

Издательство
ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

Учредители

ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России

Восточно-Европейская Группа
по Изучению Сарком

САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

Зарегистрирован в Министерстве
Российской Федерации по делам
печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций

Регистрационный номер
ПИ № ФС 77–37915 от 03.012.2009

Все материалы издания подлежат
обязательному рецензированию
ведущими российскими специалистами

**Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов**

Использование материалов журнала
допускается только по согласованию
с редакцией

При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна

Издательство
ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

Генеральный директор
Екатерина Родникова

Художественно-технический редактор
Лидия Вязьмина

Литературный редактор
Мария Козлова

Отдел реализации и подписки
Ольга Пентюхова
Тел. +7 (977) 469-24-40
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

Отдел рекламы:
Тел. +7 (977) 469-24-40
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

© ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

© Восточно-Европейская Группа
по Изучению Сарком

© ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

Адрес редакции:
117246, Москва, Научный проезд,
д. 8, стр. 7, 3-й этаж, помещение 6
Эл. почта: pharmpr@com2com.ru

Сайт: www.eesg.ru

Сдано в набор 19.07.2019
Подписано в печать 16.09.2019
Формат 60×90^{1/8}
Печать офсетная. Печ. л. 9,5

Подписка на 2020 г.

Объединенный каталог «Пресса России»
Подписной индекс – 13157

Отпечатано в типографии
ИП Кононова Елена Юрьевна
107589, г. Москва, ул. Красноярская,
д.11, кв. 79

Тираж 4500 экз.
Цена свободная

САРКОМЫ 2019 • Том 11 • № 3

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ
РЕКОМЕНДОВАН МИНИСТЕРСТВОМ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИЙ ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК

Основан в 2009 г.

Периодичность 4 раза в год

Председатель редакционного совета академик РАН М.Д. Алиев

Главный редактор профессор Г.И. Гафтон

Научный редактор д.м.н. А.А. Феденко

Заместители главного редактора
к.м.н. Б.Ю. Бохян, к.м.н. Е.А. Сушенцов

Ответственный секретарь к.м.н. Д.И. Софронов

Редакционная коллегия

д.м.н. Г.И. Гафтон (С.-Петербург)	к.м.н. А.А. Бабалаев (Бишкек)
д.м.н. А.К. Аллахвердиев (Москва)	М.Ю. Щупак (Москва)
к.м.н. О.А. Анурова (Москва)	к.м.н. А.А. Курильчик (Обнинск)
д.м.н. О.П. Близнюков (Москва)	к.м.н. Г.А. Серикбаев (Алматы)
д.м.н. И.В. Булычева (Москва)	к.м.н. А.С. Неред (Москва)
к.м.н. А.В. Бухаров (Москва)	к.м.н. Д.В. Нисиченко (Москва)
к.м.н. А.К. Валиев (Москва)	д.м.н. Д.Ш. Полатова (Ташкент)
д.м.н. М.Б. Долгушин (Москва)	к.м.н. И.Р. Сафин (Казань)
к.м.н. А.З. Дзампаев (Москва)	проф. В.А. Соболевский (Москва)
проф. Э.Р. Мусаев (Москва)	д.м.н. В.А. Соколовский (Москва)
к.м.н. Я.А. Щипахина (Москва)	к.м.н. Д.Л. Строяковский (Москва)
д.м.н. Л.Г. Жукова (Москва)	проф. В.В. Тепляков (Москва)
к.м.н. А.В. Назаренко (Москва)	проф. С.А. Тюляндин (Москва)
А.Б. Кожевников (Иркутск)	проф. Т.К. Харатишвили (Москва)
к.м.н. А.А. Жеравин (Новосибирск)	к.м.н. А.В. Богоутдинова (Томск)
к.м.н. В.В. Егоренков (С.-Петербург)	

Редакционный совет

Д.А. Алиев (Азербайджан)	З.Г. Кадагидзе (Москва)
А.Т. Амирасланов (Азербайджан)	Д. Р. Кайдарова (Казахстан)
С.Х. Атаев (Туркмения)	Н.Е. Кушлинский (Москва)
А.М. Беляев (С.-Петербург)	А.Ф. Лазарев (Барнаул)
Ю.М. Богдаев (Минск)	Г.М. Манихас (С.-Петербург)
А.М. Галстян (Армения)	А.Н. Махсон (Москва)
А.М. Гарин (Москва)	В.М. Моисеенко (С.-Петербург)
М.А. Гафур-Ахунов (Узбекистан)	И.В. Поддубная (Москва)
М.М. Давыдов (Москва)	Б.Б. Султангазиева (Киргизия)
В.В. Дворниченко (Иркутск)	Ю.Н. Соловьев (Москва)
А.Г. Дедков (Украина)	Р.Ш. Хасанов (Казань)
Л.В. Демидов (Москва)	Е.Ц. Чойнзонов (Томск)
Д.З. Закиряходжаев (Таджикистан)	М.Н. Тиллайшайхов (Узбекистан)

Journal Bone and soft tissue sarcomas,
tumors of the skin

Journal founders

East-European Sarcoma Group (EESG)

**Federal State Budgetary Institution
«N.N. Blokhin National Medical Research
Center of Oncology» of the Ministry of Health
of the Russian Federation**

Publishing House

Limited Liability Company

«PHARMARUS PRINT MEDIA»

Journal «Bone and soft tissue sarcomas,
tumors of the skin» was registered
in Federal Service for supervision in
the sphere of telecom, information
technologies and mass communications,
registration number ПИ № ФС 77–37915
from 03.012.2009

Journal «Bone and soft tissue sarcomas,
tumors of the skin» is tree monthly peer-
reviewed medical journal

Since 2009 the Journal «Bone and soft
tissue sarcomas, tumors of the skin»
publishes clinical and experimental
research original articles, reviews, lectures,
case reports, clinical recommendations,
guidelines, news of pharmaceutical market
on problem of clinical oncology, chronicles
of major Russian and international
congresses on allergy and clinical oncology.

The Journal is aimed to the most topical
issues of clinical oncology: pathogenesis,
diagnostics, clinical features, modern
methods of treatment of the bone and soft
tissue sarcomas and tumors of the skin,
such as osteosarcoma, Ewing sarcoma,
chondrosarcoma, bone metastases,
neurogenic tumors, melanoma, basalioma.

The journal is intended for scientists,
oncologist, orthopaedists, surgeons,
morphologist, radiologist, pediatricians and
radiotherapist.

The journal is indexed in RSCI (Russian
Science Citation Index) [https://elibrary.ru/
title_about.asp?id=31931](https://elibrary.ru/title_about.asp?id=31931)

Format A4

Volume 76 pages

Editorial office address:

8, building 7, office 6
Nauchniy proezd
Moscow, 117246, Russia

www.eesg.ru

e-mail: journaleesg@yandex.ru

BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN 2019 • Volume 11 • № 3

EAST-EUROPEAN SARCOMA GROUP (EESG) SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

**RECOMMENDED BY HIGHER ATTESTATION COMISSIN OF MINISTRY
OF EDUCATION AND SCIENCE OF RUSSIAN FEDERATION FOR PUBLICATION
OF SCIENTIFIC RESULTS OF PH.D AND DOCTORAL THESISES**

Founded in 2009

Periodicity — 4 times per year

**Chairman of the editorial board Academician of Russian Academy
of Sciences M.D.Aliev**

Editor-in-Chief Professor G.I. Gafton

Scientific editor A.A. Fedenko

Vice-editors-in-chief B.Y. Bohyan, E.A. Sushentsov

Managing secretary D.I. Sofronov

Editorial board

professor G.I. Gafton, *St. Petersburg, Russian Federation*

Ph. D. O.A. Anurova, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. O.P. Bliznyukov, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. A.V. Bukharov, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. I.V. Bulycheva, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. A.K. Valiev, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. M.B. Dolgushin, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. A.Z. Dzampaev, *Moscow, Russian Federation*

professor E.R. Musaev, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. Y.A. Shchipakhina, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. L.G. Zhukova, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. A.V. Nazarenko, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. A.B. Kozhevnikov, *Irkutsk, Russian Federation*

Ph. D. A.A. Zheravin, *Novosibirsk, Russian Federation*

Ph. D. V.V. Yegorenkov, *St. Petersburg, Russian Federation*

Ph. D. A.A. Babalaev, *Bishkek, Kyrgyzstan*

Ph. D. M.Y. Shchupak, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. A.A. Kurilchik, *Obninsk, Russian Federation*

Ph. D. G.A. Serikbayev, *Almaty Kazakhstan*

Ph. D. A.S. Nered, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. D.V. Nisichenko, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. D.S. Polatova, *Tashkent Uzbekistan*

Ph. D. I.R. Safin, *Kazan, Russian Federation*

professor V.A. Sobolevsky, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. V.A. Sokolovsky, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. D.L. Stroiakovsky, *Moscow, Russian Federation*

professor V.V. Teplyakov, *Moscow, Russian Federation*

professor S.A. Tyulyandin, *Moscow, Russian Federation*

professor T.K. Kharatishvili, *Moscow, Russian Federation*

Ph. D. A.V. Bogoutdinova, *Tomsk, Russian Federation*

Editorial Council

D.A. Aliyev, *Azerbaijan*

A.T. Amirslanov, *Azerbaijan*

S.H. Ataev, *Turkmenistan*

Y.M. Bogdaev, *Minsk*

A.M. Galstyan, *Armenia*

G.I. Gafton, *St. Petersburg, Russian Federation*

M.A. Gafur Akhunov, *Uzbekistan*

M.M. Davydov, *Moscow, Russian Federation*

V.V. Dvornichenko, *Irkutsk, Russian Federation*

A.G. Dedkov, *Ukraine*

L.V. Demidov, *Moscow, Russian Federation*

D.Z. Zakhirjahodjaev, *Tajikistan*

N.E. Kushlinsky, *Moscow, Russian Federation*

A.F. Lazarev, *Barnaul, Russian Federation*

A.M. Belyaev, *St. Petersburg, Russian Federation*

G.M. Manikhas, *St. Petersburg, Russian Federation*

A.N. Makhson, *Moscow, Russian Federation*

V.M. Moiseenko, *St. Petersburg, Russian Federation*

I.V. Poddubnaya, *Moscow, Russian Federation*

B.B. Sultangaziyeva, *Kyrgyzstan*

Y.N. Soloviev, *Moscow, Russian Federation*

R.S. Khasanov, *Kazan, Russian Federation*

E.C. Choinzonov, *Tomsk, Russian Federation*

A.M. Garin, *Moscow, Russian Federation*

A.N. Machon, *Moscow, Russian Federation*

Z.G. Kadagidze, *Moscow, Russian Federation*

D. R. Kaidarova, *Kazakhstan*

M.N. Tillayshaihov, *Uzbekistan*

Содержание

■ От редакции

Соколовский А.В., Соколовский В.А., Алиев М.Д.

Отдаленные результаты онкологического эндопротезирования области тазобедренного сустава при поражении первичными и метастатическими опухолями 5

■ Опухоли кожи

Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Гуменецкая Ю.В., Давыдов Г.А., Олейник Н.А., Стародубцев А.Л., Двинских Н.Ю., Кондрашова Л.М., Пахоменко К.В., Иванов В.Е.

Непосредственные и отдаленные результаты биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных локализованной меланомой кожи..... 16

■ Саркомы мягких тканей

Харатишвили Т.К., Петроченко Н.С., Буров Д.А., Бохан Б.Ю., Кумехов З.Ю., Андреева К.Б., Кива Е.В., Феденко А.А.

Применение перфузионной химиотерапии в лечении различных нозологических форм злокачественных опухолей 28

■ Саркомы костей

Курильчик А.А., Стародубцев А.Л., Зубарев А.Л., Иванов В.Е., Кудрявцев Д.В.

Ревизионное эндопротезирование у онкологических больных, опыт МРНЦ 35

Лазукин А.В., Тепляков В.В., Близиных О.П., Барышникова Д.В., Сергеев Н.И., Шапошников А.А., Ахов А.О., Демина М.Н.

Мезенхимальная хондросаркома (Литературный обзор) 42

■ Кунсткамера

Курильчик А.А., Стародубцев А.Л., Зубарев А.Л., Иванов В.Е., Кудрявцев Д.В.

Эндопротезирование второй пястной кости при высокодифференцированной хондросаркоме. Клинический случай..... 53

Хмелевская В.Н.

Опухоль Аскина (Литературная справка, клинический случай длительного наблюдения больной после комбинированного лечения)..... 57

■ Хроника научной жизни

20-я Конференция Международного общества по лечению сарком 63

Второй Международный форум онкологии и радиологии 64

Вреденовские чтения. Обзор научной конференции 68

Конгрессы 70

■ Для авторов

Требования к оформлению рукописей..... 72

Вниманию подписчиков!

Оформить подписку на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» Вы можете на почте в объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ» 1 том, индекс 13157, а так же через ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН <https://www.akc.ru>.

Подписка на 2020 г. открыта.

Издательство деньги за подписку не возвращает!

Contents

■ Editorial

Sokolovskii A.V., Sokolovskii V.A., Aliev M.D.

Long-term results of proximal femoral tumor endoprosthesis replacement after primary and metastatic tumors resection 5

■ Skin tumors

Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva G.T., Gumenetskaya Yu.V., Davydov G.A., Oleynik N.A., Starodubtsev A.L., Dvinskikh N.Yu., Kondrashova L.M., Pakhomenko K.V., Ivanov V.E.

Short-term and long-term results of sentinel lymph node biopsy in patients with localized cutaneous melanoma 16

■ Soft tissue sarcomas

Kharatishvili T.K., Petrochenko N.S., Burov D.A., Bohyan B.Yu., Kumekhov Z.Yu., Andreeva K.B., Kiva E.V., Fedenko A.A.

Perfusion chemotherapy application in the treatment of various nosological forms of malignant tumors..... 28

■ Bone sarcomas

Kurilchik A.A., Starodubtsev A.L., Zubarev A.L., Ivanov V.E., Kudryavtsev D.V.

Endoprosthesis revision in cancer patients. MRRC experience 35

Lazukin A.V., Teplyakov V.V., Blyzniukov O.P., Baryshnikva V.D., Sergeev N.I., Shaposhnikov A.A., Ahov A.O., Demina M.N.

Mesenchymal chondrosarcoma (Literature review) 42

■ Rear clinical cases

Kurilchik A.A., Starodubtsev A.L., Zubarev A.L., Ivanov V.E., Kudryavtsev D.V.

Endoprosthetic replacement of the second metacarpal bone in well-differentiated chondrosarcoma. A clinical case report..... 53

Hmelevskaya V.N.

Askin tumor (Clinical information, clinical case of long-term follow-up of patient after the combined treatment) 57

■ Chronicles

20th General Meeting of the International Society of Limb Salvage 63

Second International Forum of Oncology and Radiology 64

Vreden's readings. Review of the scientific conference 68

Congresses 70

■ For Authors

Instructions for Authors 72

УДК 616-006.04

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ОБЛАСТИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ ПОРАЖЕНИИ ПЕРВИЧНЫМИ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ

Соколовский А.В.¹, Соколовский В.А.¹, Алиев М.Д.²¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; РФ, 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24² МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; РФ, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3**Ключевые слова:** опухоль кости, эндопротезирование тазобедренного сустава, ревэндопротезирование, осложнения эндопротезирования

Эндопротезирование тазобедренного сустава позволяет обеспечить раннюю активизацию пациента в первые дни после операции, начать функциональную и психосоциальную реабилитацию еще в стационаре, добиться хорошего косметического и функционального результата, продолжить консервативное лечение в установленные сроки.

В исследование включены 172 пациента с первичными саркомами кости, метастатическим поражением, доброкачественными опухолями кости, которым с марта 1996 г. по декабрь 2018 г. выполнено 194 первичные и ревизионные операции. В исследуемой группе пациентов 47,1% имели диагноз первичной злокачественной опухоли, 37,8% — метастатическое поражение. Средний период наблюдения составил 80,87 мес. Ведущим осложнением на момент выполнения ревэндопротезирования была поздняя асептическая нестабильность (Тип IIВ — 37,5%).

Срок службы эндопротеза после первичного и ревизионного эндопротезирования через 5 лет — у 91,9%, через 10 лет — у 81,3%, через 15 лет — у 76,5%, через 20 лет — у 68% пациентов. Средний функциональный результат по шкале MSTs через 6 мес после первичного и ревизионного эндопротезирования — 72,6%, через 12 мес — 84,2%. Асептическая нестабильность является ведущим осложнением в послеоперационном периоде и составляет 6,2%.

Внедрение инновационных технологических решений в дизайн, материалы эндопротеза станет средством обеспечения дальнейшего поступательного снижения частоты осложнений и увеличения срока эксплуатации имплантата.

Введение

Современные инновационные тенденции развития онкоортопедии в мире при хирургическом и/или комбинированном лечении пациентов с первичными костными саркомами и метастатическим опухолевым поражением длинных трубчатых костей детерминировали органосохраняющий принцип хирургического этапа лечения как «золотой стандарт». Проведение таких операций в 85–95% стало возможным без ухудшения онкологического результата [1–3]. Технологические возможности в настоящий момент определяют широкий спектр использования ауто- и аллотрансплантатов для компенсации получаемых костных дефектов после удаления части или всего пораженного сегмента

длинной трубчатой кости. Существующий опционал материалов, допущенных к использованию в онкоортопедии, позволяет применять как биodeградируемые, интегрируемые, так и материалы, не обладающие этими свойствами, но позволяющие в короткие сроки восстановить опороспособность и скомпенсировать функциональный дефект. Таким видом реконструкции является технология эндопротезирования, получившая широкое распространение сначала при лечении первичных сарком кости и дальнейшем внедрении при метастатическом опухолевом поражении длинных трубчатых костей, при реализации новых возможностей консервативного лечения.

Эндопротезирование тазобедренного сустава позволяет обеспечить раннюю активизацию пациента в первые дни после операции, начать функциональную и психосоциальную реабилитацию еще в стационаре, добиться хорошего косметического и функционального результата, продолжить консервативное лечение в сроки, не превышающие

*Адрес для корреспонденции*Соколовский Анатолий Владимирович
E-mail: avs2006@mail.ru

21 день [4]. Особенностью технологии эндопротезирования тазобедренного сустава является правильная реконструкция механизма отводящей группы мышц и капсулы тазобедренного сустава, в том числе с дополнительным использованием полимерных материалов. Ключом к длительному сроку эксплуатации имплантата наряду с качеством фиксации ножки эндопротеза является правильное позиционирование чашки эндопротеза в вертлужной впадине. Типичными статистически значимыми осложнениями онкологического эндопротезирования тазобедренного сустава являются: вывих эндопротеза – 6% (0–31%), асептическая нестабильность – 2,8% (0–19%), разрушение конструкции эндопротеза – 2,2% (0–19%), перипротезный перелом – 0,6%, инфекция эндопротеза 2,1% (0–13%), местный рецидив – 2% (0–11%) [5–8].

Целью настоящего исследования был анализ отдаленных и среднесрочных результатов, структуры осложнений, функционального результата после первичного и ревизионного эндопротезирования у пациентов с первичными костными саркомами и метастатическим поражением проксимального отдела бедренной кости.

Материалы и методы

В исследование включены 172 пациента с первичными саркомами кости, метастатическим поражением, доброкачественными опухолями кости, которым с марта 1996 г. по декабрь 2018 г. выполнено 194 первичные и ревизионные операции при поражении проксимального отдела бедренной кости. Критериями включения в исследование были: возраст больных 18 лет и старше, наличие доброкачественного, злокачественного или мета-

статического поражения длинных трубчатых костей, асептической нестабильности, поломки, инфекции эндопротеза, рецидив опухоли, требующие первичного или повторного эндопротезирования тазобедренного сустава.

Были включены 84 мужчин и 110 женщин, средний возраст которых составил 45,7 года и варьировал от 18 до 77 лет. В структуре заболеваемости в группе пациентов 81 (47,1%) имели диагноз первичной злокачественной опухоли, 65 (37,8%) пациентам операция выполнена в связи с метастатическим поражением проксимального отдела бедренной кости из различных первичных очагов, 17 (9,9%) пациентов имели доброкачественный диагноз, 9 (5,2%) имели гематологический диагноз с поражением проксимального отдела бедренной кости. В группе пациентов с первичными опухолями кости IА стадия была у 2,7%, IВ стадия – у 37,4%; IIВ стадия – у 53,3%, IV стадия – у 6,7% пациентов. В этой группе пациентов химиотерапия как этап комбинированного лечения была проведена в 58,7% у пациентов с диагнозом: остеосаркома, саркома Юинга, фибросаркома, недифференцированная плеоморфная саркома, хондросаркома G3; химиолучевое лечение было проведено у 2,7% пациентов. Остальные пациенты имели диагноз, не требующий консервативного лечения. Распределение пациентов в зависимости от нозологии представлено в табл. 1.

В группу исследования за период 22 лет были включены 162 (83,5%) операции в объеме первичного эндопротезирования, 32 (16,5%) операции в объеме повторного онкологического эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов со злокачественным, доброкачественным, метастатическим поражением кости.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от нозологии на момент первичного и повторного эндопротезирования проксимального отдела бедренной кости

Первичные злокачественные опухоли кости, n=81 (47,1%)		Метастатическое поражение, n=65 (37,8%)		Гематологические опухоли, n=9 (5,2%)		Доброкачественные опухоли, n=17 (9,9%)	
Злокачественное ГКО кости	1	МТС почки	21	Множественная миелома	6	Аневризмальная костная киста	1
Хондросаркома	33	МТС молочной железы	25	Лимфома	3	Хондробластома	3
Остеосаркома	18	МТС легкого	2			ГКО кости	12
Саркома Юинга	13	МТС шейки матки	3			Липома кости	1
Недифферен. плеоморфная саркома	7	МТС из НПО	3				
Периостальная саркома	3	МТС щитовидной железы	2				
Паростальная саркома	5	МТС предстательной железы	2				
Фибросаркома	1	МТС другие, первичные очаги	7				
Всего		174					

Превалирующим осложнением на момент выполнения повторных операций была поздняя асептическая нестабильность (37,5%). Структура осложнений, явившихся причиной выполнения повторного эндопротезирования в исследуемой группе пациентов, согласно классификации ISOLS 2013, была представлена: тип IA (вывих эндопротеза) — 1 (3,1%); тип IIB (поздняя асептическая нестабильность) — 12 (37,5%); тип IIIA (поломка эндопротеза) — 8 (25%); тип IVA (ранняя инфекция эндопротеза) — 1 (3,1%); тип IVB (поздняя инфекция эндопротеза) — 3 (9,4%); тип VA (рецидив в кости) — 1 (3,1%).

В течение этого периода первичное и ревизионное онкологическое эндопротезирование тазобедренного сустава было выполнено с использованием следующих систем эндопротезирования: Prospan (Чехия) — 152 (78,4%); Poldi (Чехия) — 18 (9,3%); Implantcast (Германия) — 6 (3,1%); W.Link (Германия) — 1 (0,5%); GSB (Швейцария) — 1 (0,5%); Mathys (Isoelastic) (Швейцария) — 8 (4,1%); Stanmore (Великобритания) — 2 (1%); Stryker (США) — 6 (3,1%). При первичном и ревизионном эндопротезировании количество операций с использованием модульных систем эндопротезирования составило 13 (6,7%), немодульных — 181 (93,3%). Вне зависимости от фирмы-изготовителя и типа конструкции все эндопротезы тазобедренного сустава имели цементный способ фиксации. При первичном и повторном эндопротезировании области тазобедренного сустава в 85,1% использовались бесцементные чашки эндопротеза (Press Fit) с дополнительной фиксацией двумя или тремя спонгиозными винтами различных фирм-изготовителей. Вне зависимости от способа фиксации эндопротеза превалирующее число операций (79,4%) было выполнено с использованием титановых ножек эндопротеза. Ножки эндопротеза, выполненные из сплава CoCrMo, были использованы в 16,5%, в 4,1% установленных эндопротезов были выполнены из материала изоэластик со стальным стержнем внутри.

Средний период наблюдения за пациентами после первичного и ревизионного эндопротезирования проксимального отдела бедренной кости составил 80,87 мес и варьировал от 0,49 до 281,05 мес. В группе пациентов после первичного эндопротезирования этот показатель составил 85,85 мес и варьировал от 2,04 до 281,05 мес, после повторного эндопротезирования средний период наблюдения составил 55,7 мес и варьировал от 0,49 до 178,78 мес.

На этапе предоперационной подготовки всем пациентам выполнялся стандартный блок обследований, включавший:

1. Для пациентов с планируемым первичным эндопротезированием — рентгенографию/РКТ органов грудной клетки, рентгенографию и МРТ пораженного костного сегмента, УЗКТ брюшной

полости, периферических лимфоузлов, области поражения, радиоизотопное исследование костей, также для уточнения степени распространения опухолевого процесса в ряде случаев выполнялся ПЭТ.

2. Для пациентов с планируемым ревизионным эндопротезированием помимо стандартного комплекса обследования для пациентов с первичным и метастатическим поражением костей также выполнялись рентгенография области установленного эндопротеза с масштабируемой шкалой в двух проекциях, РКТ области эндопротезирования (для изготовления индивидуальных, прецизионных ревизионных эндопротезов). При необходимости, а также для пациентов с инфекцией эндопротеза в анамнезе дополнительно проводились микробиологическая и лабораторная диагностика аспирата ложа эндопротеза, биохимия крови на С-Рб и СОЭ. Перед сложным первичным и повторным эндопротезированием индивидуальное изготовление имплантата включало компьютерное моделирование дизайна ножки эндопротеза, предполагаемое расположение ее в костномозговом канале, при необходимости моделировалась дополнительная фиксация.

На основе полученных результатов, с учетом анатомической локализации, гистотипа опухоли, степени распространения заболевания, эффекта проведенного консервативного лечения, наличия сопутствующей патологии, предполагаемого прогноза жизни пациента, качества костной ткани области фиксации ножки эндопротеза перед операцией, индивидуально для каждого пациента выбирались план хирургического лечения, материал, дизайн и модель эндопротеза.

Классификация осложнений после онкологического эндопротезирования тазобедренного сустава, выявленных за период наблюдения, производилась согласно международной системе ISOLS 2013, функциональный результат оценивался с использованием международной системы MSTs.

Клинический пример

Пациентка О., 37 лет, с диагнозом: периостальная остеосаркома проксимального отдела левой бедренной кости G2 (T2NoMo, IB ст.). Резекция проксимального отдела левой бедренной кости с эндопротезированием тазобедренного сустава 06.09.2000 г. Разрушение чашки эндопротеза, вывих левого тазобедренного сустава. Состояние после реэндопротезирования левого тазобедренного сустава 13.12.2016 г. В феврале 2000 г. травма (ушиб) области левого тазобедренного сустава. Через 3 мес появилась боль в этой области. По месту жительства получала физиотерапию. Отметила усиление боли на фоне проводимого лечения. По данным рентгенологических методов исследования заподозрена опухоль проксимального отдела левой бедренной кости (рис. 1, 2).

