

УДК 616-006.33

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФОСФАТ-КАЛЬЦИЕВЫХ БИОКОМПЗИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ПРИ АТИПИЧЕСКИХ ХРЯЩЕВЫХ ОПУХОЛЯХ

Агаев Д.К., Соколовский А.В., Булычева И.В., Фёдорова А.В., Соколовский В.А.,
Бадыров Р.Н.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
РФ, 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24

Ключевые слова: атипические хрящевые опухоли, энхондрома, хондросаркома, эксскохлеация опухоли, реконструкция, биокompозитный материал, аллогraft

При хирургическом лечении доброкачественных, а также низкоагрессивных злокачественных (G1) опухолей кости небольших размеров применяются такие способы, как эксскохлеация, краевая резекция, резекция части сустава или резекция пораженного костного сегмента. В тех случаях, когда выполняется внутрикостное удаление опухоли (эксскохлеация), возникает необходимость костной пластики дефекта, целью которой является поддержание и укрепление структурной прочности кости, замещение объема костного дефекта, ускорение биологической стимуляции регенерации костной ткани при переломах. Наибольшее распространение получило применение синтетических материалов на основе сульфата кальция и фосфата кальция.

В настоящее исследование были включены 24 пациента, 15 (62,5%) из которых имели диагноз хондросаркома G1, 9 (37,5%) – диагноз энхондрома. Данным пациентам с 2015 по 2019 г. (52 мес) было выполнено хирургического лечение в объеме эксскохлеации опухоли с замещением дефекта фосфат-кальциевыми биокompозитными материалами. В исследуемой группе пациентов у 12 (50%) опухоль локализовалась в бедренной кости, у 10 (41,7%) – в плечевой кости, в большеберцовой и лучевой костях по 1 пациенту соответственно. Средний период наблюдения составил 32 мес и варьировал от 7 до 52 мес.

В настоящем исследовании за период наблюдения ни у одного из пациентов не было диагностировано появление локального рецидива, отдаленного метастазирования, перелома кости, выпадения биокompозитного материала и инфицирования. У всех пациентов была выявлена удовлетворительная интеграция трикальций-фосфат-биокompозитных материалов. Средний функциональный результат через 6 мес для верхней конечности составил 94%, для нижней конечности – 96% по шкале MSTS.

Замещение получаемых костных дефектов синтетическим биокompозитным материалом, имеющим в составе трикальций фосфат, обеспечивает надежную, прогнозируемо быструю кинетику резорбции и замещения.

Введение

Современные тенденции развития онкоортопедии в мире при хирургическом и/или комбинированном лечении пациентов с первичным опухолевым поражением длинных трубчатых костей определили органосохраняющий принцип хирургического этапа лечения как «золотой стандарт».

Адрес для корреспонденции

Соколовский Анатолий Владимирович
E-mail: avs2006@mail.ru

Инновационные технологические возможности, появление современных костезамещающих материалов, современных способов их обработки и изготовления в настоящий момент определяют широкий спектр использования ауто- и аллотрансплантатов для компенсации образующихся костных дефектов после костесохраняющих операций.

При хирургическом лечении доброкачественных, а также низкоагрессивных злокачественных (G1) опухолей кости небольших размеров применяются такие способы, как эксскохлеация, краевая резекция, резекция части сустава или резекция пораженного

костного сегмента. В тех случаях, когда выполняется внутрикостное удаление опухоли (экскохлеация), возникает необходимость костной пластики дефекта, целью которой является поддержание и укрепление структурной прочности кости, замещение объема костного дефекта, ускорение биологической стимуляции регенерации костной ткани при переломах [1]. Сохранение незаполненного обработанного дефекта кости приводит к риску перелома в раннем послеоперационном периоде.

В настоящий момент для непосредственной реконструкции костных дефектов используются аутотрансплантаты, ксенотрансплантаты, аллотрансплантаты, к которым также относятся костный цемент и синтетические биокомпозитные материалы. В прошлом в отсутствие технологии производства качественных аллотрансплантатов «золотым стандартом» в мире считалось применение аутотрансплантатов. При данной методике в качестве донорского материала выступает собственная костная ткань, взятая из гребня подвздошной кости, ребер, малоберцовой кости, подбородка и даже черепа пациента. Собственная кость наиболее полно обладает необходимыми свойствами для стимулирования остеогенеза в области дефекта кости: она проявляет остеокондуктивные и остеоиндуктивные качества, применение этой технологии имеет минимальный риск инфекционных осложнений. Тем не менее наряду с преимуществами у этого способа костной пластики есть свои недостатки, среди них: 1) необходимость хирургического забора донорского участка, что может приводить к послеоперационным осложнениям, развитию выраженного болевого синдрома в месте забора аутокости; 2) более значимая кровопотеря при выполнении хирургического лечения; 3) гематомы, инфицирование раны; 4) развитие переломов [2, 3].

Аллотрансплантаты являются альтернативным костезамещающим материалом, среди которых выделяют биологические и синтетические. К биологическим аллотрансплантатам относится трупная кость [4], обладающая остеокондуктивными, но при этом слабыми остеоиндуктивными качествами. Кроме того, ее подготовка требует качественной стерилизации, при проведении которой используется гамма-облучение, что оказывает вредное воздействие на механические свойства кости и ведет к дезактивации белков. Дефект в качестве подготовки материала приводит к риску инфицирования реципиента. С 1989 г. по настоящее время документально зарегистрировано 2 случая инфицирования реципиента ВИЧ [5].

В качестве донорского ксенотрансплантата используется материал, забранный у животных, в том числе бычья кость, свиная кость, которые лиофилизируются, деминерализуются и депротеинизируются. Впервые бычья кость в качестве

ксеноимплантата была использована Маатцем и Бауэрмайстером в 1957 г. [6]. При данной методике также существуют риски передачи зоонозных заболеваний от животного человеку [7].

Каменистые кораллы также могут выступать в качестве ксеноимплантатов, которые после тщательной обработки используют в виде гранул. Широкодоступными для применения в клинической практике ксенотрансплантатами на основе кораллов являются Interpore и Pro-osteon и т. д., на основе костей крупного рогатого скота – Bio-Oss, Osteograf-N и Endobon и т. д. В настоящее время в клинической практике ксенотрансплантаты практически не используются [8]. В настоящий момент широкое распространение получили синтетические заменители костной ткани [9], позволяющие снизить или полностью исключить большинство вышеперечисленных осложнений использования других костезамещающих препаратов [10]. Они обладают биологической активностью, остеоимулирующим действием, имеют нарастающий потенциал усиления прочности с течением времени после имплантации, выдерживают различные виды стерилизации, в том числе гамма-облучения, без изменения свойств биосовместимости, биорезистивности, биодеградируемости и биологической активности. В то время как некоторые синтетические костные заменители являются исключительно остеокондуктивными и служат основой для постепенной остеоинтеграции, другие являются остеоиндуктивными, обеспечивая стимуляцию активной регенерации костной ткани донора и биологическую реинтеграцию. Наибольшее распространение получило применение синтетических материалов на основе сульфата кальция и фосфата кальция.

