

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ КРЕСТЦА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.Д. Алиев, Э.Р. Мусаев

*Ключевые слова:* опухоли крестца, хордома, края резекции

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

Опухоли крестца встречаются редко и составляют около 17% всех опухолей позвоночного столба. Большинство опухолей крестца метастатической природы, наиболее часто встречающаяся первичная злокачественная опухоль крестца – это хордома. Лечение пациентов с опухолями крестца остается сложной проблемой, большинство пациентов получает лечение в клиниках от неонкологических заболеваний и попадают в специализированные клиники, как правило, уже с опухолями больших размеров. Крестец находится в сложной анатомической зоне, в непосредственной близости к магистральным сосудам, крестцово-подвздошным сочленениям и толстой кишке, что делает сложным достижение широких краев резекции и увеличивает периоперационную смертность. Более детальное изучение этой группы опухолей поможет в разработке правильных алгоритмов лечения.

Опухоли крестца и связанных с ним нервных структур достаточно редки и составляют около 1–7% всех опухолей позвоночника [25]. Большинство опухолей крестца являются отдаленными метастазами различных опухолей, наиболее частые из которых множественная миелома, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого и рак прямой кишки [58]. Наиболее частая первичная злокачественная опухоль крестца – хордома [19, 49], составляющая более половины первичных злокачественных опухолей, тогда как гигантоклеточная опухоль – наиболее частая доброкачественная опухоль [80]. В большинстве случаев диагностика опухолей крестца представляет большие трудности, поскольку клинические проявления неспецифичны, пациентов часто лечат от остеохондроза, ишалгии, радикулита и др. неопухоловой патологии [25, 58, 88]. Нередко пациентам до установления правильного диагноза опухоли крестца производят оперативные вмешательства по поводу дегенеративно-дистрофических изменений поясничного отдела позвоночника [16]. Кроме того, опухоли крестца часто трудно распознать при стандартной рентгенографии из-за присутствия газа [30]. Все это приводит к позднему установлению диагноза и как следствие наличие больших размеров опухоли при обращении в специализированное учреждение. Также сложная анатомия, присутствие жизненно важных структур, трудности резекции требуют мультидисциплинарного подхода в лечении опухолей крестца [30].

Адрес для корреспонденции

Мусаев Э.Р.

E-mail: mer71@mail.ru

Опухоли крестца подразделяются на 4 группы: врожденные, метастатические, первичные костные и первичные нейрогенные. К врожденным опухолям относят дермоидные кисты, переднее и заднее менингоцеле, периневральные кисты, тератомы, гамартомы [30].

Наиболее частой крестцово-копчиковой кистой является дермоидная киста [31]. Они развиваются по средней линии и могут располагаться в любом месте позвоночного столба. В области крестца дермоидные кисты обычно локализуются внутри крестцового канала или спереди в пресакральном пространстве. Они могут проявляться болями в области крестца, повышением температуры или эпизодами менингита при расположении в канале. Более 60% пресакральных кист асимптоматичны и часто обнаруживаются случайно при гинекологическом осмотре. Как правило, признаков неврологического дефицита не наблюдается. Лечение пресакральных кист – хирургическое. Интраспинальные дермоидные кисты чаще проявляются клинически, в основном до 10 лет [31]. Неврологические симптомы развиваются вторично в результате сдавления элементов конского хвоста или инфицирования. Лечение, как правило, заключается в ламинэктомии и полном удалении кисты [30].

Переднее крестцовое менингоцеле – редкая грыжевая менингеальная киста, которая распространяется вентрально в полость таза через костный дефект крестца. Киста заполнена спинномозговой жидкостью и напрямую соединяется с субарахноидальным пространством. Большинство пациентов при этом имеют нормальное строение конского хвоста. У лиц женского пола эта патология встречается в 9 раз чаще [54]. Наиболее частыми клиническими

симптомами являются хронические запоры, сдавление мочевых путей, неврологического дефицита, как правило, не наблюдается. Часто заболевание обнаруживается у женщин в репродуктивном возрасте. В этой ситуации недопустимы аспирация или дренирование кисты ввиду риска развития менингита. Лечение заключается в ликвидации сообщения между менингоцеле и субарахноидальным пространством.

Интрасакральное менингоцеле — расширение дурального мешка в месте его окончания на уровне S2. Как и переднее менингоцеле, данное поражение не содержит нервных структур и заполнено ликвором. Крестцовый канал часто бывает расширенным. Интрасакральное менингоцеле может сдавливать элементы конского хвоста, вызывая медленно нарастающие неврологические признаки. Лечение — хирургическое.

Периневральная киста, описанная Tarlov [77], локализуется экстрадурально в периневральном пространстве вдоль задних крестцовых или копчиковых корешков. Этот вид кист, нередко бывающих множественными, может вызывать клинику болевого синдрома [5]. Характерным является узурация крестца, которая может привести к перелому [5].

Тератома может содержать как хорошо дифференцированные, так и незрелые элементы. Тератомы по локализации делятся на 2 группы: тератомы позвоночного канала и крестцово-копчиковые тератомы. Крестцово-копчиковые тератомы — наиболее частая группа герминогенных опухолей у детей, встречается у 1 из 40 000 новорожденных [67]. Чаще встречается у девочек, также встречаются пресакральные или пре- и постсакральные поражения [30]. Около 30% тератом злокачественные, причем к моменту установления диагноза у 15% пациентов уже имеются отдаленные метастазы. У больных со злокачественной тератомой часто имеются нарушения функции тазовых органов. Пациенты с доброкачественной тератомой имеют хороший прогноз при условии радикального удаления опухоли, включая резекцию копчика [61]. У больных со злокачественной метастатической терапией радикальное оперативное вмешательство также является методом выбора. У больных же с метастатической тератомой хирургическое лечение должно сочетаться с современными режимами химиотерапии [61]. Роль лучевой терапии при данном виде опухоли ограничена [50].