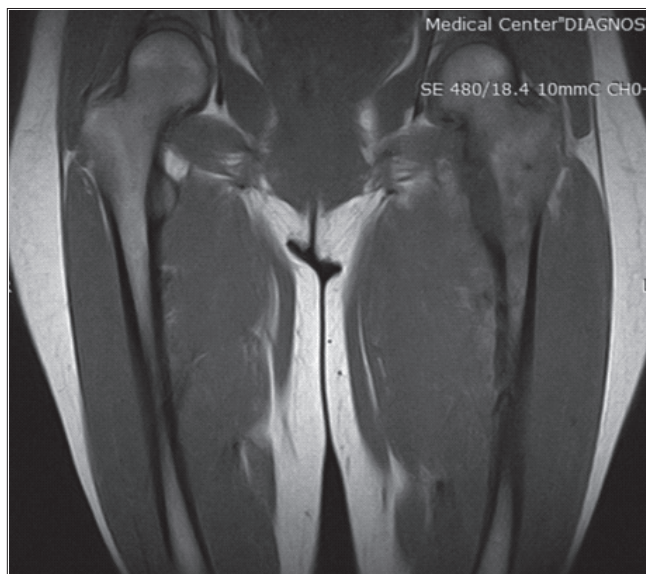


Рис. 1. МРТ перед операцией 06.09.2000 г. (прямая проекция)

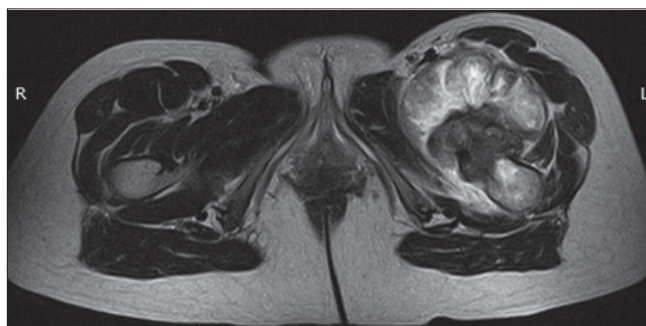


Рис. 2. МРТ перед операцией 06.09.2000 г. (аксиальная проекция)

28.06.2000 г. биопсия опухоли. Заключение гистологического исследования: рентген-морфологическая картина соответствует периостальной остеосаркоме. В пределах исследованного материала опухоль имеет степень злокачественности G2.

06.09.2000 г. выполнена операция: резекция проксимального отдела левой бедренной кости с эндопротезированием левого тазобедренного сустава. Установлен цементный титановый эндопротез фирмы Beznoska (Чехия). Заключение гистологического исследования после операции: периостальная остеосаркома проксимального метаэпифиза левой бедренной кости (grade 2). С 2013 г. отмечает появление хромоты левой нижней конечности, незначительное укорочение конечности. В апреле 2015 г. отметила появление периодических болей в области верхней трети левой бедренной кости. В июне 2015 г. по месту жительства выполнена пункция ложа эндопротеза. Получено умеренное количество серозной жидкости серого цвета (металлоз). По данным рентгенографии от 28.09.2016 г.: отмечается наличие выраженного лакунарного остеолита, деформация левой бедренной кости в проекции фиксации бе-

дренной ножки эндопротеза на протяжении 16,5 см. Износ вкладыша чашки эндопротеза, латеральный вывих головки эндопротеза (рис. 3).

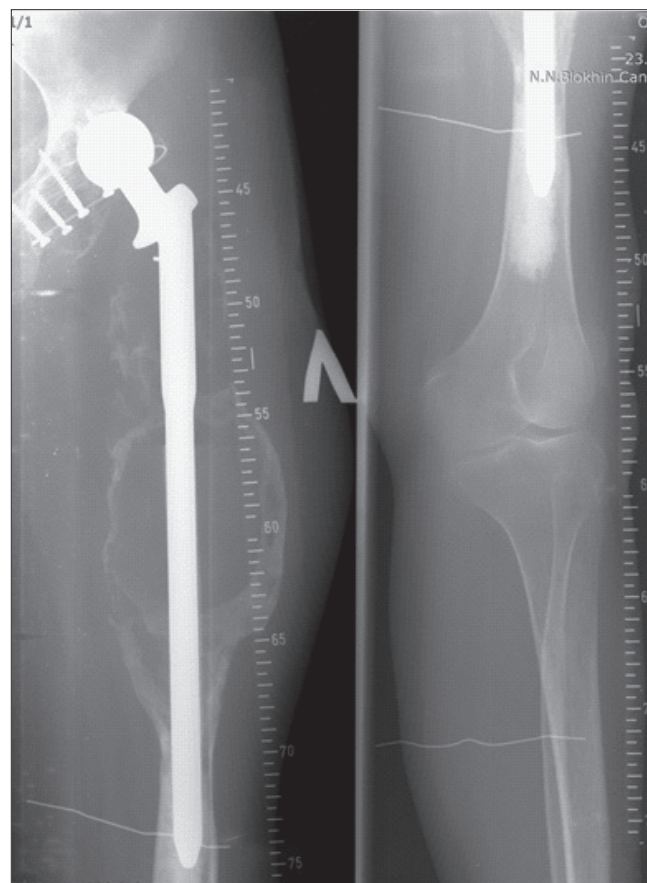


Рис. 3. Рентгенография левого бедра и тазобедренного сустава перед повторной операцией

При визуальном осмотре укорочение левой нижней конечности около 1 см. 29.09.2016 г. пациентка консультирована в центре аллергологии и клинической иммунологии: данных за наличие аллергологической реакции на материал эндопротеза не выявлено. 13.12.2016 г. реэндопротезирование левого тазобедренного сустава. Во время операции выявлено: значительный износ пластикового вкладыша чашки эндопротеза, перелом латерального края чашки эндопротеза, боковой (латеральный) вывих головки эндопротеза, остеолит крыла подвздошной кости, выраженный остеолит и деформация бедренной кости на протяжении 16 см дистальнее предыдущего опиала бедренной кости, наличие мягкотканного детрита парепротезно (рис. 4).

Произведена замена цементной стальной бедренной ножки эндопротеза фирмы Beznoska (Чехия) на титановую цементную фирмы ProSpon (Чехия). Произведена замена пластиковой чашки эндопротеза фирмы Mathys (Швейцария) № 50 на титановую бесцементную чашку эндопротеза № 50 фирмы OHST (Германия), блокированную тремя

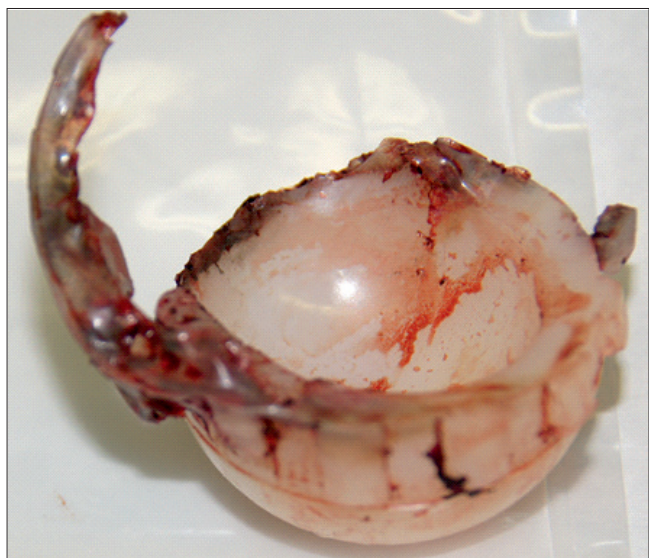


Рис. 4. Разрушенный вкладыш эндопротеза

винтами. Выполнена резекция литически разрушенной части бедренной кости на протяжении 100 мм. Увеличен диаметр ножки эндопротеза с 12 до 14 мм. В связи с увеличением резекции бедренной кости уменьшена длина ножки эндопротеза с 210 до 150 мм (рис. 5).

Микробиологическое исследование аспирата ложа эндопротеза, элементов детрита, мягких тканей, фрагмента чашки эндопротеза — роста нет. Ведущая причина повторного эндопротезирования тазобедренного сустава — системная перегрузка эндопротеза, что привело:

1. К механическим последствиям: критический износ полиэтиленового вкладыша, его разрушение, последующие повреждения чашки. Разрушение боковой части чашки эндопротеза привело к латеральному вывиху головки эндопротеза.

2. К биохимическим изменениям околосуставной жидкости: мелкодисперсные частицы изнашивания полиэтилена и металла привели к активации иммунного ответа в виде синтеза макрофагов и как следствие — увеличению числа остеокластов, что привело к развитию остеолита в зонах соприкосновения парапротезной жидкости с костью.



Рис. 5. Рентгенография после реэндопротезирования правого тазобедренного сустава

Результаты

В настоящем исследовании за период 22 лет общая частота осложнений после первичного и ревизионного эндопротезирования составила 23,7%. Средний срок до выявления онкологических и неонкологических осложнений составил 38,1 мес и варьировался от 0 до 198 мес.

Онкологические осложнения были в среднем выявлены через 12,8 мес, где средний срок до рецидива составил 10,5 мес, метастазирования — 13,4 мес, рецидива и метастазирования — 3,25 мес. Общее количество онкологических осложнений составило 7,6%. В структуре онкологических осложнений только местный рецидив был выявлен в 2,3%; только метастазирование — в 2,9%; наличие прогрессирования в виде местного рецидива и метастазов — у 2,3% пациентов.

Средний срок до выявления неонкологических осложнений составил:

1. в группе пациентов после первичного эндопротезирования — 49,7 мес при частоте осложнений 18,5%;

2. в группе пациентов после повторного эндопротезирования — 40,1 мес при частоте осложнений 25,8%.

Проводя анализ полученных результатов онкологического эндопротезирования тазобедренного сустава, выявлено, что частота осложнений после повторного эндопротезирования в 1,4 раза больше, чем после первичного.

В течение 22-летнего срока наблюдения в разные временные интервалы 12,4% установленных эндопротезов были заменены в связи с развитием механических и немеханических осложнений, потребовавших проведения повторных операций.

Причиной выбытия из мониторинговой группы в 1,5% были осложнения, связанные с рецидивом и некупируемой перипротезной инфекцией, приведшие к необходимости выполнения калечащей операции, а также в 11,9% смерть пациентов, причиной которой было прогрессирование основного заболевания. Структура осложнений после первичного и ревизионного онкологического эндопротезирования представлена в табл. 2, согласно классификации ISOLS 2013.

В настоящем исследовании группа мягкотканых осложнений (тип I) преимущественно представлена вывихом эндопротеза (тип IA), который в среднем составил 6,1% после первичных и повторных операций. В 75% это осложнение возникло в первый месяц после операции, в 25% причиной вывиха эндопротеза были критический износ и разрушение ацетабулярного вкладыша эндопротеза. Проведя анализ накопленного материала, было выявлено, что вывих эндопротеза имеет непосредственную связь с выраженным объемом первичной опухоли и

Таблица 2. Структура осложнений после первичного и повторного онкологического эндопротезирования

Вид эндопротезирования		Механические осложнения			Немеханические осложнения	
		Мягкотканые осложнения	Асептическая нестабильность	Разрушение конструкции эндопротеза, перелом кости	Инфекция	Прогрессирование опухоли (рецидив)
		ТИП I	ТИП II	ТИП III	ТИП IV	ТИП V
Первичное эндопротезирование, n=162		6,2% подтип «А» 5,6%, подтип «В» 0,6%	6,2% подтип «А» 0%, подтип «В» 6,2%	3,1% подтип «А» 3,1%, подтип «В» 0%	4,9% подтип «А» 3,1%, подтип «В» 1,8%	4,9% подтип «А» 0%, подтип «В» 4,9%
Повторное эндопротезирование, n=32		6,3% подтип «А» 6,3%, подтип «В» 0%	6,3% подтип «А» 0%, подтип «В» 6,3%	12,6% подтип «А» 6,3%, подтип «В» 6,3%	3,1% подтип «А» 0%, подтип «В» 3,1%	
Всего n=194 1996–2018	(22 года)	6,2%	6,2%	4,6%	4,6%	4,1%

как следствие — большим массивом мягких тканей, удаляемых во время операции. Для реконструкции капсулы тазобедренного сустава, улучшения функционального потенциала, снижения риска вывиха эндопротеза в раннем послеоперационном периоде использовалась полимерная сетка. Большинству пациентов с вывихом эндопротеза в раннем послеоперационном периоде его коррекция производилась хирургическим методом. Вывихи эндопротеза, связанные с критическим износом и поломкой ацетабулярного вкладыша эндопротеза, потребовали выполнения повторного эндопротезирования различного объема.

В группе пациентов с диагностированной асептической нестабильностью (тип II) тазобедренного эндопротеза после первичного и повторного эндопротезирования средний срок до выявления этого осложнения составил 62,6 мес и варьировал от 14 до 122 мес. У большинства пациентов в 58,3% причина асептической нестабильности заключалась в системной перегрузке эндопротеза, что в 33,3% сопровождалось значимым остеопорозом бедренной кости. У двух пациентов в связи со значительным литическим повреждением бедренной кости и малой длиной оставшейся опороспособной кости была выполнена блокировка ножки эндопротеза бикортикальными сквозными через ножку эндопротеза винтами, что позволило избежать тотального онкологического эндопротезирования бедренной кости. В течение 50 мес от момента выполненного первого реэндопротезирования с использованием вышеописанной технологии осложнений ни у одного пациента выявлено не было.

Изменение технологии первичного и ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава, качественное изменение имплантируемых мате-

риалов позволили сократить число асептического расшатывания эндопротеза в интервале с 2008 по 2018 г. (11 лет) более чем в 2 раза, до 4,5%, по сравнению с предыдущим 11-летним интервалом с 1996 по 2007 г., где частота асептической нестабильности среди операций, выполненных в этом интервале времени, достигала 9,8%.

В группе пациентов с разрушением, критическим износом конструкции и/или элементов (тип IIIA) тазобедренного эндопротеза после первичного и повторного эндопротезирования средний срок до выявления этого осложнения составил 77 мес и варьировал от 1 до 198 мес. В 71,4%, у преобладающего большинства пациентов, осложнение этого типа было связано с критическим износом полиэтиленового вкладыша чашки эндопротеза, что в 28,5% привело к повреждению чашки эндопротеза и как следствие — ее замене. Перелом ножки эндопротеза произошел в 28,5% случаев, только при использовании ножки эндопротеза, изготовленной из сплава металла CoCrMo.

Изменение качественных характеристик материалов используемых имплантатов за последние 11 лет позволило снизить частоту этого типа осложнений в 2,9 раза — с 6,7% в интервале с 1996 по 2007 г., до 2,3% в интервале с 2008 по 2018 г. Преимущественное использование с 2006 г. титановых ножек эндопротеза позволило исключить развитие этого осложнения в группе пациентов после первичного и ревизионного эндопротезирования, выполненного после 2007 г. Перелом ножки эндопротеза в настоящем исследовании последний раз был диагностирован в 2016 г., через 144 мес после первичного эндопротезирования, выполненного в 2004 г.

Среди 194 операций онкологического эндопротезирования тазобедренного сустава перипротезный

перелом кости (тип IIIB) возник у 2 пациентов после выполненного повторного эндопротезирования в связи с асептической нестабильностью. Причиной этого осложнения у одного пациента послужило наличие некорректируемого постлучевого остеопороза, развитие второго перипротезного перелома было связано с травмой на фоне выраженного остеопороза и остеолитом бедренной кости в проекции фиксации эндопротеза. Развитие этого осложнения у пациента с постлучевым остеопорозом потребовало экстирпации дистального фрагмента бедренной кости с установкой тотального онкологического эндопротеза.

В группе пациентов с диагностированной перипротезной инфекцией (тип IV) тазобедренного эндопротеза после первичного и повторного эндопротезирования средний срок до выявления этого осложнения составил 21,8 мес и варьировал от 1 до 72 мес.

Среди 8 выявленных случаев перипротезной инфекции, по данным микробиологического исследования, в 3 было верифицировано наличие MSSA; в 2 — *P. auriginosa*; MRSA, *Fusobacterium nucleatum*, *St. anginosus* были обнаружены по одному случаю. В 2 из 8 случаев выявлена ранняя перипротезная инфекция, представленная MSSA и *P. auriginosa*, верифицированная через 1 мес после первичного эндопротезирования, выполненного в 1996 и 1997 гг., где проводимое лечение закончилось экзартикуляцией конечности. В 2 из 8 случаев перипротезной инфекции, представленной MSSA и *Fusobacterium nucleatum*, выявленных через 1 мес и 2,5 года после первичного эндопротезирования соответственно, инфекционно-воспалительный процесс был купирован консервативно. В 4 из 8 случаев перипротезной инфекции выполнено двухэтапное реэндопротезирование. Рецидив инфекции эндопротеза выявлен у одной пациентки через 29 мес после одноэтапного повторного эндопротезирования, что привело к необходимости выполнения двухэтапного реэндопротезирования с экстирпацией дистального фрагмента бедренной кости и установке тотального онкологического эндопротеза.

В настоящем исследовании было выявлено значительное уменьшение частоты перипротезной инфекции — в 6,7 раза — после онкологического эндопротезирования тазобедренного сустава за последние 11 лет. Снижение частоты перипротезной инфекции в этом периоде наблюдения одновременно на фоне более активного использования полимерной сетки для реконструкции капсулы сустава подтвердило отсутствие корреляционной связи между этими факторами.

Выявлено, что частота перипротезной инфекции, возникшей у пациентов после эндопротезирования, выполненного в интервале между 1996 и 2007 гг., за первые 11 лет составила 10%, что было диагностиро-

вано в течение от 1 до 30 мес после операции. Частота инфицированных имплантатов за последующие 11 лет в интервале с 2008 по 2018 гг. составила 1,5%, что было выявлено в интервале от 19 до 42 мес после операции. Важно отметить, что последний случай инфицирования тазобедренного сустава был выявлен в 2014 г. после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава в 2012 г.

Среди 172 пациентов после онкологического эндопротезирования тазобедренного сустава рецидив опухоли (тип V) был выявлен только в кости (тип VB) и составил 4,9%. В 50% рецидив опухоли сопровождался наличием метастазирования, преимущественно в легкие. В 62,5% пациенты имели диагноз — хондросаркома G2 или G3. Средний срок до выявления этого осложнения составил 6,9 мес и варьировал от 1 до 17 мес. В группе пациентов с рецидивом опухоли выживаемость составила 25%. Одному пациенту в связи с рецидивом опухоли выполнена ампутация.

Средний функциональный результат оценивался по шкале MSTs и составил через 6 мес после первичного и ревизионного эндопротезирования 72,6% и варьировал от 40 до 86,7%. Через 12 мес этот показатель составил 84,2% и варьировал от 46,7 до 96,7%.

Проводя статистический анализ накопленного материала, в настоящем исследовании выявлено отсутствие осложнений:

1) после первичного и ревизионного эндопротезирования: через 5 лет — у 91,9%, через 10 лет — у 81,3%, через 15 лет — у 76,5%, через 20 лет — у 68% пациентов;

2) после первичного эндопротезирования: через 5 лет — у 95,5%, через 10 лет — у 83,5%, через 15 лет — 78,1%, через 20 лет — у 69,4% пациентов;

3) после ревизионного эндопротезирования: через 5 лет у 69,7%, через 10 лет — у 69,7%, через 15 лет — у 69,7% пациентов.

Полученные результаты представлены на рис. 6.

Выявлено значительно меньшее количество частоты осложнений после первичного эндопротезирования в сравнении с повторным вне зависимости от его причины. Так, в течение 5 и 10 лет частота осложнений после первичного эндопротезирования составила 4,5 и 16,5% в сравнении с группой повторного эндопротезирования, где частота осложнений за те же периоды наблюдения составила 30,3 и 30,3% соответственно. Однако с течением времени в интервале наблюдения 15 лет показатель частоты осложнений в группе первичного и повторного эндопротезирования имеет тенденцию к сближению и составил 21,9 и 30,3% соответственно. В исследованной группе пациентов риск развития осложнений после первичного эндопротезирования выше после 5 лет эксплуатации имплантата в отличие от повторной группы пациентов, где абсолютное количество осложнений различных типов возникло в периоде до 5 лет.

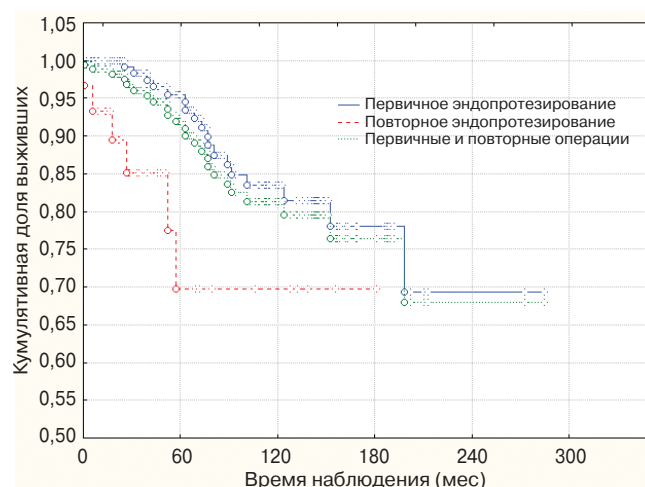


Рис. 6. Частота отсутствия осложнений после первичного и повторного эндопротезирования за период 22 лет

Значительное сближение показателей частоты осложнений в этих группах в более поздних периодах наблюдения показывает возрастание влияния асептической нестабильности эндопротеза в группе пациентов после первичного эндопротезирования на общий показатель частоты осложнений.

В исследуемой группе пациентов общая выживаемость пациентов:

1. В группе доброкачественных опухолей составила через 5; 10; 15 лет 94,1%.
2. В группе с первичными опухолями кости через 5; 10; 15 лет 77,5%.
3. В группе с метастатическим поражением через 5 лет — 78,5%; через 10 лет — 76,1%; через 15 лет — 76,1%.

Полученные результаты представлены на рис. 7.

Обсуждение

Средняя частота различных осложнений (Тип I–V по ISOLS 2013) после онкологического эндопротезирования тазобедренного сустава, по данным

Janssen и соавт., изучивших 5564 литературных источника, составила 10% и варьировала от 0 до 69% в разные временные интервалы.

В крупном исследовании результатов онкологического эндопротезирования тазобедренного сустава за последние 10 лет, выполненном Henderson и соавт., в которое были включены 527 пациентов с первичными доброкачественными и злокачественными опухолями верхней трети бедренной кости, а также метастатическим поражением этой области, вывихи эндопротеза наблюдались в 4% случаев, в среднем через 35 дней. В этой группе пациентов для реконструкции капсулы тазобедренного сустава не использовались никакие полимерные материалы. Единственным фактором, по мнению авторов, который прогнозируемо должен был снизить риск вывиха эндопротеза, был боковой хирургический доступ. Однако в конце исследования авторы пришли к выводу, что заднелатеральный доступ вместе с применением полимерной сетки позволит лучше

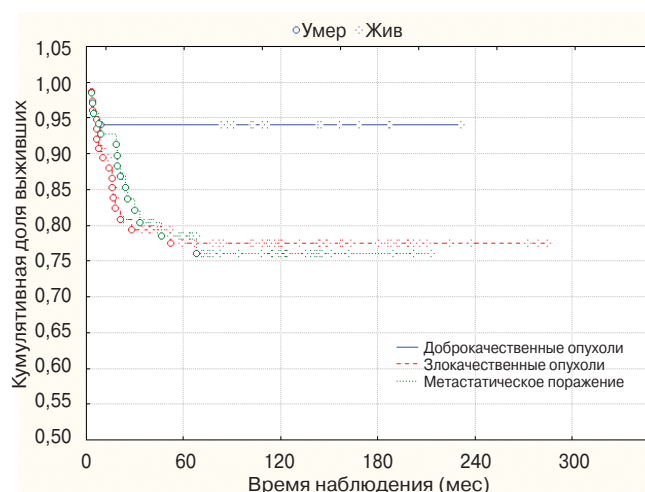


Рис. 7. Общая выживаемость пациентов за период 5, 10, 15 лет, 22 года

реконструировать капсулу тазобедренного сустава и ожидаемо снизить риск дислокации сустава [9].

В подтверждение этой концепции в исследовании Du и соавт. частота вывиха тазобедренного эндопротеза исследовалась в двух группах пациентов: 1) с реконструкцией капсулы сустава с использованием полимерной сетки LARS; 2) с реконструкцией капсулы сустава без использования полимерной сетки. В первой группе пациентов частота вывиха эндопротеза оказалась равной 0%, во второй группе вывих эндопротеза составил 26,1%. В этом исследовании частота перипротезной инфекции с использованием полимерной сетки составила 8,3%, без ее использования — 10,9%; $p=0,529$ [10]. По мнению Gorteg и соавт. и Du и соавт., этот способ реконструкции позволяет частично восстановить места прикрепления мышц на резецированном участке кости и улучшить функциональный результат с 70,4 до 80% по шкале MSTS [10, 11]. Значимость сохранения прикрепления мышц в проекции их фиксации на удаленном сегменте кости можно проследить на примере сравнения функционального результата после тотального эндопротезирования бедренной кости, тотального эндопротезирования бедренной кости с сохранением диафизарной части, сегментарной резекции бедренной кости с эндопротезированием тазобедренного сустава, где функциональный результат, оцененный по шкале MSTS, составил 50–73 [11, 12]; 64–90 [13–15] и 43–96,7% [7, 9, 16, 17] соответственно.

Реконструкция капсулы тазобедренного сустава с помощью полимерных материалов не может застраховать от дислокации имплантата при его неправильной установке. Так, по мнению Jakofsky и соавт., привычный вывих тазобедренного эндопротеза может возникать при выборе бедренного замещающего компонента эндопротеза неправильной длины, неправильном позиционировании ацетабулярного компонента, а также зависит от дизайна имплантата и техники эндопротезирования [18]. В настоящем исследовании в группе пациентов в 100% использовался переднелатеральный доступ, что, по мнению Berry и соавт., имеет наименьший прогностический риск вывиха эндопротеза [19]. Использование ацетабулярного вкладыша с высокими стенками снижает риск вывиха с 3,8 до 2,2% [20].

В исследовании Finstein и соавт., где оценивались результаты использования биполярного тазобедренного эндопротеза, частота всех осложнений составила 19%. В этом исследовании вывих эндопротеза составил 4,8%, асептическая нестабильность — 11,3%, перипротезная инфекция — 4,8%, перипротезный перелом кости — 3,2%. В течение 5 лет у 5% установленных эндопротезов было выполнено повторное эндопротезирование [21]. Частота эрозии вертлужной впадины, по данным различных исследований, варьировала от 4 до 12% [21, 22].

В нашем исследовании суммарно было установлено 6 биполярных тазобедренных суставов. Срок наблюдения в этой группе пациентов составил не более 25 мес. Осложнений, связанных с эрозией вертлужной впадины, выявлено не было.

В исследовании Houdek и соавт., включившем 207 пациентов за период времени с 1969 по 2014 г. с поражением проксимальной части бедренной кости первичными опухолями, выживаемость пациентов за 2; 5; 10; 15; 20 лет составила 70; 54; 39; 28 и 19% соответственно. В группе пациентов с метастатическим поражением и гематологическими опухолями выживаемость за вышеописанные промежутки наблюдения оказалась значительно ниже и составила 41; 25; 13; 10 и 4% соответственно. Частота рецидива для первичных опухолей кости ($n=65$) составила 8%. Средний период до развития рецидива составил 3 года и варьировал в этом исследовании от 2 мес до 7 лет. Другими наиболее частыми осложнениями в этом исследовании были перипротезная инфекция (8%) и дислокация эндопротеза (7%). В этом исследовании средний функциональный результат, оцененный по шкале MSTS в интервале 6 месяцев; 1; 5; 10 лет, составил: 54% (17–85%), 63% (26–93%), 65% (17–93%) и 58% (30–83%) соответственно [7].

В исследовании Menendez и соавт. за период 5 и 10 лет выявлено отсутствие осложнений эндопротезирования у 88 и 67% имплантатов соответственно, потребовавших бы выполнения повторного эндопротезирования [23]. В настоящем исследовании этот показатель оказался лучше за те же временные интервалы и составил через 5 лет — 91,9%, через 10 лет — 81,3%.

По мнению Chandrasekar и соавт., использование эндопротезирования в группе пациентов с метастатическим поражением бедренной кости целесообразно у пациентов: 1) с предполагаемым прогнозом жизни более 6 мес; 2) при положительном эффекте консервативного лечения; 3) при протяженном поражении бедренной кости, где проведение внутрикостной фиксации невозможно; 4) при несостоятельной предыдущей фиксации патологического перелома [24].

