

Отдаленные онкологические результаты лечения пациентов с первичными и метастатическими опухолями опорно-двигательного аппарата, перенесших эндопротезирование

В.А. Соколовский, А.В. Соколовский, А.А. Тарарыкова, А.В. Федорова, А.Б. Блудов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Анатолий Владимирович Соколовский avs2006@mail.ru

Введение. Первичные злокачественные новообразования костной системы в большинстве случаев возникают у людей молодого и среднего возраста. Заболеваемость в этой возрастной группе варьирует от 75 до 80 %. В связи с низкой выживаемостью пациентов, погибавших в течение первых 5 лет в основном от метастазов первичных злокачественных опухолей, основной акцент в их лечении был сделан на продление продолжительности жизни, изучение и разработку новых режимов консервативной терапии. Поэтому до начала 1970-х годов ампутационная хирургия оставалась общепризнанным стандартом хирургического вмешательства. Полученные положительные онкологические результаты потребовали пересмотра хирургической концепции лечения данной группы пациентов. Эта задача была решена за счет активного развития онкологического эндопротезирования, начавшегося во второй половине 1970-х годов, что способствовало окончательному оформлению онкоортопедии в отдельную онкологическую специальность.

Цель исследования – изучить долгосрочные онкологические результаты лечения больных с первичными и метастатическими опухолями опорно-двигательного аппарата, перенесших онкологическое эндопротезирование.

Материалы и методы. В исследование включены 1292 пациента с первичными саркомами костей, мягких тканей, а также с метастатическими и доброкачественными опухолями костей, которым с января 1992 г. по январь 2020 г. выполнены 1200 резекций/экстирпаций костей различного объема с замещением дефекта эндопротезом. В общей группе больных, перенесших эндопротезирование, число мужчин и женщин оказалось примерно равным: 677 (52,4 %) и 615 (47,6 %) соответственно. На момент проведения операции возраст пациентов общей группы варьировал от 10 лет до 81 года. Средний возраст больных составил 34,7 года. Наиболее часто эндопротезирование выполнялось пациентам от 21 до 30 лет (в 29 % случаев). Онкологическое эндопротезирование проведено 814 (67,8 %) пациентам с первичными злокачественными опухолями, 143 (11,9 %) – с метастатическим поражением длинных трубчатых костей и 243 (20,3 %) – с доброкачественными новообразованиями. Средний период наблюдения после эндопротезирования различных сегментов кости составил 82,8 мес (от 0 до 335,7 мес).

Результаты. За 27-летний период наблюдения общая частота рецидивов после эндопротезирования при различных локализациях опухоли (осложнение типа V по системе International society of limb salvage (2013) (ISOLS 2013)) составила 8,8 % (86/979), из них рецидив опухоли в кости (осложнение типа VA) выявлен в 1,7 % случаев (17/979), рецидив в мягких тканях (осложнение типа VB) – в 7,0 % (69/979). Проведение первичного эндопротезирования по причине рецидива после предыдущего хирургического лечения различного объема повышает риск развития этого осложнения в 2,2 раза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повторный рецидив опухоли значительно повышает риск появления рецидива в мягких тканях и достоверно не влияет на риск развития рецидива опухоли в кости. Выявлено, что наиболее часто рецидив опухоли возникал у больных с недифференцированной плеоморфной саркомой (15,4 % случаев), хондросаркомой (15,0 % случаев) и паростальной остеосаркомой (14,3 % случаев). Частота развития рецидивов у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости и аневризмальной костной кистой составила 4,0 и 3,8 % соответственно. При рецидиве опухоли после эндопротезирования чаще всего выполняли ампутацию конечности – в 33,7 % (28/83) случаев. В настоящем исследовании рецидив в основном возникал при резекции бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава – в 45,8 % (38/83) случаев. Частота онкологических осложнений у пациентов с саркомами костей, перенесших эндопротезирование, составила 31,9 % (283/886). В общей группе пациентов за 27-летний период у 25,3 % (224/886) больных выявлено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов. Местный рецидив опухоли сочетался с метастазированием в 6,7 % (59/886) случаев.

Заключение. Снижение частоты развития местного рецидива опухоли зависит от эффективности комплексного подхода к терапии этой группы заболеваний. Изменение хирургической техники эндопротезирования при опухолях различной степени дифференцировки позволило добиться значимой радикальности проводимого лечения. Риск прогрессирования сарком костей, степень ответа на специализированную терапию и, как следствие, прогноз пациента зависят от наличия эпигенетических, генетических, молекулярных и хромосомных нарушений.

Ключевые слова: опухоль кости, саркома, онкоортопедия, онкологическое эндопротезирование, рецидив, метастазы в кости, осложнения эндопротезирования

Для цитирования: Соколовский В.А., Соколовский А.В. Отдаленные онкологические результаты лечения пациентов с первичными и метастатическими опухолями опорно-двигательного аппарата, перенесших эндопротезирование. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(4):33–44. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-33-44

LONG-TERM ONCOLOGICAL RESULTS OF PATIENTS WITH PRIMARY AND METASTATIC TUMORS OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM WHO UNDERWENT ARTHROPLASTY

V.A. Sokolovskii, A.V. Sokolovskii

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Anatoly Vladimirovich Sokolovsky avs2006@mail.ru

Introduction. Primary malignant tumors of the skeletal system mostly develop in young and middle-aged people. Morbidity in this age group amounts to between 75 and 80 % of overall morbidity. Due to low survival caused by patient death in the first 5 years mostly because of metastases of primary malignant tumors, the main focus of treatment was on prolongation of life, study and development of new methods of conservative therapy. Therefore, until the early 1970 amputation surgery was the generally accepted standard of surgical intervention. Positive oncological results required revision of the surgical concept of treatment in this patient group. This problem was solved through active development of oncological endoprosthesis started in the second half of the 1970s and led to shaping of orthopedic oncology into a separate oncological specialty.

The study objective is to study long-term oncological results of treatment of patients with primary and metastatic tumors of the locomotor system after oncological endoprosthesis.

Materials and methods. The study included 1292 patients with primary sarcomas of the bones, soft tissues and patients with metastatic and benign bone tumors who underwent 1200 bone resections/extirpations of varying scale with endoprosthetic replacement between January of 1992 and January of 2020. In the total group of patients who underwent endoprosthesis, the number of men and women was approximately the same: 677 (52.4 %) and 615 (47.6 %), respectively. At the time of surgery, age of the patients in the total group varied between 10 and 81 years. Mean patient age was 34.7 years. Most commonly, endoprosthetic replacement was performed in patients between the ages of 21 and 30 years (in 29 % of cases). Oncological endoprosthetic replacement was performed in 814 (67.8 %) patients with primary malignant tumors, 143 (11.9 %) patients with metastatic lesions in long bones, and 243 (20.3 %) patients with benign neoplasms. Mean follow-up period after endoprosthesis of different bone segments was 82.8 months (between 0 and 335.7 months).