### Нейрогенные опухоли

Шванномы и нейрофибромы — наиболее частые нейрогенные опухоли крестца. Соотношение лиц мужского и женского пола одинаково. Нейрофибромы бывают одиночные или плексиформные. Оба вида часто наблюдаются при нейрофиброматозе I типа. В отличие от одиночных плексиформные

нейрофибромы не имеют четкой капсулы, типична их билатеральность и локализация пресакрально и вдоль поясничной мышцы [7]. Шванномы и нейрофибромы могут локализоваться как интра-, так и экстрадурально. При расположении этих опухолей по типу «песочных часов» опухолевые массы часто распространяются в пресакральное пространство через расширенные крестцовые отверстия, достигая нередко значительных размеров [1, 81]. Малигнизация шванном происходит очень редко, при болезни Рекхлингаузена от 5 до 13% нейрофибром могут трансформироваться в злокачественные [55]. Наиболее частым клиническим симптомом является боль. Из-за медленного роста даже при интрадуральном расположении опухоли неврологические признаки могут наблюдаться через несколько лет. Удаление опухоли является методом выбора при данном виде новообразований. Хирургический доступ зависит от размеров опухоли, локализации внутри и вне крестца.

### Эпендимома

В крестцово-копчиковой области встречается как интра-, так и экстрадуральная локализация эпендимом [28, 35]. Экстрадуральные эпендимомы могут локализоваться пресакрально, интрасакрально и подкожно [30]. Наиболее часто встречается миксопапиллярный вариант. Наиболее частым клиническим симптомом является боль. Как и при других медленно растущих опухолях, при эпендимоме нередко наблюдаются деструкция кости и массивный внескостный компонент. Методом выбора является хирургический, желательно полное удаление опухоли для профилактики развития рецидива. Интрадуральные опухоли могут быть удалены задним доступом. Доступ при удалении экстрадуральных опухолей зависит от их локализации. При пресакральных эпендимоммах предпочтительным является комбинированный доступ [51]. Лучевая терапия используется при неполном удалении опухоли или при развитии рецидива. В 20% случаях экстрадуральных эпендимом развиваются системные метастазы [82].

### Ганглионеврома

Ганглионеврома — редкая, медленно растущая опухоль, возникающая из элементов симпатической нервной системы. Она является доброкачественным вариантом злокачественной нейробластомы [45]. Ганглионеврома чаще встречается у подростков, тогда как нейробластомы — в основном у детей. Локализуется чаще всего в брюшной полости, реже — в тазу вдоль крестцового расширения симпатического ствола. При расположении в тазу опухоль может распространяться в эпидуральное пространство, вызывая компрессию крестцовых корешков. Лечение — хирургическое. Нередко необходим комби-

нированный доступ для удаления ганглионевром по типу «песочных часов».

### Костные опухоли

Первичные опухоли позвоночника составляют менее 10% от всех опухолей костей. Частота возникновения этих опухолей в крестце очень вариабельна. Гистологически опухоли костей представляют очень широкую группу опухолей. К доброкачественным медленно растущим опухолям относят остеоид-остеому, остеобластому, остеохондрому, аневризмальную костную кисту. К высокозлокачественным опухолям относятся хондросаркома, саркома Юинга и остеосаркома. Гигантоклеточная опухоль относится к доброкачественным опухолям, но обладает местным инвазивным ростом и часто рецидивирует.

### Остеоид-остеома и остеобластома

Остеоид-остеомы и остеобластомы гистологически схожие опухоли, отличаются друг от друга размерами. Около 2% остеоид-остеом позвоночника локализуется в крестце, тогда как остеобластома встречается чаще — в 17% случаев [12]. Оба вида опухолей часто встречаются у молодых людей и значительно чаще у лиц мужского пола. Остеоид-остеомы часто бывают бессимптомными, но могут проявляться локальными болями, усиливающимися в ночное время и купирующимися нестероидными противовоспалительными препаратами. Клиническая картина остеобластом характеризуется тупыми болями без четкой локализации [11]. Оба вида опухолей могут являться причиной сколиоза. В крестце остеоид-остеомы и остеобластомы чаще поражают тело, хотя в других отделах позвоночного столба чаще поражаются задние элементы. Лечение остеоид-остеомы и остеобластомы хирургическое. Методом выбора является кюретаж опухоли. При остеоид-остеоме в последнее время широкое распространение получила радиочастотная термоабляция. При остеобластоме лучшим вариантом оперативного вмешательства является полное удаление опухоли, что позволяет значительно снизить риск развития рецидива по сравнению с кюретажем [11].

### Аневризмальная костная киста

Аневризмальная киста кости — опухолеподобное деструктивное заболевание, характеризующееся реактивным разрастанием соединительной ткани, содержащей заполненные кровью и разделенные перегородками полости, многочисленные фибробласты, гистиоциты, остеобласты, отдельные многоядерные остеокластоподобные клетки, остеоид и костные трабекулы различной степени зрелости [89]. Около 4% всех аневризмальных костных кист и 20% позвоночных аневризмальных костных кист локализируются в крестце [23]. Чаще встречается у детей и лиц

молодого возраста, крайне редко у людей старше 30 лет. Наиболее частым клиническим симптомом является боль. Лечение — хирургическое, обычно кюретаж опухоли. Некоторые авторы предпочитают селективную эмболизацию как отдельный метод или в комбинации с кюретажем [21]. Аневризмальная костная киста имеет склонность к местному рецидивированию; Ozaki [56] сообщает, что неадекватный кюретаж ассоциируется с высоким риском развития рецидива. Papagelopoulos и соавторы [59] сообщили о 14% рецидивов у 35 больных после кюретажа, причем рецидивы развились в первые 18 мес.

### Гигантоклеточная опухоль

В 8% случаев гигантоклеточная опухоль локализуется в крестце [80]. Хотя эта опухоль относится к доброкачественным, она имеет тенденцию к инвазивному росту и частому местному рецидивированию. Примерно у 2% пациентов встречаются легочные метастазы [53]. Как и другие медленно растущие опухоли крестца, к моменту установления диагноза гигантоклеточная опухоль может достигать значительных размеров ввиду неспецифической клинической картины. Средний возраст около 30 лет, женщины болеют чаще [30]. Первым и частым клиническим симптомом является боль, но нередко при обращении у пациентов наблюдается неврологическая симптоматика, в том числе и нарушение функции тазовых органов [33].