Заключение

Обнадеживающие двадцатидвухлетние онкологические и функциональные результаты использования тазобедренного онкологического эндопротеза доказали наличие значительного потенциала этого метода реконструкции для лечения первичных и метастатических опухолей кости. Внедрение инновационных технологических решений в дизайн, материалы эндопротеза станет средством обеспечения дальнейшего поступательного снижения частоты осложнений и увеличения срока эксплуатации имплантата.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования — Соколовский В.А., Соколовский А.В.
- Сбор и обработка материала — Соколовский А.В.
- Статистическая обработка данных — Соколовский А.В.
- Написание текста — Соколовский А.В.
- Редактирование — Алиев М.Д.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев МД. Эндопротезирование как основа онкоортопедии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010;(4):7-12 [Aliyev MD. Endoprotezirovaniye kak osnova onkoortopedii. Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi. 2010;(4):7-12 (In Russ.)].
2. Aksnes LH, Bauer HC, Jebsen NL, Folleras G, Allert C, Haugen GS et al. Limb-sparing surgery preserves more function than amputation: a Scandinavian sarcoma group study of 118 patients. J Bone Joint Surg Br. 2008;90(6):786-794.
3. Grimer RJ, Aydin BK, Wafa H, Carter SR, Jeys L, Abudu A, Parry M. Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumours of bone. Bone Joint J/ 2016;98-B:857-864.
4. Misaghi A, Goldin A, Awad M, Kulidjian AA. Osteosarcoma: a comprehensive review. SICOT J. 2018;4:12. DOI: 10.1051/sicotj/2017028. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29629690; PMCID: PMC5890448.
5. Thambapillay S, Rozalia Dimitriou, Kostantinos G. Makridis, Evangelos M. Fragakakis, Peter Bobak, Peter V. Giannoudis. Implant Longevity, Complications and Functional Outcome Following Proximal Femoral Arthroplasty for Musculoskeletal Tumors A Systematic Review. The Journal of Arthroplasty. 2013;(28):1381-1385.
6. Janssen, Stein & W. G. Langerhuizen, David & H. Schwab, Joseph & Bramer, Jos. (2018). Outcome after reconstruction of proximal femoral tumors: A systematic review. Journal of Surgical Oncology. DOI: org/10.1002/jso.25297.
7. Houdek MT, Watts CD, Wyles CC, Rose PS, Taunton MJ, Sim FH. Functional and oncologic outcome of cemented endoprosthesis for malignant proximal femoral tumors. J Surg Oncol. 2016;114(4):501-506. DOI: 10.1002/jso.24339. Epub 2016 Jun 28.
8. Sokolovski VA, Voloshin VP, Aliev MD, Zubikov VS, Saravanan SA, Martynenko DV, Nisichenko DV, Strelnikov KN. Total hip replacement for proximal femoral tumours: our midterm results. International Orthopaedics (SICOT). 2006;30:399-402.
9. Henderson ER, Keeney BJ, Pala E et al. The stability of the hip after the use of a proximal femoral endoprosthesis for oncological indications: analysis of variables relating to the patient and the surgical technique. Bone Joint J. 2017;99-B:531-537.

10. Du Z, Tang S, Yang R, Tang X, Ji T, Guo W. Use of an artificial ligament decreases hip dislocation and improves limb function after total femoral prosthetic replacement following femoral tumor resection. J Arthroplasty. 2018;33:1507-1514.
11. Jones KB, Griffin AM, Chandrasekar CR, Biau D, Babinet A, Deheshi B, Bell RS, Grimer RJ, Wunder JS, Ferguson PC. Patient-oriented functional results of total femoral endoprosthetic reconstruction following oncologic resection. J Surg Oncol. 2011;104:561-565. DOI: 10.1002/jso.22003.
12. Sevelde F, Reinhard Schuh, Jochen Gerhard Hofstaetter, Martina Schinhan, Reinhard Windhager, Philipp Theodor Funovics. Total Femur Replacement After Tumor Resection: Limb Salvage. Usually Achieved But Complications and Failures are Common. 2015;473(6):2079-2087.
13. Gorter J, Ploegmakers JJW, Ten Have BLEF, Schreuder HWB, Jutte PC. The push-through total femoral prosthesis offers a functional alternative to total femoral replacement: a case series. International Orthopaedics (SICOT). 2017. DOI: 10.1007/s00264-017-3467-5.
14. Соколовский АВ, Соколовский ВА, Бадиров РН, Алиев МД. Первый опыт диафизсохраняющего тотального эндопротезирования бедренной кости. Клинический случай. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017;(3):43-49 [Sokolovskij AV, Sokolovskij VA, Badyrov RN, Aliev MD. Pervyj opyt diafizsohranyayushchego total'nogo endoprotezirovaniya bedrennoj kosti. Klinicheskij sluchaj. Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi. 2017;(3):43-49 (In Russ.)].
15. Sewell MD, Spiegelberg BG, Hanna SA, Aston WJ, Bartlett W, Blunn GW, David LA, Cannon SR, Briggs TW. Total femoral endoprosthetic replacement following excision of bone tumours. J Bone Joint Surg (Br.). 2009;91:1513-1520.
16. Thambapillay S, Rozalia Dimitriou, Kostantinos G Makridis, Evangelos M Fragakakis, Peter Bobak, Peter V Giannoudis. Implant Longevity, Complications and Functional Outcome Following Proximal Femoral Arthroplasty for Musculoskeletal Tumors A Systematic Review. The Journal of Arthroplasty. 2013;28:1381-1385.
17. Stein J Janssen, David WG Langerhuizen, Joseph H Schwab, Jos AM Bramer. Outcome after reconstruction of proximal femoral tumors: A systematic review. J Surg Oncol. 2019;119:120-129.
18. Jacofsky DJ, Hedley AK. Fundamentals of revision hip arthroplasty. Slack Incorporated. 2014:35-65.
19. Berry DJ, von Knoch M, Schleck CD, Harmsen WS. Effect of femoral head diameter and operative approach on risk of dislocation after primary total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2005;87(11):2456-2463.
20. Kelley SS, Lachiewicz PF, Hickman JM, Paterno SM. Relationship of femoral head and acetabular size to the prevalence of dislocation. Clin Orthop Relat Res. 1998;(355):163-170.
21. Joseph L Finstein, Joseph J King, Edward J Fox, Christian M Ogilvie, Richard D Lackman. Bipolar Proximal Femoral Replacement Prostheses for Musculoskeletal Neoplasms. Clinical Orthopaedics And Related Research. 2007;(459):66-75.
22. Pellegrini VD Jr, Heiges BA, Bixler B, Lehman EB, Davis CM 3rd. Minimum ten-year results of primary bipolar hip

- arthroplasty for degenerative arthritis of the hip. J Bone Joint Surg Am. 2006;88:1817-1825.
23. Menendez LR, Ahlmann ER, Kermani C, Gotha H. Endoprosthetic reconstruction for neoplasms of the proximal femur. Clin Orthop Relat Res. 2006;450:46-51.
24. Chandrasekar CR, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu AT. Modular endoprosthetic replacement for metastatic tumours of the proximal femur. J Orthop Surg Res. 2008;3:50. DOI: 10.1186/1749-799X-3-50. PubMed PMID: 18983677; PubMed Central PMCID: PMC2614964.

Статья поступила 25.08.2019 г., принята к печати 16.09.2019 г.
Рекомендована к публикации В.В. Тепляковым

Информационная страница

Соколовский Анатолий Владимирович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, кандидат медицинских наук, на-

учный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата.

Соколовский Владимир Александрович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата.

Алиев Мамед Джавадович, НМИЦ радиологии Минздрава России, советник директора, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

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.

LONG-TERM RESULTS OF PROXIMAL FEMORAL TUMOR ENDOPROSTHESIS REPLACEMENT AFTER PRIMARY AND METASTATIC TUMORS RESECTION

Sokolovskii A.V.¹, Sokolovskii V.A.¹, Aliev M.D.²

¹ FSBI «N.N. Blokhin national medical research center of oncology» of the Ministry of Health of Russia; Russian Federation 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24

² P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center; Russian Federation, 1125284, Moscow, 2nd Botkinsky p. 3

Key words: bone tumor, hip arthroplasty, revision endoprosthetics, endoprosthetics complications

Endoprosthetics of the hip joint allows provide early activation of the patient, in the first days after the surgery, to begin functional and psychosocial rehabilitation in the hospital, achieve good cosmetic and functional results, and continue conservative treatment, on time.

The study included 172 patients with primary bone sarcomas, metastatic lesions, benign bone tumors, who from March 1996 to December 2018 performed 194 primary and revision operations. In the study group of patients, 47.1% were diagnosed with a primary malignant tumor, 37.8% had metastatic lesion. The mean follow-up period was 80.87 months. The leading complication at the time of the endoprosthetics was late aseptic instability (Type IIB – 37.5%).

Primary and revision endoprosthetics survival after 5 years was 91.9%, after 10 years was 81.3%, after 15 years was 76.5%, after 20 years was 68% of patients. The average functional result on the MSTS scale after 6 months after primary and revision endoprosthetics was 72.6%, after 12 months 84.2%. Aseptic instability is the leading complication in the postoperative period 6.2%.

The introduction of innovative technological solutions in the design, materials of the endoprosthesis, will become a means of ensuring a further progressive decrease in the frequency of complications and increase the life of the implant.

УДК 616-006.81.04

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БИОПСИИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Гуменецкая Ю.В., Давыдов Г.А., Олейник Н.А., Стародубцев А.Л., Двинских Н.Ю., Кондрашова Л.М., Пахоменко К.В., Иванов В.Е.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал «Национального медицинского исследовательского центра радиологии» Минздрава России; РФ, 249035, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Ключевые слова: меланома кожи, сторожевые лимфатические узлы, микрометастазы, регионарные рецидивы, биопсия сторожевого лимфатического узла, Технефит, ручной гамма-детектор

Введение. Иссечение первичной меланомы кожи (МК) является простым, распространенным и относительно эффективным методом лечения локализованной формы данного заболевания. Однако после такого лечения в 19–24% случаев развиваются рецидивы в регионарных лимфатических узлах (ЛУ), причиной которых являются микрометастазы, уже присутствующие в них на момент лечения первичной опухоли. Единственным методом, позволяющим своевременно выявить данные метастазы, является биопсия сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ). Однако результаты практического применения этого метода, по данным литературы, остаются противоречивыми.

Цель исследования. Оценить непосредственные и отдаленные результаты биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных клинически локализованной меланомой кожи с использованием отечественного радиофармпрепарата и оборудования.

Материалы и методы. В исследование последовательно в три группы включены 847 больных клинически локализованной МК (сТюбаяN0M0). Группу I составили 212 больных, которым выполнено только широкое иссечение первичной опухоли, II — 241 пациент, у которых широкое иссечение МК сопровождалось одномоментной профилактической лимфаденэктомией (пЛАЭ), III — 394 больных, которым, кроме широкого иссечения МК, выполняли БСЛУ. Локализацию СЛУ осуществляли отечественным радиофармпрепаратом — ^{99m}Tc -Технефит, а интраоперационную навигацию — ручным гамма-детектором «Радикал».

Результаты. В подгруппах МК толщиной до 1 мм включительно общая частота метастазов в регионарные ЛУ составила в I группе 5,9%, во II — 6,9% и в III — 4,7% случаев. Редкость данного события снижала актуальность применения дополнительных методов регионарного контроля у этого контингента больных. Так, показатели 5- и 7-летней безрецидивной выживаемости в этих группах составили: в I — $82,4 \pm 5,7$ и $82,4 \pm 5,7\%$, во II — $90,9 \pm 6,2$ и $90,9 \pm 6,2\%$ ($p=0,080$) и в III — $90,8 \pm 5,2$ и $90,8 \pm 5,2\%$ ($p=0,106$ и $p=0,795$ соответственно). Показатели актуаральной специфической выживаемости в подгруппах тонких МК составили: в I группе — $87,3 \pm 5,4$ и $87,3 \pm 5,4\%$, во II — за время наблюдения не было зафиксировано летальных исходов ($p=0,03$), в III — $96,9 \pm 2,1$ и $89,5 \pm 7,4\%$ ($p=0,514$ и $p=0,151$ соответственно). В подгруппах МК толщиной более 1 мм общая частота метастазов в ЛУ составила в I группе — 24,4%, во II — 25,9% и в III — 29,1% случаев. В I группе все они соответственно реализовались регионарными рецидивами, во II — в 11,3% были выявлены как микрометастазы в ЛУ при выполнении пЛАЭ и в 14,6% случаев в виде регионарных рецидивов в ранее интактных ЛУ, в то время как в III группе при выполнении БСЛУ микрометастазы были выявлены в 23,9%, а в виде регионарных рецидивов в интактных ЛУ наблюдали только в 5,2% случаев ($p=0,000$). Однако частота регионарных рецидивов в обоих случаях была достоверно ниже, чем после только иссечения первичной меланомы ($p=0,047$ и $p=0,000$ соответственно). Следует отметить наблюдавшуюся стабильную частоту транзитных метастазов МК при поражении ЛУ, которая не зависела от времени и способа выявления метастазов в них. Так, у больных I группы с рецидивами в ЛУ транзитные метастазы наблюдали в 21,1%, во II группе при наличии микрометастазов в ЛУ — в 20,8%, в III — при микрометастазах в СЛУ — в 20,3% против 3,4–5,1% случаев у пациентов без поражения ЛУ ($p=0,000$). Показатели 5- и 7-летней безрецидивной выживаемости при МК толщиной более 1 мм составили в I группе — $51,9 \pm 4,4$ и $48,8 \pm 4,5\%$, во II — $54,9 \pm 3,7$ и $51 \pm 3,8\%$ ($p=0,648$) против $71 \pm 3,3$ и $64,4 \pm 4,8\%$ в III группе ($p=0,009$ и $p=0,033$ соответственно). Соответствующие показатели актуаральной специфической выживаемости составили в I группе $63,5 \pm 4,3$ и $58,1 \pm 4,6\%$, во II — $69,4 \pm 3,5$ и $63,4 \pm 3,8\%$ ($p=0,405$) против 86 ± 3 и $86 \pm 3\%$ в III группе ($p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно).

Заключение. БСЛУ — эффективный и безопасный метод выявления субклинических метастазов меланомы кожи в ЛУ — позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных меланомой кожи толщиной более 1 мм. Использование отечественного РФП и оборудования обеспечивает воспроизводимость и повышает практическую доступность метода.

Адрес для корреспонденции

Кудрявцев Дмитрий Владимирович
E-mail: dmitrvk@yandex.ru

Введение

В настоящее время самой распространенной тактикой лечения больных локализованной меланомой кожи (МК), то есть пациентов без клинических и инструментальных данных за наличие регионарных и отдаленных метастазов (сТюбаяN0M0), является иссечение только первичной опухоли. Дополнительно в качестве адъювантной терапии пациентам с меланомами pT3b и выше может быть рекомендовано назначение адъювантной интерферонтерапии [1, 2]. Однако после данного лечения у 16–24% больных наблюдается развитие егионарных рецидивов заболевания [3–5]. Причиной этих неблагоприятных событий являются субклинические метастазы, уже присутствующие в лимфатических узлах (ЛУ) на момент лечения первичной опухоли, а невозможность их своевременного выявления обусловлена размерами метастазов, которые находятся за пределами разрешающей способности неинвазивных методов диагностики. Однако даже скрытые, они являются самым мощным фактором прогноза, свидетельствующим о принадлежности пациента к другой прогностической группе – стадии заболевания, требующей иного объема лечения. В дальнейшем они манифестируют в виде клинической картины регионарного рецидива заболевания, в большинстве случаев уже в течение первых двух-трех лет наблюдения. Следовательно, своевременное их выявление и удаление предоставляет шанс улучшить непосредственные, а возможно, и отдаленные результаты лечения больных клинически локализованной меланомой кожи.

Требуемый уровень разрешающей способности диагностического метода, необходимый для выявления субклинических метастазов, находится на клеточном уровне, то есть на уровне по крайней мере световой микроскопии. Однако для применения последней необходим материал, в котором с наибольшей вероятностью могут присутствовать данные микрометастазы. Единственной известной в настоящее время технологией, позволяющей найти и получить такой субстрат, является биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) [6–10]. Сторожевым лимфатическим узлом (СЛУ), с учетом его иммунологической функции, является лимфатический узел первого порядка, осуществляющий иммунный надзор над участком кожи или слизистой, на котором расположена данная опухоль.

До настоящего времени БСЛУ в нашей стране пока не получила должного распространения по ряду причин, в том числе и из-за отсутствия рекомендованного именно для этой цели специализированного отечественного радиофармпрепарата (РФП) с необходимыми свойствами, доступного специализированного оборудования, а также дискутабельности вопроса о практической эффективности данного метода, несмотря на то, что данная процедура уже появилась в отечественных рекомендациях по лечению МК [11].

В связи с этим основными целями представляемой работы стало исследование возможности, оценка безопасности и эффективности применения отечественного радиофармпрепарата, обладающего необходимыми свойствами, и отечественного оборудования для интраоперационной навигации СЛУ, а также влияние данной технологии на непосредственные и отдаленные результаты лечения больных клинически локализованной меланомой кожи. Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, промежуточные итоги выполнения которых были частично опубликованы ранее [12].

Материалы и методы

В исследование включены 847 больных клинически локализованной меланомой кожи – сТюбаяN0M0 (AJCC 7th edit.). Были сформированы две группы исторического контроля, в которых пациенты получили лечение в период с 1985 по 2010 г. В I группу включены 212 больных, получивших традиционное хирургическое лечение – только широкое иссечение первичной меланомы кожи. Во II группу включен 241 больной, которым одномоментно с широким иссечением первичной меланомы выполняли профилактическую ЛАЭ (табл. 1). В III группу включены 394 больных, которые получили лечение в период с 2010 по 2016 г. включительно в объеме широкого иссечения и биопсии сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ). В случае выявления микрометастазов в СЛУ в течение 2–3 нед после БСЛУ выполняли радикальную лимфаденэктомию пораженного регионарного лимфатического коллектора. Пациенты, включен-

Таблица 1. Распределение больных меланомой кожи в исследуемых группах по патоморфологической стадии первичной опухоли (pT)

Группы	pT1	pT2	pT3	pT4
№ 1 иссечение, n=212	56 (26,4%)	44 (20,8%)	56 (26,4%)	56 (26,4%)
№ 2 иссечение+пЛАЭ, n=241	29 (12,0%)	46 (19,1%)	94 (39,0%)	72 (29,9%)
№ 3 иссечение+БСЛУ, n=394	85 (21,6%)	87 (22,1%)	132 (33,5%)	90 (22,8%)

ные в эту группу, подписали информированное согласие на участие в исследовании. Все больные лечились в одном подразделении одного медицинского центра, вследствие чего применялись единые принципы и подходы к лечению меланомы кожи за исключением описанной тактики в отношении регионарного контроля заболевания. Более раннее наше исследование продемонстрировало отсутствие влияния применявшихся схем адъювантной терапии на результаты лечения, в связи с чем этот фактор в данной работе не учитывался [13].

Средний возраст больных в I группе составил 51 год, женщин было 138, мужчин — 74, в соотношении 1,86:1 соответственно. Во II группе возрастные характеристики в группе были сравнимы, средний возраст — 49 лет, женщин — 158, мужчин — 84 в соотношении 1,88:1 соответственно. Средний возраст больных в III группе составил 52 года, из них женщин — 241, мужчин — 153, в соотношении 1,58:1 соответственно. Единственное значимое различие между группами было по числу больных с опухолями pT1, их включение в общий анализ приводило к значимому различию между группами по данному прогностическому фактору ($p=0,002$), что, несомненно, повлияло бы и на результаты статистического анализа непосредственных и отдаленных результатов лечения (см. табл. 1). В связи с этим эффективность применявшихся методов регионарного контроля меланомы кожи в группах пациентов с опухолями pT1 была оценена отдельно. В когорте меланом pT2–4 значимых различий по стадиям первичной МК между исследуемыми группами не было ($p=0,215$). Таким образом, проведение сравнительного статистического анализа между группами больных с промежуточными и толстыми меланомами было корректным (рис. 1).

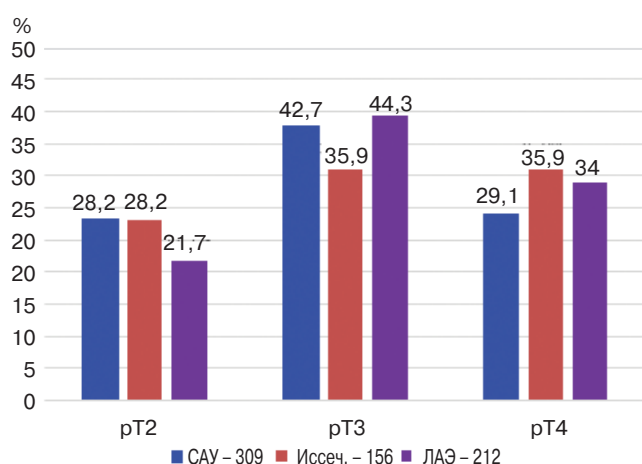


Рис. 1. Распределение больных меланомой кожи толщиной более 1 мм в исследуемых группах в зависимости от патоморфологической стадии первичной опухоли — pT. Исеч. — иссечение первичной меланомы и наблюдение (группа I); ЛАЭ — иссечение с профилактической ЛАЭ (группа II); СЛУ — иссечение с БСЛУ (группа III)

С целью картирования СЛУ у 3 пациентов, получивших лечение в 2007 г., использовали зарубежный РФП — ^{99m}Tc -Наноцис (Франция), у остальных ($n=391$) больных III группы, включенных в исследование в период с 2010 по 2017 г., с этой целью применяли отечественный РФП ^{99m}Tc -Технефит (Россия, регистрационный номер: ЛС-002365). Обоснование и возможность использования данного РФП для исследования СЛУ, а также отсутствие каких-либо значимых клинических различий в эффективности и безопасности практического применения этого препарата были продемонстрированы нами ранее [14, 15]. Интраоперационную навигацию СЛУ осуществляли с помощью отечественного специализированного ручного гамма-детектора «Радикал», разработанного в НТЦ «Амплитуда» (г. Зеленоград).

Критериями непосредственной эффективности были локальный контроль заболевания (частота местных рецидивов) и регионарный контроль (рецидивы в регионарных лимфатических узлах и/или транзитные метастазы). Отдаленные результаты лечения оценивали по показателям 5- и 7-летней безрецидивной и актуаральной специфической выживаемости.

Показатели выживаемости оценивали методом Kaplan–Meier, достоверность их различий — тестом Log Rank (Mantel–Cox), а сравнительный анализ качественных признаков выполняли по критерию хи-квадрат Пирсона (χ^2) с поправкой на коэффициент V Крамера и точным критерием Фишера, при необходимости использовали точный критерий Монте–Карло с использованием программного статистического пакета SPSS 17. Критической величиной уровня значимости статистических исследований традиционно считали $p \leq 0,05$.

Результаты

Среди 847 больных, включенных в исследование, не было отмечено случаев локальных рецидивов заболевания. Поэтому все регионарные рецидивы, а также и отдаленные метастазы, развившиеся в последующий период наблюдения, вследствие отсутствия какого-либо другого источника их возникновения расценивались как клиническая манифестация микрометастазов меланомы, которые уже существовали на момент лечения первичной опухоли.

Результат лечения больных локализованной меланомой кожи толщиной до 1 мм включительно (pT1)

Ввиду отсутствия локальных рецидивов у больных, включенных в исследование, основным критерием оценки непосредственных результатов лечения, в том числе и при опухолях толщиной до 1 мм, стала частота развития регионарных рецидивов заболевания в зависимости от использованной тактики регионарного контроля — наблюдение,

пЛАЭ или БСЛУ. Последние два метода также были оценены в отношении эффективности раннего выявления субклинических метастазов в регионарные ЛУ. Суммирование двух показателей — числа регионарных рецидивов и числа выявленных микрометастазов в ЛУ — позволило получить общую частоту поражения регионарных ЛУ (столбцы 2, 3 и 4, табл. 2). Также была оценена частота развития транзитных метастазов. Присоединение этого показателя к предыдущему предоставило данные по общей частоте регионарных метастазов в исследуемых группах (столбцы 5 и 6, табл. 2). Все три случая развития транзитных метастазов среди 170 больных МК толщиной до 1 мм включительно носили самостоятельных характер, то есть не сочетались с рецидивами в ЛУ или субклиническими метастазами в них.

Таблица 2. Частота и характер регионарных метастазов в группах пациентов с меланомами кожи толщиной до 1 мм

Характеристики Группы	Микрометастазы в ЛУ	Рецидивы в ЛУ	Общее число метастазов в ЛУ	Транзитные метастазы	Общее число регионарных метастазов
Иссечение, n=56	—	3 (5,4%)	3 (5,4%)	2 (3,6%)	5 (8,9%)
С ЛАЭ, n=29	2 (6,9%)	0 (0,0%)	2 (6,9%)	1 (3,4%)	3 (10,3%)
С БСЛУ, n=85	1 (1,2%)	3 (3,5%)	3 (4,7%)	0 (0,0%)	4 (4,7%)
χ^2 (точный критерий Фишера)	p=0,159	p=0,408	p=1,000	p=0,166	p=0,558

В случае тонких меланом во всех исследуемых группах регионарные метастазы были редким событием. Между группами не было отмечено значимых различий ни по общему числу выявленных микрометастазов или рецидивов заболевания в регионарных лимфатических узлах, а также не было различий по частоте развития транзитных метастазов. Стоит отметить, что в группе пЛАЭ регионарных рецидивов не было вовсе, как и транзитных метастазов в группе с БСЛУ, однако это не сказалось на статистической значимости различий ввиду редкости этих событий в целом. Также нельзя не отметить низкую эффективность БСЛУ, при помощи которой удалось выявить только один из четырех случаев скрытого метастатического поражения ЛУ у пациентов с МК толщиной до 1 мм включительно.

Таким образом, применение дополнительных мероприятий, таких как профилактическая ЛАЭ или БСЛУ, при лечении тонких меланом не привело к ожидаемому повышению уровня регионарного контроля заболевания, что, наиболее вероятно, было обусловлено незначительной численностью целевой группы пациентов, которым эти мероприятия действительно необходимы, а также низкой чувствительностью метода БСЛУ в случае тонких меланом, по всей видимости, в связи с крайне малыми размерами микрометастазов в СЛУ.

В отношении отдаленных результатов лечения тонких меланом можно отметить тенденцию к лучшим показателям безрецидивной выживаемости в группах с применением дополнительных методов регионарного контроля — пЛАЭ и БСЛУ — в сравнении с только иссечением первичной МК, однако эти различия не были статистически значимы. Так, показатели 5- и 7-летней безрецидивной выживаемости в группе только иссечения составили $82,4 \pm 5,7$ и $82,4 \pm 5,7\%$, в группе иссечения с ЛАЭ — $90,9 \pm 6,2$ и $90,9 \pm 6,2\%$ ($p=0,08$), иссечения с БСЛУ — $90,8 \pm 5,2$ и $90,8 \pm 5,2\%$ ($p=0,106$ и $p=0,795$) соответственно (рис. 2).

Показатели 5- и 7-летней актуаральной выживаемости в группе иссечения составили $87,3 \pm 5,4$ и $87,3 \pm 5,4\%$ соответственно, в группе с пЛАЭ в период наблюдения не было зафиксировано леталь-

ных исходов, связанных с заболеванием ($p=0,03$). В то же время в группе с БСЛУ данные показатели составили $96,9 \pm 2,1$ и $89,5 \pm 7,4$ ($p=0,514$ и $p=0,151$ соответственно) (рис. 3).

Результат лечения больных локализованной меланомой кожи толщиной более 1 мм (pT2-4)

Общая частота метастатического поражения ЛУ при меланомах более 1 мм, так же как в ранее рассмотренном примере тонких меланом, представляла совокупность микрометастазов, выявленных в них в результате выполнения пЛАЭ или БСЛУ, и рецидивов в ранее интактных ЛУ. Данный показатель составил в группе иссечения — 24,4%, в группе иссечения с пЛАЭ — 25,9%, в группе иссечения с БСЛУ — 29,1% ($p=0,5$) (столбец 4, табл. 3).