Results. In 27 years of observations, total frequency of recurrences after endoprosthesis for various tumor locations (type V complication per the International Society of Limb Salvage system (2013) (ISOLS 2013)) was 8.8 % (86/979); among them recurrence in the bone (type VA complication) was observed in 1.7 % (17/979) of cases, recurrence in the soft tissues (type VB complication) in 7.0 % (69/979) of cases. Primary endoprosthetic replacement due to recurrence after previous surgical treatment leads to 2.2-time increase in the risk of development of this complication. The obtained results show that repeat recurrence significantly increases the risk of recurrence in soft tissues and does not affect the risk of recurrence in the bone. The most recurrences developed in patients with non-differentiated pleomorphic sarcoma (15.4 % of cases), chondrosarcoma (15.0 % of cases) and parosteal osteosarcoma (14.3 % of cases). Frequency of recurrences in patients with giant cell bone tumors and aneurysmal bone cysts was 4.0 and 3.8 %, respectively. In cases of tumor recurrence after endoprosthesis, limb amputation was the most common treatment: 33.7 % (28/83) of cases. In this study, recurrence mostly developed after femur resection with knee joint endoprosthesis: in 45.8 % (38/83) of cases. Frequency of oncological complications in patients with bone sarcomas who underwent endoprosthetic replacement was 31.9 % (283/886). In the total patient group in 27 years of observations, in 25.3 % (224/886) of patients disease progression in the form of metastases was observed. Local tumor recurrence was accompanied by metastases in 6.7 % (59/886) of cases.

Conclusion. Decreased risk of development of local recurrences depends on the effectiveness of complex approach to therapy in this disease group. Changes in surgical endoprosthesis techniques in tumors of varying differentiation levels allowed to achieve significant radicalness of treatment. Progression risk for bone sarcomas, level of response to specialized therapy and, as a result, patient's prognosis depend on the presence of epigenetic, genetic, molecular and chromosomal abnormalities.

Keywords: bone tumor, sarcoma, onco-orthopedics, oncological endoprosthetics, recurrence, bone metastases, complications of endoprosthetics

For citation: Sokolovskii V.A., Sokolovskii A.V. Long-term oncological results of patients with primary and metastatic tumors of the musculoskeletal system who underwent arthroplasty. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(4):33–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-33-44

Введение

Первичные злокачественные новообразования костной системы в большинстве случаев возникают у лиц молодого и среднего возраста. Заболеваемость в этой возрастной группе варьирует от 75 до 80 %. У людей 20–30 лет она составляет 3 случая на 100 тыс. населения, у людей старше 30 лет — 0,2 случая на 100 тыс. населения.

Около 29 % опухолей возникают у пациентов в возрасте до 20 лет, 15,4 % — от 20 до 34 лет, 10,5 % — от 35 до 44 лет, 13,0 % — от 45 до 54 лет, 11,4 % — от 55 до 64 лет, 8,3 % — от 65 до 74 лет, 9,1 % — от 75 до 84 лет, 3,5 % — старше 85 лет [1].

В связи с низкой выживаемостью пациентов, погибавших в течение первых 5 лет в основном от метастазов первичных злокачественных опухолей, основной акцент в их лечении сделан на продление продолжительности жизни, изучение и разработку новых режимов консервативной терапии. Поэтому до начала 1970-х годов ампутационная хирургия оставалась общепризнанным стандартом хирургического вмешательства [2].

Радикальные изменения подходов к химиотерапии (ХТ), появление новых препаратов, схем лечения, изучение осложнений используемых лекарственных средств, разработка оптимальной сопроводительной терапии позволили интенсифицировать дозы препаратов при высокоагрессивных саркомах костей. Внедрение в клиническую практику в начале 1970-х годов адьювантного блока ХТ позволило значительно уменьшить число местных рецидивов и случаев метастазирования, улучшить показатели 5-летней ОВ пациентов [3]. До внедрения комбинированных методов лечения в 1980-х годах лечение сводилось в лучшем случае к монохимиотерапии и ампутационной хирургии; выживаемость при этом составляла до 40 % [4]. Полученные положительные онкологические результаты потребовали пересмотра хирургической концепции лечения этой группы пациентов.

Первыми реконструктивными операциями, направленными на сохранение конечности, были:

- резекция кости с использованием аллографтов;
- резекция с формированием артрореза;
- ротационная артропластика;
- резекция с использованием аутографта [3, 5, 6].

Однако все перечисленные выше способы реконструкции имели существенные технические ограничения, кроме того, не решали задачи снижения времени восстановления пациентов после операции, их социализации и зачастую не могли обеспечить оптимальные функциональные результаты. Эти задачи были решены благодаря активному развитию онкологического эндопротезирования (ЭП), начавшегося во второй половине 1970-х годов, что позволило с 1980-х годов внедрять ЭП как перспективный способ реконструктивных органосохраняющих операций и способствовало

окончательному оформлению онкоортопедии в отдельную онкологическую специальность.

Наиболее распространенным поражением костей являются метастазы. Скелет — 3-я по частоте возникновения локализация метастазов различных первичных опухолей после легких и печени.

Достижения в консервативном лечении онкологических заболеваний, появление новых химиотерапевтических препаратов и режимов их использования, а также таргетной терапии как перспективного направления лекарственного лечения позволили улучшить прогноз пациентов с метастазами в костную систему. Успехи ХТ наряду с появлением современных видов лучевой терапии, таких как гамма-нож и кибернож, изменение технологий проведения стандартной лучевой терапии способствовали актуализации хирургического этапа лечения этой группы больных, повышению его уровня.

Цель исследования — изучить долгосрочные онкологические результаты лечения больных с первичными и метастатическими опухолями опорно-двигательного аппарата, перенесших онкологическое ЭП.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института клинической онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 1992 г. по январь 2020 г. (27 лет). В результате был собран значительный ретроспективный и проспективный клинический материал по выполнению органосохраняющих операций с использованием онкологических эндопротезов для замещения пострезекционных дефектов различных локализаций при поражении длинных трубчатых костей первичными и метастатическими опухолями.

В исследование включены 1292 пациента с первичными саркомами костей, мягких тканей, а также метастатическими и доброкачественными опухолями костей, которым с января 1992 г. по январь 2020 г. выполнены 1200 резекций/экстирпаций костей различного объема с замещением дефекта эндопротезом.

В общей группе пациентов, перенесших ЭП, число мужчин и женщин оказалось примерно равным: 677 (52,4 %) и 615 (47,6 %) соответственно. На момент проведения операции возраст больных общей группы варьировал от 10 лет до 81 года. Средний возраст пациентов составил 34,7 года. Наиболее часто ЭП выполнялось больным в возрасте от 21 до 30 лет (в 29 % случаев).

Онкологическое ЭП проведено 814 (67,8 %) пациентам с первичными злокачественными опухолями, 143 (11,9 %) — с метастатическим поражением длинных трубчатых костей и 243 (20,3 %) — с доброкачественными новообразованиями. Средний период наблюдения после

ЭП различных сегментов кости составил 82,8 мес (от 0 до 335,7 мес).

В группе первичных злокачественных опухолей с поражением костей с 1992 г. по 2020 г. ЭП выполнено 396 (33,0 %) пациентам с остеосаркомой, 152 (12,67 %) – с хондросаркомой, 80 (6,67 %) – с недифференцированной плеоморфной саркомой, 75 (6,25 %) – с саркомой Юинга, 49 (4,08 %) – с паростальной остеосаркомой, 19 (1,58 %) – с периостальной остеосаркомой. При других нозологических формах первичных сарком кости ЭП проведено менее 1 % больных.

В группе метастатического поражения костей верхних и нижних конечностей с 1992 г. по 2020 г. ЭП пострезекционных дефектов различных локализаций проведено у 80 (6,67 %) больных с метастазами рака почки, у 35 (2,92 %) – с метастазами рака молочной железы. При других нозологических формах метастатического поражения костей ЭП выполнено менее 1 % пациентов.