Стандартным методом лечения гигантоклеточной опухоли является кюретаж с заполнением полости костным цементом или ауто- или аллотрансплантатом. Однако при неадекватном кюретаже рецидивы могут развиваться более чем в 50% случаев [22, 23, 80]. Часто гигантоклеточная опухоль располагается в первых крестцовых позвонках с переходом на поясничный отдел, нередко опухоль распространяется через крестцово-подвздошное сочленение. Таким образом, для радикального удаления опухоли требуется сакрэктомия [36] с низким риском развития рецидива [66]. Однако при этом виде оперативного вмешательства, во-первых, повреждаются структуры конского хвоста, во-вторых, высокая резекция крестца сопровождается большим количеством интра- и послеоперационных осложнений. В связи с этим многие авторы предлагают более щадящие варианты оперативных вмешательств с дополнительным местным воздействием. Так, Magrove и соавторы [48] описали методику кюретажа с последующей криодеструкцией жидким азотом с небольшим процентом развития местного рецидива, другие авторы используют местно фенол, аргон и т. д. [2, 57, 65]. Но в хирургии крестца эти методы не всегда возможны из-за риска повреждения нервных корешков. Есть сообщения об успешном опыте лучевой терапии, но она ассоциируется с развитием постлучевой малигнизации [80].

С паллиативной целью (а по некоторым данным, и лечебной) в неоперабельных случаях используют селективную эмболизацию, которая позволяет уменьшить интенсивность болевого синдрома и остановить рост опухоли, по данным [44, 46], риск развития рецидива составляет 31% за 10 лет и 43% за 15–20 лет.

### Хондросаркома

Хондросаркома встречается в 7–12% от всех первичных злокачественных опухолей позвоночника, около 10% хондросарком поражает позвоночник. Она может возникать *de novo* или развиваться из остеохондром или энхондром. Средний возраст составляет около 45 лет. Хондросаркома крестца — обычно медленно растущая, но местно агрессивная опухоль. Она часто располагается в верхних отделах крестца и может поражать крестцово-подвздошное сочленение. Развитие рецидива и выживаемость в значительной степени зависят от распространенности процесса и степени анаплазии хондросаркомы. В последних работах средняя выживаемость после хирургического лечения составила около 6 лет [70, 87]. Химиотерапия играет не большую роль в лечении хондросаркомы [71, 87].

### Остеосаркома

Остеосаркома — наиболее часто встречаемая первичная злокачественная опухоль костей, однако позвоночник поражается достаточно редко. Менее 3% всех остеосарком локализуется в позвоночнике, но, с другой стороны, это составляет 5% всех первичных злокачественных опухолей позвоночника. При этом спинальные остеосаркомы достаточно часто (60–70%) встречаются в пояснично-крестцовом отделе позвоночника [69]. Как правило, средний возраст пациентов старше, чем при остеосаркомах конечностей. Нередко в момент установления диагноза выявляются метастазы в легкие. Остеосаркома малочувствительна к лучевой терапии. Обычно проводят комбинированное лечение, включающее химиотерапию и радикальное хирургическое вмешательство. Прогноз при остеосаркоме крестца, к сожалению, неудовлетворительный. В группе 27 больных с остеосаркомой позвоночника, из которых у 11 был поражен крестец, медиана выживаемости составила 10 мес [69]. Лучшая выживаемость у больных с неметастатической остеосаркомой с применением современных режимов химиотерапии и радикальной резекции [73, 76].

### Саркома Юинга

Саркома Юинга первично поражает позвоночник в 3,5–10% случаев, причем излюбленной локализацией является пояснично-крестцовый отдел [68]. Значительно чаще встречаются метаста-

зы в позвоночник саркомы Юинга. Локализация саркомы Юинга в крестце ассоциируется с худшим прогнозом, чем при саркоме Юинга других отделов позвоночника [60]. Женщины болеют несколько чаще мужчин, большинство больных в возрасте до 20 лет. В момент установления диагноза у многих пациентов обнаруживаются отдаленные метастазы. Саркома Юинга — одна из наиболее злокачественных опухолей костей, но она чувствительна к лучевой и химиотерапии. Роль хирургического лечения спорна [37]. Некоторые авторы указывают, что проведение оперативного вмешательства наряду с химиолучевой терапией улучшает выживаемость при саркоме Юинга таза и крестца [24, 85]. Несмотря на чувствительность опухоли к лекарственному лечению и лучевой терапии, прогноз остается неудовлетворительным.

### Хордома

Хордома является уникальной и редкой опухолью, развивающейся из эмбриональных остатков нотохорды, однако опухоль клинически не манифестирует до средних лет. Опухоль поражает аксиальные кости скелета и обычно имеет обманчивую доброкачественную структуру. Опухоль отличается локальной агрессивностью, может метастазировать и изменять свою гистологическую структуру с течением времени. Хордома является наиболее частой опухолью, вовлекающей крестец, хотя может поражать и любой другой уровень, начиная от основания черепа.