В то же время показатель общего риска регионарных метастазов, который, кроме числа пациентов с метастазами в регионарные лимфатические узлы, включал в себя еще и пациентов с самостоятельными транзитными метастазами (без сопутствующего поражения ЛУ как в виде микрометастазов, так и рецидивов, что позволило избежать повторного включения больных с регионарными рецидивами смешанного характера), составил в группе иссечения 28,2%, в группе с пЛАЭ — 35,8% и 30,1% в группе БСЛУ ($p=0,243$). Таким образом, как риск поражения ЛУ, так и общий риск реги-

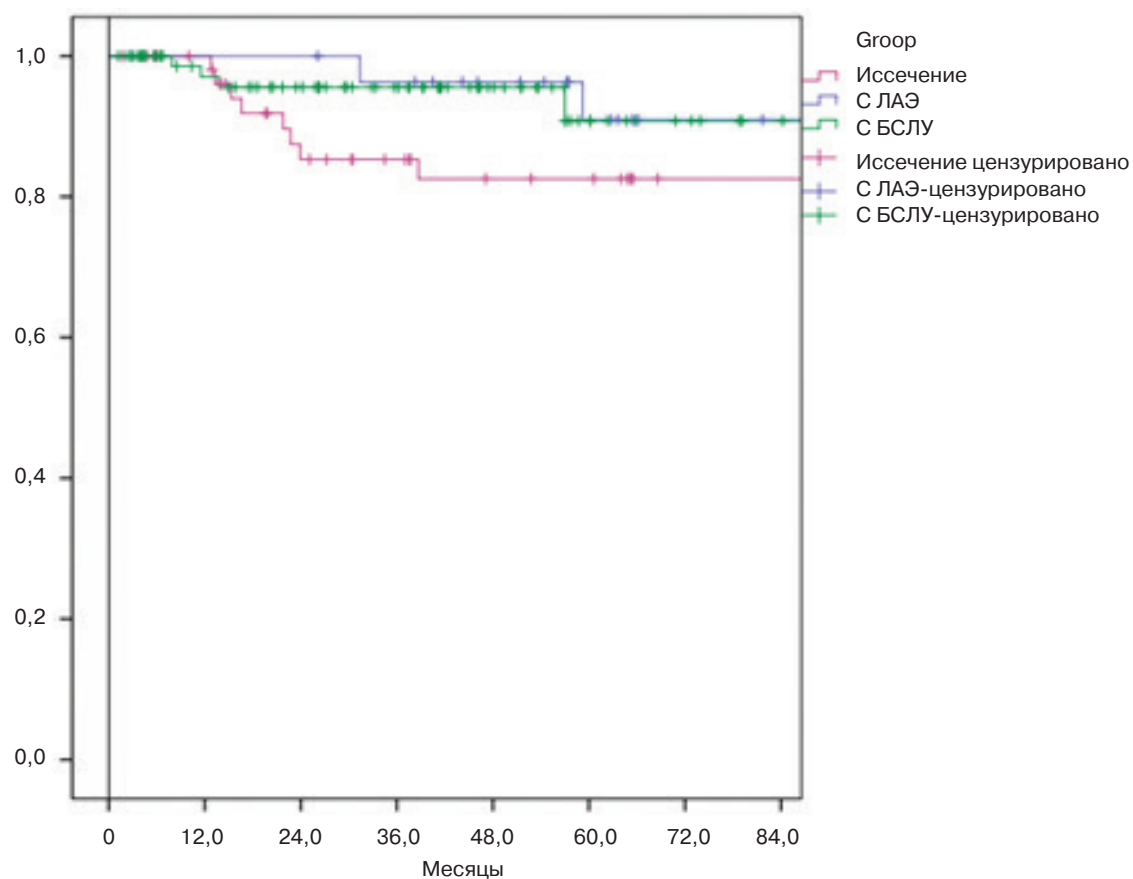


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных локализованной меланомой толщиной до 1 мм в зависимости от метода регионарного контроля: иссечение – группа I, с ЛАЭ – группа II, с БСЛУ – группа III

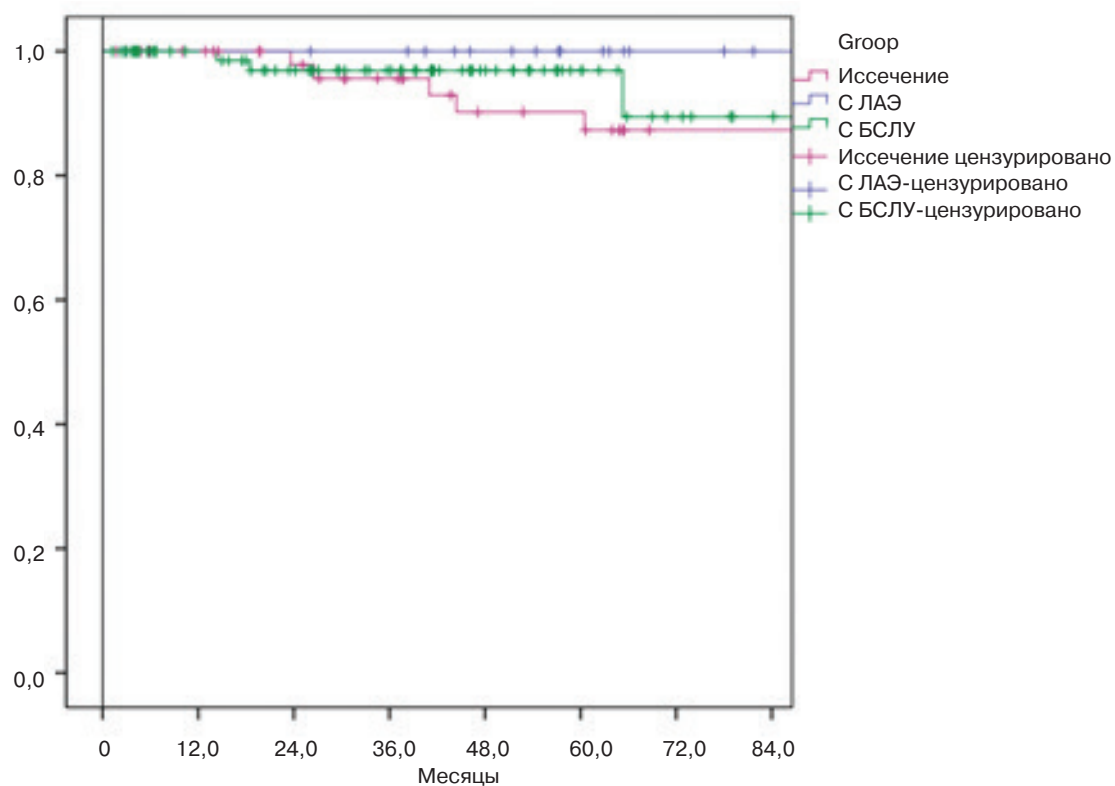


Рис. 3. Актuariальная специфическая выживаемость больных локализованной меланомой толщиной до 1 мм в зависимости от метода регионарного контроля: иссечение и наблюдение, иссечение с профилактической ЛАЭ, иссечение с БСЛУ

Таблица 3. Частота и характер регионарных метастазов в группах пациентов с меланомами толщиной более 1 мм в зависимости от тактики регионарного контроля заболевания

Характеристики Группы	Микроре- тастазы	Регионарные рецидивы в ЛУ	Общее число метастазов в ЛУ	Транзитные метастазы самостоятельные	Транзитные метастазы, общее число	Общий риск регионарных метастазов
Иссечение, n=156 (группа I)	—	38 (24,4%)	38 (24,4%)	6 (3,8%)	14 (9,0%)	44 (28,2%)
без рецидивов в ЛУ, n=118	—	0	0	—	6 (5,1%)	6 (5,1%)
с рецидивами в ЛУ, n= 38	—	38 (100%)	38 (100%)	—	8 (21,1%)	38 (100%)
с ЛАЭ, n=212 (группа II)	24 (11,3%)	32 (15,1%)	55 (25,9%)	26 (12,3%)	39 (18,4%)	76 (35,8%)
pN0sn, n=188	—	31 (16,5%)	31 (16,5%)	21 (11,2%)	34 (18,1%)	52 (27,7%)
pN+a, n=24	24 (100%)	1 (4,2%)	24 (100%)	5 (20,8%)	5 (20,8%)	24 (100%)
с БСЛУ, n=309 (группа III)	74 (23,9%)	25 (8,1%)	90 (29,1%)	14 (4,5%)	23 (7,4%)	93 (30,1%)
pN0sn, n=235	—	16 (6,8%)	16 (6,8%)	3 (1,4%)	8 (3,4%)	19 (8,1%)
pN+a, n=74	74 (100%)	9 (12,2%)	74 (100%)	11 (14,9%)	15 (20,3%)	74 (100%)

онарных метастазов в исследуемых группах были сравнимы, что свидетельствовало о возможности проведения между ними корректного сравнительного статистического анализа.

При сравнимом потенциальном риске субклинического поражения регионарных ЛУ в группах больных меланомой кожи толщиной более 1 мм субклинические метастазы в ЛУ в материале пЛАЭ были выявлены только в 11,3% случаев против 23,9% в группе БСЛУ ($p=0,000$). В то же время риск развития рецидивов в лимфатических узлах в этих же группах составил 15,1 и 8,1% случаев соответственно ($p=0,009$), что, однако, в обоих случаях было достоверно реже, чем в группе только иссечения первичной меланомы – 24,4% ($p=0,031$ и $p=0,000$ соответственно) (см. табл. 3).

В подгруппе больных без микрометастазов в ЛУ, по данным их морфологического исследования (pN0), рецидивы в регионарных ЛУ в группе БСЛУ наблюдали в 6,8% случаев против 16,5% у подобных пациентов после пЛАЭ ($p=0,002$). Та же закономерность в этих группах наблюдалась и в отношении частоты рецидивов в ЛУ без сопутству-

ющих транзитных метастазов – 4,8% против 11,7% соответственно ($p=0,023$). Тогда как в группе только иссечения первичной меланомы рецидивы в лимфатических узлах без сопутствующих транзитных метастазов наблюдали в 19,2% случаев, что было несравнимо больше, чем в группе с БСЛУ ($p=0,000$) или с пЛАЭ ($p=0,028$).

В то же время в подгруппе больных с положительными СЛУ и выполненной по этому поводу радикальной ЛАЭ рецидивы в ЛУ в целом наблюдались в 12,2%, в то время как в подгруппе подобных больных с пЛАЭ повторные рецидивы были отмечены только в 4,2% случаев ($p=0,433$), однако в группе БСЛУ у 5 из 9 больных рецидивы в ЛУ сочетались с транзитными метастазами. Таким образом, частота повторных рецидивов в лимфатических узлах без сопутствующих транзитных метастазов в группах с изначальным субклиническим поражением регионарных лимфатических коллекторов была сравнима и составила 6,8% в группе с БСЛУ против 4,2% случаев в группе с пЛАЭ ($p=0,648$).

Как уже видно из вышеизложенного, при исследовании регионарных рецидивов меланомы

кожи нельзя обойти стороной такое явление, как транзитные метастазы, по сути своей являющиеся клинической манифестацией опухолевых микроэмболов, по каким-то причинам «застывших» в лимфатических сосудах, так и не попав в регионарные лимфатические узлы. Следовательно, данные проявления метастазирования меланомы кожи с полным правом можно отнести к самостоятельной форме регионарных рецидивов заболевания.

В нашей работе мы наблюдали значимо более высокую частоту развития транзитных метастазов в группе с пЛАЭ как по общему их числу (включая сочетание с рецидивами в ЛУ), так и по частоте самостоятельного их проявления — 18,4 и 12,3% соответственно, в сравнении с группой только иссечения — 9% ($p=0,011$) и 3,8% ($p=0,022$) и группой с БСЛУ — 7,4% ($p=0,000$) и 4,5% соответственно ($p=0,000$). При этом различий между I и III группой по этому показателю не было ($p=0,565$). Объяснить это явление можно было бы за счет значимо большего числа меланом на коже конечностей в группе с пЛАЭ — 128/212 (60,4%) против 49/156 (31,4%) в группе иссечения ($p=0,000$) и 123/309 (39,8%) в группе с БСЛУ ($p=0,000$). К тому же в группе с пЛАЭ частота транзитных метастазов в подгруппе меланом кожи конечностей была почти в 2 раза выше — 26/128 (20,3%), чем в области туловища — 6/53 (11,3%), однако эти различия не были значимы ($p=0,199$). В то же время мы не наблюдали большей частоты транзитных метастазов при меланомах кожи конечностей в других двух группах. Так, в группе только иссечения первичной опухоли при расположении меланомы на коже конечностей транзитные метастазы наблюдали у 4/49 (8,2%) больных против 7/84 (8,3%) на коже тела ($p=1,000$), такая же ситуация была и в группе с БСЛУ — 8/124 (6,5%) против 13/159 (8,2%) соответственно ($p=0,653$). Таким образом, мы не выявили безусловных закономерностей и убедительных данных, поддерживающих мнение, что меланомы конечностей за счет более длинных лимфатических сосудов в большей степени ассоциированы с развитием транзитных метастазов, так же как и то, что выполнение пЛАЭ или БСЛУ приводит к увеличению их частоты.

Другая закономерность была выявленная в ходе статистического анализа данных наблюдения — время выявления, размер и клинические проявления метастазов меланомы в регионарные ЛУ не влияли на частоту и риск развития транзитных метастазов. Так, уже даже только в случае выявления субклинических метастазов в регионарных лимфатических узлах при выполнении пЛАЭ и БСЛУ частота развития транзитных метастазов в последующий период наблюдения оказалась сравнима с их частотой у больных с полноценными клиническими рецидивами в лимфатических узлах после только

широкого иссечения МК. Например, у больных I группы с рецидивами в регионарных ЛУ транзитные метастазы одновременно с развитием рецидива в ЛУ или в последующий период после его лечения наблюдали в 21,1% случаев, в то время как во II группе у пациентов с микрометастазами в ЛУ, выявленными в результате пЛАЭ — в 20,8%, а в III группе — с микрометастазами в СЛУ — в 20,3% случаев (см. табл. 3) ($p=1,000$). В то же время у больных без метастазов в ЛУ транзитные метастазы встречались значимо реже — в I группе только в 5,1%, так же как и у пациентов III группы — в 1,4% случаев, без значимых различий между ними ($p=0,071$). В то же время, о чем уже упоминалось выше, у больных без поражения ЛУ во II группе транзитные метастазы наблюдали чаще — в 13,4% случаев, что было значимо больше, чем в I ($p=0,024$) и III ($p=0,000$) группах. Объяснить такую аномально высокую частоту транзитных метастазов у больных после пЛАЭ на основании учтенных в исследовании прогностических факторов не представляется возможным. Таким образом, в целом риск развития транзитных метастазов у больных без метастазов в ЛУ находился в пределах 2–5%, в противоположность этому, независимо от размеров и клинических проявлений метастазов в регионарных ЛУ, риск столкнуться в будущем с проблемой транзитных метастазов составил 20–21% от первичных случаев меланомы кожи.

Отдаленные результаты лечения больных локализованной меланомой кожи толщиной более 1 мм (pT2–4)

Влияние дополнительных методов регионарного контроля на отдаленные результаты лечения больных локализованной меланомой кожи толщиной более 1 мм было оценено в сравнительном анализе показателей безрецидивной и актуаральной специфической выживаемости на интервалах в 5 и 7 лет наблюдения (рис. 4).

Показатели 5- и 7-летней безрецидивной выживаемости были значимо выше в группе пациентов, у которых в качестве метода регионарного контроля применяли БСЛУ, — $71\pm 3,3$ и $64,4\pm 4,8\%$ против $51,9\pm 4,4$ и $48,8\pm 4,5\%$ в группе только иссечения ($p=0,009$), а также $54,9\pm 3,7$ и $51\pm 3,8\%$ в группе с пЛАЭ ($p=0,033$) соответственно. Значимых различий по безрецидивной выживаемости между только иссечением и иссечением с пЛАЭ не наблюдали ($p=0,648$).

Более выраженные различия между группами были отмечены по показателям актуаральной специфической выживаемости (рис. 5).

Показатели 5- и 7-летней актуаральной выживаемости в группе БСЛУ составили 86 ± 3 и $86\pm 3\%$ против $63,5\pm 4,3$ и $58,1\pm 4,6\%$ в группе только иссечения первичной меланомы ($p<0,0001$), а также $69,4\pm 3,5$ и $63,5\pm 3,8\%$ в группе с пЛАЭ ($p<0,0001$) соответственно.

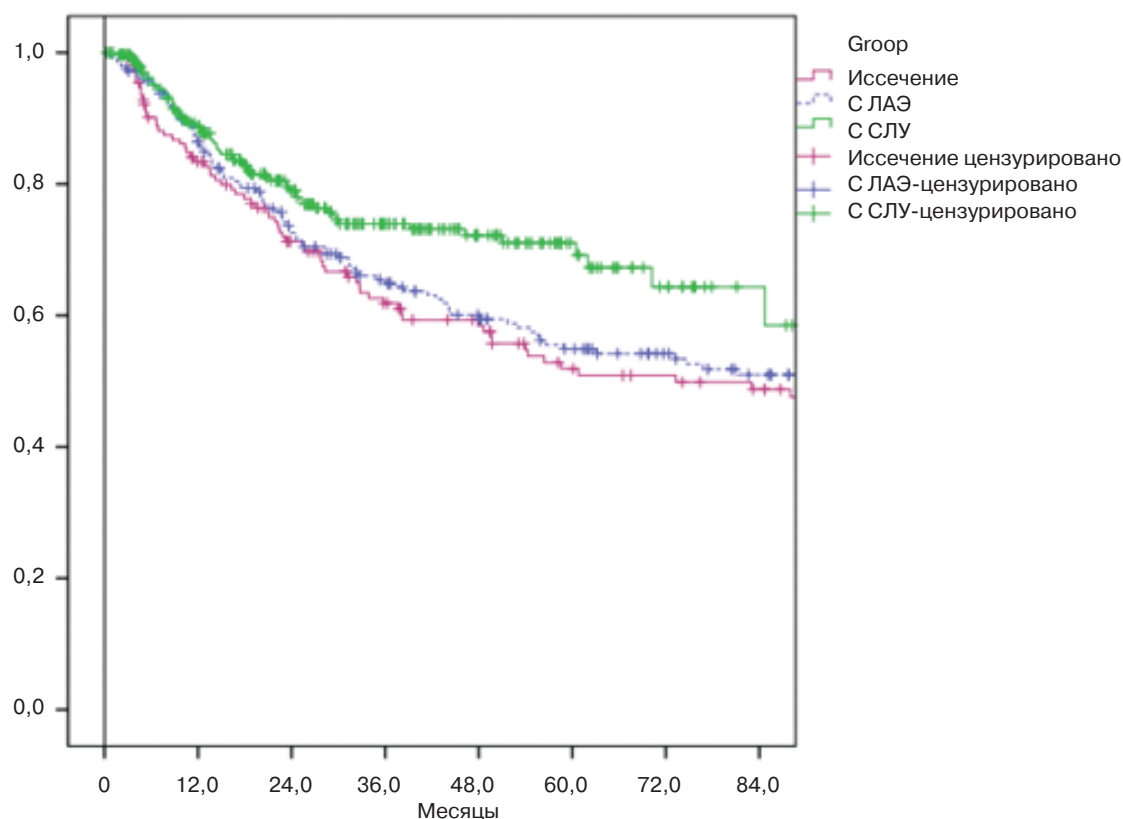


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных локализованной меланомой толщиной более 1 мм в зависимости от метода регионарного контроля: иссечение и наблюдение, с профилактической ЛАЭ, с БСЛУ

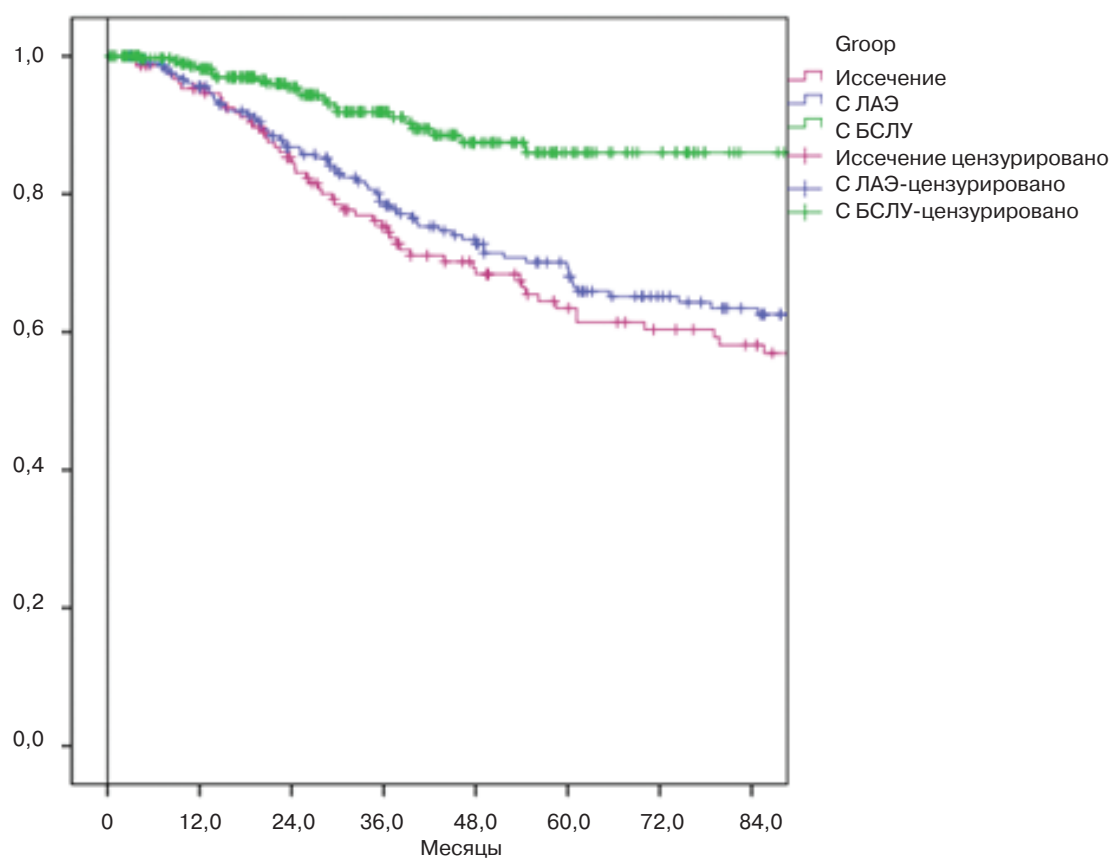


Рис. 5. Актuariальная выживаемость больных локализованной меланомой толщиной более 1 мм в зависимости от метода регионарного контроля: иссечение и наблюдение, иссечение с профилактической ЛАЭ, иссечение с БСЛУ

Заключение

Результаты исследования в целом соответствуют тенденциям, наблюдаемым в отечественной и зарубежной литературе, и свидетельствуют о том, что применение традиционного подхода к лечению локализованной меланомы кожи — иссечение первичной опухоли и наблюдение — ведет к неприемлемо высоким рискам развития регионарных рецидивов заболевания. В частности, в нашем исследовании мы наблюдали метастазы в лимфатические узлы у каждого четвертого-пятого пациента с клинически локализованной меланомой кожи. Профилактическая лимфаденэктомия обладает низкой эффективностью в качестве метода регионарного контроля в этих случаях, что наиболее вероятно связано с неверным выбором лимфатического коллектора для лимфаденэктомии, который может оказаться вовсе не регионарным для данной локализации первичной меланомы [16–18]. Так, в нашем исследовании менее половины всех потенциальных метастазов в лимфатические узлы нам удалось выявить в результате выполнения профилактической лимфаденэктомии, что значимо уменьшало возможность предупреждения развития регионарных рецидивов и увеличивало вероятность неблагоприятного течения заболевания в целом. Данные результаты перекликаются с некоторыми другими исследованиями, выполненными в этом направлении, что в свое время, вероятно, и послужило фактором, дискредитировавшим усилия, направленные на улучшение регионарного контроля у больных меланомой кожи посредством выполнения профилактической лимфаденэктомии [19–23]. Рутинное же применение биопсии сторожевых лимфатических узлов в большинстве случаев позволяет в значимой степени решить эту проблему посредством малоинвазивного вмешательства и своевременно выявить пациентов в скрытой III стадии заболевания, которым необходим больший объем терапевтических мероприятий — выполнение радикальной лимфаденэктомии пораженного лимфатического коллектора и назначения адъювантной системной терапии.

В то же время применение БСЛУ в случаях тонкой меланомы, до 1 мм включительно, не показало достоверной практической значимости данной технологии, что наиболее вероятно в первую очередь связано как с редкостью событий регионарного метастазирования у этого контингента больных, так и действительно микроскопическими размерами метастазов в лимфатические узлы, что в сочетании затрудняет их эффективное выявление. Однако нельзя не отметить, что эту группу в основном составляют пациенты, очень мотивированные в отношении сохранения своего здоровья, что внесло существенный вклад и в раннее выявление самого

заболевания, в связи с чем они более настойчивы в получении информации в отношении прогноза болезни, который с высокой достоверностью можно обосновать только с учетом самого мощного прогностического фактора — статуса регионарных лимфатических узлов. Поэтому при формировании показаний к БСЛУ в случаях тонких меланом необходимо учитывать мнение самих пациентов, их настойчивое желание приложить максимум усилий к своему выздоровлению, а также то, что в современных условиях стоимость только одного месяца лечения метастатической меланомы в десятки раз превосходит стоимость процедуры биопсии сторожевых лимфатических узлов.

У больных меланомой кожи толщиной более 1 мм малоинвазивная процедура БСЛУ вносит неоценимый вклад в улучшение результатов лечения в целом. В первую очередь БСЛУ — высокоэффективный метод выявления скрытых субклинических регионарных метастазов. Посредством данной процедуры удалось выявить 82,2% всех скрытых поражений регионарных ЛУ против 43,6% в результате выполнения пЛАЭ ($p=0,000$). Раннее выявление микрометастазов в ЛУ позволило снизить риск регионарных рецидивов заболевания. В этом отношении БСЛУ значимо более эффективный метод, чем пЛАЭ ($p=0,009$), не говоря уже о тактике только иссечения первичной меланомы кожи ($p=0,000$).

Следует отметить выявленную в исследовании закономерность, воспроизводившуюся во всех группах независимо от метода регионарного контроля меланомы кожи, это прогностическое значение микрометастазов в ЛУ в отношении риска развития транзитных метастазов. Суть выявленной закономерности в том, что размеры и время выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах не влияли на риск развития транзитных метастазов при последующем наблюдении. Так, частота последних в случаях регионарных рецидивов в группе только иссечения первичной меланомы составила 21,1%, тогда как в случаях регионарных микрометастазов, выявленных при выполнении пЛАЭ и БСЛУ, в дальнейшем развитие транзитных метастазов наблюдали в 20,8 и 20,3% случаев соответственно ($p>0,5$). В то же время при отсутствии поражения лимфатических узлов риск развития транзитных метастазов находился в пределах 1,4–5,1% случаев.

Применение БСЛУ у больных меланомой кожи более 1 мм в нашем исследовании привело к значимому улучшению показателей безрецидивной выживаемости в сравнении с тактикой только иссечения первичной меланомы ($p=0,009$) или с одномоментной пЛАЭ ($p=0,033$). Еще более значимо в этих группах отличались показатели актуаральной специфической выживаемости, которые были также более высокие в группе БСЛУ в сравнении

с группой только иссечения первичной меланомы кожи ($p=0,000$) и группой с ПЛАЭ ($p=0,000$).

Выводы

- Биопсия сторожевых лимфатических узлов — высокоэффективный метод выявления скрытых субклинических метастазов меланомы кожи в лимфатические узлы.

- Позволяет значимо улучшить регионарный контроль заболевания и, как следствие, достоверно улучшить отдаленные результаты лечения.

- Может быть с высокой эффективностью и полной безопасностью выполнена с применением отечественного радиофармпрепарата — ^{99m}Tc -Технефит и отечественного оборудования, в частности ключевым технологическим средством интраоперационной навигации — ручным гамма-детектором «Радикал».