Сульфат кальция, также известный как «парижский гипс», является остеокондуктивным и применяется для заполнения дефектов с 1892 г. [11]. Он готовится путем нагревания монокристаллов под давлением, в результате чего образуется кристаллическая структура альфа-гемигидрата, которая может быть использована в различных формах, например, как твердые гранулы или инъекционные вязкие жидкости, которые затвердевают *in vivo* [12]. Несмотря на отсутствие макропористой структуры, сульфат кальция имеет высокую скорость резорбции, но слабую механическую прочность, что определяет его использование только для заполнения мелких костных дефектов [13]. Синтетические материалы на основе фосфата кальция состоят из смеси таких веществ, как гидроксипатит, трикальций фосфат и двухфазный фосфат кальция, которые могут быть представлены в различных соотношениях, что в свою очередь определяет биомеханические свойства используемого вещества. Гидроксипатит является относительно инертным веществом, сохраняющим свои свойства в течение длительного периода вре-

мени, в то время как пористый трикальций фосфат подвергается биодеградации в течение 6 нед после введения в зону костного дефекта [9]. На сегодняшний день на рынке существует большое количество коммерческих компаний, которые производят различные виды биокомпозитных материалов на основе либо сульфата кальция, либо фосфата кальция, либо же их комбинаций.

Хондросаркома является второй по частоте встречаемости злокачественной опухолью кости, на долю которой приходится до четверти всех первичных костных сарком, в структуре которой примерно в 90% выделяют Grade 1-й и 2-й степени анаплазии [14–16]. Стадирование хондросаркомы производится на основании результатов гистологического исследования, при котором принципиальными являются показатели клеточной атипичности и митотической активности. Прогноз продолжительности жизни пациента напрямую зависит от степени злокачественности опухоли. Гистологическая верификация низкоагрессивных хондральных опухолей является очень сложной задачей, и даже среди опытных патологоанатомов наблюдаются сильные разногласия между окончательными результатами.

Среди всех доброкачественных опухолей костей энхондромы встречаются в 13% случаев. Если же учитывать общее количество как доброкачественных, так и злокачественных опухолей костей, на долю энхондром приходится 3% [23]. Очень часто энхондромы являются случайными рентгенологическими находками, и в большинстве случаев данного метода исследования вполне достаточно, чтобы с уверенностью высказаться о предполагаемом диагнозе. Заключительный же диагноз может быть поставлен только на основании морфологического метода исследования.

Как уже было сказано выше, стандартом при лечении данных видов опухолей является хирургический метод, так как они нечувствительны к химио- и лучевой терапии. В исследованиях, опубликованных зарубежными авторами за последние 10 лет, сообщается о таких методах хирургического лечения, как эксскохлеация с применением тех или иных видов костных пластик и широкая краевая резекция опухоли [14–20]. В двух недавно опубликованных обзорных статьях проводится сравнение между группой пациентов с хондросаркомой G1, которым выполнялось хирургическое лечение в объеме эксскохлеации опухоли и широкой краевой резекцией [21, 22]. Частота возникновения локального рецидива, по данным результатов исследований, составляет 8,6–9,8% при выполнении эксскохлеации и 4,4–5% при выполнении краевой резекции соответственно. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 88,9 и 93,5% для обеих групп.

Целью настоящего исследования стало изучение промежуточных результатов использования

трикальций-фосфат-биокомпозитных материалов, костно-пластических технологий реконструкции дефектов кости, сравнение полученных данных с результатами использования других синтетических биокомпозитных материалов при атипичных хрящевых опухолях (низкоагрессивных (G1) хондросаркомах и энхондромах).

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 24 пациента, из которых диагноз хондросаркома G1 был у 15 (62,5%) человек, диагноз энхондрома — у 9 (37,5%). Данным пациентам в течение 52 мес с 2015 по 2019 г. было выполнено хирургическое лечение в объеме эксскохлеации опухоли с замещением дефекта биокомпозитными материалами. Критериями включения в исследование были:

1. наличие диагноза — хондросаркома высокой степени дифференцировки (G1) или энхондрома;
2. интрамедуллярное расположение опухоли;
3. сохранение кортикального слоя кости;
4. отсутствие внекостного компонента опухоли;
5. отсутствие патологического перелома кости или значительного его риска.

Пациентам, не вошедшим в группу набора, было предложено хирургическое лечение в объеме сегментарной резекции кости с эндопротезированием.

В исследуемой группе пациентов у 12 (50%) опухоль локализовалась в бедренной кости, у 10 (41,7%) — в плечевой кости, в большеберцовой и лучевой костях по 1 пациенту соответственно. В случаях с установленным диагнозом энхондрома в бедренной кости опухоль локализовалась в 4 (44,4%) случаях, в плечевой кости — в 5 (55,6%) случаях. Среди пациентов с хондросаркомой G1 поражение локализовалось в бедренной кости в 8 (33%) случаях, в плечевой кости — в 5 (20,8%) случаях, и по одному пациенту было зарегистрировано с поражением лучевой и большеберцовой костей. Реконструкция дефекта после внутрикостного удаления опухоли производилась двумя видами трикальций-фосфат-биокомпозитными материалами, представленными гранулами: CERAFORM и TRINA. Были включены 7 (29,2%) мужчин и 17 (70,8%) женщин, средний возраст которых составил 48,9 года и варьировал от 29 до 70 лет. В исследуемой группе пациентов средний период наблюдения составил 32 мес и варьировал от 7 до 52 мес. Сводные данные пациентов, включенных в объем исследования, представлены в табл. 1 и 2.