Luschka [47] был первым, кто описал желеобразные массы вокруг ската основания черепа в 1856 году. В монографии от 1857 года, посвященной развитию основания черепа, Virchow [83] описал и проиллюстрировал в деталях эти массы вокруг ската основания черепа, описал крупные вакуолизированные клетки, которые он назвал фисалифорными, что означает «несущие пузыри». Он считал, что эти клетки заполнены слизистым содержимым хрящевого происхождения, и присвоил этой опухоли термин «*eschondrosis physaliphora*». В 1858 году Muller [52] отметил схожесть структуры этой опухоли со строением нотохорды и предложил называть их хордоидными опухолями. Таким образом, Muller оказался первым из ученых, связавших происхождение этих опухолей с нотохордой. При этом он отметил сохранение остатков нотохорды не только в основании черепа, но и в одонтоидном отростке и копчике. Так как Virchow предположил хрящевое происхождение этих опухолей, нотохордальная теория Muller не была принята. В 1894 году Ribbert [62] окончательно установил нотохордальное происхождение опухоли, напоминающей хордому путем пункции межпозвоночного диска у кроликов. Ribbert первым использовал термин «хордома» в применении к этим опухолям, а желеобразное

вещество, описанное предыдущими учеными в сфеноокципитальной зоне, было идентифицировано как нотохондральные остатки и обозначены термином «*eschondrosis physaliphora*». Последний представляет собой хордальную эктопию, и ее нельзя путать с истинной опухолью, в то же время эта эктопия может служить источником развития опухоли. Ribbert описал клинические случаи хордом в сфеноокципитальной и шейной зонах. Хордома крестцово-копчиковой области не была описана до 1910 года, затем Feldmann [26] описал «холодный абсцесс» в виде яблокоподобного образования у 46-летнего мужчины. Образование было удалено, однако через 3 мес образование рецидивировало. В составе этой опухоли Feldmann описал два вида клеток: 1) круглые вакуолизированные клетки с дегенерацией со склонностью к инфильтрации, 2) стромальные клетки. Feldman сослался на термин Ribbert «хордома».

Хордома – редкая злокачественная опухоль, возникающая из остатков нотохорды [84]. Хордомы составляют 1–4% всех злокачественных опухолей костей [39]. Располагаясь в аксиальном скелете, хордома поражает крестец (50%), основание черепа (35%) и мобильный сегмент позвоночника (15%) [8, 42, 63, 76]. С другой стороны, хордома – наиболее часто встречающаяся опухоль крестца [19]. Имеется несколько исследований, посвященных хордоме, однако истинную встречаемость можно предположить. В двух эпидемиологических работах частота составляет 0,18 до 0,5/миллион. Средний возраст для хордомы крестца выше, чем для других локализаций. Она встречается во всех возрастных группах, но чаще в возрасте между 30 и 70 годами, средний возраст 55 лет. Соотношение заболеваемости мужчин и женщин составляет 3 к 1 [4, 72]. Хордома обладает медленным ростом, но характеризуется местноагрессивным течением. Чаще встречается хордома с внутритазовым компонентом опухоли [8, 19, 64], что в большинстве случаев приводит к позднему установлению диагноза. Опухоль из-за присутствия барьера в виде пресакральной фасции крайне редко вовлекает в опухолевый процесс прямую кишку [64]. Метастазы, как правило, возникают в поздние сроки [17, 42]. Хордома может метастазировать в легкие, кости, кожу, мозг; метастазы встречаются от 5% в момент установления диагноза до 65% в поздние сроки после лечения [17]. Несмотря на возможность метастазирования, основным фактором, влияющим на исход заболевания, является местное распространение опухоли.

В связи с относительной редкостью опухоли в литературе нет сообщений о стандартизированном лечении больших групп больных [42, 63, 88]. В ранних сообщениях авторы указывали на очень высокую частоту рецидивов после хирургического лечения и лучевой терапии [17, 88]. В дальнейшем

была установлена роль радикальной хирургии в улучшении местного контроля и повышении выживаемости [6, 8, 42, 75]. Однако массивные резекции крестца сопряжены с высоким риском осложнений. Повреждения крестцовых корешков приводят к нарушению функции тазовых органов, а высокие резекции крестца могут привести к нестабильности пояснично-тазового сочленения.

Рецидив опухоли является основным фактором смертности больных с хордомами крестца; с другой стороны, рецидив опухоли напрямую связан с радикальностью оперативного вмешательства [6, 8, 88]. Таким образом, радикальная резекция *en bloc* является единственным основным методом лечения данной патологии [19, 76, 88]. Ряд авторов [42, 64, 86] сообщают, что у больных, получивших радикальное вмешательство, частота рецидивов составила 28%, тогда как при нарушении целостности опухоли рецидивы возникли в 64% случаев. Bergh и соавторы [8] также указали на достоверно лучшую выживаемость больных, получивших радикальное хирургическое лечение.

Однако даже при радикальном удалении хордомы крестца частота возникновения рецидивов продолжает оставаться достаточно большой [41]. Bergh и соавторы [8] сообщили о 40% рецидивов в общей группе больных. По мнению авторов, лучевая терапия должна применяться адъювантно только после нерадикальных операций.

Авторы также считают, что оперативное лечение хордомы должно быть агрессивным и максимально радикальным, невзирая на неврологические осложнения после операции. Cheng и соавторы [19] указали на достоверно большую частоту рецидивов при высоких резекциях крестца. Fourney и соавторы [29] считают, что этот факт связан с распространением хордомы по крестцовому каналу. Yonemoto и соавторы [86] также связывают возникновение рецидивов с наличием резидуальных клеток-отсевов при инфильтрации ягодичных мышц и считают очень важным тщательное предоперационное МРТ-планирование.

Ishii и соавторы [41], анализируя рецидивы, возникшие после резекций на уровне S<sub>II–III</sub>, обратили внимание на их локализацию по боковым поверхностям резецированного крестца. Они связывают этот факт с желанием хирургов сохранить целостность крестцово-подвздошного сочленения.

Использование лучевой терапии при хордоме в адъювантном режиме остается спорным [3, 6, 15, 18, 34].

Некоторые авторы считают, что облучение может улучшить безрецидивную выживаемость или ограничить рост рецидивной опухоли [6, 20, 63]. Другие [19] не считают, что лучевую терапию следует проводить всем больным в послеоперационном периоде.

York и соавторы [87] считают, что лучевая терапия после радикального оперативного вмешательства

улучшает выживаемость больных хордовой крестца. Samson и соавторы [64] предположили, что применение предоперационной лучевой терапии позволит выполнить более щадящую операцию. Однако большинство авторов считают агрессивное хирургическое вмешательство при хордومه крестца единственно верным, несмотря на неврологические нарушения. Хордома резистентна к химиотерапии, методом выбора является радикальное хирургическое лечение [18, 19]. Но высокая частота неврологических нарушений, связанных с уровнем резекции крестца, осложняет лечение [38, 75, 78].

