больной химиотерапию получил с паллиативной целью, 11 больным было выполнено только оперативное лечение, кроме того, 2 больных отказались от лечения. В данной группе 24 (80%) больных данной категории были подвергнуты оперативному вмешательству в виде ампутации в 11 случаях, 8 больным была выполнена операция эндопротезирования костей и суставов, экскохлеация выполнена 2 пациентам, также 2 пациентам выполнена резекция кости с остеосинтезом, и в одном случае был выполнен только остеосинтез (табл. 1).

Адрес для корреспонденции:

Бабалаев Алмазбек Алтынбаевич
E-mail: Babalaev@mail.ru

Таблица 1. Локализация, гистологические типы и виды лечения опухолей

Параметры		n
Локализация	Верхняя конечность	4 (13,3%)
	Нижняя конечность	26 (86,7%)
Гистологические типы	Остеосаркома	13 (43,3%)
	Хондросаркома	2 (6,7%)
	Саркома Юинга	1 (3,3%)
	Фибросаркома	2 (6,7%)
	Липосаркома	1 (3,3%)
	ЗФГ	1 (3,3%)
	Злокачественная хондробластома	1 (3,3%)
	Гигантоклеточная опухоль*	8 (26,7%)
	Миеломная болезнь**	1 (3,3%)
Вид лечения	Комбинированное лечение (операция + химиотерапия)	16 (53,3%)*
	Паллиативная химиотерапия	1 (3,3%)
	Только оперативное лечение	11 (36,7%)
	Отказались от лечения	2 (6,7%)
Вид оперативного вмешательства	Ампутации конечностей	11 (36,7%)
	Эндопротезирование костей и суставов	8 (26,7%)
	Эксскохлеация опухоли	2 (6,7%)
	Резекция кости с остеосинтезом	2 (6,7%)
	Остеосинтез	1 (3,3%)

Примечание: * Гигантоклеточная опухоль в нашем исследовании отнесена в группу сарком костей.

** Миеломная болезнь — это опухоль, относящая к группе гемобластозов, однако в нашей работе это единственное наблюдение, которое мы включили в группу сарком костей. *** Следует отметить, что из 16 больных, подвергнутых комбинированному лечению, в последующем после неоадьювантной химиотерапии 4 отказались от операций.

У 5 (16,7%) больных была выявлена запущенная, IV стадия заболевания. При этом у двоих это были метастазы в скелет, и у 3 метастазы были выявлены в легких.

Помимо сарком костей в работу включены 5 больных с доброкачественными заболеваниями костей. Соотношение женщин и мужчин соответствует 1,5:1 и составило 3 к 2. В основном это были лица младше 50 лет.

Чаще всего опухолевое поражение локализовалось на нижней конечности — 60%. В 60% это была фиброзная дисплазия, и по одному случаю составили миксома и остеохондрома. Все пациенты с доброкачественными опухолями костей были подвергнуты хирургическому лечению. В большинстве своем наиболее часто была выполнена операция резекция кости, а именно краевая резекция кости, хотя в одном случае была произведена сегментарная резекция малоберцовой кости. Кроме того, в одном случае была выполнена эксскохлеация, и еще в одном случае была выполнена эксскохлеация в сочетании с остеосинтезом (табл. 2).

В нашем исследовании описаны 3 случая метастатического поражения скелета. Все пациенты

Таблица 2. Локализация и гистологические типы опухолей

Параметры		n
Локализация	Верхняя конечность	2 (40%)
	Нижняя конечность	3 (60%)
Гистологические типы	Фиброзная дисплазия	3 (60%)
	Миксома	1 (20%)
	Остеохондрома	1 (20%)
Виды оперативного вмешательства	Резекция кости	3 (60%)
	Эксскохлеация	1 (20%)
	Эксскохлеация + остеосинтез	1 (20%)

были женщинами, при этом возраст составил старше 50 лет. У 2 больных это был рак почки с метастазами в скелет и в одном случае был диагностирован рак легкого. Двое больных подверглись хирургическому лечению, в одном случае — эндопротезирование сустава и в одном случае был проведен остеосинтез. Обе пациентки, подвергнутые хирургическому лечению, страдали раком почки.