Верификация диагноза производилась на предоперационном этапе, на основании биопсии опухоли с исследованием морфологического материала с учетом результатов блока комплексного рентгенологического обследования, включавшего рентгенографию, РИД, МРТ и/или РКТ пораженного сегмента кости. Подтверждение или коррекция

Таблица 1. Сводные данные пациентов с диагнозом хондросаркома G1

Пациент	Пол	Возраст	Локализация поражения	Используемый биокomпозит	Период наблюдения (мес)
1	Ж	53	Бедренная кость	Trihae	56
2	М	41	Бедренная кость	Trihae	52
3	Ж	49	Бедренная кость	Trihae	43
4	Ж	52	Бедренная кость	Ceraform	42
5	Ж	60	Бедренная кость	Ceraform	40
6	Ж	32	Бедренная кость	Ceraform	39
7	Ж	46	Плечевая кость	Ceraform	38
8	Ж	49	Бедренная кость	Ceraform	37
9	Ж	32	Плечевая кость	Ceraform	37
10	М	38	Плечевая кость	Ceraform	31
11	Ж	33	Большеберцовая кость	Ceraform	30
12	Ж	63	Бедренная кость	Ceraform	26
13	Ж	35	Лучевая кость	Ceraform	22
14	М	68	Плечевая кость	Ceraform	10
15	Ж	47	Плечевая кость	Ceraform	7

Таблица 2. Сводные данные пациентов с диагнозом энхондрома

Пациент	Пол	Возраст	Локализация поражения	Используемый биокomпозит	Период наблюдения (мес)
1	Ж	54	Бедренная кость	Trihae	52
2	М	58	Бедренная кость	Trihae	49
3	Ж	29	Бедренная кость	Ceraform	34
4	М	66	Плечевая кость	Ceraform	30
5	М	31	Плечевая кость	Ceraform	28
6	М	70	Плечевая кость	Ceraform	22
7	Ж	67	Плечевая кость	Ceraform	15
8	Ж	56	Бедренная кость	Ceraform	13
9	Ж	45	Плечевая кость	Trihae	18

предоперационного диагноза осуществлялись на основании исследования операционного материала. Срок реабилитации после операции зависел от анатомической локализации поражения, размера костного дефекта, толщины интактной кости в области поражения. Все вышеперечисленное определяло степень риска перелома сегмента кости в области операции, влияло на сроки частичного или полного восстановления опороспособности и/или функциональности. Пациентам с поражением костей верхних конечностей рекомендовалось использование фиксирующего бандажа или ортеза в течение 2–6 нед после операции. При операциях на нижних конечностях пациентам рекомендовалось ограничение физической нагрузки на оперированную конечность и использование дополнительных средств опоры и фиксации не менее 8 нед от момента операции.

Послеоперационный контроль и динамическое наблюдение послеоперационной области осуществлялись с использованием рентгенографии пораженного сегмента кости, при подозрении на рецидив выполнялось РКТ и/или МРТ, при необходимости – РИД. Стандартный период наблюдения за пациентами составил каждые 3 мес в течение 2 лет и каждые 6 мес в течение последующих 3 лет.

Рентген-морфологические критерии атипичных хрящевых опухолей

В некоторых случаях окончательный диагноз может не всегда быть установлен только на основании гистологического исследования, верификация которого требует дополнительного междисциплинарного обсуждения с участием рентгенологов. При морфологическом исследовании для энхондром наиболее характерны малая клеточность, мелкие

однотипные ядра хондроцитов и отсутствие инфильтративного роста. В то время как для хондросарком низкой степени злокачественности наиболее типичными являются повышенная клеточность, цитологическая атипия хондроцитов и наличие признаков инфильтративного роста и разрушения предшествовавшей кости. По классификации костных опухолей ВОЗ от 2013 г. (Fletcher, C. WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone / eds. C. Fletcher, J. Bridge, P. Hogendoorn, F. Mertens. — 4th edn. — Lyon: IARC, 2013) введен новый термин — атипичная хрящевая опухоль, которым обозначают процессы, которые затруднительно однозначно охарактеризовать как доброкачественные или злокачественные по данным методов лучевой и морфологической диагностики. Такие опухоли рекомендуется вести как низкоклеточные хондросаркомы grade 1, то есть удалять в пределах здоровых тканей. Основным критерием, позволяющим поставить диагноз атипичной хрящевой опухоли по данным лучевого обследования, является ее размер более 5 см. Имеются также дополнительные критерии, позволяющие заподозрить озлокачествление энхондромы (рис. 1) с прогрессированием в хондросаркому grade 1: неоднородность внутренней структуры опухоли в различных ее участках (например, наличие зон минерализации в одном из полюсов и их отсутствие — в другом); изменения со стороны коркового слоя — его подрывы на более чем 2/3 толщины либо разрушение (рис. 2); данные остеосцинтиграфии (визуальный критерий — накопление радиофармпрепарата выше, чем в передних верхних осях подвздошных костей).

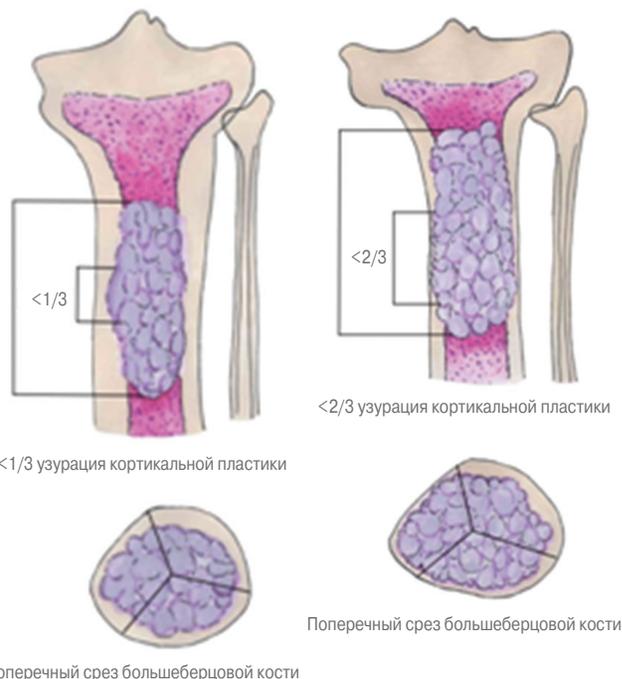


Рис. 1. Рентгенологическая картина энхондромы

Рис. 2. Рентгенологическая картина хондросаркомы

Важным критерием озлокачествления является также изменение образования при динамическом наблюдении у взрослого человека с «закрывшимися» зонами роста костей. Необходимо помнить, что, даже если доброкачественный характер хрящевого образования на момент обследования не вызывает сомнений, всегда существует риск его озлокачествления с переходом в хондросаркому, поэтому таким пациентам рекомендован динамический контроль. Наиболее информативным методом контроля является магнитно-резонансная томография, так как именно она позволит наиболее точно визуализировать начальные изменения в структуре и распространенности опухоли. Данный метод также имеет такие преимущества, как отсутствие лучевой нагрузки на пациента при проведении исследования. Однако при невозможности проведения МРТ контроль производится по данным следующих рентгенологических методов: рентгенография и/или РКТ. Динамический мониторинг этой группы пациентов должен осуществляться не реже 1 раза в год.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о том, что для определения безошибочного диагноза при хондросаркомах G1 и энхондромах нужно пользоваться совокупностью рентгенологических, гистологических и клинических данных.