В связи с частыми большими размерами опухоли при поступлении в клинику, инвазивным характером роста, ограничением максимально радикального удаления опухоли из-за нервных структур достаточно часто выполняется неадекватный объем оперативного вмешательства [43, 63], и, несмотря на дополнительное проведение лучевой терапии, вероятность возникновения рецидива крайне высока [9, 10]. В литературе встречаются сообщения, что смертность составляет 63%, 5-летняя выживаемость – 50%, а 10-летняя – 28%. По разным данным, 5-летняя выживаемость при хордومه составляет от 45 до 77%, а 10-летняя – от 28 до 50% [64, 72, 76]. Метастазы развиваются от 10 до 40% [79].

Fuchs и соавторы [32] сообщили о 52 оперированных больных с хордомами крестца, 18 – женщин, 34 – мужчины. 22 больных оперированы задним доступом, 30 – комбинированным. 23 больных (44%) живы без признаков заболевания. У 23 больных (44%) развились рецидивы. Безрецидивная выживаемость: 5-летняя – 59%, 10-летняя – 46%. Общая 5-летняя выживаемость составила 74%. Наиболее важным значимым фактором была радикальность оперативного вмешательства. Метастазы развились у 16 (31%) больных.

P. Vergh и соавторы [8] показали, что присутствие микроскопических некрозов опухоли и/или высокая пролиферативная активность (>5% клеток позитивны Ki-67) являются плохим прогностическим фактором. Другие морфологические симптомы (митотическая активность, плеоморфизм, ячеистость и т. д.) не влияли на прогноз заболевания.

Хордомы относятся к радиорезистентным опухолям, и для получения адекватного противоопухолевого эффекта при дистанционной лучевой терапии требуется подведение суммарной очаговой дозы не менее 60 Гр. К сожалению, подведение такой дозы сопряжено с высоким риском повреждения окружающих тканей, стандартная же лучевая терапия энергией фотонов в дозе 50–55 Гр не обеспечивает адекватного локального контроля болезни. В последнее время широкое распространение в лечении хордом получила протонная лучевая терапия. Этот метод позволил достичь 46% локального контроля

в течение 5 лет [40]. Высокие дозы лучевой терапии позволяют улучшить течение заболевания. Появляются другие виды лучевой терапии (IMRT, CyberKnife), которые также с успехом применяются при хордомах.

Низкий пролиферативный потенциал, характерный для хордом, обуславливает крайне низкую эффективность химиотерапии (<5%). В литературе приводятся лишь единичные случаи успешного применения винкаалкалоидов и алкилирующих агентов. По результатам одного из очень немногих проспективных исследований II фазы, при применении ингибитора топоизомеразы I (9-нитро-камптотецина, 9-NC) объективный эффект был достигнут только у одного из 15 включенных больных, 3 мес без прогрессирования пережили 47%, а 6 мес – только 33% включенных больных [27].

Успехи в понимании ряда ключевых механизмов, регулирующих пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток, позволили установить, что одним из, возможно, ведущих путей активации опухолевой прогрессии при хордомах является PDGFR<sub>β</sub>-путь. Подтверждение этого предположения было получено в пилотном исследовании Casali и соавторов, которое [13, 14] показало, что применение иматиниба у 6 больных с неоперабельными хордомами (с подтвержденной высокой экспрессией рецепторов фактора роста выделяемого тромбоцитами β (PDGFR<sub>β</sub>) и их фосфорилированных форм) позволило добиться уменьшения плотности опухолевых очагов и интенсивности накопления в них контрастного вещества (по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии).

Также изучалась эффективность иматиниба, которая была подтверждена результатами многоцентрового исследования II фазы, включившего 55 больных неоперабельными хордомами. Стабилизация болезни (до 6 мес и более) была достигнута у 84% оцененных больных (37 из 44), а контроль над болезнью (объективный ответ + стабилизация более 6 мес) – у 73% больных. У 25 из 39 больных (64%), имевших на момент начала терапии значимые симптомы болезни, было отмечено субъективное улучшение состояния. Медиана времени до прогрессирования составила 32 нед, причем 1-годовалая выживаемость без прогрессирования составила 38%, а 1,5-годовалая – 16% [32].

Наиболее многообещающими в случае прогрессии болезни на фоне терапии иматинибом выглядят результаты применения m-TOR ингибитора сиролимуса. По данным S. Stacchiotti и соавторов, добавление сиролимуса в дозе 2 мг в сут к иматинибу по 400 мг в сут у 7 из 10 включенных больных с подтвержденной активацией m-TOR позволило добиться объективного эффекта (по критериям Choi), причем средняя продолжительность терапии составила 9 мес [74].