Результаты

Из 38 больных с опухолевым поражением костной системы (первичные саркомы, метастатическое поражение и доброкачественные опухоли) 31 больной был подвергнут хирургическому лечению. В 11 случаях это была ампутация, 4 пациента были подвергнуты экскохлеации, причем одному была выполнена экскохлеация в сочетании с остеосинтезом. Ампутации в нашем исследовании были выполнены больным с местнораспространенной формой опухоли при полном отсутствии возможности выполнения сохранной операции. Сегментарные и краевые резекции выполнены в 5 случаях, при этом в двух случаях резекция сочеталась с остеосинтезом. У 9 больных хирургическое лечение заключалось в выполнении эндопротезирования.

Всем пациентам, которым планировалась операция резекции кости с замещением дефекта эндопротезом, проводилось предоперационное

рентгенологическое моделирование. При этом рассчитывалась длина резекции, проводились замеры костномозгового канала, намечалась предполагаемая длина внутрикостного компонента имплантата. С помощью методов лучевой диагностики проводится оптимальный подбор эндопротеза для замещения дефекта после удаления опухоли (рис. 1, 2).

Остеосинтез был выполнен у 5 больных из 38 пациентов с саркомами костей, метастатическими поражениями скелета и доброкачественными новообразованиями костной системы. Остеосинтез выполнялся после обзорной рентгенографии, поскольку методика позволяет диагностировать опухолевое поражение, определить протяженность поражения, наличие либо отсутствие патологического перелома, а также наличие признаков угрозы перелома (рис. 3–5).

Экскохлеации были подвергнуты 4 пациента, во всех случаях это были больные с доброкачественными новообразованиями (рис. 6).

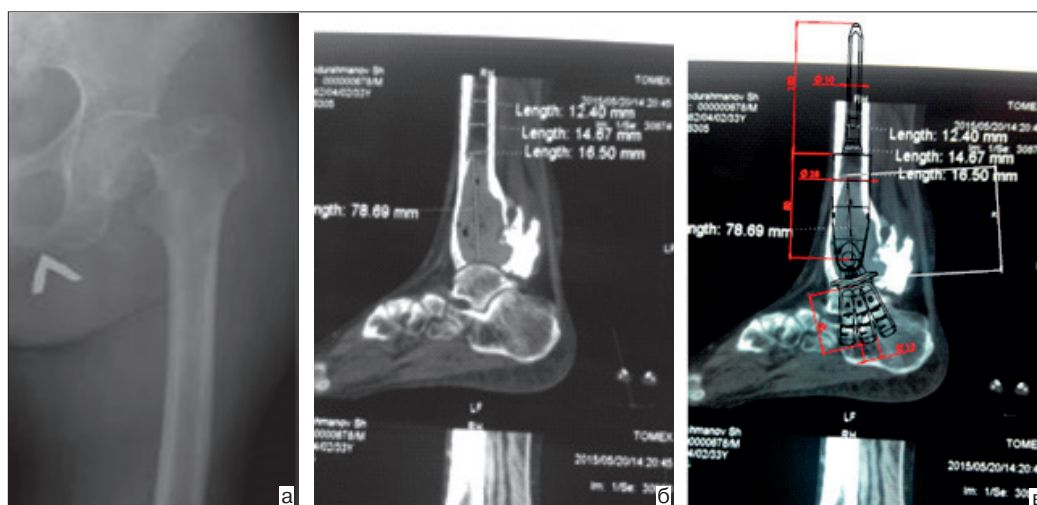


Рис. 1. Больной с гигантоклеточной опухолью п/3 большеберцовой кости Rg(1a), КТ-снимки опухоли (1б) и КТ-моделирование объема операции (1в)

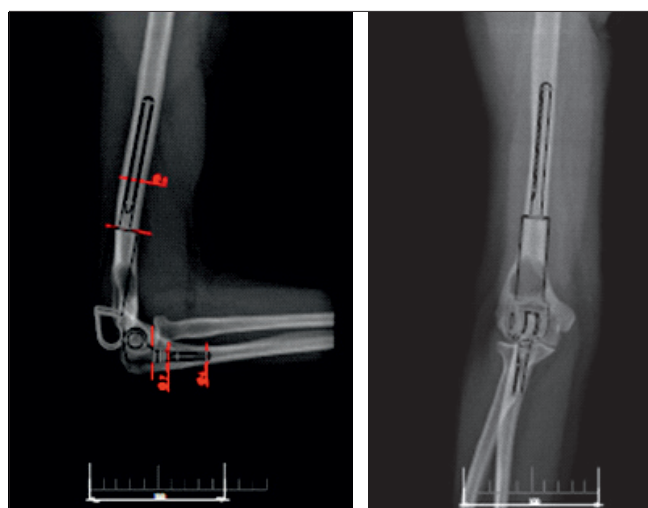


Рис. 2. Пациентка с метастазом рака почки в п/3 плечевой кости, этап предоперационного планирования эндопротезного замещения локтевого сустава