В группе доброкачественных опухолей костей верхних и нижних конечностей в исследуемый период у пациентов с гигантоклеточной опухолью выполнена 221 (18,42 %) операция. При других нозологических формах доброкачественных опухолей костей ЭП проведено менее 1 % больных.

Высоко- и умеренно дифференцированные формы сарком костей (G_{1-2}) наблюдались у 22,2 % больных, включенных в исследование, высокоагрессивные формы (G_{3-4}) были верифицированы у большинства пациентов (в 77,8 % случаев).

В группе исследования наиболее часто ЭП пострезекционного дефекта выполнялось при локализации опухоли в дистальном отделе бедренной кости (в 479 (40,0 %) случаях) и проксимальном отделе большеберцовой кости (в 236 (19,7 %) случаях) (табл. 1).

Для обеспечения достоверности результатов статистического анализа данных при изучении онкологических

Таблица 1. Частота эндопротезирования в зависимости от локализации опухоли

Table 1. Frequency of endoprosthesis depending on tumor location

Область эндопротезирования Area of endoprosthesis	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Эндопротезирование коленного сустава после резекции дистального отдела бедренной кости Knee joint endoprosthesis after resection of the distal femur	479 (40,0)
Эндопротезирование коленного сустава после резекции проксимального отдела большеберцовой кости Knee joint endoprosthesis after resection of the proximal tibia	236 (19,7)
Эндопротезирование тазобедренного сустава после резекции проксимального отдела бедренной кости Hip joint endoprosthesis after resection of the proximal femur	177 (14,8)
Эндопротезирование плечевого сустава после резекции проксимального отдела плечевой кости Shoulder joint endoprosthesis after resection of the proximal humerus	175 (14,6)
Тотальное эндопротезирование бедренной кости после экстирпации бедренной кости Total femur endoprosthesis after femur extirpation	58 (4,8)
Эндопротезирование голеностопного сустава после резекции дистального отдела большеберцовой кости Ankle joint endoprosthesis after resection of the distal tibia	20 (1,7)
Эндопротезирование локтевого сустава после резекции дистального отдела плечевой кости и проксимального отдела локтевой кости Elbow joint endoprosthesis after resection of the distal humerus and proximal ulna	13 (1,1)
Эндопротезирование диафиза бедренной кости Endoprosthesis of the femur diaphysis	10 (0,8)
Тотальное эндопротезирование плечевой кости после экстирпации лучевой кости Total humerus endoprosthesis after radius extirpation	9 (0,75)
Эндопротезирование диафиза плечевой кости Endoprosthesis of the tibia diaphysis	7 (0,6)
Эндопротезирование после резекции дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости Endoprosthesis after resection of the distal femur and proximal tibia	6 (0,5)

Окончание табл. 1
End of table 1

Область эндопротезирования Area of endoprosthesis	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Эндопротезирование лучезапястного сустава после резекции дистального отдела лучевой кости Wrist joint endoprosthesis after resection of the distal radius	5 (0,4)
Тотальное эндопротезирование большеберцовой кости после экстирпации большеберцовой кости Total endoprosthesis of the tibia after tibia extirpation	3 (0,25)
Эндопротезирование диафиза большеберцовой кости и I пястной кости кисти Endoprosthesis of the tibia diaphysis and first metacarpal bone of the wrist	2 (0,17)

осложнений ЭП период наблюдения был разделен на 4 пропорциональных временных интервала, в каждом из которых определялось осложнение типа V по системе International society of limb salvage (2013) (ISOLS 2013).

Ниже представлен клинический случай лечения рецидива остеосаркомы дистального отдела левой бедренной кости.

Клинический случай

Пациентка П., 20 лет, диагноз: остеосаркома дистального отдела левой бедренной кости (pT2G3N0M0, ПВ стадия). Состояние после комбинированного лечения, проведенного в 2021–2022 гг. Рецидив: R1.

Со слов пациентки, впервые симптомы заболевания — боли в нижней трети левого бедра — появились в январе 2021 г. Их возникновение в этой области больная с травмой не связывала. Обратилась в травмпункт по месту

жительства, где по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена опухоль левой бедренной кости. В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России 20.02.2021 выполнена трепанобиопсия опухоли. По данным гистологического исследования от 01.03.21 № 4585/2 изменения в препаратах соответствуют остеосаркоме G₃.

С 23.03.2021 г. по 04.07.2021 г. проведены 4 курса полихимиотерапии по схеме AP: цисплатин в дозе 100 мг/м², адрибластин в дозе 75 мг/м².

По данным МРТ от 28.08.2021 (по сравнению с данными МРТ-исследования от 19.05.2021) отмечена положительная динамика: размеры внескостного компонента опухоли сократились примерно на 0,5–1 см, во внескостной части опухоли и интрамедуллярно образовались оссификаты, их контуры стали более четкими, уменьшился кистозный компонент (рис. 1).

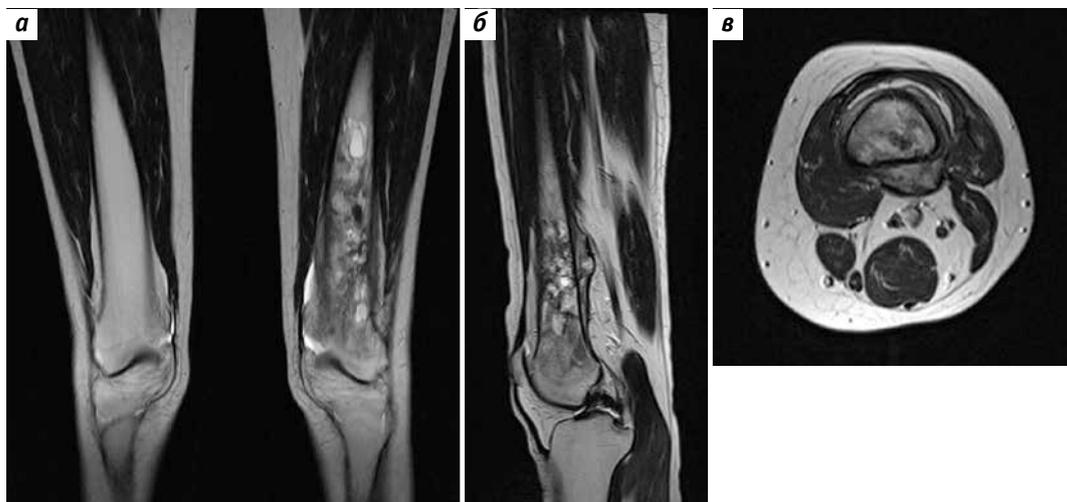


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография левого бедра перед операцией: а – прямая проекция; б – боковая проекция; в – аксиальная проекция

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the left hip prior to surgery: а – frontal projection; б – lateral projection; в – axial projection