- Раннее выявление субклинических метастазов меланомы кожи в регионарные лимфатические узлы не влияет на процесс и риски развития транзитных метастазов, что, с одной стороны, несколько снижает эффективность метода в отношении предупреждения развития регионарных рецидивов заболевания в целом, с другой — свидетельствует о полной безопасности методики в этом отношении.

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 — Д.В. Кудрявцев.
- Сбор и обработка материала — Д.В. Кудрявцев, Г.Т. Кудрявцева, Ю.В. Гуменецкая, К.В. Пахоменко.
- Обеспечение радионуклидных методов диагностики в исследовании — Г.А. Давыдов, Н.А. Олейник, Д.В. Кудрявцев.
- Хирургическое обеспечение исследования — А.Л. Стародубцев, В.Е. Иванов, Д.В. Кудрявцев.
- Патоморфологическое обеспечение исследования — Н.Ю. Двинских, Л.М. Кондрашова.
- Статистическая обработка данных и написание текста статьи — Д.В. Кудрявцев.
- Редактирование — Г.Т. Кудрявцева, Ю.В. Гуменецкая.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов ВВ, Семилетова ЮВ, Барчук АС, Раджабова ЗА. Актуальные вопросы хирургического лечения больных первичной меланомой кожи. Сибирский онкологический журнал. 2010;38(2):55-58 [Anisimov VV, Semiletova YuV, Barchuk AS, Radzhabova ZA. Problems in

- surgical treatment of patients with primary skin melanoma. Siberian Journal of Oncology. 2010;38(2):55-58 (In Russ.)].
2. Демидов ЛВ, Барышников КА, Мартынова ЕВ, Самойленко ИВ, Харатишвили ТК, Хатырев СА, Черемушкин Е. Широкое иссечение — несовременный стандарт хирургического лечения первичной меланомы кожи. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013;(1):54-59 [Demidov LV, Baryshnikov KA, Martynova EV, Samoylenko IV, Kharatishvili TK, Khatyrev SA, Cheremushkin EA. Wide excision should not be considered as standart of care for primary cutaneous melanoma. Sarcoma bone, soft tissue and skin tumors. 2013;(1):54-59 (In Russ.)].
3. Quaglino P, Ribero S, Osella-Abate S, Macri L, Grassi M, Caliendo V, Asioli S, Sapino A, Macripò G, Savoia P, Bernengo MG. Clinico-pathologic features of primary melanoma and sentinel lymph node predictive for non-sentinel lymph node involvement and overall survival in melanoma patients: a single centre observational cohort study. Surg Oncol. 2011;20(4):259-264.
4. Jaukovic L, Rajović M, Kandolf Sekulovic L, Radulovic M, Stepic N, Mijuskovic Z, Petrov N, Ajdinovic B. Time to Procedure, Nuclear Imaging and Clinicopathological Characteristics as Predictive Factors for Sentinel Lymph Node Metastasis in Cutaneous Melanoma: A Single-Center Analysis. Ann Plast Surg. 2018;81(1):80-86.
5. Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinically negative regional lymph nodes — one institution's experience. Melanoma Res. 2003;13(1):35-43.
6. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992;127(4):392-399.
7. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol. 1993;2(6):335-339.
8. Leong SP. Paradigm of Metastasis for Melanoma and Breast Cancer Based on the Sentinel Lymph Node Experience. Annals of Surgical Oncology. 2004;(11):192-197.
9. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Puleo CA, Coventry BJ, Kashani-Sabet M, Smithers BM, Paul E, Kraybill WG, McKinnon JG, Wang HJ, Elashoff R, Faries MB. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med. 2014;370(7):599-609.
10. Morera-Sendra N, Tejera-Vaquerizo A, Traves V, Requena C, Bolumar I, Pla A, Vázquez C, Soriano V, Nagore E. Value of sentinel lymph node biopsy and adjuvant interferon treatment in thick (>4 mm) cutaneous melanoma: an observational study. Eur J Dermatol. 2016;26(1):34-48.
11. Клинические рекомендации. Меланома кожи и слизистых оболочек. Министерство здравоохранения Российской Федерации. ID: KP546/1. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/766> [Clinical guidelines.

- Melanoma of the skin and mucous membranes. Ministry of health of the Russian Federation. ID: KP546/1. Available by: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/766> (In Russ.).]
12. Каприн АД, Галкин ВН, Жаворонков ЛП, Иванов ВК, Иванов СА, Романко ЮС. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017;26(2):26–40 [Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov VK, Ivanov SA, Romanko YuS. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. Radiation and Risk. 2017;26(2):26–40 (In Russ.).]
 13. Кудрявцев ДВ, Кудрявцева ГТ, Мардынский ЮС. Адъювантная химиотерапия как компонент комплексного лечения больных меланомой кожи. Вопросы онкологии. 2008;54(2):170–175 [Kudryavtsev DV, Kudryavtseva GT, Mardynskiy YuS. Adjuvant chemotherapy as a component of complex treatment of patients with melanoma. Voprosy Onkologii. 2008;54(2):170–175 (In Russ.).]
 14. Цыб АФ, Кудрявцев ДВ, Кудрявцева ГТ, Смолярчук МЯ, Давыдов ГА, Горбань НА, Стародубцев АЛ, Олейник НА. Обоснование метода и опыт исследования сторожевых лимфатических узлов с применением отечественного оборудования и радиофармпрепаратов у больных меланомой кожи. Вестник лимфологии. 2011;(1):4–10 [Tsyb AF, Kudryavtsev DV, Kudryavtseva GT, Smolyarchuk MYa, Davydov GA, Gorban NA, Starodubtsev AL, Oleynik NA. Substantiation of the method and experience in clinical investigation of sentinel lymph nodes in patients with cutaneous melanoma using domestic equipment and radiopharmaceuticals. Vestnik Limfologii. 2011;(1):4–10 (In Russ.).]
 15. Цыб АФ, Кудрявцев ДВ, Кудрявцева ГТ, Смолярчук МЯ, Горбань НА, Олейник НА, Стародубцев АЛ, Селиванова НВ, Давыдов ГА, Малинина ЛМ. Может ли исследование сторожевых лимфатических узлов увеличить выживаемость больных с клинически локализованной меланомой кожи? Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012;(4):34–40 [Tsyb AF, Kudryavtsev DV, Kudryavtseva GT, Smolyarchuk MYa, Gorban NA, Oleynik NA, Starodubtsev AL, Selivanova NV, Davydov GA, Malinina LM. Can sentinel lymph nodes investigation improve the survival of patients with clinically localized cutaneous melanoma? Sarcoma bone, soft tissue and skin tumors. 2012;(4):34–40 (In Russ.).]
 16. Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. Current Status of Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy: Facts and Controversies. The Oncologist. 2003;8(1):59–68.
 17. Norman J Jr, Cruse W, Ruas E, Beatty E, Hymes S, Espinosa C, Clark R, Reintgen D. The expanding role of lymphoscintigraphy in the management of cutaneous melanoma. First Place Winner: Conrad Jobst award. Am Surg. 1989;55(12):689–694.
 18. Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, Thompson JF, McCarthy WH. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. J Nucl Med. 1993;34(9):1435–1440.
 19. Balch CM. The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results, and controversies. J Clin Oncol. 1988;6(1):163–172.
 20. Crowley NJ, Seigler HF. The role of elective lymph node dissection in the management of patients with thick cutaneous melanoma. Cancer. 1990;66(12):2522–2527.
 21. Slingluff CL Jr, Stidham KR, Ricci WM, Stanley WE, Seigler HF. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. Ann Surg. 1994;219(2):120–130.
 22. Cole DJ, Baron PL. Surgical management of patients with intermediate thickness melanoma: current role of elective lymph node dissection. Semin Oncol. 1996;23(6):719–724.
 23. Balch CM, Soong S, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, Mihm MC, Barnhill RL, Jewell WR, Wanebo HJ, Harrison R. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. Ann Surg Oncol. 2000;7(2):87–97.

Статья поступила 20.05.2019 г., принята к печати 17.06.2019 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

Информационная страница

Кудрявцев Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Кудрявцева Галина Терентьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник консультативно-поликлинического отделения МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Гуменецкая Юлия Васильевна, доктор медицинских наук, заве. отделением радиотерапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Давыдов Герман Анатольевич, кандидат медицинских наук, зав. отделением радионуклидной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Олейник Наталья Андреевна, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Стародубцев Алексей Леонидович, научный сотрудник отделения комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Двинских Нина Юрьевна, кандидат медицинских наук, зав. патологоанатомическим отделением МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Кондрашова Любовь Михайловна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Пахоменко Константин Валентинович, зав. консультативно-поликлиническим отделением МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Иванов Вячеслав Евгеньевич, научный сотрудник отделения комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи МРНЦ им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

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.

SHORT-TERM AND LONG-TERM RESULTS OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN PATIENTS WITH LOCALIZED CUTANEOUS MELANOMA

Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva G.T., Gumenetskaya Yu.V., Davydov G.A., Oleynik N.A., Starodubtsev A.L., Dvinskikh N.Yu., Kondrashova L.M., Pakhomenko K.V., Ivanov V.E.

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the Federal State Budget Institution «Ational Medical Research Center of Radiology» of the Health Ministry of the Russian Federation; Russian Federation, 249035, Kaluga region, Obninsk, Koroliova str., 4

Key words: cutaneous melanoma, sentinel lymph nodes, micrometastases, regional recurrence, sentinel lymph node biopsy, Technephyt, handheld gamma detection probe

Introduction. Primary tumor excision is a simple, commonly used and relatively effective treatment for localized cutaneous melanoma (CM). However, in 19–24% of cases, regional lymph node recurrence occurs after excision due to the presence of micrometastases in lymph nodes at the moment of treatment of the primary tumor. Sentinel lymph node (SLN) biopsy is the only reliable method for identifying micrometastatic disease in the regional nodes. Despite the rapid acceptance of SLN biopsy into clinical practice, many controversies remain according to recent literature.

The purpose of this study was to assess short-term and long-term results of SLN biopsy in patients with clinically localized CM using a domestic radiopharmaceutical and equipment.

Materials and methods. This study enrolled 847 consecutive patients with clinically localized CM (any cT, N0, M0) who were divided into three groups. Group I included 212 patients treated with wide excision alone for CM. Group II included 241 patients who received wide excision for CM followed by one-stage preventive lymphadenectomy. Group III included 394 patients who underwent wide excision for CM and SLN biopsy. SLN localization was performed with the domestic radiopharmaceutical ^{99m}Tc -Technephyt. Intraoperative SLN mapping was undertaken using the domestic handheld gamma detection probe (RADICAL).

Results. In patients with CM ≤ 1 mm in thickness, the overall rate of regional lymph node metastasis was 5.9% in group I, 6.9% in group II and 4.7% in group III. The low incidence of regional lymph node metastasis did not require an urgent need for additional methods of regional control in these patients. The five- and seven-year recurrence-free survival rates were $82.4 \pm 5.7\%$ and $82.4 \pm 5.7\%$ in group I, $90.9 \pm 6.2\%$ and $90.9 \pm 6.2\%$ ($p=0.080$) in group II, and $90.8 \pm 5.2\%$ and $90.8 \pm 5.2\%$ in group III ($p=0.106$ and $p=0.795$, respectively). In patients with thin CM, the disease-specific actuarial survival rates were $87.3 \pm 5.4\%$ and $87.3 \pm 5.4\%$ in group I, there were no deaths during follow-up periods in group II ($p=0.030$), and $96.9 \pm 2.1\%$ and $89.5 \pm 7.4\%$ in group III ($p=0.514$ and $p=0.151$, respectively). In patients with CM > 1 mm thick, the overall rate of regional lymph node metastasis was 24.4% in group I, 25.9% in group II and 29.1% in group III. In group I, regional recurrence occurred. In group II, preventive lymphadenectomy revealed lymph node micrometastasis in 11.3% of cases and regional recurrence in intact lymph nodes in 14.6% of cases, whereas in group III, SLN biopsy revealed lymph node micrometastasis in 23.9% of cases and regional recurrence in intact lymph nodes in 5.2% of cases ($p=0.000$). The regional recurrence rates were significantly lower in groups II and III than in group I treated with primary melanoma excision alone ($p=0.047$ and $p=0.000$, respectively). Remarkably, when lymph nodes were involved, the incidence rates of in-transit melanoma metastases remained stable and did not depend on time and technique for the detection of nodal metastases. So, in-transit metastases occurred in 21.1% of patients with lymph node recurrence in group I, in 20.8% of patients with lymph node micrometastasis in group II, and in 20.3% of patients with SLN micrometastasis in group III versus 3.4–5.1% of patients without lymph node involvement ($p=0.000$). The five- and seven-year recurrence-free survival rates in CM > 1 mm thick were $51.9 \pm 4.4\%$ and $48.8 \pm 4.5\%$ in group I, $54.9 \pm 3.7\%$ and $51.0 \pm 3.8\%$ in group II ($p=0.648$) versus $71.0 \pm 3.3\%$ and $64.4 \pm 4.8\%$ in group III ($p=0.009$ and $p=0.033$, respectively). The disease-specific actuarial survival rates were $63.5 \pm 4.3\%$ and $58.1 \pm 4.6\%$ in group I, $69.4 \pm 3.5\%$ and $63.4 \pm 3.8\%$ in group II ($p=0.405$) versus $86.0 \pm 3.0\%$ and $86.0 \pm 3.0\%$ in group III ($p=0.000$ and $p=0.000$, respectively).

Conclusion. SLN biopsy for CM is minimally invasive and highly accurate in identifying occult nodal disease. It enables to improve short-term and long-term treatment outcomes in patients with CM > 1 mm thick. The use of the domestic radiopharmaceutical and equipment makes SLN biopsy highly reproducible and more easily accessible.

УДК 616-006.04

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФУЗИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Харатишвили Т.К.¹, Петроченко Н.С.¹, Буров Д.А.¹, Бохан Б.Ю.¹, Кумехов З.Ю.², Андреева К.Б.⁴, Кива Е.В.³, Феденко А.А.⁵

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; РФ, 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24

² ФГБУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации; РФ, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, к. 1

³ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; РФ, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; РФ, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

⁵ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; РФ, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

Ключевые слова: химиотерапия, злокачественные опухоли, интраартериальная перфузия, массопередача жидкости, защита тканей

В настоящее время при комплексном лечении злокачественных новообразований различных локализаций все шире применяются перфузионные технологии. Выполнен анализ литературных данных о возможностях применения методов интраартериальной перфузии лекарственных средств (ЛС) в лечении различных вариантов опухолей. Представлены данные об использовании этого подхода к лечению новообразований печени, холангиокарцином, опухолей поджелудочной железы, приведены сведения о возможности использования метода в лечении рака молочной железы, опухолей легких, таза, головы и шеи, центральной нервной системы.

Отмечено, что основными принципами современной перфузионной химиотерапии опухолей являются: целенаправленная гипертоническая, гипонкотическая, ишемическая суперселективная доставка химиотерапевтического препарата без связывания с плазмой и эритроцитами; кумуляция ЛС в опухолевой ткани за счет обструкции венозного оттока из опухоли, ингибирование реабсорбции препарата; возможность осуществления относительно быстрых повторных инфузий ЛС для минимизирования пространственной реорганизации опухоли и мутаций ее клеток; защита здоровых тканей от неблагоприятного воздействия препарата. Указано, что технические аспекты метода и выбор противоопухолевых ЛС зависят от индивидуальной анатомии органа и специфических биологических характеристик опухоли, учет которых позволяет обеспечить эндоваскулярную изоляцию опухолевой ткани.

Введение

Поиск путей совершенствования лечения злокачественных заболеваний способствовал появлению и внедрению в клиническую практику метода внутриартериального введения противоопухолевых препаратов. Впервые такой подход был использован в 1976 г., при этом осуществлено внутриартериальное введение цисплатина больному с меланомой. В отличие от внутривенного введения препаратов данный метод обеспечивает создание высокой концентрации лекарственных средств (ЛС) в ткани опухоли [1].

В последние годы эти технологии все шире применяются в рамках комплексного лечения больных злокачественными новообразованиями различных локализаций. В литературе имеется множество со-

общений об относительно высокой безопасности и эффективности применения химиоперфузий в сочетании с циторедуктивными операциями у больных со злокачественными опухолями, при этом ключевой задачей является повышение клинической эффективности и безопасности применения данного подхода к лечению онкозаболеваний [2–4].

Цель работы: анализ современных представлений о возможностях применения методов интраартериальной перфузии в лечении различных вариантов опухолей.

Лечение опухолей печени

В лечении новообразований печени используются методы трансартериальной химиоэмболизации (TACE) и метод селективной внутренней лучевой терапии (SIRT). Метод TACE сочетает в себе преимущества регионарной селективной внутриартериальной химиотерапии и эмболизации сосудов.

Адрес для корреспонденции

Петроченко Николай Сергеевич
E-mail: petrochenko_nikolayy@rambler.ru

В настоящее время разработаны новые полимерные вещества, используемые в качестве эмболов. Для этих веществ характерна высокая способность к обратимой абсорбции, вследствие чего микросферы из этих полимеров способны абсорбировать контролируемые дозы химиопрепарата, эффективно транспортировать его к опухоли и затем в течение продолжительного промежутка времени выделять его в ткани опухоли. При этом происходит полное прекращение артериального притока крови в опухоль, что способствует активации процессов апоптоза злокачественных клеток [3–5].

Эффективность лечения гепатобилиарных новообразований достигается за счет повышения концентрации химиопрепарата в области опухоли за счет обеспечения супрасистического давления и окклюзии венозного оттока [6, 7]. При этом в специальные микросферы помещают радиоактивные соединения, такие как иттрий-90 (^{90}Y), которые поступают непосредственно в ткань опухоли, позволяя обеспечить локальное воздействие большей дозы радиации, чем это достигается при использовании обычной дистанционной лучевой терапии [1, 8].

Лечение холангиокарциномы

Неоперабельные внутripеченочные холангиокарциномы, а также опухоли проксимальных внепеченочных желчных протоков характеризуются неблагоприятным прогнозом, медиана общей выживаемости пациентов с этими заболеваниями составляет 10–14 и 8 мес соответственно [8]. Из-за сложной сосудистой анатомии желчных протоков селективная доставка химиопрепаратов в ткани этих новообразований является затруднительной. Кровоснабжение желчных протоков осуществляется в основном из артериального сплетения в стенке терминального желчного канальца (перибилиарное сплетение) [9]. Эти сосуды в сочетании с артериальными портальными соединениями характеризуются особой функцией в регуляции кровотока в печеночной ткани между печеночной артерией и венозным синусом. Нормальный градиент между двумя системами составляет 90 мм рт. ст. в печеночной артерии до 5–7 мм рт. ст. в воротной вене [10, 11].

Известно, что функциональная регуляция кровотока обеспечивается печеночным артериальным буферным ответом (HABR) — компенсаторной реакцией увеличения артериального кровотока в печени в ответ на снижение портального кровотока. Уменьшение объема крови в портальном кровотоке приводит к активации HABR, обеспечивающего шунт крови в портальную венозную систему, что в свою очередь ограничивает артериальный печеночный приток. Регуляция этого механизма осуществляется за счет высвобождения оксида азота, аденозина, в меньшей степени — окиси углерода. Определенную роль в этих механизмах играет гормональная регуляция и высвобождение ряда гормонов [10].

Препятствие портальному кровотоку активирует HABR и в результате — увеличивает объем химиопрепарата, доставляемого непосредственно в перибилиарное сплетение [10]. Установлено, что иринотекан и его липофильный метаболит SN-38 хорошо связываются с белками плазмы (преимущественно с альбумином), степень связывания составляет соответственно 30–68 и 38–99% [12]. При этом непосредственная инфузия химиотерапевтического ЛС в пораженный сегмент печени способствует усилению его терапевтического эффекта. Показано, что выведение метаболита SN-38 происходит в основном через глюкуронирование и далее — путем желчной и почечной экскреции. В связи с этим важно, чтобы 50% SN-38 секретировалось в желчные протоки. Обструкция опухолью желчных протоков способствует кумуляции химиопрепарата в опухолевой ткани и соответственно способствует повышению эффективности лечения [13].

Опухоли поджелудочной железы, как известно, трудно поддаются лечению в связи с особенностями их биологических характеристик. Панкреатические опухоли обычно являются десмопластичными. Кроме того, большая часть опухоли находится в состоянии относительной гипоксии и устойчива к химиотерапии, лучевой и иммунотерапии [14]. Клинические проявления опухолей данной локализации возникают поздно при распространении опухоли в стенку двенадцатиперстной кишки [15]. Резекция поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки (операция панкреатодуоденальной резекции или операция Уиппла) характеризуется относительно низкой эффективностью [16]. При отсутствии вовлечения в опухолевый процесс крупных сосудов ожидаемая выживаемость может составить 43,1%. Однако при вовлечении в патологический процесс селезеночных артерий и вены 5-летняя выживаемость снижается до 13,8% при осуществлении резекции пораженных сосудов [17]. Эти случаи определяются как «пограничные» и характеризуются обструкцией воротной вены или верхней брыжеечной вены. Наиболее сложными являются ситуации, когда в патологический процесс вовлекаются гастродуоденальная артерия и печеночная артерия вплоть до ее впадения в общую печеночную артерию с тесным прилеганием на всем протяжении к чревному стволу или к верхней брыжеечной артерии, занимая менее 180° окружности сосуда. Цель химиотерапии состоит в переводе неоперабельных опухолей в те, которые можно подвергнуть резекции [18].

Анатомические особенности злокачественных новообразований поджелудочной железы позволяют эффективно использовать принцип массопереноса жидкости (MFT) и соответственно применения методов инфузии химиопрепаратов. Введение катетера в гастродуоденальную артерию дистальнее места отхождения правой желудочно-сальниковой артерии позволяет осуществлять инфузию хими-

опрепарата непосредственно в область головки поджелудочной железы. Альтернативным подходом является инфузия через нижние панкреатодуоденальные артерии [17].

Осложняющим фактором является то, что во многих случаях двенадцатиперстная кишка с чувствительной слизистой оболочкой интимно прилежит к опухоли. В связи с этим защита слизистой кишки от вредного воздействия химиопрепарата может быть обеспечена путем использования гипотермического трансгастрального баллонного катетера.

Рак молочной железы

Концепция применения методов инфузии химиопрепаратов в комплексе лечения больных раком молочной железы (РМЖ) была предложена еще в 70-е гг. XX века. Stephens и соавт. [19, 21], при этом продемонстрирована клиническая эффективность использования суперселективных инфузий ЛС в комбинации с лучевой терапией при РМЖ III стадии [20]. Однако ограничивающими факторами применения этого подхода явились системные побочные эффекты, вызванные рециркуляцией препаратов при выполнении интраартериальных инфузий [22]. Тем не менее применение метода позволяет контролировать коллатеральный артериальный кровоток, онкотическое давление, вязкость крови и венозный отток, что в свою очередь способствует удержанию химиопрепарата опухолевой тканью. Контролю коллатерального кровотока для обеспечения адекватного удаления эритроцитов и белка из области инфузии химиопрепарата способствуют особенности кровоснабжения молочной железы [22].

Воздействие химиопрепарата на лимфатические узлы обеспечивается путем введения препарата в здоровые ткани, окружающие опухоль, в условиях сохранения нормального лимфооттока в коллекторные лимфатические узлы. Венозный отток относительно легко контролируется путем использования длинных баллонных катетеров в подключичной, подмышечной и плечевой венах. К недостаткам данного подхода можно отнести недостаточную возможность контроля альтернативного коллатерального кровотока, который обеспечивают межреберные артерии. Считают, что при этом целесообразно использовать такой прием, как создание положительного давления в конце выдоха (РЕЕР), для исключения попадания химиопрепарата через межреберные вены в системный кровоток [22].

Опухоли легких

Известно, что первичные опухоли легких кровоснабжаются преимущественно бронхиальными сосудами (60%). Половина всех вторичных опухолей (метастазов в легкие), как правило, снабжается за счет легочной артерии (ЛА), в то время как треть таких опухолей имеет двойное кровоснабжение,

остальные — через бронхиальные сосуды [23]. Механизмы фильтрации в паренхиме легкого существенно отличаются от системной циркуляции. Артериальное давление в легочной артерии составляет 25/10 мм рт. ст. Капиллярное гидростатическое давление составляет 13 мм рт. ст., венозное давление — 6 мм рт. ст. Патогенетический механизм блокады ЛА, обеспечиваемой во время доставки химиопрепарата методом инфузии, аналогичен такому при тромбоэмболии ЛА. Дистальнее участка эмболии развивается нейрорегуляторная артериальная и венозная вазоконстрикция с шунтированием дезоксигенированной крови в легочные сегменты с сохраненной перфузией. Эти сдвиги направлены на поддержание адекватного газообмена. В связи с этим для преодоления высокого сосудистого сопротивления в опухолях химиотерапия должна проводиться при супрасистолическом давлении ЛА [24].

Описано несколько методов доставки химиопрепарата при опухолевом поражении легкого [25]. Vogl и соавт. для лечения нерезектабельных метастазов легких у 52 пациентов (106 метастазов) применяли химиоэмболизацию с микросферами в сочетании с введением митомицина С [26].

По результатам исследования Burt и соавт., изолированная перфузия легкого с метастатической саркомой приводила к неоднозначным результатам [27], в то время как, согласно данным Schröder и соавт., применение гипертермической инфузии цисплатина в высоких дозах оказалось эффективным методом [28].

Технические проблемы при выполнении изолированной перфузии легких, как правило, связаны с необходимостью лечения нескольких опухолей одновременно. Также имеются сложности, обусловленные бронхиальной артерией и двойным кровоснабжением опухолей от ЛА. В настоящее время недостаточным является объем данных об ответе на химиотерапию в сочетании с другими видами терапии, включая хирургическую метастазэктомию и лучевую терапию.

Опухоли таза

Известно, что рак предстательной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у мужчин [29]. Стандартное лечение нередко является неэффективным, а также приводит к развитию ряда осложнений, включая уретральные стриктуры, различные виды недержания мочи, эректильную дисфункцию и бесплодие [30]. Лучевая терапия также может приводить к нежелательным побочным эффектам, в том числе к простатиту, циститу, эректильной дисфункции [31].

Кровоснабжение предстательной железы является двусторонним — через восходящую и нисходящую ветви простатической артерии из системы внутренних подвздошных артерий. Развитая сосудистая сеть таза обеспечивает хороший эффект

массопередачи жидкости (МФТ), применительно к рассматриваемому методу лечения — это процесс переноса жидкости через капиллярный эндотелий с помощью липид-нерастворимых белков. В то же время, поскольку для тазовой области характерна развитая сеть артериальных и венозных коллатеральных сосудов, для обеспечения эффективной доставки и кумуляции химиопрепарата необходимо осуществление контроля коллатералей, а также удаление белков плазмы для создания требуемых градиентов онкотического давления [30].

Преимущество применения инфузионных методов в лечении опухолей предстательной железы обусловлено относительной простотой контроля эффективности проводимого лечения. Кроме того, коллатеральные сосуды можно также эмболизировать, используя мультикатетерный порт. При этом следует учитывать анатомическую близость к предстательной железе мочевого пузыря и прямой кишки, имеющих относительно чувствительную слизистую оболочку. В связи с этим необходимо принимать меры по защите слизистой оболочки прямой кишки путем использования трансректального баллона с жидкостью под давлением, превышающим давление осуществляемой инфузии.

Опухоли головы и шеи

Биологические характеристики, а также особенности анатомического расположения и кровоснабжения опухолей головы и шеи представляют возможность для удобного выделения сосудов. Опухоли часто представляют собой достаточно объемные экзофитные массы, ограниченные лимфатическими узлами. Метод сосудистой изоляции этих новообразований впервые был применен несколько десятилетий назад и постоянно совершенствовался. В настоящее время для быстрой и точной доставки химиопрепарата используются микрокатетеры и коаксиальный двухпросветный баллонный катетер [32, 33]. Значительно повысились точность и специфичность проводимой лучевой терапии этих опухолей [34].