Особенности использованных синтетических биокompозитных материалов

CERAFORM® — синтетический двухфазный материал, состоящий из карбонированного активированного гидроксиапатита и β-трикальций фосфата, является полностью биосовместимым. Гидроксиапатит сходен по составу с минеральным компонентом костной ткани и обладает структурной жесткостью. Трикальций фосфат более растворим, чем гидроксиапатит, и соответственно резорбируется и замещается быстрее, что улучшает кинетику замещения, которая происходит в две фазы.

Фаза № 1: резорбция и замещение β-трикальция фосфата.

Фаза № 2: резорбция и замещение гидроксиапатита.

TRINA — синтетический монофазный материал, состоящий на 100% из β-трикальций фосфата. Обладает свойствами биосовместимости, резорбируемости (быстрая кинетика резорбции и замещения), остеокондуктивности; пористость — 60–80%.

Клинический пример

Пациентка, 54 года, с диагнозом: хондросаркома проксимального отдела правой плечевой кости pG1 (T1N0M0, IA ст.). Состояние после экскохлеация опухоли проксимального отдела правой плечевой кости с пластикой дефекта биокompозитным материалом.

Со слов пациентки, боли в области проксимального отдела правой плечевой кости впервые появились в ноябре 2015 г. Отметила усиление болевого синдрома в течение последних 4 мес. По данным рентгенографии (рис. 3) и МРТ правой плечевой кости выявлена опухоль (рис. 4).

20.07.2016 г. — биопсия опухоли правой плечевой кости в НМИЦ им. Н.Н. Блохина.

Заключение гистологического исследования от 27.07.2016 г.: первичная высокодифференцированная (grade 1) центральная хондросаркома проксимального отдела правой плечевой кости (рис. 5).

21.09.2016 г. выполнена операция: экскохлеация опухоли проксимального отдела правой плечевой кости с пластикой дефекта биокomпозитным ма-

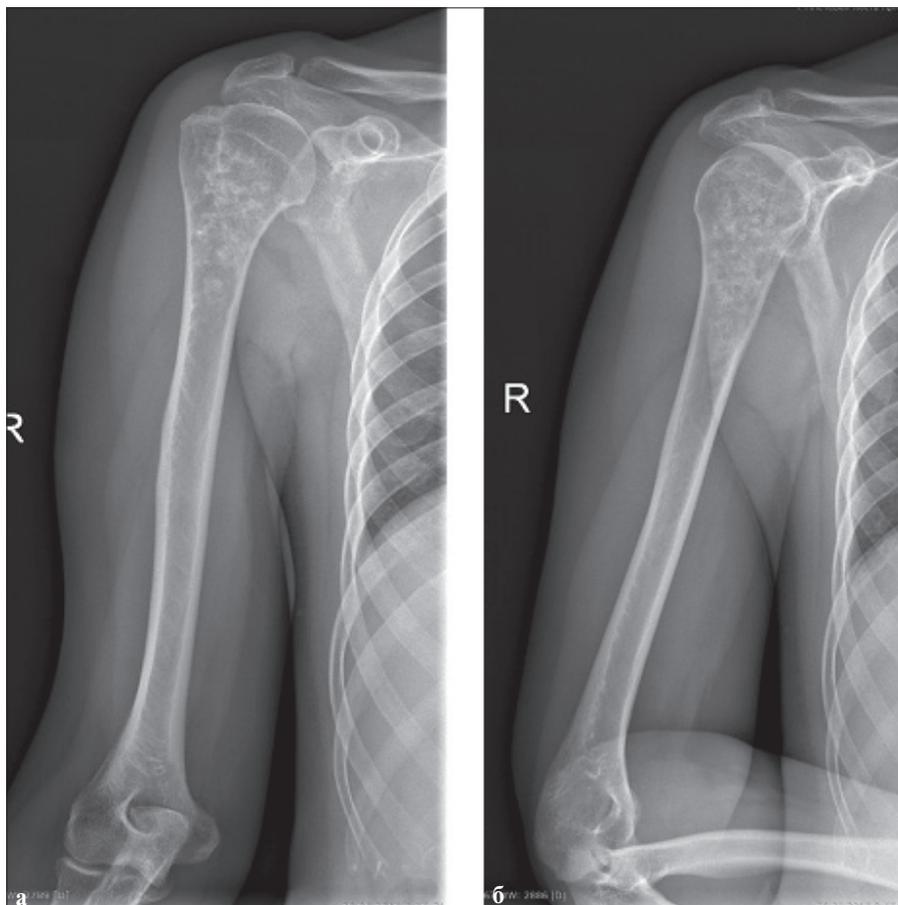


Рис. 3. Рентгенография правой плечевой кости: а) прямая проекция; б) боковая проекция

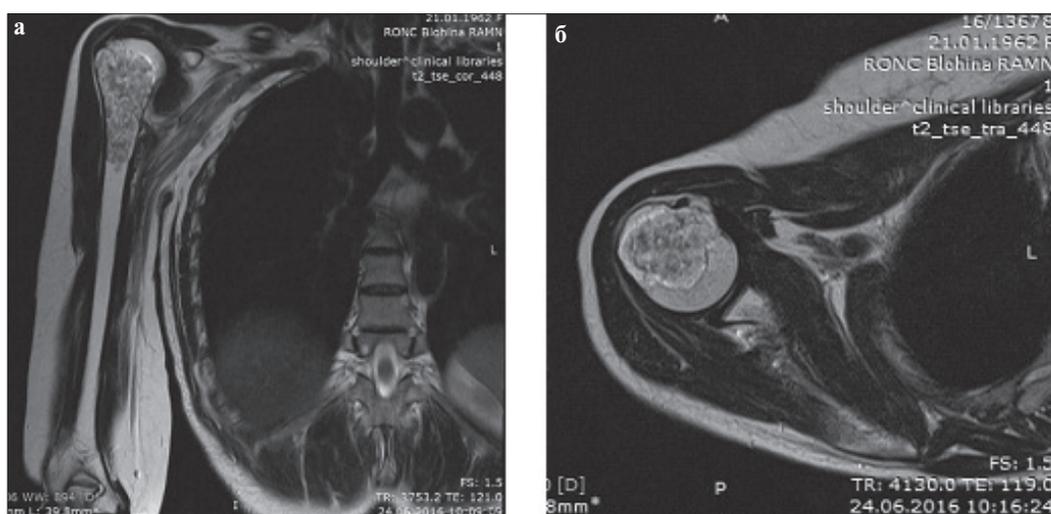


Рис. 4. МРТ правой плечевой кости: а) фронтальная проекция; б) аксиальная проекция