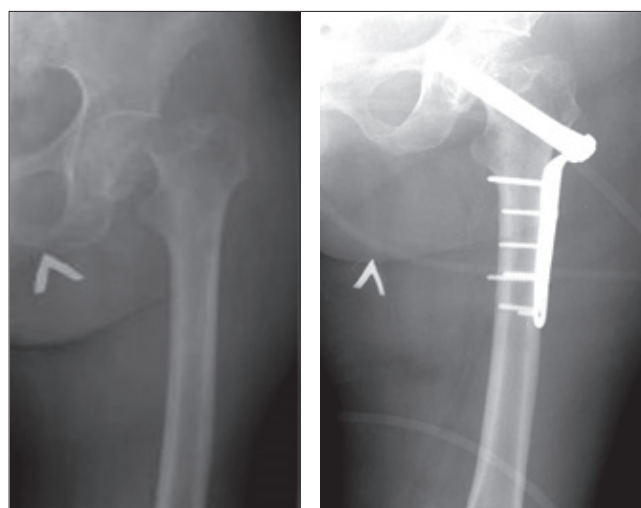


Рис. 3. Больная с метастазом рака почки в бедренную кость с патологическим переломом шейки и наличием множественных метастазов в легких. Выполнен остеосинтез

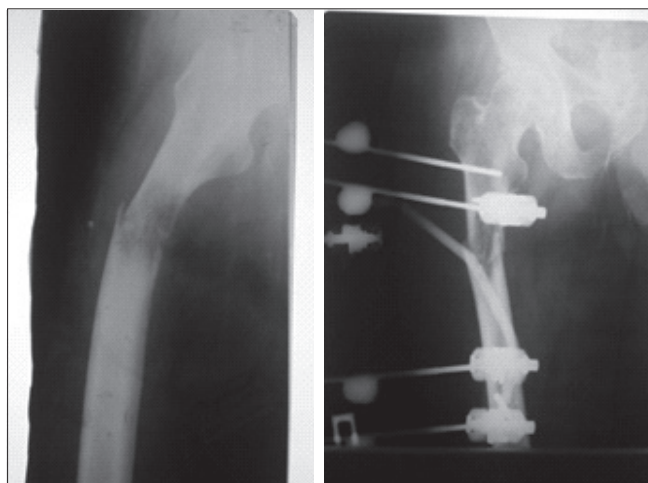


Рис. 4. Солитарная миелома бедренной кости с патологическим переломом, наложен аппарат внешней фиксации



Рис. 5. Гигантоклеточная опухоль лучевой кости, резекция кости с замещением дефекта аутотрансплантатом из головки малоберцовой кости с остеосинтезом

17 больных с саркомами костей получили полихимиотерапию, из которых 12 больным как компонент комбинированного лечения, а 1 больной химиотерапию получил с паллиативной целью, 11 больным было выполнено только оперативное лечение, кроме того, 2 больных полностью отказались от лечения, и еще 4 больных отказались от оперативного лечения после проведенного неоадьювантного лечения.

Главным критерием эффективности проводимой неоадьювантной полихимиотерапии явилось уменьшение размеров опухоли на промежуточном и предоперационном этапах. Из 12 пациентов в 7 случаях отмечается стабилизация процесса, и в 5 случаях у больных была выявлена частичная регрессия опухоли. В последующем при морфологическом исследовании операционного материала в 3 случаях у больных лечебный патоморфоз (ЛП) отсутствовал либо не оценивался, у 2 больных отмечался патоморфоз 1-й степени, лечебный патоморфоз 2-й степени был выявлен у 2 больных, у 5 больных лечебный патоморфоз был отмечен на уровне 3–4-й степени (рис. 7).