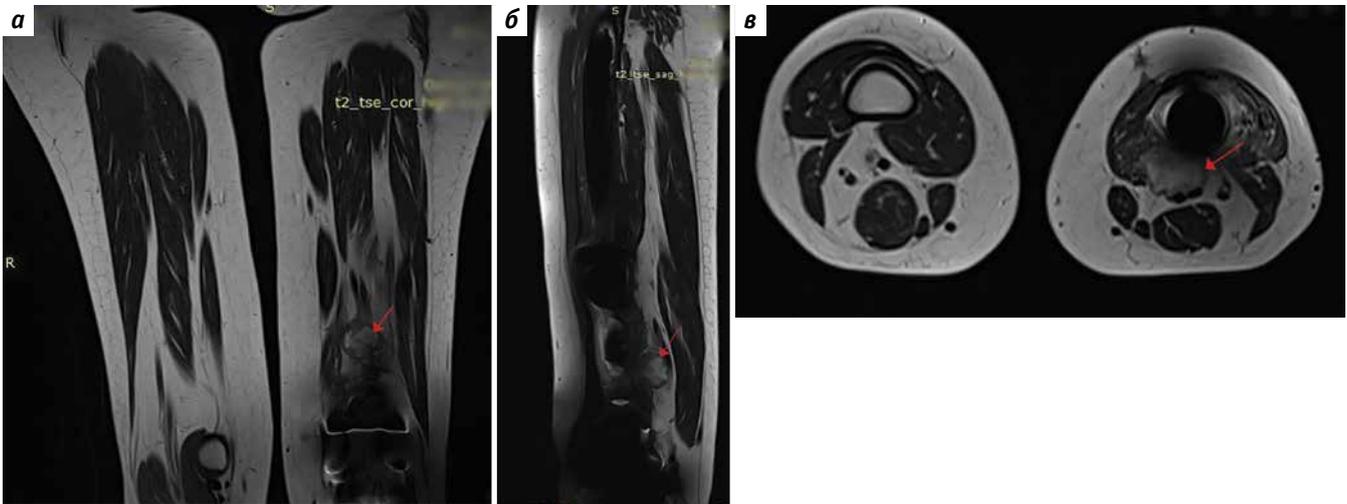


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография левого бедра после выявления рецидива: а – прямая проекция; б – боковая проекция; в – аксиальная проекция

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the left hip after recurrence diagnosis: а – frontal projection; б – lateral projection; в – axial projection

По данным гистологического исследования: остеосаркома G₃.

С 03.08.2021 г. по 18.08.2021 г. проведен 5-й неoadъювантный курс ХТ по схеме HD MTX: метотрексат в дозе 10 000 мг/м² (суммарная доза 15 000 мг) внутривенно на фоне водной нагрузки. 22.09.2021 выполнена резекция дистального отдела левой бедренной кости с ЭП коленного сустава. Установлен цементный стальной модульный эндопротез фирмы Stryker (США).

С 18.10.2021 г. по 10.04.2022 г. проведены 6 курсов полихимиотерапии по схеме HD I.

В ходе позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, от 07.06.2022 на момент исследования в мягких тканях левого бедра обнаружена патологическая опухолевая ткань с гиперметаболической активностью ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы. По данным МРТ от 26.06.2022 выявлен опухолевый узел, расположенный по задней поверхности в нижней трети левого бедра, прилежащий к бедренной артерии и вене (рис. 2).

Удаление рецидива опухоли в мягких тканях левого бедра выполнено 11.07.2022. По данным гистологического исследования: рецидив остеосаркомы G₃.

Результаты

В настоящем исследовании за 27-летний период наблюдения общая частота развития рецидивов после ЭП при различных локализациях опухоли (осложнение типа V, по ISOLS 2013) составила 8,8 % (86/979). Рецидив в кости (осложнение типа VA, по ISOLS 2013) выявлен в 1,7 % (17/979) случаев, в мягких тканях (осложнение типа VB, по ISOLS 2013) – в 7,0 % (69/979).

В группе пациентов, которым выполнено ЭП в связи с верифицированным рецидивом первичной опухоли после предыдущего хирургического лечения, общая частота

осложнений типа V составила 19,7 % (13/66). Рецидив опухоли в кости (осложнение типа VA, по ISOLS 2013) выявлен в 1,5 % случаев (1/66), в мягких тканях (осложнение типа VB, по ISOLS 2013) – в 18,2 % (12/979).

Проведение первичного ЭП при рецидиве опухоли после предыдущего хирургического лечения различного объема было сопряжено с повышением в 2,2 раза риска возникновения этого осложнения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повторный рецидив опухоли значительно повышает риск появления рецидива в мягких тканях и достоверно не влияет на риск развития рецидива опухоли в кости.

В настоящем исследовании при сохранении кортикального слоя кости и отсутствии внекостного компонента опухоли на момент проведения ЭП ($n = 49$) не было выявлено ни одного случая возникновения рецидива опухоли. В контрольной группе ($n = 495$) общая частота рецидивирования составила 10,7 % (53/495). Рецидив опухоли в кости (осложнение типа VA, по ISOLS 2013) возник в 1,4 % (7/495) случаев, в мягких тканях (осложнение типа VB, по ISOLS 2013) – в 9,3 % (46/495). Полученные данные свидетельствуют о том, что сохранность кортикального слоя является важным благоприятным прогностическим критерием отсутствия рецидива опухоли после ЭП (осложнение типа V).

В настоящем исследовании проанализировано влияние изменения степени агрессивности опухоли (G) после операции на риск развития рецидива. В группе пациентов, у которых в ходе исследования операционного морфологического материала степень агрессивности опухоли была изменена при сохранении дооперационного морфологического диагноза, общая частота возникновения рецидивов (осложнение типа V)

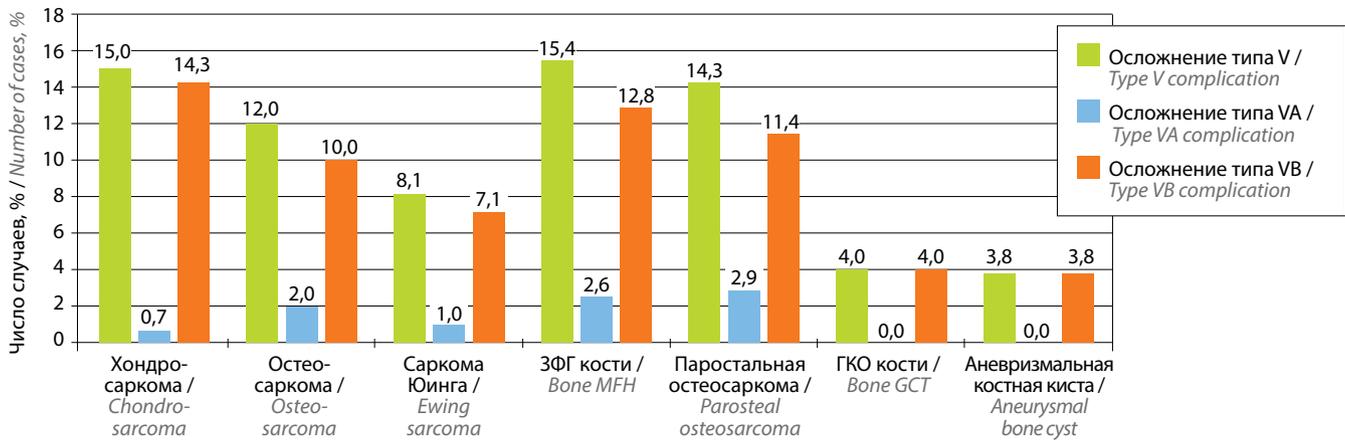


Рис. 3. Частота развития рецидивов в кости (осложнение типа VA, по ISOLS 2013) и мягких тканях (осложнение типа VB, по ISOLS 2013) в зависимости от морфологического типа опухоли. ЗФГ – злокачественная фиброзная гистиоцитома; ГКО – гигантоклеточная опухоль
Fig. 3. Frequency of bone metastases (type VA complication per the ISOLS 2013) and soft tissue metastases (type VB complication per the ISOLS 2013) depending on tumor morphological type. MFH – malignant fibrous histiocytoma; GCT – giant cell tumor

составила 16,7 % (7/42). У этих больных был диагностирован только рецидив опухоли в мягких тканях. В контрольной группе (у пациентов, у которых степень агрессивности опухоли не была изменена) общая частота рецидивирования оказалась равной 9,0 % (60/669), при этом частота развития рецидивов опухоли в кости составила 1,2 % (8/669), в мягких тканях – 7,8 % (52/669). Согласно полученным данным изменение степени агрессивности опухоли в 1,9 раза повышает риск развития рецидива преимущественно за счет возникновения рецидива в мягких тканях. Повышение риска рецидивирования в этой группе обусловлено вынужденным проведением терапии вне утвержденного протокола лечения сарком.