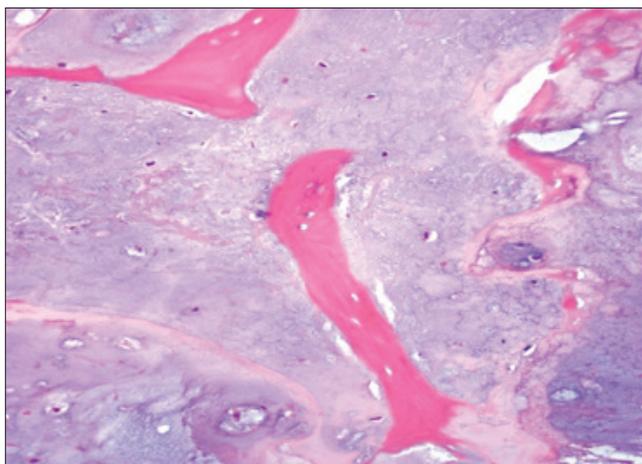


Рис. 5. Микропрепарат. Атипичная хрящевая опухоль/хондросаркома grade 1. Миксоидный матрикс. Атипия хондроцитов

териалом (состоящим из β -трикальция фосфата и гидроксиапатита) (рис. 6).

На рис. 7 представлена рентгенограмма через 35 нед после операции.

Заключение гистологического исследования от 05.10.2016 г.: атипичная хрящевая опухоль/первичная центральная высокодифференцированная хондросаркома (grade 1) проксимального отрезка правой плечевой кости.

В послеоперационном периоде проведенное восстановительное лечение правого плечевого сустава позволило восстановить полную функциональность правой верхней конечности через 6 мес после проведенного хирургического лечения. В течение периода наблюдения, равного 35 мес, признаков прогрессирования заболевания выявлено не было.

Обсуждение

Дифференциальная диагностика между низкоагрессивной хондросаркомой и энхондромой в настоящее время является сложной задачей как по данным рентгенологических методов исследования, так и по результатам морфологического исследования. Возраст пациента и локализация опухоли могут являться дополнительными вспомогательными критериями при постановке диагноза. По данным Murphey и соавт., средний возраст пациентов с хондросаркомой G1 в среднем на 10 лет старше, чем возраст пациентов с энхондромой [24]. Для поражения костей осевого скелета наиболее характерен диагноз хондросаркома G1, в то время как поражения длинных трубчатых костей (например, бедренная кость, плечевая кость, большеберцовая кость) встречаются одинаково часто при обоих диагнозах [25]. По данным нашего исследования выявить какую-либо зависимость поставленного диагноза от возраста пациентов и локализации опухолевого поражения не удалось. Стандартом лечения данных видов опухолей является хирургический метод, так как они нечувствительны к химио- и лучевой терапии. Обзор лечения пациентов, имевших диагноз хондросаркомы низкой степени злокачественности, в медицинской литературе, опубликованной в первой половине XX века, выявил более агрессивную рекомендованную хирургическую тактику в объеме широкой краевой резекции либо же вовсе сегментарную резекцию пораженной опухоли кости. В то же время при энхондромах выбиралась менее агрессивная хирургическая тактика, в объем которой входила экскохлеация с замещением дефекта аутокостью. По данным авторов, ошибочная

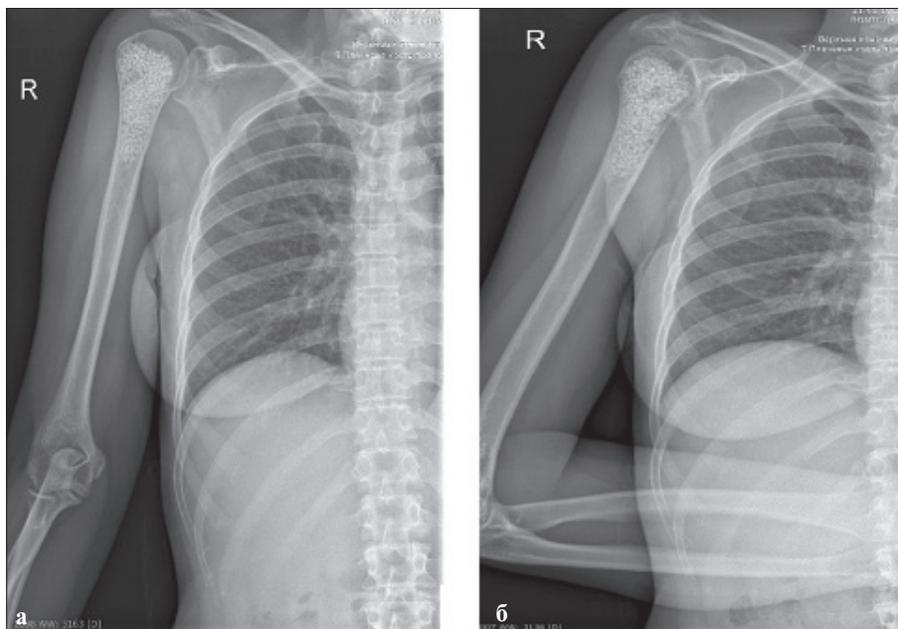


Рис. 6. Рентгенограмма правой плечевой кости после операции: а) прямая проекция; б) боковая проекция