Для оценки наличия статистической связи между этими критериями был применен тест *Phi* и *Cramer's V*. Согласно таблице сопряженности, выявлено, что частота 1-й степени ЛП и 2-й степени ЛП в группе стабилизации опухолевого процесса составила по 2 случая при ожидаемой частоте 1,2. Лечебный патоморфоз 3-й степени и более в группе со стабилизацией опухолевого процесса в нашем исследовании не был выявлен при ожидаемой частоте 2,9. В группе частичной регрессии в нашем исследовании не было выявлено 1-й и 2-й степени ЛП. Лечебный патоморфоз 3–4-й степени был выявлен у 5 больных при ожидаемой частоте 2,1 (табл. 3).

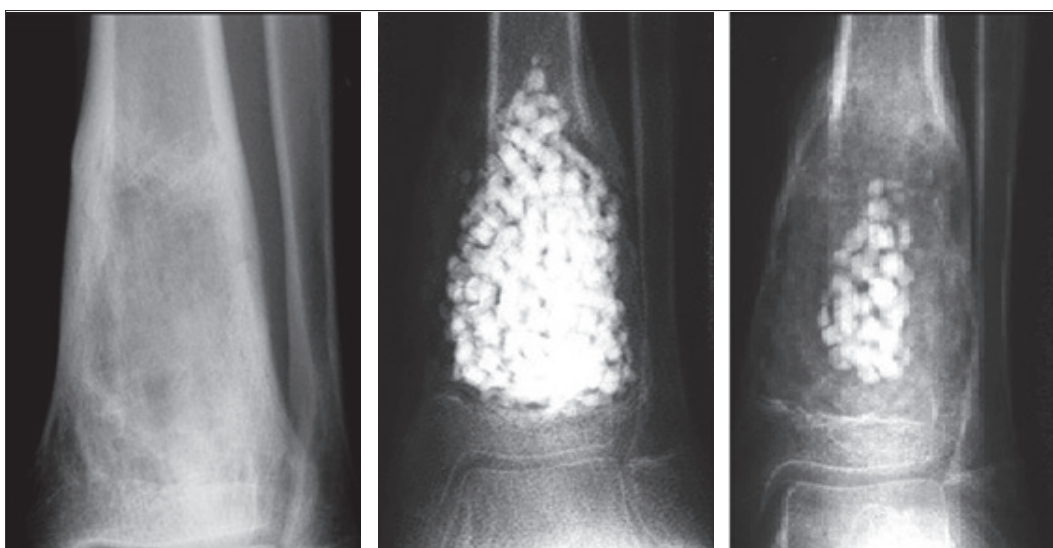


Рис. 6. Солитарная костная киста

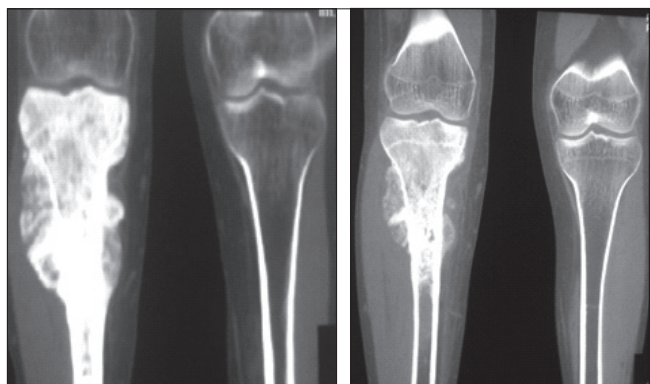


Рис. 7. Больная с остеосаркомой большеберцовой кости на этапе неoadъювантного лечения (уменьшение внекостного компонента в результате лечения)

Таким образом, следует отметить, что существует статистически достоверная сильная связь между эффектом лечения и степенью лечебного патоморфоза.

При анализе выживаемости следует отметить, что средний срок наблюдения составил 29,6 мес (доверительный интервал (ДИ) 22,2–36,9), а медиана наблюдения 29 мес (ДИ 25,4–30,6). Двухгодичная летальность составила 33,3% (табл. 5, 6, рис. 8).

При анализе выживаемости 30 больных с саркомами костей срок наблюдения составил от 9 до 52 мес. Смертность за период наблюдения составила 33,3% (табл. 7, 8).

Средний срок наблюдения составил 25,03 мес (ДИ 21,03–29,03), медиана наблюдения составила 26 мес (ДИ 23,4–28,6) (табл. 9. рис. 9).