Изучена частота развития рецидивов первичных сарком костей за весь период наблюдения в зависимости от морфологической формы опухоли. В контрольную группу были включены пациенты с гигантоклеточными опухолями костей и аневризмальной костной кистой.

Выявлено, что наиболее часто рецидив опухоли возникал у больных недифференцированной плеоморфной саркомой (15,4 % случаев), хондросаркомой (15,0 % случаев) и паростальной остеосаркомой (14,3 % случаев). Частота рецидивирования у пациентов с гигантоклеточными опухолями кости и аневризмальной костной кистой была примерно одинаковой и составила 4,0 и 3,8 % соответственно (рис. 3).

Проанализирована частота развития рецидива первичных сарком костей в зависимости от степени агрессивности опухоли за весь период наблюдения (рис. 4). В контрольную группу были включены пациенты с доброкачественными и злокачественными новообразованиями. Выявлено, что наиболее часто рецидив возникал у пациентов со степенью агрессивности опухоли G_2 (в 17,0 % случаев). Значительно реже рецидивы опухоли развивались у больных со степенью агрессивности опухоли G_3 (11,3 %). В контрольной группе частота рецидивирования составила 3,9 %.

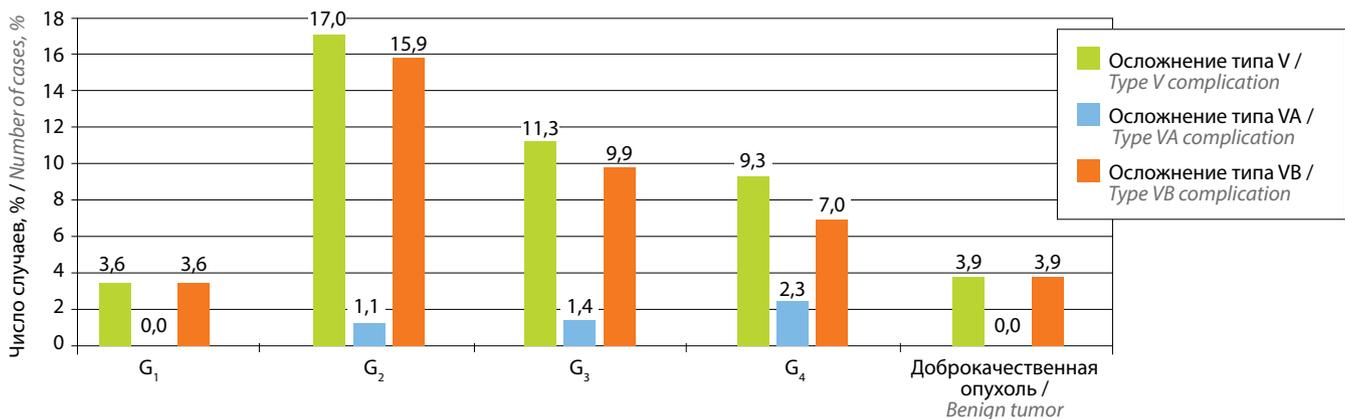


Рис. 4. Частота развития рецидивов опухоли в кости (осложнение типа VA, по ISOLS 2013) и мягких тканях (осложнение типа VB, по ISOLS 2013) в зависимости от степени агрессивности опухоли
Fig. 4. Frequency of bone metastases (type VA complication per the ISOLS 2013) and soft tissue metastases (type VB complication per the ISOLS 2013) depending on tumor aggressiveness

В настоящем исследовании рецидив опухоли наиболее часто возникал при резекции бедренной кости с ЭП коленного сустава (в 45,8 % (38/83) случаев от общего количества выявленных рецидивов). Данный сегмент ЭП являлся единственным, где выполнялось реэндопротезирование как метод лечения этого осложнения. Частота развития рецидивов (осложнений типа V, по ISOLS 2013) после ЭП плечевого сустава составила 18,1 % (15/83), коленного сустава при сегментарной резекции большеберцовой кости – 9,6 % (8/83), тазобедренного сустава – 10,8 % (38/83), голеностопного сустава – 6,0 % (5/83), локтевого сустава, коленного сустава при резекции бедренной и большой берцовой костей – по 2,4 % (2/83). После тотального ЭП плеча и диафиза бедренной кости и в том, и в другом случаях рецидивирование наблюдалось у 1,2 % (1/83) пациентов.

Вне зависимости от сегмента ЭП в настоящем исследовании наиболее частым методом выбора лечения пациентов при выявлении рецидива опухоли была ампутиация.

Для установления онкологического прогноза в группах больных с рецидивом опухоли, регионарными и отдаленными метастазами, рецидивом и метастазами с помощью метода Каплана–Мейера определены показатели общей выживаемости (ОВ). В группе пациентов с верифицированным рецидивом опухоли ОВ через 5 лет после начала лечения составила $85,0 \pm 5,0$ %; через 10 лет после начала лечения – $80,8 \pm 6,3$ %; в группе больных с метастатическим процессом – $27,4 \pm 3,1$ % и $22,2 \pm 3,0$ % соответственно, в группе пациентов с выявленным рецидивом опухоли и метастазированием – $17,1 \pm 5,1$ % и $4,9 \pm 4,1$ % соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее неблагоприятный онкологический прогноз после ЭП наблюдается у пациентов с выявленным местным рецидивом и метастазами и у пациентов только с метастатическим процессом: 10-летняя ОВ в этих группах составила $4,9 \pm 4,1$ % и $22,2 \pm 3,0$ % соответственно.

Анализ частоты развития рецидива опухоли в кости и мягких тканях после ЭП за 27-летний период показал значимое снижение этого показателя. Так, частота рецидива опухоли в кости и мягких тканях за указанный период времени уменьшилась на 5,3 и 21,4 % и составила 0,3 и 6,4 % соответственно. Тем не менее за период наблюдения (1992–2019) выявлено, что рецидивирование (осложнение типа V, по ISOLS 2013) было наиболее частым осложнением ЭП (9,5 % случаев). Вне зависимости от интервала времени наблюдения рецидив опухоли в мягких тканях всегда возникал более чем в 3 раза чаще, чем в кости (рис. 5).