Однако применение рассматриваемого подхода в лечении опухолей головы и шеи не лишено недостатков. Так, имплантируемые трансартериальные катетеры могут тромбироваться и инфицироваться, поступление химиопрепарата в системный кровоток приводит к системным побочным эффектам [32].

Тем не менее применение изолированной перфузии химиопрепаратов дает следующие преимущества. Степень сосудистой изоляции опухоли и возможность перекрестного питания опухоли могут контролироваться одновременно канюлированием сосуда и изменением давления контралатеральной внешней сонной артерии. Удаление плазмы и эритроцитов из области интереса позволяет повысить дозу химиопрепарата, поступающего непосредственно в ткань опухоли, поскольку, например, до

90% цисплатина нейтрализуется за счет связывания с белками плазмы крови и эритроцитами.

Кумуляция химиопрепарата в области опухоли обеспечивается нарушением оттока крови, что в свою очередь достигается обструкцией общей лицевой вены с помощью прямого сдавления под контролем УЗИ или РЕЕР [33].

Новообразования центральной нервной системы

Как первичные, так и вторичные новообразования центральной нервной системы (ЦНС) представляют собой особую возможность для проведения изолированной перфузии химиопрепаратов. В настоящее время имеются сверхселективные микрокатетеры, используемые для лечения такой патологии, как эмболический инсульт, внутричерепные аневризмы сосудов, а также для эмболизации опухолей мозга [35]. Ряд защитных механизмов обеспечивает изоляцию мозга от неблагоприятных внешних воздействий, в частности, миогенная ауторегуляция кровотока для стабилизации артериального давления, поддержание давления спинномозговой жидкости, гематоэнцефалический барьер.

В отличие от сосудов здоровых тканей мозга сосуды опухолей мозга имеют эндотелий фенестрированного типа, похожий на эндотелий сосудистой сети большинства солидных опухолей [36].

Рассматривая физиологические различия между опухолью и здоровой тканью головного мозга, следует учесть, что при избирательной инфузии химиотерапевтических ЛС повышается роль осмотического градиента, обеспечиваемого белками, поэтому химиотерапию при лечении опухолей области головы и шеи выбирают в том числе и самостоятельно, даже если катетер поставлен более проксимально относительно опухоли (например, внечерепной отдел внутренней сонной артерии). Маннитол оказывает значительное действие только на здоровую ткань головного мозга. Фильтрационное давление опухоли передается в равной степени всей спинномозговой жидкости в черепе (закон Паскаля), это позволяет улучшить коэффициент безопасности для химиопрепарата. Отношение массы опухоли головы или шеи к общей массе тела очень велико, что позволяет обеспечить достаточно точную доставку химиопрепарата в опухоль, при этом попадание препарата в системный кровоток может быть сведено к минимуму [35, 36].

Однако на лечение опухолей головного мозга оказывает влияние множество других факторов. В частности, для мозговой ткани характерен короткий период нормотермической ишемии, что в свою очередь ограничивает трансэндотелиальный перенос химиопрепарата. Этот процесс врач может контролировать по ответной реакции пациента в том случае, когда проводится местная анестезия, а

также по ретроградному давлению в сонной артерии. При выполнении каротидной эндалтерэктомии под местной анестезией требуется остановка кровотока во внутренней сонной артерии длительностью не менее чем на 20 мин. Ретроградное давление сонной артерии выше 50 мм рт. ст. редко приводит к каким-либо неврологическим нарушениям, однако этот аспект следует учитывать, если у таких пациентов ранее уже были гемодинамически значимые нарушения, по поводу которых проводились какие-либо манипуляции, которые могли способствовать усилению контралатерального мозгового кровотока. Клетки опухоли головного мозга могут быть обнаружены в отдаленных от первичного очага частях мозга, что, возможно, связано с особенностями лимфооттока в головном мозге. Кроме того, лечение с помощью суперселективных микрокатетеров требует назначения антикоагулянтов, что сопряжено с риском внутримозгового кровоизлияния, а также кровоизлияния в опухоль.

Таким образом, в рамках модификаций метода инфузии химиотерапевтических ЛС при лечении опухолей ЦНС применяют следующие процедуры:

- суперселективную баллонную окклюзию артериальных сосудов, питающих опухоль головного мозга;
- окклюзию ипсилатеральной сонной артерии во внечерепном отделе вторым баллоном;
- мониторинг ишемии по ответной реакции пациента и по ретроградному давлению в сонной артерии;
- вымывание плазмы и эритроцитов из опухоли при одновременном введении маннитол в здоровые ткани головного мозга через катетер;
- супрасистолическое болюсное введение химиопрепарата;
- обструкцию оттока крови за счет введения баллонов во внутреннюю яремную вену или за счет придания телу положения Тренделенбурга.

Заключение

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что перфузионная химиотерапия в настоящее время нашла применение при различных видах опухолей. Имеются сообщения об особенностях и технике применения этого подхода при раке молочной железы, поджелудочной железы, легкого, опухолях таза, головы и шеи, центральной нервной системы, печени, холангиокарциноме.

Патофизиологически обосновано, что стандартная внутривенная химиотерапия оказывает оптимальное воздействие на опухоли меньших размеров с обычной сосудистой архитектурой, тогда как перфузионная химиотерапия в большей степени эффективна при более крупных опухолях с хаотической структурой микрососудистой сети.

В настоящее время использование комбинации различных методов визуализации и инфузии препаратов обеспечивает возможность контроля ряда изменяемых параметров, влияющих на целевую доставку химиопрепаратов в ткани опухоли. Такими параметрами являются, в частности, транкапиллярный ток жидкости, площадь поперечного сечения сосуда, гидравлическая проводимость, капиллярный приток, гидравлическое давление венозного оттока, внутрисосудистое онкотическое давление, объем кровотока, масса эритроцитов; вязкость крови, длина сосуда, напряжение сдвига стенки сосуда, длительность инфузии; скорость вводимых частиц, парциальное давление кислорода, температура, время между инфузиями; максимальная концентрация доставленного в ткань химиопрепарата, общая площадь под фармакокинетической кривой, характеризующая изменение концентрации ЛС в плазме или сыворотке крови во времени.

Безусловно, технические аспекты метода и выбор противоопухолевых препаратов зависят от индивидуальной анатомии органа и специфических биологических характеристик опухоли, учет которых позволяет обеспечить эндоваскулярную изоляцию опухолевой ткани.

Основными принципами современной перфузионной химиотерапии при лечении разных опухолей являются:

- целенаправленная гипертоническая, гипонкотическая, ишемическая суперселективная доставка химиотерапии без связывания с плазмой и эритроцитами;
- кумуляция химиопрепарата в опухолевой ткани за счет обструкции венозного оттока из опухоли, ингибирование реабсорбции;
- возможность осуществления относительно быстрых повторных инфузий ЛС для минимизирования пространственной реорганизации опухоли и мутаций ее клеток;
- защита здоровых тканей от неблагоприятного воздействия химиопрепаратов.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования — Харатишвили Т.К., Петроченко Н.С.
- Сбор и обработка материала — Бохан Б.Ю., Бузов Д.А.
- Статистическая обработка данных — Кумехов З.Ю., Андреева К.Б.
- Написание текста — Кива Е.В., Андреева К.Б.
- Редактирование — Харатишвили Т.К., Феденко А.А.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lane RJ, Khin NY, Rogan CM, Magnussen JS, Ho-Shon KB, Pavlakis NF, Clarke SJ, Hugh TJ. The integration of pharmacology and pathophysiology into locoregional chemotherapy delivery via mass fluid transfer. *J Control Release*. 2018;28:292:18-28. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.10.019.
2. Kim SH, Oh JS, Chun HJ, Choi BG, Lee HG. Dual-Port versus Mono-Port Implantation for Intra-Arterial Chemoinfusion Therapy for Treatment of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Anatomic Hepatic Artery Variation. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(1):23-30. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.06.006. Epub 2018 Oct 5.
3. Mei LY. Transcatheter arterial embolization of hepatic arteriovenous shunts in patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Interv Radiol*. 2012;29:237-240. DOI: org/10.1055/s-0032-1326935.
4. Takayasu K, Arai S, Sakamoto M, Matsuyama Y, Kudo M, Ichida T, Nakashima O, Matsui O, Izumi N, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M. Clinical implication of hypovascular hepatocellular carcinoma studied in 4,474 patients with solitary tumour equal or less than 3 cm. *Liver Int*. 2013;33:762-770. DOI: org/10.1111/liv.12130.
5. Martin RCG, Geller D, Espot J, Kooby D, Sellars M, Goldstein R, Imagawa D, Scoggins C. Safety and efficacy of trans arterial chemoembolization with drugeluting beads in hepatocellular cancer: a systematic review. *HepatoGastroenterology*. 2012;59:255-260. DOI: org/10.5754/hge10240.
6. Bester L, Meteling B, Pocock N, Saxena A, Chua T, Morris D. Radioembolisation with Yttrium-90 microspheres: an effective treatment modality for unresectable liver metastases. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2013;57:72-80. DOI: org/10.1111/j.1754-9485.2012.02459.x.
7. Gulec SA, Pennington K, Wheeler J, Barot TC, Suthar RR, Hall M, Schwartzentruber D. Yttrium-90 microsphere-selective internal radiation therapy with chemotherapy (chemo-SIRT) for colorectal cancer liver metastases: an in vivo double-arm-controlled phase II trial. *Am J Clin Oncol*. 2013;36:455-460. DOI: org/10.1097/COC.0b013e3182546c50.
8. De Jong LAW, Elekonawo FMK, de Reuver PR, Bremers AJA, de Wilt JHW, Jansman FGA, Ter Heine R, van Erp NP. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis: a clinical pharmacological perspective on a surgical procedure. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(1):47-58. DOI: 10.1111/bcp.13773. Epub 2018 Oct 25. Review.
9. Endo I, Gonen M, Yopp A, Dalal K, Zhou O, Klimstra D et al. Jarnagin, Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*. 2008;248:84-96. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318176c4d3.
10. Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev*. 2009;89:1269-1339. DOI: org/10.1152/physrev.00027.2008.
11. McEwan PE, Bailey L, Trost D, Scull C, Keating JH, Williams M, Guttendorf RJ. Percutaneous Hepatic Perfusion With Filtered Melphalan for Localized Treatment of Metastatic Hepatic Disease: A Risk Assessment. *Int J Toxicol*. 2018;19:10915818811306. DOI: 10.1177/10915818811306.
12. O'Dwyer PJ, Catalano RB. Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and Irinotecan: Practical Pharmacogenomics Arrives in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2006;24:4534-4538. DOI: org/10.1200/JCO.2006.07.3031.
13. Pommier Y. Drugging topoisomerases: lessons and challenges. *ACS Chem Biol*. 2013;8:82-95. DOI: org/10.1021/cb300648v.
14. Takahashi H, Ohigashi H, Gotoh K, Marubashi S, Yamada T, Murata M. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2013;258:1040-1050. DOI: org/10.1097/SLA.0b013e31829b3ce4.
15. Takahashi H, Ohigashi H, Ishikawa O, Gotoh K, Yamada T, Nagata S. Perineural invasion and lymph node involvement as indicators of surgical outcome and pattern of recurrence in the setting of preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2012;255:95-102. DOI: org/10.1097/SLA.0b013e31823d813c.
16. Speer AG, Thursfield VJ, Torn-Broers Y, Jefford M. Pancreatic cancer: surgical management and outcomes after 6 years of follow-up. *Med J Aust*. 2012;196:511-515. DOI: org/10.5694/mja11.10890.
17. Iorgulescu DG, Ling S, Nikfarjam M, Fink M, Jones M Christophi, Results of pancreatic resection associated with portal vein resection in an Australian tertiary care centre, *ANZ J Surg*. 2015;85:270-273. DOI: org/10.1111/ans.12585.
18. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjuland SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Renschler, Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369:1691-1703. DOI: org/10.1056/NEJMoa1304369.
19. Stephens FO. Why use regional chemotherapy? Principles and pharmacokinetics. *Reg Cancer Treat*. 1988;1:4-10.
20. Lane RJ, Khin NY, Pavlakis N, Hugh TJ, Clarke SJ, Magnussen J, Rogan C, Flekser RL. Challenges in chemotherapy delivery: comparison of standard chemotherapy delivery to locoregional vascular mass fluid transfer. *Future Oncol*. 2018;14:647-663. DOI: org/10.2217/fon-2017-0546.
21. Fiorentini G, Tsetis D, Varveris D, Montagnani F, Kalogeraki A, Mambri A, Athanasakis H, Aliberti C, Guadagni S, Zoras O. Induction intra-arterial chemotherapy (IAC) with epirubicin and mitoxantrone in locally advanced breast cancer, in: K.R. Aigner, F.O. Stephens (Eds.), *Induction Chemother*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. 2011:139-149. DOI: org/10.1007/9783-642-18173-3-10.
22. Milne EN. Pulmonary metastases: vascular supply and diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1976;1:739-742.
23. Guadagni S, Aigner K, Zoras O, Masedu F, Fiorentini G, Ricevuto E, Deraco M, Clementi M. Isolated thoracic perfusion in lung metastases from breast cancer: a retrospective observational study. *Updates Surg*. 2018 Dec 12. DOI: 10.1007/s13304-018-00613-0.
24. Grootenboers MJ, Hendriks JM, van Boven WJ, Knibbe CA, van Putte B, Stockman B, De Bruijn E, Vermorken JB, Van Schil PE, Schramel FM. Pharmacokinetics of isolated lung perfusion with melphalan for resectable pulmonary metastases, a phase I and extension trial. *J Surg Oncol*. 2007;96:583-589. DOI: org/10.1002/jso.20838.
25. Vogl TJ, Lehnert T, Zangos S, Eichler K, Hammerstingl R, Korkusuz H, Lindemayr S. Transpulmonary chemoembolization (TPCE) as a treatment for unresectable lung metastases. *Eur Radiol*. 2008;18:2449-2455. https://doi.org/10.1007/s00330-008-1056-0.
26. Burt ME, Liu D, Abolhoda A, Ross H, Kaneda Y, Jara E et al. Isolated lung perfusion for patients with unresectable metastases from sarcoma: a phase I trial. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1542-1549.
27. Schröder C, Fisher S, Pieck AC, Muller A, Jaehde U, Kirchner U et al. Technique and results of hyperthermic (41 degrees C) isolated lung perfusion with high-doses of cisplatin for the treatment of surgically relapsing or unresectable lung sarcoma metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22:41-46.
28. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:7-30. DOI: org/10.3322/caac.21442.
29. Sanchez-Salas R, Flamand V, Cathelineau X. Preventing complications in robotic prostatic surgery. *Eur Urol Suppl*. 2010;9:388-393. DOI: org/10.1016/j.eursup.2010.02.003.
30. Do NL, Nagle D, Poylin VY. Radiation proctitis: current strategies in management. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;917941. DOI: org/10.1155/2011/917941.
31. Gemmett JJ. Complications associated with selective high-dose intraarterial cisplatin and concomitant radiation therapy for advanced head and neck cancer. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14:743-748.
32. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelyn T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36:1432-1438. DOI: org/10.1161/01.STR.0000171066.25248.1d.
33. Homma A, Furuta Y, Suzuki F, Oridate N, Hatakeyama H, Nagahashi T, Ushikoshi S, Asano T, Nishioka T, Shirato H, Fukuda S. Rapid superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Head Neck*. 2005;27:65-71. DOI: org/10.1002/hed.20116.
34. Dubel GJ, Ahn SH, Soares GM. Contemporary endovascular embolotherapy for meningioma. *Semin Interv Radiol*. 2013;30:263-277. DOI: org/10.1055/s-0033-1353479.

35. Zhou Z, Lu R. Gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance cancer imaging, Wiley Interdiscip. Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2013;5:1-18. <https://doi.org/10.1002/wnan.1198>.
36. Janson CG. The curious case of intracranial lymphatics. Sci Transl Med. 2015;7:300ec137. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad0225.

Статья поступила 15.08.2019 г., принята к печати 16.09.2019 г.
Рекомендована к публикации Г.И. Гафтоном

Информационная страница

Харатишвили Теймураз Кобаевич, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата, г. Москва.

Бохян Бениамин Юрикович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата, г. Москва.

Петроченко Николай Сергеевич, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата, г. Москва.

Буров Денис Александрович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат

медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей опорно-двигательного аппарата, г. Москва.

Кумехов Заур Юрьевич, ФГБУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, ординатор кафедры, г. Москва.

Андреева Ксения Борисовна, ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедра ФДПО онкологии, аспирант кафедры, г. Москва.

Кива Екатерина Владимировна, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии, г. Москва.

Феденко Александр Александрович, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, руководитель отдела лекарственного лечения, доктор медицинских наук, 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.

PERFUSION CHEMOTHERAPY APPLICATION IN THE TREATMENT OF VARIOUS NOSOLOGICAL FORMS OF MALIGNANT TUMORS

Kharatishvili T.K.¹, Petrochenko N.S.¹, Burov D.A.¹, Bohyan B.Yu.¹, Kumekhov Z.Yu.², Andreeva K.B.⁴, Kiva E.V.³, Fedenko A.A.⁵

¹ FSBI «N.N. Blokhin national medical research center of oncology» of the Ministry of Health of Russia; Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24

² FGBU DPO Russian Medical Academy Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Federation, 125993, Moscow, str. Barrikadnaya, d. 2/1, p. 1

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Russian Federation, 117997, Moscow, str. Ostrovityanova, 1

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Russian Federation, 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, p. 1

⁵ P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center; Russian Federation, 125284, Moscow, 2nd Botkinsky p. 3

Key words: chemotherapy, malignant tumors, intraarterial perfusion, fluid mass transfer, tissue protection

Currently during complex treatment of malignant neoplasms of various localizations, perfusion technologies are used more commonly. We performed the literature data analysis of the possibilities of intraarterial drugs perfusion methods in treatment of various types of tumors. We provided data on treatment of liver tumors, cholangiocarcinoma, pancreatic tumors, breast cancer, tumors of the lung, pelvis, head and neck, central nervous system.

It is noted that the main principles of modern tumors perfusion chemotherapy are: targeted hypertonic, hypooncotic, ischemic superselective delivery of a chemotherapeutic drug without binding to plasma and erythrocytes; cumulation of drugs in the tumor tissue due to obstruction of venous outflow from the tumor, inhibition of the drug reabsorption; the possibility of relatively rapid repeated infusions of drugs to minimize the spatial reorganization of the tumor and mutations of its cells; protection of healthy tissue from the drug adverse effects. It is indicated that the technical aspects of the method and the choice of anticancer drugs depend on the individual anatomy of the organ and the specific biological characteristics of the tumor, the inclusion of which allows for endovascular isolation of the tumor tissue.

УДК 616-006.04

РЕВИЗИОННОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ОПЫТ МРНЦ

Курильчик А.А., Стародубцев А.Л., Зубарев А.Л., Иванов В.Е., Кудрявцев Д.В.

ФГБУ МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России;
РФ, Калужская обл., 249036, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Ключевые слова: ревизионное эндопротезирование, инфекционные осложнения, нестабильность эндопротеза

В более чем 80% случаев первичных и метастатических опухолей костей при современном комплексном подходе в лечении возможно выполнение органосохранного вмешательства в объеме резекции кости с эндопротезированием сустава. Частота ревизионных вмешательств по поводу различных осложнений, по данным разных источников, составляет от 5 до 50%. В статье приводится анализ результатов эндопротезирования и ревизионного эндопротезирования при первичных и метастатических опухолях костей в МРНЦ им. А.Ф. Цыба за период с 2012 по 2018 г.

Цель исследования. Проанализировать результаты эндопротезирования крупных суставов у онкологических больных, причины осложнений.

Материалы и методы. С 2012 по 2018 г. выполнено 248 эндопротезирований у онкологических больных по поводу первичных и метастатических поражений опорно-двигательного аппарата: ревизионных эндопротезирований было произведено 42 (17%). Чаще всего ревизионные операции проводились у больных с локализацией процесса в дистальном сегменте бедренной кости и в проксимальном сегменте большеберцовой кости (55 и 22% соответственно).

Результаты. Большинство ревизий произведено по поводу асептической нестабильности одной из ножек эндопротеза — 19 (45,2%) случаев. Ревизий в случае инфекционных осложнений произведено 10 (23,8%); поломки элементов эндопротеза — 6 (14,3%) случаев; перипротезные переломы наблюдались в 2 (4,8%) случаях; надстройки эндопротезов по поводу рецидива заболевания проводились 5 (11,9%) раз.

Заключение. Ревизионное эндопротезирование является одной из важнейших проблем в онкоортопедии и требует индивидуального подхода. Сложность выполнения ревизионных вмешательств обусловлена дефицитом неизменной костной и окружающих мягких тканей, инфицированием ложа эндопротеза, требующего чаще всего двухэтапных оперативных вмешательств.

Введение

В структуре онкологических заболеваний первичные опухоли костей составляют 0,7–2% всех злокачественных заболеваний [1–4]. Метастазы в костную систему занимают третье место по частоте встречаемости после метастазов в легкие и печень [5]. Мировой стандарт лечения данных больных — комбинированный подход, одним из этапов которого является хирургическое лечение. Эндопротезирование костей и суставов является методом выбора лечения злокачественных опухолей костей, улучшает качество жизни пациентов и

может быть выполнено у 85–90% больных [6–8]. Однако, несмотря на совершенствование систем для эндопротезирования и методик операций, частота послеоперационных осложнений при онкологическом эндопротезировании остается высокой и, по данным разных источников, составляет от 5 до 50% [7, 9]. По данным Майерса, риск проведения реэндопротезирования через 5 лет после операции составляет от 12 до 32%, через 10 лет — от 25 до 61% и через 15 лет может достигнуть 30–75% случаев [9]. Наиболее частыми причинами показаний к ревизионному эндопротезированию являются: 1) асептическая нестабильность соединения эндопротеза с костью (расшатывание ножек эндопротеза); 2) инфекция эндопротеза; 3) перелом кости, к которой фиксирован компонент эндопротеза; 4) механическая поломка эндопротеза и изнашивание деталей эндопротеза; 5) локальный рецидив заболевания,

Адрес для корреспонденции

Курильчик Александр Александрович
E-mail: aleksandrkurilchik@yandex.ru

требующий надстройки или замены установленной конструкции [10, 11].

В то время как техника первичного эндопротезирования уже давно стандартизирована во всем мире, ревизионное эндопротезирование является достаточно непредсказуемой операцией, требующей от хирурга творческого подхода и большого профессионализма. В свою очередь результаты ревизионного эндопротезирования имеют гораздо более высокий процент осложнений, чем при первичном эндопротезировании [12]. Сложность выполнения ревизионных вмешательств зачастую обусловлена дефицитом неизменной костной и окружающих мягких тканей, инфицированием ложа эндопротеза, требующего двухэтапных оперативных вмешательств [13].

Цель исследования: проанализировать результаты эндопротезирования крупных суставов у онкологических больных, причины осложнений.

Материалы и методы

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ с 2012 по июнь 2018 г. выполнено 248 эндопротезирований у онкологических больных по поводу первичных и вторичных поражений опорно-двигательного аппарата (табл. 1).

Перед хирургическим лечением всем пациентам проводилось комплексное обследование с целью оценки эффективности проведенного неoadъю-

вантного лечения, степени диссеминации процесса, оценки онкологического прогноза. С целью предоперационного планирования для расчета длины предполагаемой резекции кости, длины и диаметра фиксирующих компонентов эндопротеза, выбора метода фиксации (цементного, бесцементного) проводили рентгенографию, СКТ-исследование.

Результаты и обсуждение

Большинство хирургических вмешательств было произведено у больных с поражением дистального сегмента бедренной кости. Ревизионное эндопротезирование было произведено в 42 (17%) случаях. 23 операции у больных с локализацией процесса в дистальном сегменте бедра – 55% от всех ревизий и 28% от всех замещений дистального бедра, 11 операций у больных с локализацией процесса в проксимальном сегменте большеберцовой кости – 26% от всех ревизий и 25,5% от всех замещений проксимальной голени, 5 операций на тазобедренном суставе – 12% от всех ревизий и 9% от всех тазобедренных суставов, 2 операции на плечевом суставе – 5% от всех ревизий и 6% от всех плечевых суставов и 1 вмешательство на голеностопном суставе – 2% от всех ревизий и 12,5% от всех голеностопных суставов (табл. 2).

Большинство ревизий произведено по поводу асептической нестабильности одной из ножек эндопротеза – 19 (45,2%) случаев (рис. 1). Ревизий в

Таблица 1. Распределение больных по локализации патологического процесса

Год	Кол-во операций	Кол-во ревизий, n/%	Замещение дист. отд. бедр. кости	Замещение прокс. отд. бедр. кости	Замещение прокс. отд. б/б кости	Замещение прокс. отд. плеч. кости	Замещение дист. отд. б/б кости	Замещение диафиза	Тотальное бедро	Замещение дист. отд. луч. кости	Локтевой сустав	Тотальное плечо	Тотальная голень
2012	23	3/13	11	4	3	4	–	–	1	–	–	–	–
2013	23	7/30	11	4	3	3	–	–	1	1	–	–	–
2014	25	3/12	8	2	7	3	1	1	–	2	1	–	–
2015	33	6/18	10	4	5	5	2	2	1	2	2	–	–
2016	60	9/15	11	19	14	9	4	1	1	1	–	–	–
2017	59	11/19	21	16	7	8	1	1	2	–	1	1	1
2018	25	3/12	10	6	4	2	–	3	–	–	–	–	–
Всего	248	42/17	82	55	43	34	8	8	6	6	4	1	1

Таблица 2. Структура осложнений первичного эндопротезирования

Локализация	Количество эндопротезирований	Количество ревизий, n/%	Причины осложнений				
			Асептическая нестабильность	Перипротезная инфекция	Поломка элемента эндопротеза	Рецидив	Перипротезные переломы
Дистальное бедро	82	23/28	10	3	5	5	—
Проксимальная голень	43	11/25,5	3	5	1	—	2
Проксимальное бедро	55	5/9	5	—	—	—	—
Плечевой сустав	34	2/6	1	1	—	—	—
Дистальная голень	8	1/12,5	—	1	—	—	—
Всего	248	43/100	19	10	6	5	2

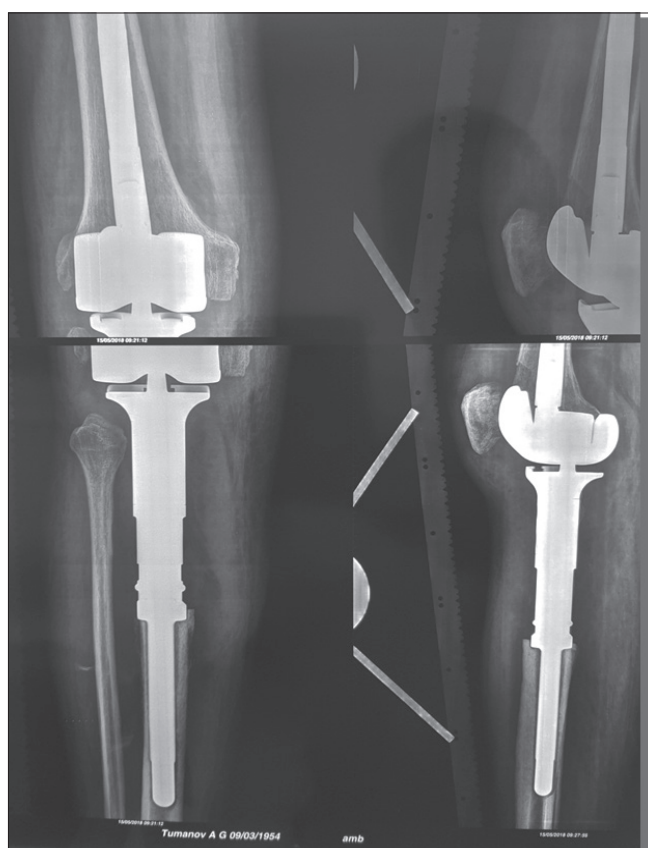


Рис. 1. Асептическая нестабильность ножки эндопротеза

случае инфекционных осложнений произведено 10 (23,8%) (рис. 2). Поломки элементов эндопротеза — 6 (14,3%) случаев (рис. 3). Перипротезные переломы наблюдались в 2 (4,8%) случаях (рис. 4). Надстройки эндопротезов по поводу рецидива заболевания проводились 5 (11,9%) раз (рис. 5).