Таблица 3. Таблица сопряженности регресс. опухоли * патоморфоз

			Патоморфоз				Total
			Нет патоморфоза или не оценивался	1-я степень патоморфоза	2-я степень папопорфоза	3-я и более степень патоморфоза	
Регрес. опухоли	Стабильна- ция	Count	3	2	2	0	7
		Expected Count	1,8	1,2	1,2	2,9	7
	Частичная регрессия	Count	0	0	0	5	5
		Expected Count	1,2	,8	,8	2,1	5
Total		Count	3	2	2	5	12
		Expected Count	3	2	2	5	12

Непосредственно показатели *Phi* и *Cramer's V* составили по 1 соответственно (табл. 4).

Таблица 4. Симметричные меры

	Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal Phi	1,000	,007
Nominal Cramer's V	1,000	,007
N of Valid Cases	12	

Таблица 5. Таблица наблюдения

Total N	N of Events	Censored	
		N	Percent
12	8	4	33,3%

Таблица 6. Показатели выживаемости (среднее и медиана)

Mean ^a				Median			
Estimate	Std.	95% Confidence Interval		Estimate	Std.	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper Bound			Lower	Upper Bound
29,560	3,763	22,184	36,935	28,000	1,335	25,383	30,617

Примечание: ^a Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Таблица 7. Таблица наблюдения

Total N	N of Events	Censored	
		N	Percent
30	20	10	33.3%

Анализ больных с метастатическим поражением и доброкачественными опухолями скелета не проводился в силу малого количества больных.

Заключение

Результаты проведенного исследования показывают, что в лечении опухолей хирургический метод является основополагающим (31 случай из 38 боль-

Таблица 8. Таблица выживаемости

	Time	Status	Cumulative Proportion Surviving at the Time		N of Cumulative Events	N of Remaining Cases
			Estimate	Std. Error		
1	9,000	Жив	,967	,033	1	29
2	9,000	Умер	.	.	1	28
3	9,000	Умер	.	.	1	27
4	12,000	Жив	.	.	2	26
5	12,000	Жив	,895	,057	3	25
6	13,000	Жив	.	.	4	24
7	13,000	Жив	,823	,072	5	23
8	14,000	Умер	.	.	5	22
9	14,000	Умер	.	.	5	21
10	15,000	Умер	.	.	5	20
11	15,000	Умер	.	.	5	19
12	15,000	Умер	.	.	5	18
13	16,000	Жив	,778	,081	6	17
14	16,000	Умер	.	.	6	16
15	18,000	Умер	.	.	6	15
16	20,000	Жив	,726	,091	7	14
17	21,000	Жив	,674	,098	8	13
18	24,000	Жив	,622	,103	9	12
19	24,000	Умер	.	.	9	11
20	25,000	Жив	,566	,108	10	10
21	26,000	Жив	.	.	11	9
22	26,000	Жив	,452	,112	12	8
23	27,000	Жив	,396	,112	13	7
24	28,000	Жив	.	.	14	6
25	28,000	Жив	.	.	15	5
26	28,000	Жив	,226	,098	16	4
27	30,000	Жив	,170	,088	17	3
28	31,000	Жив	,113	,075	18	2
29	32,000	Жив	,057	,055	19	1
30	52,000	Жив	,000	,000	20	0

Таблица 9. Показатели сроков наблюдения (средний и медиана)

Mean ^a				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
25,027	2,039	21,030	29,023	26,000	1,324	23,405	28,595