В интервалах наблюдения между 1992–1998 гг. и 2006–2012 гг. средний срок до появления рецидива опухоли в кости (осложнение типа VA) увеличился более чем в 2,2 раза: с $13,0 \pm 5,0$ до $28,8 \pm 12,2$ мес. Одновременно наблюдалось снижение частоты возникновения этого осложнения. Полученные результаты свидетельствуют о выработке оптимальной хирургической техники удаления опухолей кости, что позволило повысить радикальность операций. В интервале наблюдения между 2013 г. и 2019 г. выявлен всего 1 случай рецидива опухоли в кости, вследствие чего достоверно оценить этот параметр не представляется возможным. Средний срок до развития рецидива опухоли в мягких тканях в интервалах наблюдения между 1992 г. и 1998 г. и между 1999 г. и 2005 г.

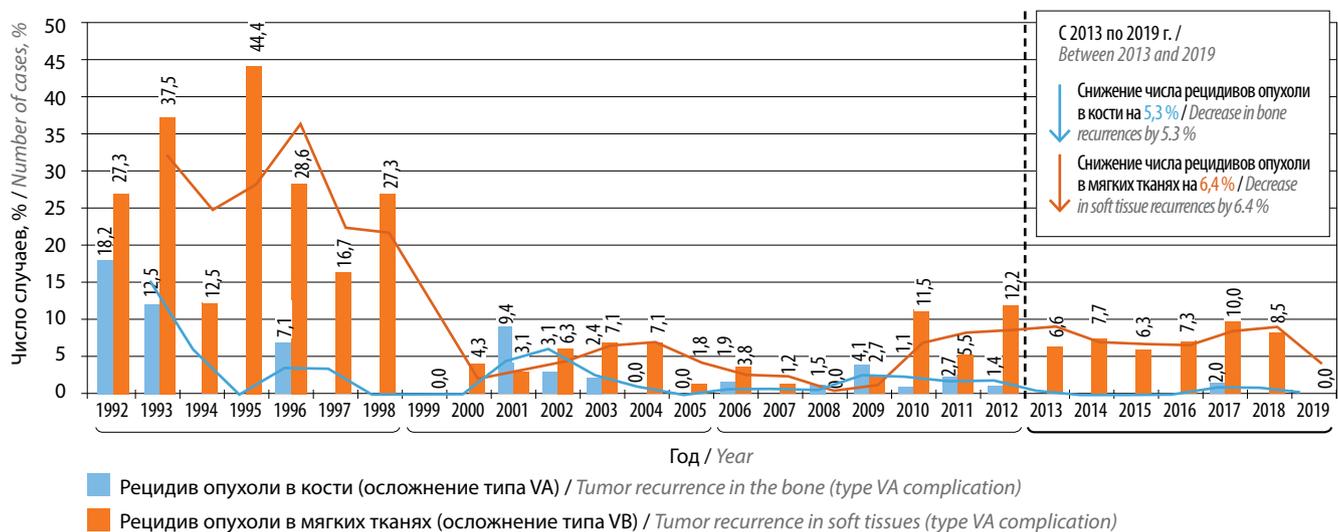


Рис. 5. Частота развития рецидивов опухоли в кости (осложнение типа VA, по ISOLS 2013) и мягких тканях (осложнение типа VB, по ISOLS 2013) в различные периоды наблюдения после эндопротезирования

Fig. 5. Frequency of bone metastases (type VA complication per the ISOLS 2013) and soft tissue metastases (type VB complication per the ISOLS 2013) in different follow-up periods after endoprosthesis

увеличился более чем в 7,2 раза на фоне уменьшения частоты возникновения этого осложнения. Представленные результаты были получены благодаря улучшению технологии радикальности удаления опухоли, изменению стратегии лечения пациентов с высоким риском прогрессирования, разработке и внедрению в 2005 г. в клиническую практику протокола ХТ с использованием ифосфамида, высоких доз метотрексата.

В настоящем исследовании общая частота онкологических осложнений у пациентов с саркомами кости, перенесших ЭП, составила 31,9 % (283/886). Проведена оценка структуры прогрессирования заболевания, определена его частота. В общей группе пациентов за 27-летний период у 25,3 % (224/886) пациентов выявлено прогрессирование заболевания в виде развития метастазов. Местный рецидив опухоли сочетался с метастазированием в 6,7 % (59/886) случаев. Прогрессирование заболевания в виде возникновения метастазов наблюдалось в 18,6 % (165/886) случаев.

Была определена безрецидивная и бессобытийная выживаемость у больных с доброкачественными и злокачественными опухолями, метастатическим процессом с поражением костей неосевого скелета за 27-летний период наблюдения с помощью метода Каплана–

Майера (рис. 6, 7). У пациентов с доброкачественными опухолями безрецидивная выживаемость через 5 лет после начала лечения составила $91,2 \pm 3,0$ %; через 10 лет – $88,9 \pm 3,7$ %; через 15 лет – $88,9 \pm 3,7$ %; через 20 лет – $88,9 \pm 3,7$ %; у пациентов с различными первичными злокачественными опухолями костей – $63,1 \pm 3,0$ %; $58,4 \pm 3,4$ %; $57,1 \pm 3,5$ % и $57,1 \pm 3,5$ % соответственно. У больных с метастатическим поражением костей неосевого скелета этот показатель через 5 лет после начала терапии оказался равен $85,9 \pm 9,3$ %; через 10 лет – $75,2 \pm 12,9$ %; через 15 лет – $75,2 \pm 12,9$ %.

У пациентов с доброкачественными опухолями бессобытийная выживаемость через 5 лет после начала лечения составила $85,9 \pm 9,3$ %; через 10 лет – $75,2 \pm 12,9$ %; через 15 лет – $75,2 \pm 12,9$ %; через 20 лет – $75,2 \pm 12,9$ %; у пациентов с различными первичными злокачественными опухолями костей – $40,5 \pm 2,5$ %; $35,4 \pm 2,6$ %; $34,5 \pm 2,7$ % и $34,5 \pm 2,7$ % соответственно. У больных пациентов с метастатическим поражением костей неосевого скелета различными опухолями этот показатель через 5 лет после начала лечения оказался равен $24,5 \pm 6,4$ %; через 10 лет – $17,4 \pm 6,3$ %; через 15 лет – $17,4 \pm 6,3$ %.