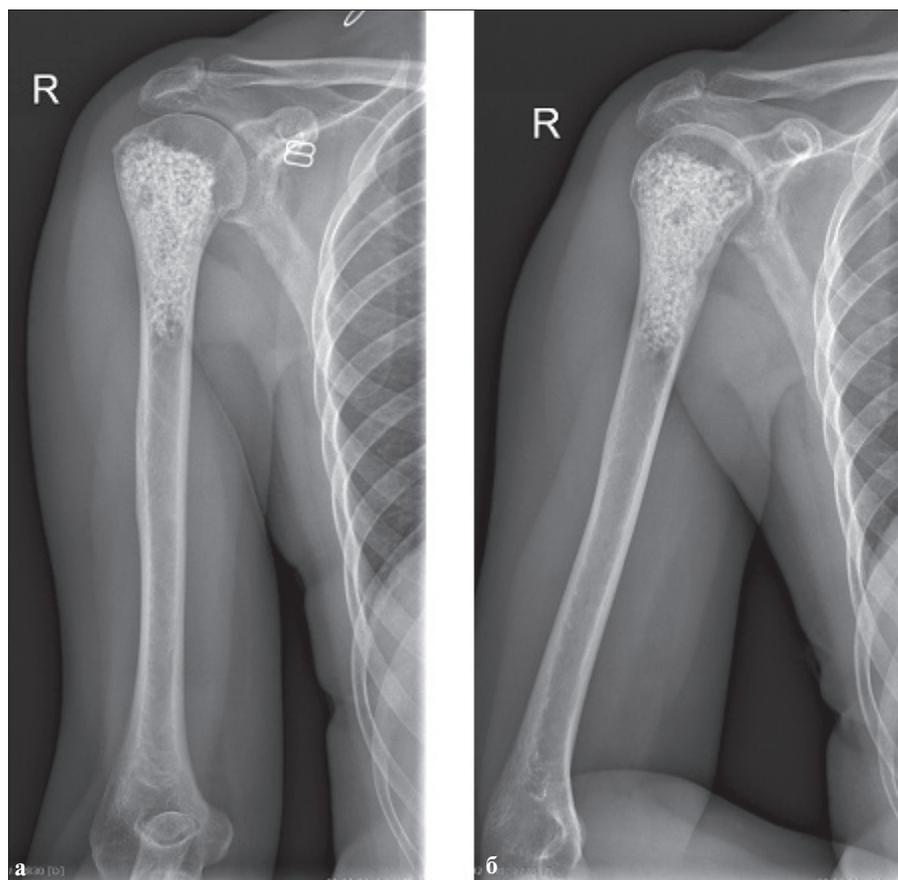


Рис. 7. Рентгенограмма правой плечевой кости через 35 нед после операции: а) прямая проекция; б) боковая проекция

постановка предварительного диагноза приводила к неадекватному хирургическому лечению, и как следствие авторы отмечали высокий процент возникновения локальных рецидивов (около 50%) [23–26]. В двух недавно опубликованных обзорных статьях проводится сравнение пациентов с хондросаркомой G1, которым выполнялось хирургическое лечение в объеме экскохлеации опухоли и широкой краевой резекции [21, 22]. Частота возникновения локального рецидива, по данным результатов исследований, варьировала от 8,6 до 9,8% при выполнении экскохлеации и от 4,4 до 5% при выполнении краевой резекции соответственно. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 88,9 и 93,5% для обеих групп соответственно. В настоящем исследовании ни у одного из пациентов после выполненной операции в объеме экскохлеации опухоли с замещением дефекта аллотрансплантатом не отмечалось возникновение локального рецидива. Отдаленные результаты лечения пациентов, приводимые в обзорных литературных исследованиях Shemesh et al., Hickey et al. и Alfaro et al. [17, 22, 27], где период наблюдения за пациентами достигал 33 лет, подтверждают целесообразность костесохраняющего хирургического подхода к лечению низкоквалифицированных хондросарком G1, как при энхондромах.

В последних исследованиях приводятся сходные краткосрочные и отдаленные результаты как при выполнении резекции кости различного объема, так и при внутрикостном удалении опухоли, при условии четкого соблюдения радикальности и показаний к выбранному объему хирургического лечения.

Вне зависимости от диагноза всем пациентам, включенным в исследование, было выполнено хирургическое лечение в объеме экскохлеации опухоли в пределах здоровых тканей. С целью уменьшения риска возникновения рецидива у части пациентов стенки образовавшейся костной полости обрабатывались термокоагуляцией, после чего выполнялась экспозиция полости 96% этиловым спиртом. Пластика костного дефекта выполнялась биокомпозитными материалами на основе трикальций фосфата и гидроксиапатита.

Приводимые литературные данные показывают, что синтетические материалы, сформированные на основе фосфата кальция, в настоящий момент имеют значимый потенциал клинического применения, обладая важными свойствами для биокомпозитов — остеокондукцией и остеоиндукцией.

Аллотрансплантаты на основе гидроксиапатита обладают удовлетворительной биосовместимостью и отсутствием токсичности, но при этом имеют

низкую кинетику резорбции, что увеличивает время интеграции этого материала в костную ткань и, как следствие, срок, необходимый для полного восстановления опороспособности и функциональности. Все аллотрансплантаты на основе гидроксиапатита являются остеокондукторами. Помимо материалов на основе гидроксиапатита сегодня большой интерес представляют также биорезорбируемые фосфат-кальциевые материалы — трикальцийфосфат [28]. По данным Dutta, предпочтение в сторону биокompозитных материалов на основе гидроксиапатита может отдаваться из-за их структурного и механического сходства с составом человеческой костной ткани [29]. Negrick и соавт. в своем исследовании показали безопасность и эффективность использования биокompозитных материалов на основе трикальцийфосфата [30].

Как уже было отмечено выше, для замещения костных дефектов во всем мире также широко применяются другие методы реконструкции костных дефектов после операций в объеме экскохлеации. В недавно опубликованной статье Clark J. Chen et al. [31] провели сравнительный анализ применения различных материалов в реконструкции костных дефектов в онкоортопедии. Всего в их исследование были включены 267 пациентов, которым с 1994 по 2015 г. были выполнены оперативные вмешательства в объеме экскохлеации опухоли. Среди них реконструкция аутокостью была выполнена в 10 случаях, аллогraftом — в 74 случаях, биокompозитными материалами — в 121 случае, костным цементом на основе полиметилметакрилата — в 54 случаях, и в 8 случаях был выбран комбинированный метод реконструкции с применением полиметилметакрилата + аллогraftа или полиметилметакрилат + биокompозитный материал. Частота различных осложнений при использовании костного цемента на основе полиметилметакрилата составила 5,56%, при использовании аллогraftов — 1,35%, в случае биокompозитных материалов — 4,13%. Единая взвешенная позиция авторов этой статьи заключается в том, что наиболее рациональным костнопластическим материалом для заполнения костных дефектов после операций в объеме экскохлеации опухоли является биокompозитный материал.

По данным Afifi et al. и Clark J. Chen et al. [31, 32], клинические результаты использования костного цемента не всегда лучше, а иногда даже намного хуже, чем результаты использования других видов костной пластики, выбор в пользу костного цемента должен осуществляться всегда избирательно и тщательно [32].