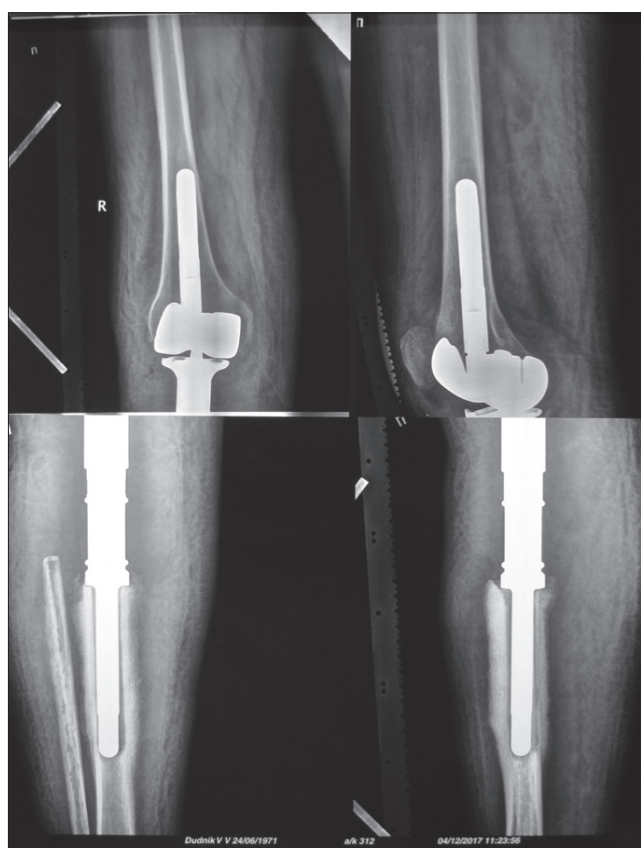


Рис. 2. Инфекционные осложнения

Все случаи ревизионного эндопротезирования, не связанные с инфекционными осложнениями, проводились в один этап путем замены поврежденных элементов, надстройки или полной замены эндопротеза. Наибольшие трудности при выполнении ревизионного эндопротезирования были при



Рис. 3. Поломка элементов эндопротеза

инфекционных осложнениях, которые составили 4% от общего числа эндопротезирований. В настоящее время существуют следующие методики

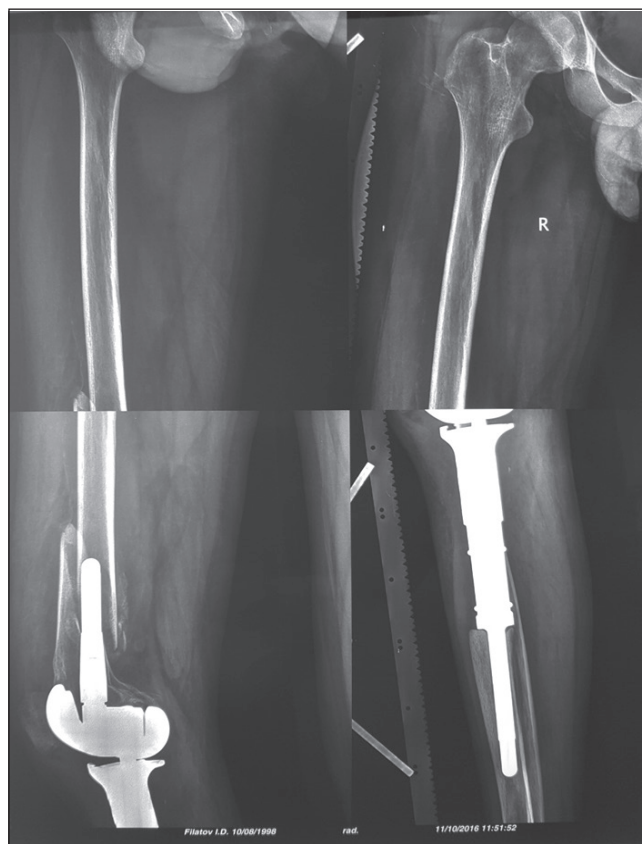


Рис. 4. Перипротезный перелом

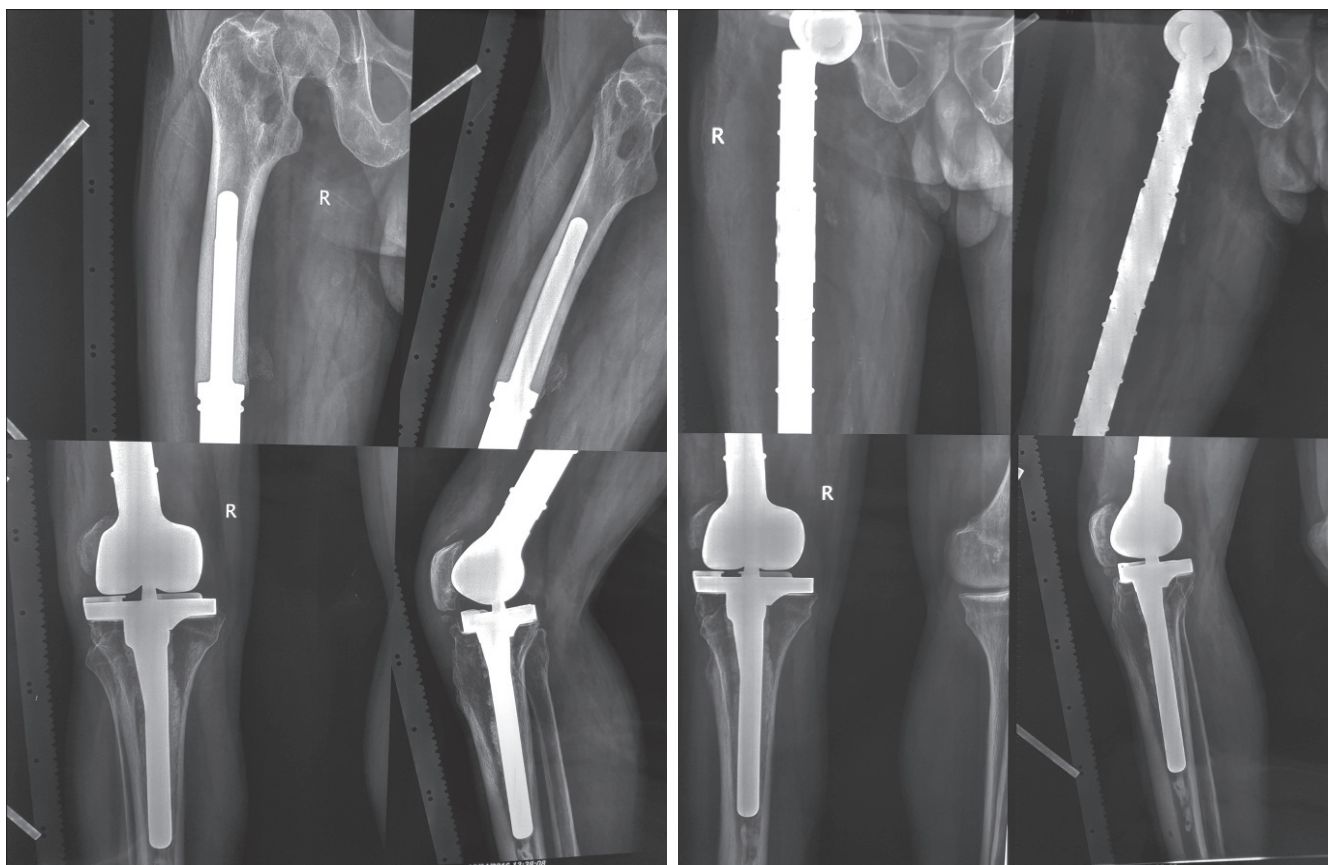


Рис. 5. Надстройка эндопротеза по поводу рецидива заболевания

лечения инфекции ложа эндопротеза, направленные на сохранение конечности: 1) консервативное лечение с введением в полость сустава антибиотиков и антисептиков в сочетании с системной антибактериальной терапией; 2) хирургическая санация ложа эндопротеза в объеме дебридмента без замены эндопротеза; 3) хирургическая санация ложа эндопротеза с дебридментом с одномоментной заменой эндопротеза; 4) удаление эндопротеза с последующим реэндопротезированием после купирования инфекционного процесса (двухэтапное реэндопротезирование) [1, 6, 7]. В нашей клинике проводятся двухэтапные оперативные вмешательства. На первом этапе после проведения посева перипротезного содержимого на флору и определения чувствительности флоры на чувствительность к антибиотикам проводили 2–3 курса антибактериальной терапии по чувствительности флоры, удаление эндопротеза с установкой цементного спейсера с гентамицином или ванкомицином с применением антибактериальных губок гентокол или колотамп, дебридмент ложа эндопротеза. В послеоперационном периоде проводили 2–3 курса антибактериальной терапии по чувствительности флоры. На втором этапе после трехкратных отрицательных посевов содержимого из ложа спейсера производили удаление временной конструкции и установку эндопротеза с проведением антибиотикопрофилактики.

Нередко после дебридмента ложа коленного эндопротеза и при применении самодельных конструкций цементного спейсера возникает дефицит мягких тканей для укрытия полноценного эндопротеза. В таком случае применяли артродезирующую конструкцию коленного эндопротеза, для укрытия которого требуется меньший объем мягких тканей (рис. 6).

С развитием 3D-технологий появилась возможность производства 3D-цементных спейсеров, повторяющих форму удаляемой конструкции, что способствует сохранению необходимого объема перипротезного ложа для установки полноценной конструкции эндопротеза. Также конструкция 3D-спейсера позволяет больному ходить с дозированной нагрузкой на оперированную конечность с сохранением флексии в суставе. Нами произведено 2 хирургических вмешательства с применением 3D-спейсеров (рис. 7).

Заключение

Таким образом, реэндопротезирование является сложным хирургическим вмешательством, требующим системного подхода в отношении предоперационного планирования, обследования пациентов, оснащения операционной, должно проводиться только в специализированных отделениях, обладающих специалистами, имеющими достаточный опыт

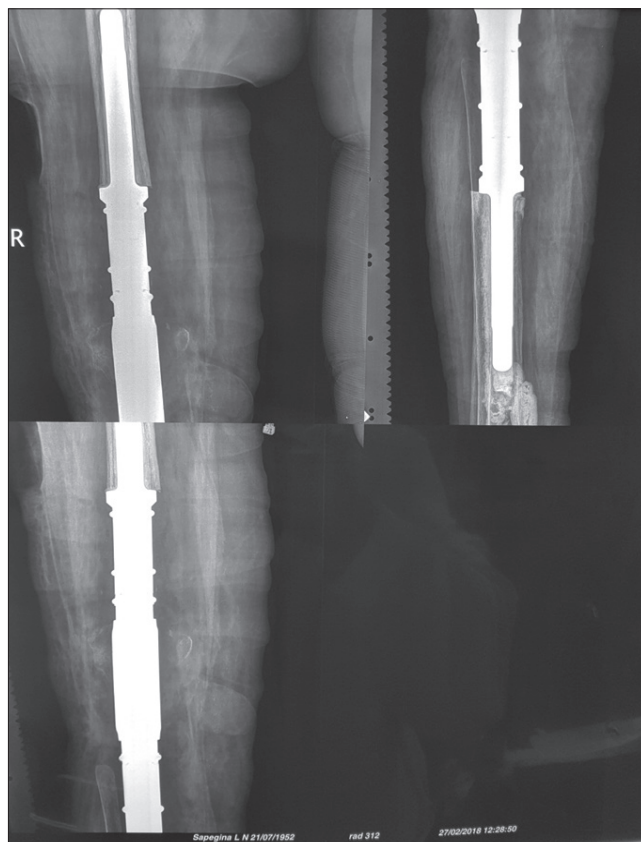


Рис. 6. Артродезирующая конструкция эндопротеза коленного сустава

выполнения ревизионного эндопротезирования, и оснащенных оборудованием для этого.

Развитие новых технологий позволит расширить возможности проведения ревизионного эндопротезирования с возможностью сохранения конечности.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования — Курильчик А.А., Стародубцев А.Л.
- Сбор и обработка материала — Зубарев А.Л., Иванов В.Е.
- Написание текста — Курильчик А.А., Зубарев А.Л.
- Редактирование — Кудрявцев Д.В., Стародубцев А.Л.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017:236 [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoy. M., 2017:236 (In Russ.)].
2. Алиев МД. Злокачественные опухоли костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010;(2):3-8



Рис. 7. Изготовленный интраоперационно 3D-спейсер и его установка



- [Aliyev MD. Zlokachestvennyye opukholi kostey. Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi. 2010;(2):3-8 (In Russ.)].
- Соколовский АВ, Соколовский ВА, Бадыев РН, Алиев МД. Первый опыт диафизсохраняющего тотального эндопротезирования бедренной кости. Клинический случай. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017;(3):43-49 [Sokolovskiy AV, Sokolovskiy VA, Badyrov RN, Aliyev MD. Pervyy opyt diafizsohranyayushchego total'nogo endoprotezirovaniya bedrennoy kosti. Klinicheskiy sluchay. Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi. 2017;(3):43-49 (In Russ.)].
 - Курильчик АА, Зубарев АЛ, Стародубцев АЛ, Кудрявцева ГТ, Мардынский ЮС. Руководство для врачей. Терапевтическая радиология. Под ред. академика РАМН, профессора А.Ф. Цыба, члена-корреспондента РАМН, профессора Ю.С. Мардынского. М., 2010:189-212 [Kuril'chik AA, Zubarev AL, Starodubtsev AL, Kudryavtseva GT, Mardynskiy YuS. Rukovodstvo dlya vrachey. Terapevticheskaya radiologiya. Pod red. akademika RAMN, professora A.F. Tsyba, chlena-korrespondenta RAMN, professora Yu.S. Mardynskogo. M., 2010:189-212 (In Russ.)].
 - Aliyev MD. Modern orthopaedical treatment of metastatic lesion of long bones. M.D. Aliyev, V. Teplyakov, L. Sicheva, V. Karpenko. 17th Annual Meeting of the EMSOS, Oslo, Norway, 9-11 June. 2004:46.
 - Трапезников НН, Алиев МД, Соколовский ВА и соавт. Использование новых материалов и технологий при эндопротезировании больных с опухолями костей. В кн.: Первый интернациональный симпозиум пластической и реконструктивной хирургии в онкологии. М., 1997:84 [Trapeznikov NN, Aliyev MD, Sokolovskiy VA i soavt. Ispol'zovanie novyh materialov i tekhnologiy pri endoprotezirovani bol'nykh s opukholyami kostey. V kn.: Pervyy internacional'nyy simpozium plasticheskoy i rekonstruktivnoy hirurgii v onkologii. M., 1997:84 (In Russ.)].
 - Алиев МД, Соколовский ВА, Дмитриева НВ и соавт. Осложнения при эндопротезировании больных с опухолями костей. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [2003;2(1):35-39. Aliyev MD, Sokolovskiy VA, Dmitriyeva NV i soavt. Oslozhneniya pri endoprotezirovani bol'nykh s opukholyami kostey. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN. 2003;2(1):35-39 (In Russ.)].
 - Cannon SR. Massive hrosthesis for malignant bone tumors of the limbs. J Bone Joint Surg. 1997;B:90-100.
 - Myers GJ, Abudu AT, Carter SR et al. The long-term results of endoprosthetic replacements of the proximal tibia for bone tumors. J Bone Joint Surg. 2007;89(12):1632-1627.
 - Capanna R, Campanacci DA, Belot N, Beltrami G, Manfrini M et al. A new reconstructive technique for intercalary defects of long bones: the association of massive allograft with vascularized fibular autograft. Long-term results and comparison with alternative techniques. Orthop Clin North Am. 2007;38(1):51-60.
 - Бабалаев АА, Соколовский ВА. Реэндопротезирование после органосохраняющих операций у больных опухолями костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011;(3):23-28 [Babalayev AA, Sokolovskiy VA. Reendoprotezirovaniye posle organosokhrannykh operatsiy u bol'nykh opukholyami kostey. Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi. 2011;(3):23-28 (In Russ.)].
 - Ong KL, Lau E, Suggs J, Kurtz SM, Manley MT. Risk of subsequent revision after primary and revision total joint arthroplasty. Clin Orthop. 2010;468(11):3070-3076.
 - Capanna R, Morris HG, Campanacci DA, Del Ben M, Campanacci M. Modular uncemented prosthetic reconstruction after resection of tumors of the distal femur. J Bone Joint Surg. 1994;76B:178-186.

Статья поступила 18.06.2019 г., принята к печати 16.09.2019 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

Информационная страница

Курильчик Александр Александрович, кандидат медицинских наук, зав. отделением комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

Стародубцев Алексей Леонидович, научный сотрудник отделения комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

Зубарев Алексей Леонидович, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт отделения комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

Иванов Вячеслав Евгеньевич, научный сотрудник отделения комбинированного лечения опухолей костей,

мягких тканей и кожи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

Кудрявцев Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

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.

ENDOPROSTHESIS REVISION IN CANCER PATIENTS. MRRC EXPERIENCE

Kurilchik A.A., Starodubtsev A.L., Zubarev A.L., Ivanov V.E., Kudryavtsev D.V.

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (A. Tsyb MRRC); Russian Federation, Kaluga region, 249036, Obninsk, Korolev str., 4

Key words: endoprosthesis revision, infectious complications, endoprosthesis instability

In more than 80% of cases of primary and metastatic bone tumors with a modern integrated approach to treatment, it is possible to perform organ-sparing intervention for resection with joint replacement. The frequency of revision interventions for various complications, according to various sources, is from 5 to 50%. The article provides an analysis of the results of arthroplasty and revision arthroplasty for primary and metastatic bone tumors in the A.F. Tsyba MRRC for the period from 2012 to 2018.

Background. With advances in combined modality therapy for osseous malignancies, it has become possible to perform endoprosthetic joint replacement for limb salvage after bone resection in more than 80% of patients with primary and metastatic bone tumors. According to the literature data, the frequency of revision procedures for various complications is from 5% to 50%. This study presents an analysis of the results of endoprosthetic replacement and endoprosthetic revision for primary and metastatic bone tumors performed in MRRC between 2012 and 2018.

Purpose. To analyze the results of endoprosthetic replacement of large joints in cancer patients and to identify the causes of complications.

Materials and methods. In the years 2012–2018, we performed 248 endoprosthetic replacements for primary and metastatic tumors of the musculoskeletal system including 42 (17%) endoprosthesis revisions. A greater number of revision procedures were done for tumors of the distal femur and the proximal tibia (55% and 22%, respectively).

Results. Revisions were performed for aseptic instability of one of endoprosthesis stems in 19 (45.2%) cases, for infectious complications in 10 (23.8%), for breakage of the components of the endoprosthesis in 6 (14.3%), and for periprosthetic fractures in 2 (4.8%) cases. Endoprostheses were built up 5 times (11.9 %) due to recurrent disease.

Conclusion. Endoprosthesis revision is one of the most important challenges in orthopedic oncology indicating the need for an individualized approach. Revision procedures are extremely complex due to deficiency of intact bone tissue and surrounding soft tissue, as well as due to infected endoprosthesis bed most often requiring two-stage surgical interventions.

УДК 616-006.04

МЕЗЕНХИМАЛЬНАЯ ХОНДРОСАРКОМА (Литературный обзор)

Лазукин А.В., Тепляков В.В., Близнюков О.П., Барышникова Д.В., Сергеев Н.И.,
Шапошников А.А., Ахов А.О., Демина М.Н.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения РФ;
РФ, 117997, ГПС-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Ключевые слова: хондросаркома, мезенхимальная хондросаркома, лечение мезенхимальной хондросаркомы

Мезенхимальная хондросаркома — крайне редкое заболевание. Особый вид хондросаркомы, довольно резко отличающийся по своим клинико-рентгеноморфологическим признакам от других ее вариантов и имеющий определенно другую тактику диагностирования и лечения.

Хондросаркома — гетерогенная группа злокачественных опухолей с дифференцировкой в сторону гиалинового хряща. Составляют около 10% первичных злокачественных опухолей костей. Встречаются в два раза чаще сарком семейства Юинга и в два раза реже остеосаркомы. По другим статистическим данным, хондросаркомы составляют до 20% от всех злокачественных опухолей костей. Частота заболеваемости в России — 2 человека на 100 000 населения. Чаще всего возникает в длинных костях. Пик заболеваемости приходится на 40–50 лет. В современной классификации хондросаркомы подразделяют на первичные, которые преобладают и встречаются у 90% больных, и вторичные, составляющие соответственно 10% и возникающие при малигнизации предшествующей доброкачественной хрящевой опухоли. По рентгеноморфологическим признакам их подразделяют на центральную, периферическую, периостальную, дедифференцированную, светлоклеточную и мезенхимальную. Клинические характеристики и терапевтические возможности всех типов хондросарком представлены в табл. 1 [1–3, 5].

В нашей статье мы решили разобрать один из самых редких и интересных вариантов хондросаркомы — мезенхимальный.

Мезенхимальная хондросаркома — особый вид хондросаркомы, довольно резко отличающийся по своим клинико-рентгеноморфологическим признакам от других ее вариантов, был описан Lichtenstein

в 1956 и в 1959 гг. совместно с Bernstein, наблюдавшими 2 больных. У больного 26 лет с поражением IV–V грудных позвонков, компрессией дурального мешка, нижней параплегией после операции быстро наступили метастазы в височную и затылочные кости, ключицу, грудину, крестцово-подвздошные кости и лопатку. У второй больной 22 лет была опухоль височной кости, у которой после операции также появились отдаленные метастазы [6]. Характерным признаком мезенхимальной хондросаркомы является присутствие в разных местах более или менее дифференцированного хряща (служит основным дифференциально-диагностическим отличием от сарком семейства Юинга (PNET), так как ИГХ-исследование в этом случае неспецифично), и одновременно высоко васкуляризированной веретенноклеточной или мезенхимальной ткани из клеток округлой формы (характерны для саркомы Юинга). Частота встречаемости — 4 человека на 10 000 000 населения. Пик заболеваемости приходится на второе-третье десятилетие жизни. Мужчины и женщины заболевают практически одинаково часто. Верхняя челюсть является наиболее частой локализацией этой опухоли. Из других частых локализаций следует отметить позвонки, ребра, кости таза и плечевую кость. Кости периферического скелета поражаются редко [6].

Кроме мезенхимальных хондросарком кости, описаны и мезенхимальные хондросаркомы внескелетных локализаций, встречающиеся еще реже. Они составляют 20–25% от общего числа мезенхимальных хондросарком костей, то есть менее 1 больного на 10 000 000 населения.

Клиническая картина зависит от локализации патологического процесса и может различаться в широких пределах (табл. 2) [3].

Адрес для корреспонденции

Лазукин Алексей Валерьевич
E-mail: lazukin17@rambler.ru

Таблица 1. Клинические характеристики и терапевтические возможности всех типов хондросаркомы

Характеристика	Классическая центральная хондросаркома	Классическая периферическая хондросаркома	Периостальная хондросаркома	Дедифференцированная хондросаркома	Мезенхимальная хондросаркома	Светлоклеточная хондросаркома
Процент от всех хондросарком	~ 80%	~ 10%	< 1%	~ 10%	< 2%	< 2%
Предрасполагающие факторы	Энхондроматоз (Болезнь Олье)	Множественный остеонхондроматоз	Нет	Редко при множественном остеонхондроматозе, энхондроматозе	Нет	Нет
Возраст	> 50 лет	> 50 лет	30–40 лет	50–60 лет	Любой возраст, пик 20–30 лет	Любой возраст, пик 30–50 лет
Наиболее частая локализация	Кости таза, проксимальное плечо, проксимальное бедро, дистальное бедро, ребра	Кости таза, лопатка, ключица	Дистальное бедро, дистальное плечо	Бедренная кость и кости таза	65–86% костей скелета (нижняя и верхняя челюсти, ребра, кости таза, позвонки), 14–43% внескелетное проявление	Эпифиз плечевой и бедренной костей
Чувствительность к химиотерапии	Нет	Нет	Нет	Неопределенные данные	Возможна при высоком проценте круглых клеток	Нет
Чувствительность к лучевой терапии	Низкая	Низкая	Низкая	Низкая	Потенциально высокая	Низкая

Общими симптомами и признаками мезенхимальной хондросаркомы являются:

- локальный болевой синдром;
- отечность в зоне поражения;
- неврологическая симптоматика;
- изменение температуры кожных покровов в зоне поражения;
- быстрый рост опухоли, нетипичный для хондросарком;
- контрактура сустава при локализации в длинных костях.

Диагностика

Принципы диагностики мезенхимальной хондросаркомы схожи с таковыми при прочих опухолях опорно-двигательного аппарата:

- рентгенологическое исследование;
- мультиспиральная компьютерная томография;
- магнитно-резонансная томография;
- радиоизотопная диагностика;
- морфологическая верификация;
- молекулярно-генетическое исследование.

Только полный комплекс обследований дает возможность правильной постановки диагноза и выбо-

ра тактики адекватного лечения. Анализ литературы не показывает наличия каких-либо высокоспецифичных признаков мезенхимальной хондросаркомы по основным диагностическим модальностям от основной группы хондросарком, однако в ряде случаев имеются следующие особенности.

Рентгенологическое исследование

На рентгенограммах видны деструкция кости и прерывистость кортикального слоя со слабо выраженной периостальной реакцией. Рентгенография зоны интереса выявляет остеолитическую кость с возможной периостальной реакцией, то есть характерные признаки для всех остеосарком. Обычно опухоль имеет большие размеры и выраженный экстраоссальный компонент. В 67% случаев наблюдаются круговой кальциноз хряща. Большинство из этих опухолей располагаются в костномозговом канале, но около 6% поверхностно. Патологические переломы возникают нечасто (рис. 1–4).

Мультиспиральная компьютерная томография при КТ выявляет агрессивный лизис кости с массивным мягкотканым компонентом, содержащим кальцинаты и зоны низкой плотности — некроз (рис. 5).