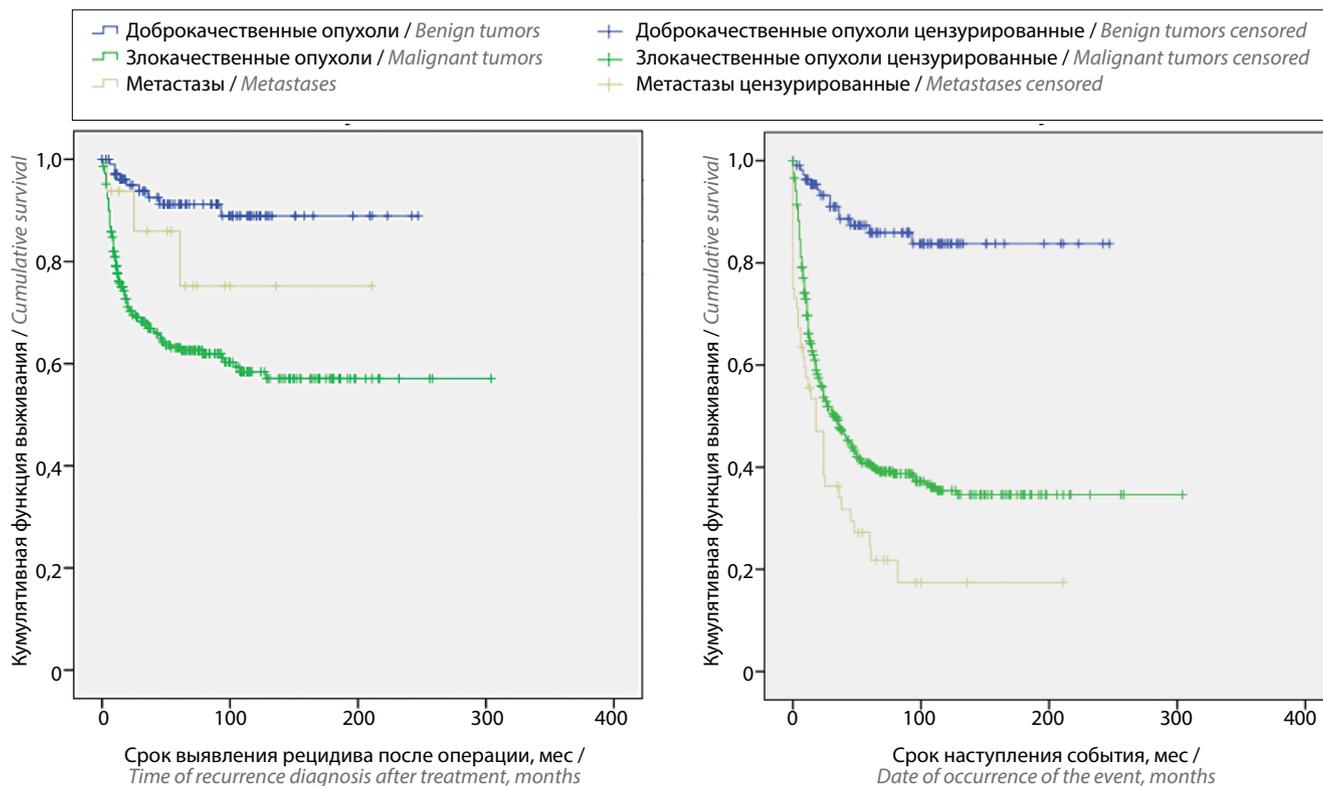


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость пациентов с доброкачественными, первичными злокачественными и метастатическими опухолями костей

Fig. 6. Recurrence-free survival of patients with benign, primary malignant and metastatic bone tumors

Рис. 7. Бессобытийная выживаемость пациентов с доброкачественными, первичными злокачественными и метастатическими опухолями костей

Fig. 7. Event-free survival of patients with benign, primary malignant and metastatic bone tumors

Данные о бессобытийной выживаемости у пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями, а также метастатическим процессом с поражением костей неосевого скелета представлены на рис. 7.

В ходе исследования были определены предельные сроки выявления любых признаков прогрессирования заболевания. У пациентов с доброкачественными опухолями они обнаружены в срок до 93 мес (~8 лет), у пациентов с первичными злокачественными опухолями – в срок до 128 мес (~11 лет).

Также с помощью метода Каплана–Майера определены показатели ОВ у больных с доброкачественными, злокачественными опухолями и метастатическим процессом с поражением костей неосевого скелета за 27-летний период наблюдения.

Наилучшие показатели ОВ за 5, 10 и 15 лет достигнуты у пациентов с доброкачественными опухолями, наихудшие – у пациентов с метастатическим процессом, что соответствует данным литературы (табл. 2).

Изменения в лечении пациентов с саркомами костей позволили улучшить онкологические результаты, что можно объективно проследить по динамике ОВ пациентов за 5 и 10 лет. Для этого 27-летний период исследования был разделен на 2 интервала: с 1992 г. по 2005 г. (в котором 5- и 10-летняя выживаемость составила $65,9 \pm 2,9\%$ и $63,2 \pm 3,0\%$ соответственно) и с 2006 г. по 2019 г. (в котором 5- и 10-летняя выживаемость составила $81,1 \pm 2,2\%$ и $79,6 \pm 2,4\%$ соответственно).

Обсуждение

Несмотря на достижения в диагностике опухолей за последние 2 десятилетия (появление новых химиотерапевтических препаратов и режимов их введения, изменения техники хирургического лечения пациентов с первичными костными саркомами), развитие рецидивов опухолей остается значимой проблемой [7].

В результате проведения статистического анализа 40 источников литературы, освещающих разные сегменты ЭП у пациентов с различными опухолями за 49 лет (с 1969 г. по 2018 г.), выявлено, что среднее значение частоты осложнений V типа (по ISOLS 2013) составило 9,4 % и варьировало от 0,5 % ($n = 186$) при резекции бедренной кости с ЭП коленного сустава (в исследовании A.J. Schwartz и соавт. [8]) до 17,4 % ($n = 2174$) при ЭП различных сегментов длинных трубчатых костей (в исследовании E.R. Henderson и соавт. [9]).

По данным C.C. Wu и соавт., в общей структуре первичных опухолей костей остеосаркомы занимают 1-е место, составляя 35 % всех сарком костей, и наблюдаются у 84 % [10] пациентов со степенью анаплазии опухоли G₃. Хондросаркомы составляют 25 % [8] всех сарком костей, при этом у 90 % больных этой группы наблюдается анаплазия G₁ и G₂, которая имеет гораздо меньший потенциал к рецидивированию [11].

С учетом того, что пациенты с остеосаркомами G₃ составляют значительную долю в структуре сарком кости, результаты комбинированного и хирургического лечения этих больных оказывают значительное влияние на общий показатель частоты развития рецидивов. Средняя частота рецидивирования после ЭП различных сегментов длинных трубчатых костей у пациентов с остеосаркомами составила 10 % [12–20].

В общей структуре осложнений V типа (по ISOLS 2013) были выявлены корреляция с периодом исследования, диагнозом и степенью агрессивности саркомы кости и отсутствие корреляции с сегментом ЭП.

С 1972 г. по 2003 г. средняя частота рецидивов опухоли в кости и мягких тканях для всех локализаций составила 12,8 % и варьировала от 1,7 % ($n = 230$) при ЭП различных костных сегментов (в исследовании R.G. Grimer и соавт. [21]) до 15,1 % ($n = 669$) при резекции костей области коленного сустава с ЭП (в исследовании P. Ruggieri и соавт. [22]).

При сравнении полученных данных с результатами более поздних периодов наблюдения (с 2000 г. по 2014 г.) выявлено снижение средней частоты возникновения осложнений V типа более чем в 2 раза. Так, за период наблюдения с 2000 г. по 2014 г. средняя частота развития рецидивов составила 5,7 % и варьировала от 2 % ($n = 41$) при ЭП пострезекционных дефектов различных локализаций опухоли (в исследовании J. Venevenia и соавт. [23]) до 9,3 % ($n = 108$) при ЭП различных сегментов области коленного сустава (в исследовании C. Zhang и соавт. [24]). Несмотря на полученные результаты, у 20–40 % пациентов с остеосаркомами были выявлены местный рецидив или отдаленные метастазы [25].

Выявление местного рецидива в течение 1-го года после ЭП чаще всего связано с нерадикальностью хирургического вмешательства, что может сопровождаться резистентностью опухоли к консервативному лечению [26].