## Метастатические опухоли крестца

Метаастазы различных опухолей — наиболее часто встречаемое поражение крестца. Чаще всего наблюдаются метастазы рака легкого, предстательной железы, молочной железы, почки, щитовидной железы. Достаточно часто встречается поражение крестца при множественной миеломе и лимфоме, причем в некоторых случаях крестец является первичным очагом поражения при лимфоме [5]. В отличие от первичных опухолей крестца метастазы развиваются достаточно быстро, часто являясь причиной болевого синдрома и неврологической симптоматики. Солитарные метастазы, особенно рака почки и щитовидной железы, могут расцениваться как первичные опухоли. Как правило, пациенты с метастазами в крестец получают системное лечение, хирургические вмешательства носят паллиативный характер и должны выполняться при условии стабилизации основного заболевания. Очень часто в крестец прорастают опухоли органов малого таза, особенно прямой кишки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abernathy C.D., Onofrio B.M., Scheithauer B., Pairello P.C., Shives T.C. Surgical management of giant sacral schwannomas. *J. Neurosurg.* 1986, v. 65 (3), p. 286-295.
2. Althausen P.L., Schneider P.D., Bold R.J. et al. Multimodality management of a giant cell tumor arising in the proximal sacrum: case report. *Spine.* 2002, v. 27, p. 361-365.
3. Amendola B.E., Amendola M.A., Oliver E. et al. Chordoma: role of radiation therapy. *Radiology.* 1986, v. 158, p. 839-843.
4. Anson K.M., Byrne P.O., Robertson I.D. et al. Radical excision of sacrococcygeal tumours. *Br. J. Surg.* 1994, v. 81, p. 460-461.
5. Araki Y., Tsukaguchi I., Ishida T. et al. MRI of symptomatic sacral perineural cysts. *Radiat. Med.* 1992, v. 10, p. 250-252.
6. Azzarelli A., Quagliuolo V., Cerasoli S. et al. Chordoma: natural history and treatment results in 33 cases. *T. Surg. Oncol.* 1988, v. 37, p. 185-191.
7. Bass J.C., Korobkin M., Francis I.R., Ellis J.H., Cohan R.H. Retroperitoneal plexiform neurofibromas: CT findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1994, v. 163, p. 617-620.
8. Bergh P., Kindblom L.G., Gunterberg B. et al. Prognostic factors in chordoma of the sacrum and mobile spine: a study of 39 patients. *Cancer.* 2000, v. 88, p. 2122-2134.
9. Bjornsson J., Wold L., Ebersold M., Laws E. Chordoma of the mobile spine. A clinicopathologic analysis of 40 patients. *Cancer.* 1993, v. 71, p. 735-740.
10. Boriani S., Chevalley F., Weinstein J. et al. Chordoma of the spine above the sacrum. Treatment and outcome of 21 cases. *Spine.* 1996, v. 21, p. 1569-1577.
11. Camins M.B., Oppenheim J.S., Perrin R.G. Tumors of the vertebral axis: benign, primary malignant, and metastatic tumors. In: Youmans J.R. (ed.). *Neurological surgery*, v. 4. Saunders, Philadelphia. 1996, p. 3134-3167.
12. Capanna R., Ayala A., Bertoni F. et al. Sacral osteoid osteoma and osteoblastoma: a report of 13 cases. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1986, v. 105, p. 205-210.
13. Carpentier A., Polivka M., Blanquet A., Lot G., George B. Suboccipital and cervical chordomas: the value of aggressive treatment at first presentation of the disease. *J. Neurosurg.* 2002, v. 97, p. 1070-1077.
14. Casali P.G., Messina A., Stacchiotti S., Tamborini E., Crippa F., Gronchi A. et al. Imatinib mesylate in chordoma. *Cancer.* 2004, v. 101, p. 2086-2097.
15. Catton C., O'Sulhvan B., Bell R. et al. Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation. *Radiother. Oncol.* 1996, v. 41, p. 67-72.
16. Cerullo G., Marrelli D., Rampone B., Miracco C., Caruso S., Di Martino M. et al. Presacral ganglioneuroma: a case report and review of literature. *World J. Gastroenterol.* 2007, v. 13, p. 2129-2131.
17. Chambers P.W., Schwinn C.P. Chordoma. A clinicopathologic study of metastasis. *Am. J. Clin. Pathol.* 1979, v. 72, p. 765-776.
18. Chandawarkar R.Y. Sacrococcygeal chordoma: review of 50 consecutive patients. *World J. Surg.* 1996, v. 20, p. 717-719.
19. Cheng E.Y., Ozerdemoglu R.A., Transfeldt E.E. et al. Lumbosacral chordoma. Prognostic factors and treatment. *Spine.* 1999, v. 24, p. 1639-1645.
20. Cummings B.J., Hudson O.L., Bush R.S. Chordoma: the results of megavoltage radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 1983, v. 9, p. 633-642.
21. Dick H.M., Bigliani L.U., Michelsen W.J. et al. Adjuvant arterial embolization in the treatment of benign primary bone tumors in children. *Clin. Orthop.* 1979, v. 139, p. 133-141.
22. Disler D.G., Miklic D. Imaging findings in tumors of the sacrum. *AJR.* 1999, v. 173, p. 1699-1706.
23. Eckhardt J.J., Grogan Th.J. Giant cell tumor of bone. *Clin. Orthop.* 1986, v. 204, p. 45-58.
24. Evans R.G., Nesbit M.E., Gehan E.A., Garnsey L.A., Burgert O.Jr, Vietti T.J. et al. Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and sacral bones: a report from the second intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 1991, v. 9, p. 1173-1180.
25. Feldzenzer J.A., McGauley J.L., McGillicuddy J.E. Sacral and presacral tumors: problems in diagnosis and management. *Neurosurgery.* 1989, v. 25, p. 884-891.
26. Feldmann I. Kleinere Mitteilugen chordoma ossis Sacri. *Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol.* 1910, p. 48630-48634.
27. Fleming G.F., Heimann P.S., Stephens J.K., Simon M.A., Ferguson M.K., Benjamin R.S. et al. Dedifferentiated chordoma. Response to aggressive chemotherapy in two cases. *Cancer.* 1993, v. 72, p. 714-718.
28. Fourney D.R., Fuller G.N., Gokaslan Z.L. Intraspinal extradural myxopapillary ependymoma of the sacrum arising from the filum terminale externa. *Case Report Journal of neurosurgery.* V. 93 (2 Suppl), p. 322-326.
29. Fourney D., Gokaslan Z. Current management of sacral chordoma. *Neurosurg Focus.* 2003, v. 15 (2), Article 9.
30. Fourney D.R., Gokaslan Z.L. Sacral tumors: primary and metastatic, in Dickman C.A., Fehlings M.G., Gokaslan Z.L. (eds): *Spinal Cord and Spinal Column Tumors: Principles and Practice.* New York: Thieme. 2006, p. 404-419.
31. French B. Midline fusion defects and defects of formation. In: J.R. Youmans (ed.). *Neurological surgery.* 3<sup>rd</sup> edn., W.B. Saunders, Philadelphia. 1990, p. 1081-1235.
32. Fuchs B., Yaszemski M., Sim F. Combined Posterior Pelvis and Lumbar Spine Resection for Sarcoma. *Clinical Orthopaedics & Related Research.* 2002, v. 397, p. 12-18.
33. Fukunaga M., Nikaido T., Shimoda T., Ushigoma S., Nakamori K. A flow cytometric DNA analysis of giant cell tumors of bone including two cases with malignant transformation. *Cancer.* 1992, v. 70, p. 1886-1894.
34. Fuller D.B., Bloom J.G. Radiotherapy for chordoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988, v. 15, p. 331-339.
35. Ginsberg L.E., Williams D.W., Stanton C. Intracanal myxopapillary ependymoma. *Neuroradiology.* 1994, v. 36, p. 56-58.
36. Gokaslan Z.L., Romsdahl M.M., Kroll S.S., Walsh G.L., Gillis T.A., Wildrick D.M. et al. Total sacrectomy and Galveston L-rod reconstruction for malignant neoplasms. Technical note. *J. Neurosurg.* 1997, v. 87, p. 781-787.
37. Grubb M.R., Currier B.L., Pritchard D.J., Ebersold M.J. Primary Ewing's sarcoma of the spine. *Spine.* 1994, v. 19, p. 309-313.