Полученные результаты настоящего исследования показывают, что, если выбор хирургов склоняется в сторону пластики костного дефекта после экскохлеации опухоли в сторону биокompозитных материалов, использование материала с комбина-

цией гидроксиапатитов и трикальций фосфатов позволяет достичь надежного результата.

Результаты

В настоящем исследовании за 7-летний период наблюдения ни у одного из пациентов не было диагностировано появление локального рецидива, отдаленного метастазирования, перелома кости, выпадения биокompозитного материала и инфицирования. В исследуемой группе пациентов у 100% пациентов было выявлена удовлетворительная интеграция трикальций-фосфат-биокompозитных материалов. В настоящем исследовании отмечено лучшее качество интеграции биокompозитного материала, состоящего из гидроксиапатита и β -трикальций фосфата, чем только из β -трикальций фосфата. Однако выявленная тенденция имеет условный характер в связи с малой выборкой пациентов (всего 3 пациента).

Было выявлено, что для контроля качества интеграции биокompозитного материала, интенсификации режима восстановительного лечения пациентов большое значение имеет контроль по данным лучевых методов исследования после операции. В стандарт обследования входила рентгенография в двух проекциях, на которой трансплантат визуализировался как рентгеноконтрастные включения в кости. Для исключения остаточной опухоли сопоставлялись размеры образования после предоперационного обследования и размеры зоны экскохлеации сразу после операции. Рентгенография с достаточно высокой точностью позволяет выявить остаточную опухоль, расположенную у верхнего и у нижнего полюсов экскохлеации. Однако в настоящем исследовании были отмечены сложные диагностические случаи, когда опухоль изначально не минерализована и не визуализировалась по данным рентгенографии, что поднимало вопрос о возможной сохранности опухоли по периферии зоны экскохлеации после операции. В таких ситуациях было выявлено, что большей информативностью в оценке радикальности операции обладало МРТ. Помимо этого данные лучевых методов играют важную роль в оценке консолидации кости в зоне оперативного доступа («костного окна»). По данным рентгенографии, изменения со стороны «костного окна», как правило, визуализируются плохо, и более информативными методами оценки состояния коркового слоя являются РКТ и МРТ.

После проведенного хирургического лечения функциональный результат оценивался по шкале MSTS через 6 мес после операции, где средний функциональный результат для верхней конечности составил 94% и варьировал от 78 до 100%. Для нижней конечности средний функциональный результат по MSTS составил 96% и варьировал от 85 до 100%. Три (20%) пациента отметили сохранение болевого

синдрома в послеоперационной области через 6 мес после операции, одна пациента после экскохлеации верхней трети плечевой кости продолжала периодический прием обезболивающих препаратов группы НПВС.

Заключение

Использование технологии внутрикостного удаления атипических хрящевых опухолей показало свою эффективность и безопасность, является рациональным, альтернативным вариантом более радикальным хирургическим способам лечения. Замещение получаемых костных дефектов синтетическим биокomпозитным материалом, имеющим в составе трикальций фосфат, обеспечивает надежную, прогнозируемо быструю кинетику резорбции и замещения.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Идея, концепция, дизайн исследования – Соколовский А.В., Агаев Д.К.
- Сбор и обработка материала – Агаев Д.К., Фёдорова А.В.
- Хирургическое обеспечение исследования – Соколовский В.А., Соколовский А.В.
- Патоморфологическое обеспечение исследования – Булычева И.В.
- Статистическая обработка данных и написание текста статьи – Бадыров Р.Н., Агаев Д.К.
- Редактирование – Соколовский В.А., Булычева И.В.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснов АФ, Аршин ВМ, Цейтлин МД. Справочник по травматологии. М., 1984:146.
2. Wang JC, Walsh MC. (2009) www.spineuniverse.com. <http://www.spineuniverse.com/exams-tests/bone-grafts-new-developments>.
3. Baumhauer J, Pinzur MS, Donahue R, Beasley W, Digiovanni C. Site selection and pain outcome after autologous bone graft harvest. *Foot Ankle Int.* 2014;35(2):104-107.
4. Calvo R, Figueroa D, Diaz-Ledezma C, Vaismán A, Figueroa F. Bone allografts and the functions of bone banks. *Rev Med Chil.* 2011;139(5):660-666.
5. Khan SN, Cammisa FPJ, Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM. The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg.* 2005;13(1):77-86.
6. Bauermeister A, Maatz R. A method of bone maceration results of animal experiments. *J Bone Joint Surg Am.* 1957;39(1):153-166.
7. Laurencin CT, El-Amin SF. Xenotransplantation in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;16(1):4-8.
8. Lofgren H, Johannsson V, Olsson T, Ryd L, Levander B. Rigid fusion after cloward operation for cervical disc disease using autograft, allograft, or xenograft: a randomized study with radiostereometric and clinical follow-up assessment. *Spine.* 2000;25(15):1908-1916.
9. Boyan BD, McMillan J, Lohmann CH, Ranly DM, Schwartz Z. Basic information for successful clinical use with special focus on synthetic graft substitutes. In: Laurencin CT, editor. *Bone graft substitutes*. Philadelphia: ASTM Int. 2002:231-259.
10. Lerner T, Bullmann V, Schulte TL, Schneider M, Liljenqvist U. A level-1 pilot study to evaluate of ultraporous beta-tricalcium phosphate as a graft extender in the posterior correction of adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2009;18(2):170-179.
11. Dreesmann H., Ueber Knochenplombierung, DMW-Deutsche Med. Wochenschr. 19 (1892) 445e446.
12. Roberts TT, Rosenbaum AJ. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis.* 2012;8:114-124.
13. Greenwald AS, Boden SD, Barrack RL, Bostrom MP, Goldberg VM, Yaszemski M, Heim CS. The evolving role of bone-graft substitutes. *Proceedings of the American Academy of Orthopaedic Surgeons 77th Annual Meeting.* 2010:6.
14. Leerapun T, Hugate RR, Inwards CY, Scully SP, Sim FH. Surgical management of conventional grade I chondrosarcoma of long bones. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;463:166-172. <https://doi.org/10.1097/BLO.0b013e318146830>.
15. Mohler DG, Chiu R, McCall DA, Avedian RS. Curettage and cryosurgery for low-grade cartilage tumors is associated with low recurrence and high function. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:2765-2773. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1445-y>.
16. Алиев МД, Соловьев ЮН, Харатишвили ТК, Мусаев ЭР, Соколовский ВА. Хондросаркома кости. *Инфра-М.* 2006:11-55.
17. Hickey M, Farrokhyar F, Deheshi B, Turcotte R, Ghert M. A systematic review and meta-analysis of intralesional versus wide resection for intramedullary grade I chondrosarcoma of the extremities. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1705-1709. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1532-z>.
18. Mermmerkaya MU, Bekmez S, Karaaslan F, Danisman M, Kosemehmetoglu K, Gedikoglu G et al. Intralesional curettage and cementation for low-grade chondrosarcoma of long bones: retrospective study and literature review. *World J Surg Oncol.* 2014;12:336. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-336>.
19. Di Giorgio L, Touloupakis G, Vitullo F, Sodano L, Mastantuono M, Villani C. Intralesional curettage, with phenol and cement as adjuvants, for low-grade intramedullary chondrosarcoma of the long bones. *Acta Orthop Belg.* 2011;77:666-669.
20. Hanna SA, Whittingham-Jones P, Sewell MD, Pollock RC, Skinner JA, Saifuddin A et al. Outcome of intralesional curettage for low-grade chondrosarcoma of long bones. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:1343-1347. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.06.001>.
21. Chen X, Yu LJ, Peng HM, Jiang C, Ye CH, Zhu SB et al. Is intralesional resection suitable for central grade 1 chondrosarcoma: a systematic review and updated meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43:1718-1726. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.05.022>.
22. Shemesh SS, Acevedo-Nieves JD, Pretell-Mazzini J. Treatment strategies for central low-grade chondrosarcoma of long bones: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Musculoskelet Surg.* 2018;102:95-109. <https://doi.org/10.1007/s12306-017-0507-7>.
23. Unni K. Chondroma. *Dahlin's Bone Tumors, General Aspects and Data on 11,087 Cases.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996:25.
24. Murphey MD, Flemming DJ, Boyea SR, Bojescul JA, Sweet DE, Temple HT. Enchondroma versus chondrosarcoma in the appendicular skeleton: differentiating features. *Radiographics.* 1998;18:1213-1237.
25. Flemming DJ, Murphey MD. Enchondroma and chondrosarcoma. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2000;4:59-71.
26. Wang XL, De Beuckeleer LH, De Schepper AMA, Van Marck E. Low-grade chondrosarcoma vs enchondroma: challenges in diagnosis and management. *Eur Radiol.* 2001;11:1054-1057.