Заключение

Снижение частоты онкологических осложнений ЭП у пациентов с высокозлокачественными опухолями, наблюдающееся в последнее десятилетие, происходит одновременно с интенсификацией доз проводимой ХТ и появлением новых химиопрепаратов. Сокращение числа случаев развития местных рецидивов опухоли зависит от эффективности комплексного подхода к лечению этой группы заболеваний. Изменение хирургической техники ЭП при опухолях различной степени дифференцировки позволило добиться значимой радикальности лечения. Тем не менее риск прогрессирования сарком костей, степень ответа на специализированную терапию и, как следствие, прогноз зависят от наличия у пациентов эпигенетических, генетических, молекулярных и хромосомных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Franchi A. Epidemiology and classification of bone tumors. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2012;9(2):92–5.
- Marcove R.C. En bloc resection for osteogenic sarcoma. *Can J Surg* 1977;20(6):521–8.
- Hwang J.S., Mehta A.D., Yoon R.S., Beeb K.S. From amputation to limb salvage reconstruction: evolution and role of the endoprosthesis in musculoskeletal oncology. *J Orthop Traumatol* 2014;15(2):81–6. DOI: 10.1007/s10195-013-0265-8
- Трапезников Н.Н., Алиев М.Д., Соловьев Ю.Н. и др. Процесс и перспективы развития методов лечения сарком костей. Российский онкологический журнал 1999;3:21–5. Трапезников Н.Н., Aliyev M.D., Soloviev Yu.N. et al. The process and prospects for the development of methods of treatment of bone sarcomas. *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology* 1999;3:21–5. (In Russ.).
- Simon M.A., Aschilman M.A., Thomas N. et al. Limb-salvage treatment *versus* amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68(9):1331–7.
- Colangeli M., Donati D., Benedetti M.G. et al. Total knee replacement *versus* osteochondral allograft in proximal tibia bone tumours. *Int Orthop* 2007;31(6):823–9. DOI: 10.1007/s00264-006-0256-y
- Takeuchi A., Lewis V.O., Satcher R.L. et al. What are the factors that affect survival and relapse after local recurrence of osteosarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(10):3188–95. DOI: 10.1007/s11999-014-3759-7
- Schwartz A.J., Kabo J.M., Eilber F.C. et al. Cemented distal femoral endoprostheses for musculoskeletal tumor. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(8):2198–210. DOI: 10.1007/s11999-009-1197-8
- Henderson E.R., Groundland J.S., Pala E. et al. Failure mode classification for tumor endoprostheses: retrospective review of five institutions and a literature review. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93(5):418–29. DOI: 10.2106/JBJS.J.00834
- Wu C.C., Henshaw R.M., Pritsch T. et al. Implant design and resection length affect cemented endoprosthesis survival in proximal tibial reconstruction. *J Arthroplasty* 2008;23(6):886–93. DOI: 10.1016/j.arth.2007.07.007
- Алиев М.Д., Соловьев Ю.Н., Харатишвили Т.К. и др. Хондросаркома кости. М.: ИНФРА-М, 2006. С. 11–55. Aliyev M.D., Soloviev Yu.N., Kharatishvili T.K. et al. Chondrosarcoma of the bone. Moscow: INFRA-M, 2006. Pp. 11–55. (In Russ.).
- Bacci G., Ferrari S., Mercuri M. et al. Predictive factors for local recurrence in osteosarcoma: 240 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Orthop Scand* 1998;69(3):230–6. DOI: 10.3109/17453679809000921
- Bacci G., Forni C., Longhi A. et al. Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27-year experience in a single institution. *J Surg Oncol* 2007;96(2):118–23. DOI: 10.1002/jso.20628
- Brosjo O. Surgical procedure and local recurrence in 223 patients treated 1982–1997 according to two osteosarcoma chemotherapy protocols: the Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta Orthop Scand Suppl* 1999;285:58–61.
- Fuchs N., Bielack S.S., Epler D. et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998;9(8):893–9. DOI: 10.1023/a:1008391103132
- Nathan S.S., Gorlick R., Bukata S. et al. Treatment algorithm for locally recurrent osteosarcoma based on local disease-free interval and the presence of lung metastasis. *Cancer* 2006;107:1607–16. DOI: 10.1002/cncr.22197
- Picci P., Sangiorgi L., Rougraff B.T. et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *Clin Oncol* 1994;12(12):2699–705. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.12.2699
- Rodriguez-Galindo C., Shah N., McCarville M.B. et al. Outcome after local recurrence of osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience (1970–2000). *Cancer* 2004;100:1928–35. DOI: 10.1002/cncr.20214
- Weeden S., Grimer R.J., Cannon S.R. et al. The effect of local recurrence on survival in resected osteosarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37(1):39–46. DOI: 10.1016/s0959-8049(00)00362-2
- Takeuchi A., Lewis V.O., Satcher R.L. et al. What are the factors that affect survival and reapse after local recurrence of osteosarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(10):3188–95. DOI: 10.1007/s11999-014-3759-7
- Grimer R.J., Aydin B.K., Wafa H. et al. Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumours of bone. *Bone Joint J* 2016;98-B(6):857–64. DOI: 10.1302/0301-620X.98B6.37417
- Ruggieri P., Bosco G., Pala E. et al. Local recurrence, survival and function after total femur resection and megaprosthesis reconstruction for bone sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2860–6. DOI: 10.1007/s11999-010-1476-4
- Outcomes of a modular intercalary endoprosthesis as treatment for segmental defects of the femur, tibia, and humerus. *Clin Orthop Relat Res* 2016;474(2):539–48. DOI: 10.1007/s11999-015-4588-z
- Zhang C., Hu J., Zhu K. et al. Survival, complications and functional outcomes of cemented megaprotheses for high-grade osteosarcoma around the knee. *Int Orthop* 2018;42(4):927. DOI: 10.1007/s00264-018-3770-9
- Hung G.Y., Yen H.J., Yen C.C., Wu P.K. Improvement in high-grade osteosarcoma survival: results from 202 patients treated at a single institution in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(15):e3420. DOI: 10.1097/MD.0000000000003420
- Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Брага Э.А. Длинные некодирующие РНК как конкурентные эндогенные РНК при остеосаркоме. *Молекулярная биология* 2020;54(5):776–801. Kushlinsky N.E., Fridman M.V., Braga E.A. Long non-coding RNAs as competitive endogenous RNAs in osteosarcoma. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2020;54(5):776–801.

Вклад авторов

В.А. Соколовский: разработка идеи, концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, научное редактирование;
 А.В. Соколовский: разработка концепции, дизайна исследования, обзор литературы по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста статьи;
 А.А. Тарарыкова: научное редактирование;
 А.В. Федорова, А.Б. Блудов: проведение и описание рентгенодиагностических исследований, научное редактирование.

Author's contributions

V.A. Sokolovsky: development of the idea, concept and design of the study, article writing, scientific editing;
 A.V. Sokolovsky: development of the concept, design of the study, review of the literature on the topic of the article, collection and processing of material, article writing;
 A.A. Tararykova: scientific editing;
 A.V. Fedorova, A.B. Bludov: conducting and describing X-ray diagnostic studies, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Соколовский / V.A Sokolovsky: <https://orcid.org/0000-0003-0558-4466>

А.В. Соколовский / A.V. Sokolovsky: <https://orcid.org/0000-0002-8181-019X>

А.А. Тарарыкова / A.A. Tararykova: <https://orcid.org/0000-0002-5548-3295>

А.В. Федорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-4516-3255>

А.Б. Блудов / A.B. Bludov: <https://orcid.org/0000-0003-0558-4466>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 10.09.2022. **Принята к публикации:** 17.10.2022.

Article submitted: 10.09.2022. **Accepted for publication:** 17.10.2022.