38. Gunterberg B. Effects of major resection of the sacrum. Clinical studies on urogenital and anorectal function: a biomechanical study on pelvic strength. *Acta Orthop. Scand. Suppl.* 1976, v. 162, p. 1-38.
39. Healey J.H., Lane J.M. Chordoma: a critical review of diagnosis and treatment. *Orthop. Clin. North Am.* 1989, v. 20, p. 417-426.
40. Igaki H., Tokuyue K., Okumura T., Sugahara S., Kagei K., Hata M. et al. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, v. 60, p. 1120-1126.
41. Ishii K., Chiba K., Watanabe M. et al. Local recurrence after S2-3 sacrectomy in sacral chordoma. Report of four cases. *J. Neurosurg. (Spine 1)*. 2002, v. 97, p. 98-101.
42. Kaiser T.E., Pritchard D.J., Unni K.K. Clinicopathologic study of sacrococcygeal chordoma. *Cancer.* 1984, v. 53, p. 2574-2578.
43. Keisch M.E., Garcia D.M., Shibua R.B. Retrospective long-term follow-up analysis in 21 patients with chordoma of various sites treated at a single institution. *J. Neurosurg.* 1991, v. 75, p. 374-377.
44. Lackman R.D., Khoury L.D., Esmail A. et al. The treatment of sacral giant-cell tumours by serial arterial embolisation. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 2002, v. 84, p. 873-877.
45. Leeson M.C., Hite M. Ganglioneuroma of the sacrum. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1989, p. 102-105.
46. Lin P.P., Guzel V.B., Moura M.F. et al. Long-term follow-up of patients with giant cell tumor of the sacrum treated with selective arterial embolization. *Cancer.* 2002, v. 95, p. 1317-1325.
47. Luschka H. Die Altersveränderungen der Zwischenwirbelknorpel. *Arch. Pathol Anat Physiol klin Med. (Virchows arch. [A] 1856)*. V. 13d, p. 311-327.
48. Marcove R.C., S heth D.S., Brien E.W., Huvos A.G., Healey J.H. Conservative surgery for giant-cell tumors of the sacrum: the role of cryosurgery as a supplement to curettage and partial excision. *Cancer.* 1994, v. 74, p. 1253-1260.
49. Mirra J.M., Picci P., Gold R.H. *Bone Tumors: Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations.* Philadelphia: Lea and Febiger. 1989 (7-70).
50. Misra D., Pritchard J., Drake D., Kiely E. Markedly improved survival in malignant sacrococcygeal teratomas-16 years experience. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 1997, v. 7, p. 152-155.
51. Morantz R.A. Ectopic ependymoma of the sacrococcygeal region. In: Doty J.R., Rengachary S.S., eds. *Surgical disorders of the sacrum.* New York, NY: Thieme Medical. 1992, p. 177-179.
52. Muller H. Ueber das Vorkommen von Resten der Chorda dorsalis bei Menschen nach der Geburt und über ihr Verhältniss zu den Gallertgeschwulsten am Clivus. *Ztschr. Rationelle Med.* 1858, v. 2, p. 202-227.
53. Nojima T., Takeda N., Matsuno T., Inoue K., Nagashima K. Case report 869. Benign metastasizing giant cell tumor of bone. *Skeletal. Radiol.* 1994, v. 23 (7), p. 583-585.
54. Oren M. et al. Anterior sacral meningocele: report of five cases and review of the literature. *Dis. Colon. Rectum.* 1977, v. 20, p. 492-504.
55. Osborn A.G. *Miscellaneous tumors, cysts, and metastases.* In: *Diagnostic Neuroradiology.* St. Louis: Mosby. 1994, p. 631-635.
56. Ozaki T., Halm H., Hillmann A. et al. Aneurysmal bone cysts of the spine. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1999, v. 119, p. 159-162.
57. Ozaki T., Liljenqvist U., Halm H. et al. Giant cell tumor of the spine. *Clin. Orthop.* 2002, v. 401, p. 194-201.
58. Ozdemir M.H., Gurkan I., Yildiz Y., Yilmaz C., Saglik Y. Surgical treatment of malignant tumours of the sacrum. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1999, v. 25, p. 44-49.
59. Papagelopoulos P.J., Choudhury S.N., Frassica F.J. et al. Treatment of aneurysmal bone cysts of the pelvis and sacrum. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2001, v. 83, p. 1674-1681.
60. Pilepich M.V., Vietti T.J., Nesbit M.E. et al. Ewing's sarcoma of the vertebral column. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981, v. 7, p. 27-31.
61. Rescorla F.J., Sawin R.S., Coran A.G. et al. Long-term outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma: a report from the Childrens Cancer Group. *J. Pediatr. Surg.* 1998, v. 33, p. 171-176.
62. Ribbert H. *Geschwulstlehre für Ärzte und Studierende.* Bonn: F. Cohen. 1904: 151.
63. Rich T.A., Schiller A., Suit H.D. et al. Clinical and pathologic review of 48 cases of chordoma. *Cancer.* 1985, v. 56, p. 182-187.
64. Samson I.R., Springfield D.S., Suit H.D. et al. Operative treatment of sacrococcygeal chordoma. A review of twenty-one cases. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 1993, v. 75, p. 1476-1484.
65. Sar C., Eralp L. Surgical treatment of primary tumors of the sacrum. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2002, v. 122, p. 148-155.
66. Savini R. Surgical treatment of giant-cell tumor of the spine. The experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 1983, v. 65, p. 1283.
67. Schropp K.P., Lobe T.E., Rao B. Sacrococcygeal teratoma: the experience of four decades. *J. Pediatr. Surg.* 1992, v. 27, p. 1075-1079.
68. Sharafuddin M.J., Haddad F.S., Hitchon P.W. et al. Treatment options in primary Ewing's sarcoma of the spine: report of seven cases and review of the literature. *Neurosurgery.* 1992, v. 30, p. 610-618.
69. Shives T.C., Dahlin D.C., Sim F.H., Pritchard D.J., Earle J.D. Osteosarcoma of the spine. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 1986, v. 68, p. 660-668.
70. Shives T.C., McLeod R.A., Unni K.K., Schray M.F. Chondrosarcoma of the spine. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 1989, v. 71, p. 1158-1165.
71. Sim F., Frassica F., Wold L., McLeod R. Chondrosarcoma of the spine. Mayo clinic experience. In: Sundaresan N., Shmidek H.H., eds. *Tumors of the Spine.* Philadelphia, WB Saunders. 1990, p. 155-162.
72. Smith J., Ludwig R.L., Marcove R.C. Sacrococcygeal chordoma. A clinicoradiological study of 60 patients. *Skeletal Radiol.* 1987, v. 16, p. 37-44.
73. Spiegel D.A., Richardson W.J., Scully S.P., Harrelson J.M. Longterm survival following total sacrectomy with reconstruction for the treatment of primary osteosarcoma of the sacrum. A case report. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 1999, v. 81, p. 848-855.
74. Stacchiotti S. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. *Annals of Oncology.* 2009, v. 20, p. 1886-1894.
75. Stener B., Gunterberg B. High amputation of the sacrum for extirpation of tumors. Principles and technique. *Spine.* 1978, v. 3, p. 351-366.
76. Sundaresan N., Huvos A.G., Krol G. et al. Surgical treatment of spinal chordomas. *Arch. Surg.* 1987, v. 122, p. 1479-1482.
77. Tarlov I.M. Perineural cysts of the spinal root. *Arch. Neurol. Psychiatry.* 1938, v. 40, p. 1067-1074.
78. Todd L.T. Jr., Yaszemski M.J., Currier B.L., Fuchs B., Kim C.V.V., Sim F.H. Bowel and bladder function after major sacral resection. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2002, v. 397, p. 36-39.
79. Torelli T., Campo B., Ordesi G., Pirovano C., Azzarelli A., Zanolla R. Sacral chordomas and rehabilitative treatment of urinary disorders. *Tumori.* 1988, v. 74, p. 475-478.
80. Turcotte R.E., Sim F.H., Unni K.K. Giant cell tumor of the sacrum. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1993, v. 291, p. 215-221.
81. Turk P.S., Peters N., Libbey N.P., Wanebo H.J. Diagnosis and management of giant intrasacral schwannoma. *Cancer.* 1992, v. 1, 70 (11), p. 2650-2657.
82. Vagaiwala M.R., Robinson J.S., Galicich J.H., Gralla R.J., Helson L., Beattie E.J. Metastasizing extradural ependymoma