27. Patricio A. Alfaro, Giovanni Ciani, Carlos A. Herrera, Davide Maria Donati, Costantino Errani. Diferential diagnosis and treatment of enchondromas and atypical cartilaginous tumours of the pelvis: analysis of 21 patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2019. DOI: 10.1007/s00590-019-02547-8.
28. Григорьян АС, Топоркова АК. Проблемы интеграции имплантов в костную ткань (теоретические аспекты). М.: Техносфера. 2007:128.
29. Dutta SR, Passi D, Singh P, Bhuibhar A. Ceramic and nonceramic hydroxyapatite as a bone graft material: A brief review. *Ir J Med Sci.* 2015;184(1):101-106.
30. Herrick J. Siegel, MD; Robert C. Baird III, MD; Justin Hall, BA; Robert Lopez-Ben, MD; Philip H. Lander, MD. The Outcome of Composite Bone Graft Substitute Used to Treat Cavitary Bone Defects. *Orthopedics.* 2008;31(8).
31. Clark J. Chen and Earl W. Brien. Early postoperative complications of bone filling in curettage defects. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research.* 2019;14:261.
32. Afifi AM, Gordon CR, Pryor LS et al. Calcium phosphate cements in skull reconstruction: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(4):1300-1309.

Статья поступила 20.11.2019 г., принята к печати 15.12.2019 г.
Рекомендована к публикации А.А. Курильчиком

Информационная страница

Агаев Дергах Камаледдин оглы, аспирант кафедры онкологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», г. Москва.

Соколовский Анатолий Владимирович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела общей онкологии, г. Москва.

Булычева Ирина Владиславовна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, врач патологоанатомического отделения опухолей человека, г. Москва.

Фёдорова Александра Владимировна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, научный сотрудник рентгенодиагностического отделения, г. Москва.

Соколовский Владимир Александрович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела общей онкологии, г. Москва.

Бадыров Роми Надырович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, аспирант отдела общей онкологии, г. Москва.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы утверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

FIVE YEARS PRACTICAL EXPERIENCE OF USING CALCIUM PHOSPHATE BONE GRAFT SUBSTITUTE FOR RECONSTRUCTION OF BONE DEFECTS IN ATYPICAL CARTILAGE TUMORS

Агаев Д.К., Соколовский А.В., Быличева И.В., Федорова А.В., Соколовский В.А., Бадыров Р.Н.

FSBI «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of Russia, Moscow; 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russian Federation

Key words: atypical cartilage tumors, enchondroma, chondrosarcoma, intralesional curettage, reconstruction, bone graft substitute, allograft

In the surgical treatment of benign as well as low aggressive malignant (G1) bone tumors of small sizes, methods such as intralesional curettage, marginal resection, resection of part of the joint, or resection of the affected bone segment are used. In cases when intraosseous removal of the tumor is performed, there is a need for bone grafting of the defect, the purpose of which is to maintain and strengthen the structural strength of the bone, replace the volume of the bone defect, and accelerate the biological stimulation of bone tissue regeneration during fractures. The most widespread use of synthetic bone graft substitute based on calcium sulfate and calcium phosphate.

The study included 24 patients, 15 (62.5%) of whom were diagnosed with chondrosarcoma G1, 9 (37.5%) were diagnosed with enchondroma. For these patients, from 2015 to 2019 (52 months), surgical treatment was performed in the amount of curettage with replacement of the defect with the phosphate calcium bone graft substitute. In the studied group of patients, in 12 (50%) the tumor was localized in the femur, in 10 (41.7%) in the humerus, in the tibia and radius of the 1 patient, respectively. The mean follow-up period was 32 months and ranged from 7 to 52 months.

In the present study, during the observation period, none of the patients was diagnosed with local recurrence, distant metastasis, bone fracture, loss of bone graft substitute and infection. All patients showed satisfactory integration of tricalcium phosphate bone graft substitute. The average functional result after 6 months for the upper limb was 94%, for the lower limb 96%, according to the MSTS scale.

Replacing of the formed bone defects with a synthetic bone graft substitute containing tricalcium phosphate provides reliable, predictably fast kinetics of resorption and substitution.