Примечание: ^a Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

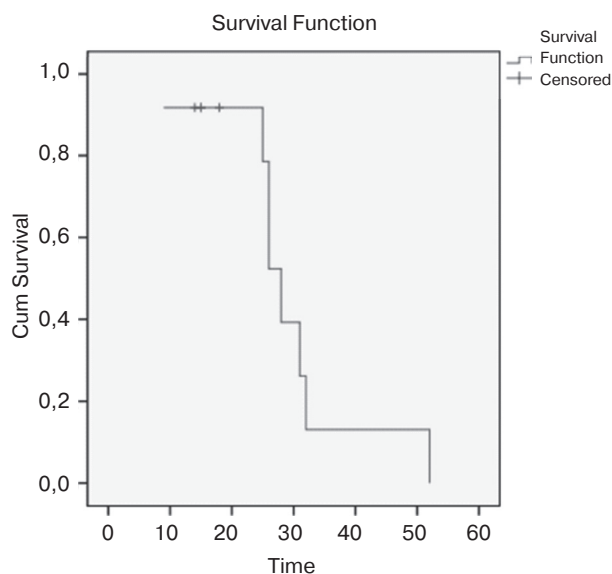


Рис. 8. Функция выживаемости больных, получивших комбинированное лечение

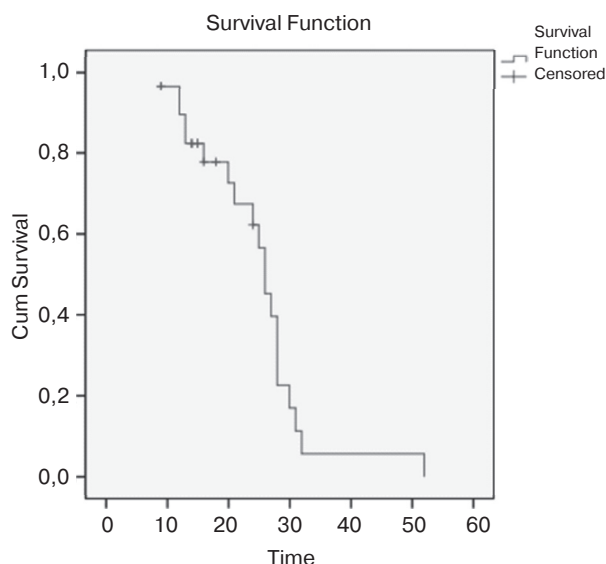


Рис. 9. Функция выживаемости больных с саркомами костей

ных), однако комбинированный подход является методом выбора в лечении больных с высокоагрессивными саркомами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заридзе Д.Г. Архив патологии. 2003, № 2, с. 53-61.
2. Ганцев Ш.Х. Онкология. М., 2004, с. 433-464.
3. Давыдов М.И. Энциклопедия клинической онкологии. М., 2004, с. 60-89.
4. Liu F., Zhang Q., Zhu D. et al. Performance of Positron Emission Tomography and Positron Emission Tomography/Computed Tomography Using Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose for the Diagnosis, Staging, and Recurrence Assessment of Bone Sarcomas. *Medicine* (Baltimore). 2015, v. 94 (36), e1462.
5. NCI. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. National Cancer Institute. 2011. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/.
6. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W. et al. *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 4th ed. Lyon: IARC Press. 2013.
7. Rehan N., Bieling P., Winkler P. et al. The prognostic significance of tumor volume in osteosarcoma with neoadjuvant chemotherapy. *Klin. Padiatr.* 1993, v. 205, p. 200-209. (In German).
8. Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Delling G. et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J. Clin. Oncol.* 2002, v. 20, p. 776-790.
9. Ferrari S., Bertoni F., Mercuri M., Picci P., Giacomini S., Longhi A., Bacci G. Predictive factors of disease-free survival for nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: an analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *Ann. Oncol.* 2001, v. 12, p. 1145-1150.
10. Pochanugool L., Subhadharaphandou T., Dhanachai M., Hathirat P., Sangthawan D., Pirabul R., Onsanit S., Pornpipatpong N. Prognostic factors among 130 patients with osteosarcoma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1997, v. 345, p. 206-214.
11. Bacci G., Longhi A., Bertoni F., Bacchini P., Ruggeri P., Versari M., Picci P. Primary high-grade osteosarcoma: comparison between preadolescent and older patients. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005, v. 27, p. 129-134.
12. Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 4, с. 3-10.

Статья поступила 06.09.2017 г., принята к печати 24.09.2017 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

EXPERIENCE OF BONE TUMORS TREATMENT IN THE KYRGYZ NATIONAL CENTER OF ONCOLOGY AND HEMATOLOGY

Alymkulov A.T., Babalaev A.A., Djunushaliev K.K., Abdylbaev T.A., Beyshebaev A.M.

National Center of Oncology and Hematology of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic

Key words: bone sarcomas, benign bone tumors, metastatic skeletal disease

Among malignant tumors, tumor lesions of the skeleton are relatively rare. However, most often disease affects young people of active age. Skeletal tumors often lead to disability of the patient. Thus, bone tumors are not just purely medical problem, but also a social one. Research of effective treatment for this group of patients remains an urgent task among orthopedic oncology.