- of the sacrococcygeal region: case report and review of literature. *Cancer*. 1979, v. 44, p. 326-333.
83. Virchow R. Die Entwicklung des Schadelgrundes. Berlin: G. Zeimer. 1857, v. 57, p. 127.
84. Yamaguchi T., Yamato M., Saotome K. First histologically confirmed case of a classic chordoma arising in a precursor benign notochordal lesion: differential diagnosis of benign and malignant notochordal lesions. *Skeletal Radiol*. 2002, v. 31, p. 413-418.
85. Yang R.S., Eckardt J.J., Eilber F.R., Rosen G., Forscher C.A., Dorey F.J. et al. Surgical indications for Ewing's sarcoma of the pelvis. *Cancer*. 1995, v. 76, p. 1388-1397.
86. Yonemoto T., Tatezaki S., Takenouchi T. et al. The surgical management of sacrococcygeal chordoma. *Cancer*. 1999, v. 85, p. 878-883.
87. York J.E., Berk R.H., Fuller G.N., Rao J.S., Abi-Said D., Wildrick D.M. et al: Chondrosarcoma of the spine: 1954 to 1997. *J. Neurosurg*. 1999, v. 90, p. 73-78.
88. York J.E., Kaczaraj A., Abi-Said D. et al. Sacral chordoma: 40-year experience at a major cancer center. *Neurosurgery*. 1999, v. 44, p. 74-80.
89. Семенова Л.А. Морфологические особенности аневризмальных костных кист костей. Диссертация канд. мед. наук. 2002.

## EPIDEMIOLOGY OF SACRAL TUMORS. REVIEW

**Aliev M.D., Musaev E.R.**

**FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation**

**Key words:** sacral tumors, chordoma, resection margins

Sacral tumors are very rare and consists about 1–7% of all spine tumors. Most of sacral tumors are metastatic tumors, the most often primary malignant tumor of the sacrum is chordoma. Treatment of patient with sacral tumors is still a difficult problem. Most of patients receive treatment from nononcological diseases and referred in specialized hospitals with huge tumor. The sacrum has a complex anatomy due to its close relationship with major vessels, sacroiliac joints, sacral nerve roots and viscera like the bowel and rectum. This makes it hard to achieve wide surgical margins during surgery and increases perioperative morbidity and mortality. The understanding of tumor behavior will help to develop optimal treatment.