Таблица 2. Клиническая картина в зависимости от локализации опухоли

Локализация	Клиническая картина
Кости таза	Боли тупого характера в области тазового дна, что связано с давлением растущей опухоли на седалищный нерв. Чаще встречается в молодом возрасте, пик заболеваемости приходится на период полового созревания
Крестец и копчик	При развитии патологии в этой зоне пациенты испытывают постоянный дискомфорт, переходящий в болевые ощущения тупого и тянущего характера, частичную потерю чувствительности ягодич и задней поверхности бедра, исчезновение рефлексов в зоне ахиллова сухожилия, расстройства менструального цикла у женщин и эректильной функции у мужчин
Бедренная кость	Постоянные боли в зоне поражения. Контрактура прилежащих суставов
Плечевая кость	Болевые ощущения в плечелопаточной зоне различного характера — от тупого тянущего до резкого, изнуряющего. Контрактура плечевого сустава
Кисти и стопы	Внешне проявляется развитием припухлости, которая быстро увеличивается в размерах, вызывает сильные боли и нарушает функцию конечности уже на начальных стадиях заболевания
Кости черепа	Длительно без клинических проявлений, головные боли
Позвоночник	Опухоль может поражать дуги, отростки, тела позвонков. Часто захватывает прилежащие ребра. При компрессии дурального мешка сильные боли, нарушение двигательной активности, неврологический дефицит
Коленный сустав и кости голени	Деформация коленного сустава и голени, значительное нарушение подвижности в суставе
Ключица	Нарушение функции плечевого сустава
Грудная клетка и ребра	Выраженные боли при осуществлении дыхательных и прочих движений, появление припухлости в проекции опухоли
Челюсть	Чаще поражается передний отдел верхней челюсти, в нижней челюсти встречается крайне редко. Первым признаком поражения является боль в одном или нескольких зубах, которые смещаются, становятся подвижными. Примерно в течение 6 мес происходит активный рост опухоли, что приводит к деформации челюсти и лицевой части черепа
Лопатка	Чаще наблюдается в детском и юношеском возрасте. Ноющая боль в плечевом суставе, напоминающая спортивную или бытовую травму

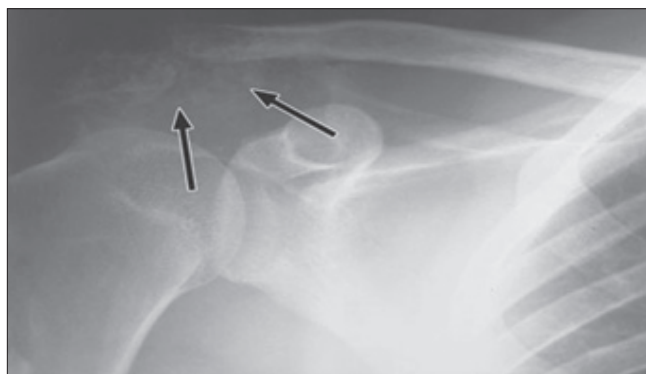


Рис. 1. Мезенхимальная хондросаркома акромиона у 30-летнего мужчины с болевым синдромом в течение 1 года. На прямой рентгенограмме правого плечевого сустава видно поражение акромиона с периостальной реакцией, экзофитным, частично кальцинированным компонентом (стрелки) [26]

Магнитно-резонансная томография

Мезенхимальная хондросаркома (рис. 6 а) и обычная хондросаркома (рис. 6 б) на T1ВИ неспецифичны — имеют низкую, умеренно неоднородную интенсивность МР-сигнала с неровными контурами.



Рис. 2. Мезенхимальная хондросаркома диафиза локтевой кости [27]

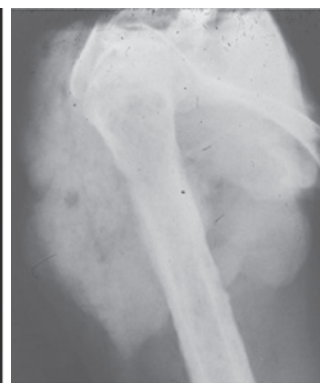


Рис. 3. Мезенхимальная хондросаркома проксимального отдела плечевой кости с выраженным мягкотканым компонентом и кальцинозом хрящевого компонента [28]

На T2ВИ картина также не обладает специальными дифференцированными признаками. Определяется гетерогенный, высокоинтенсивный МР-сигнал в экстраоссальных (7 а) и внутрикостных компонентах (7 б).

При внутривенном контрастном усилении в целом картина опухолей похожа, однако в ряде случаев



Рис. 4. Экстраоссальная мезенхимальная хондросаркома подколенной ямки с диффузным неоднородным кальцинозом хрящевых элементов [26]

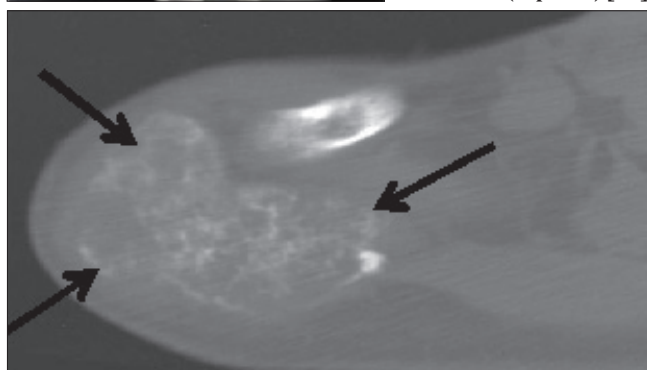


Рис. 5. Аксиальные срезы компьютерной томографии выявляют замещающий акромион хондроидные, частично кальцинированные элементы (стрелки) [26]

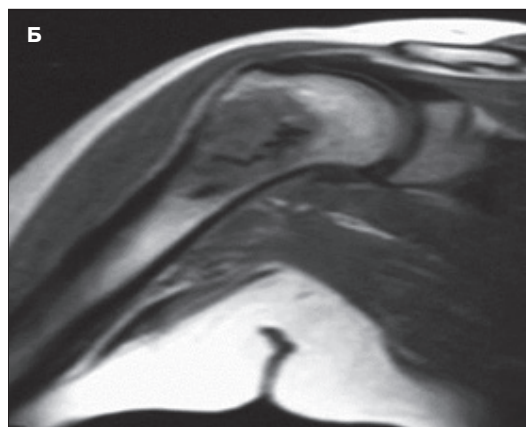
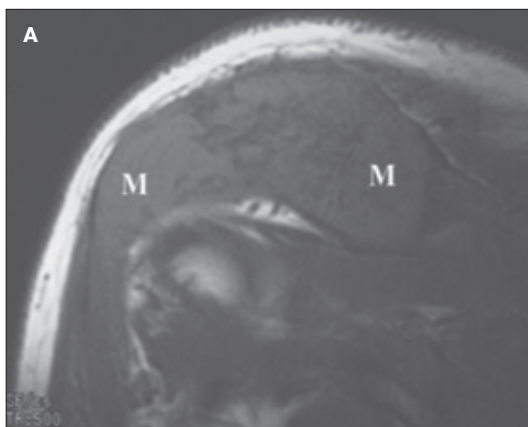


Рис. 6. а) Мезенхимальная хондросаркома; б) низкодифференцированная хондросаркома. На МРТ в Т1ВИ определяются изоинтенсивные внутрикостные и экстраоссальные массы [26]

могут наблюдаться некоторые отличия. Парамагнетик накапливается мезенхимальной опухолью гомогенно или неоднородно (рис. 8 а), но в большинстве случаев диффузно и может не иметь множественных кольцевидных хрящевых перегородок, характерных для типичной хондросаркомы (рис. 8 б).

Часть опухолей демонстрируют низкую интенсивность сигнала, исчерченность структуры, сосуды, не определяемые в других хондросаркомах. Специфичностью картины являются патологиче-

ские компоненты с мелкими клеточными областями, схожими с гемангиоперицитомой и смешанные с хрящевой тканью [26].

Клиническое наблюдение экстраскелетальной мезенхимальной хондросаркомы подколенной ямки без кальциноза (рис. 9, 10)

Радиоизотопная диагностика

По данным остеосцинтиграфии определяется неспецифическая картина активного туморотропного накопления радиофармпрепарата, степень выраженности которого зависит от стадии процесса (рис. 11).

Морфология мезенхимальной хондросаркомы

Huvos (1991) подразделяет мезенхимальную хондросаркому на два подвида: с более четкой дифференцировкой — гемангиоперицитомный вариант — и с менее дифференцированными мелкими клетками с зонами анапластических округлых или веретенообразных клеток. На основании электронно-микроскопической картины Schajowicz считает, что такая комбинация из сосудистых, хрящевых и структурально недифференцированных клеток мезенхимальной ткани позволила высказать предположение, что эта опухоль может быть смешанной мезенхимальной опухолью. Hutter (1966) назвал ее первичной мультипотентной саркомой кости [18, 19, 22].

Микроскопическая картина

Под микроскопом картина варьирует даже в одной и той же опухоли. Опухолевые клетки, то мелкие и округлые, то более крупные, овальные или веретеновидные, обладают небольшим полиморфизмом. Распределение хроматина в ядрах обычно неравномерное, хорошо видны ядрышки. В одних новообразованиях много фигур митоза, в других их нет. Островки хряща встречаются непостоянно



Рис. 7. а) Мезенхимальная хондросаркома; б) центральная хондросаркома. На МРТ в Т2ВИ определяются неоднородные образования гиперинтенсивных внутрикостных и экстраоссеальных масс с участками остеолитизиса и некроза [26]

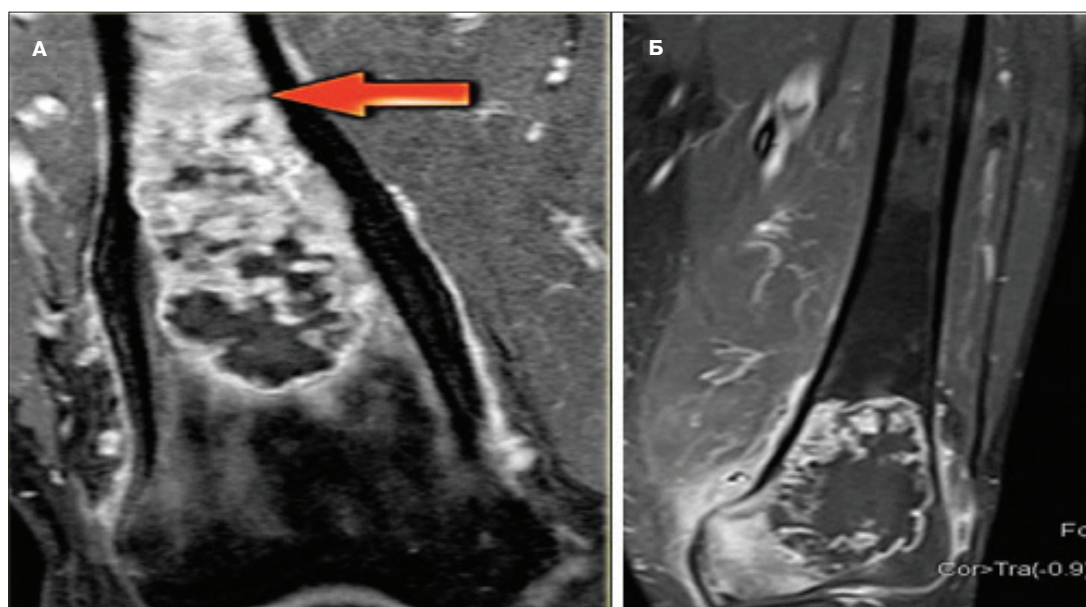


Рис. 8. а) Мезенхимальная хондросаркома; б) низкодифференцированная хондросаркома. На МРТ в Т1ВИ с контрастным усилением определяется неоднородное накопление парамагнетика с выраженным отеком прилежащих отделов, полостью некроза [26]

и обычно очень мелкие. Крайне редко хряща может быть много. Хрящевая ткань обычно четко отграничена от окружающей стромы (рис. 12–15). Лакуны вокруг хрящевых клеток едва сформированы. При иммуногистохимическом исследовании в хондроцитах обнаруживается S100-протеин, но в других клеточных элементах этот маркер отсутствует. Местами определяются сморщенные пучки коллагена, напоминающие остеонид, однако «кружевные» структуры остеоида в мезенхимальной хондросаркоме не обнаруживаются. Зачастую отмечается богатая васкуляризация опухоли. Типичная бифаз-

ная гистологическая картина при мезенхимальной хондросаркоме складывается из полей мелких низкодифференцированных клеток, формирующих сосудистые структуры и островки зрелого гиалинового хряща. Количество хрящевых включений различается. Могут наблюдаться отграниченные от основной опухолевой ткани хрящевые структуры. Низкодифференцированные участки опухоли напоминают по строению саркому Юинга, клетки могут обладать вытянутой формой. Единичные остеокластоподобные гигантские клетки являются частой находкой. Иммуногистохимические маркеры

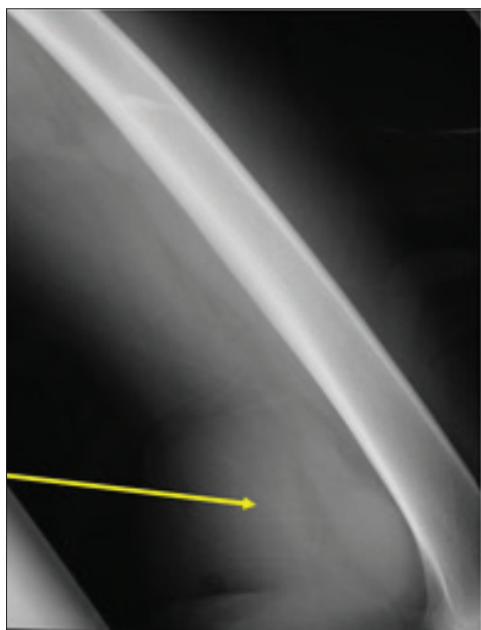


Рис. 9. Увеличение интенсивности мягких тканей на рентгенограмме в подколленной ямке

мало помогают в дифференциальной диагностике мезенхимальной хондросаркомы, особенно при необходимости различить низкодифференцированный мелкоклеточный компонент с мелкими круглыми опухолевыми клетками при саркоме Юинга и PNET. При мезенхимальной хондросаркоме клетки мелкоклеточного низкодифференцированного компонента проявляют положительную реакцию с виментином, а также CD99. Клетки хрящевого компонента проявляют положительную реакцию с белком S-100. Гемангиоперицитарное строение подчеркивается при реакции с CD34 [7–12].

Мелкоклеточный низкодифференцированный компонент представлен мономорфными клетками с минимальным объемом межклеточного матрикса, имеющими строение примитивных мезенхимальных клеток.

Молекулярно-генетическое исследование

Для дифференциальной диагностики опухолей семейства саркомы Юинга (PNET) и мезенхи-

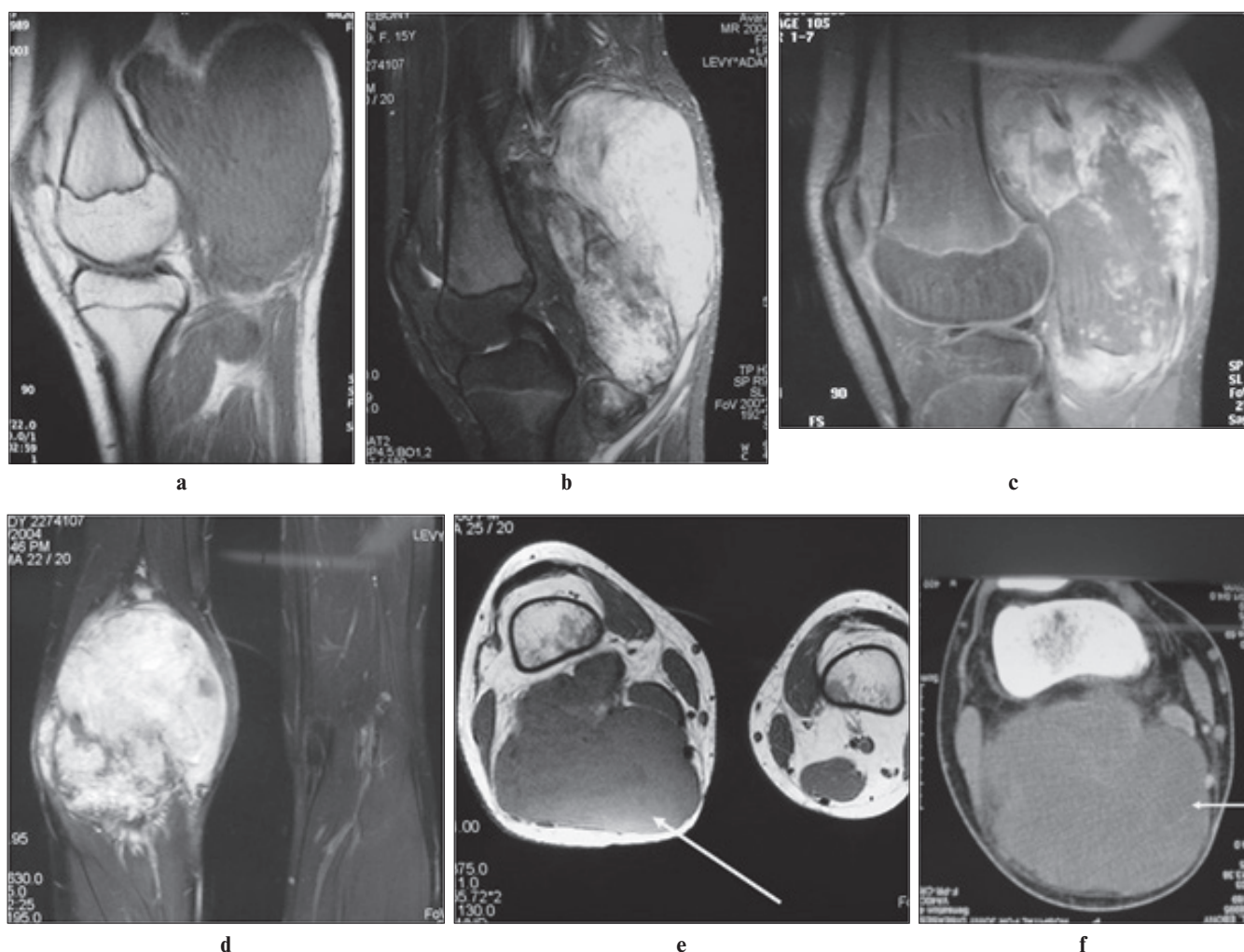


Рис. 10. Магнитно-резонансная томография коленного сустава до (а, е, f) и после (b–d) внутривенного контрастирования. Экстраскелетная мезенхимальная хондросаркома подколленной ямки без кальцинатов (стрелки) [26]

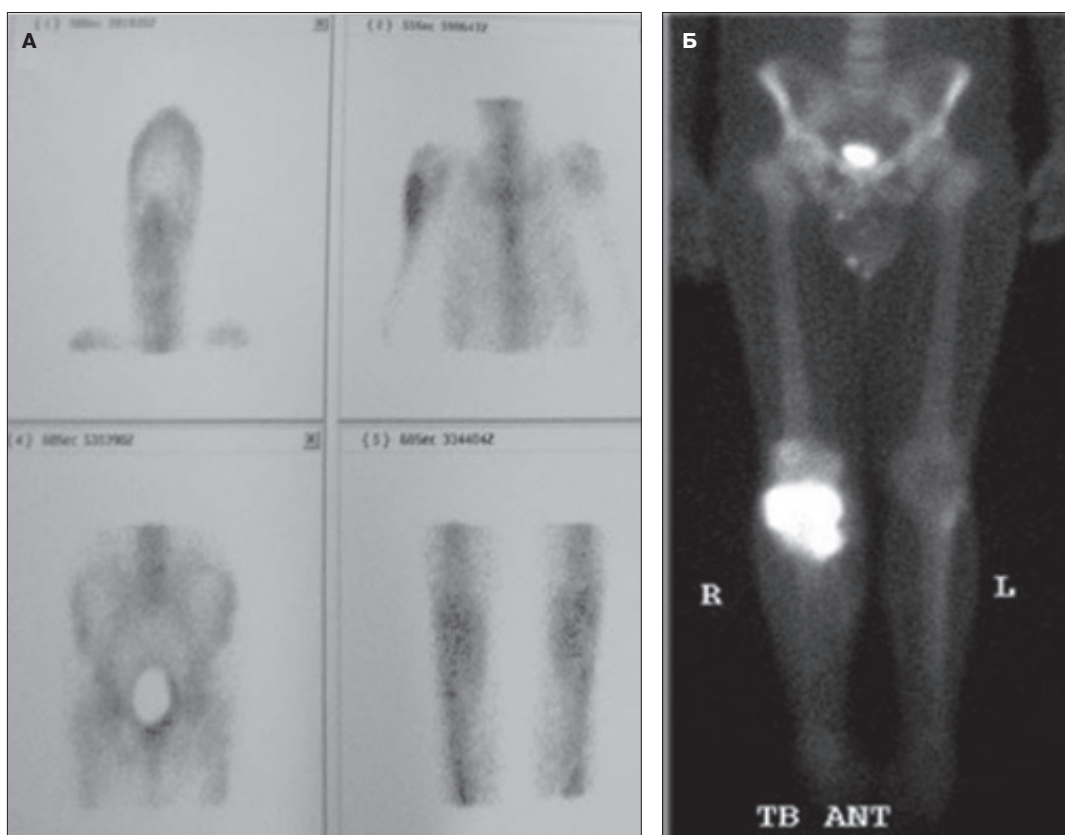


Рис. 11. Остеосцинтиграфия, хондросаркома. Зона гиперфиксации радиофармпрепарата указывает на локализацию опухоли в: а) в правой плечевой кости; б) в правой большеберцовой кости с признаками экстраоссального распространения [26]



Рис. 12. Макроскопический вид мезенхимальной хондросаркомы. Препарат на разрезе. Пациентка А., 1947 г.р. Мезенхимальная хондросаркома проксимального отдела плечевой кости [4]



Рис. 13. Макроскопический вид мезенхимальной хондросаркомы. Препарат на разрезе. Пациентка М., 1981 г.р. Мезенхимальная хондросаркома проксимального отдела плечевой кости [4]

мальной хондросаркомы необходимо определение гена HEY1-NCOA2, характерного только для последней.

Особенности рецидивирования и метастазирования

В связи с редкой встречаемостью мезенхимальной хондросаркомы и ограниченным количеством публикаций, носящих, как правило, описание единичных клинических наблюдений, трудно выска-

заться о процентном соотношении рецидивирования и отдаленного метастазирования. Мезенхимальная хондросаркома может метастазировать в легкие, другие кости, в лимфатические узлы и внутренние органы. Имеет высокие риски позднего местного и отдаленного рецидивирования (5–22 года), причем мезенхимальная хондросаркома мягких тканей протекает более агрессивно с 10-летней выживаемостью 0% по сравнению с 29% при локализации в костях. Более 50% больных погибают в течение 5 лет [5].

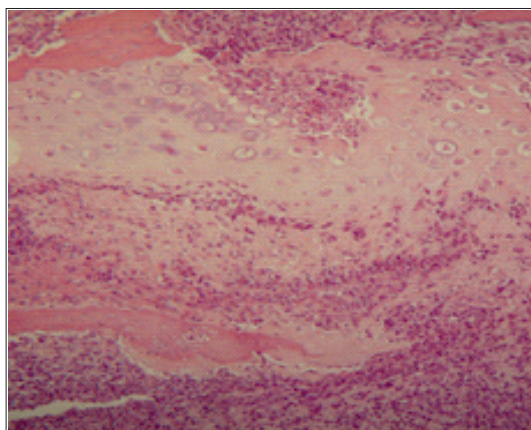


Рис. 14. Мезенхимальная хондросаркома. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. $\times 50$. Опухоль построена из гиалинового хряща (верхняя половина снимка) и низкодифференцированных хондроцитов с гиперхромными круглыми ядрами (нижняя половина снимка). В опухоли очаги энхондрального окостенения гиалинового хряща [4]

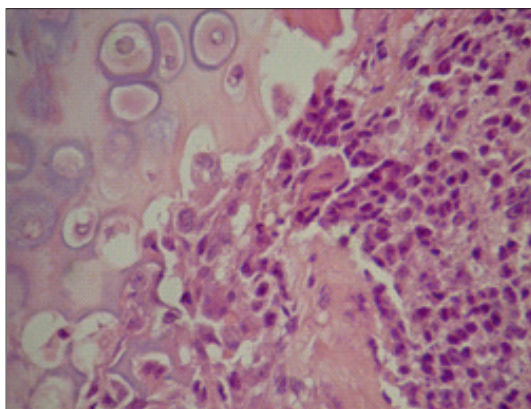


Рис. 15. Мезенхимальная хондросаркома. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$. Зона перехода между низкодифференцированными хондроцитами и опухолевым гиалиновым хрящом. Видно направление созревания эмбриональных хондроцитов в зрелый хрящ (слева направо) [4]

Лечение

Включает в себя комбинированное или комплексное лечение и зависит от распространенности процесса. По своим биологическим свойствам эта опухоль не похожа на другие хондросаркомы и чувствительна к химиолучевой терапии (как известно, другие виды хрящевых опухолей на химиотерапию не реагируют или малочувствительны к ее проведению, поскольку клетки хондросарком защищены слоем основного вещества) [5].

Системная терапия

Лечение пациентов проводится в специализированных онкологических клиниках, которые в состоянии обеспечить полный спектр специального лечения: химиотерапия, хирургия, лучевая терапия.

Согласно принятым протоколам, на первом этапе рекомендована химиотерапия. Наиболее активными химиопрепаратами являются доксорубицин, циклофосфан, ифосфамид, винкристин, дактиномицин, этопозид, таксаны, гемцитабин и т. д. Химиотерапевтическое лечение обладает нефро-, кардио- и ототоксичностью. Пациентам, которым планируется химиотерапевтическое лечение, необходимо исследовать функцию почек, сердечную деятельность и выполнить аудиограмму (в случае лечения производными платины). Пациентам мужского пола репродуктивного возраста рекомендуется криоконсервация спермы. Для женщин — консультация врача-репродуктолога.

Лечение при локализованном процессе

С применением хирургии или одной только лучевой терапии 5-летняя выживаемость составляет $<10\%$. При комплексном лечении, включая химиотерапию, при локализованных формах 5-летняя выживаемость достигает 50% . А при диссеминированном процессе — 15% .

Во всех проводимых клинических исследованиях после верификации процесса проводится от 4 до 6 курсов неoadъювантной химиотерапии — с целью воздействия на возможные или имеющиеся метастазы и уменьшения размеров первичной опухоли, что облегчает задачу хирурга. Важным преимуществом дооперационного лечения считают возможность определить чувствительность к нему опухолевой ткани, и при необходимости — после удаления опухоли, в зависимости от степени патоморфоза, схема химиотерапии может быть скорректирована. Далее следует локальный метод лечения (хирургия, лучевая терапия или их комбинация) с последующим назначением адъювантной химиотерапии, обычно с 3-недельным интервалом. Таким образом, продолжительность лечения может составлять от 12 до 18 мес. Интенсивность химиотерапии напрямую связана с результатом. Динамику размеров мягкотканного компонента легко оценивать при помощи МРТ, что является весьма надежным показателем ответа опухоли на лечение, динамика костного компонента отслеживается по данным МСКТ. Динамический контроль проводится после каждых 2–3 курсов химиотерапии. Радикальная операция в тех случаях, когда она выполнима, рассценивается как наилучшая возможность достижения локального контроля.

Мезенхимальная хондросаркома — радиочувствительная опухоль. Доза лучевой терапии зависит от локализации опухолевого процесса (СОД варьирует в пределах $\sim 40\text{--}70$ Гр). Частота местных рецидивов выше, если лучевая терапия используется в качестве единственной опции местного лечения. Лучевая терапия в монорежиме должна применяться

только в случае невозможности выполнить радикальную операцию. Послеоперационная лучевая терапия должна проводиться в случае неадекватного хирургического вмешательства или когда при гистологическом исследовании удаленного материала определяется слабый лечебный патоморфоз. Нерадикальной операции следует избегать, так как это не приводит к улучшению безрецидивной выживаемости по сравнению с использованием только лучевой терапии [20–25].

Метастатический и рецидивный опухолевый процесс

Пациенты с метастатической болезнью должны получать лечение, как при локализованной форме болезни. Несколько нерандомизированных исследований показали значение интенсивных и высокодозных режимов химиотерапии. Пациенты с метастазами в кости или костный мозг, а также пациенты с рецидивом болезни имеют плохой прогноз с 5-летней выживаемостью менее 5%. При рецидивах не существует стандартов химиотерапии, чаще всего химиотерапия основывается на алкилирующих агентах (циклофосфан, ифосфамид) в комбинации с ингибиторами топоизомеразы (этопозид, топотекан) или иринотекан с темозоломидом.

Наблюдение

Наблюдение направлено на раннее выявление местного рецидива или метастазов, когда возможно проведение эффективного лечения. Наблюдение за пациентами с высокозлокачественными опухолями должно включать локальный контроль (МСКТ, МРТ, рентгенография), зоны возможного метастазирования (МСКТ органов грудной клетки, органов брюшной полости, УЗИ регионарных и периферических лимфоузлов) и оценку функции конечности. С учетом частого метастазирования в костную систему дополнительно проводят радиоизотопное исследование скелета или ПЭТ всего тела. Рекомендуются интервалы для наблюдения после завершения химиотерапии от 6 до 12 нед первые 2 года; каждые 2–4 мес в течение 3–4 лет; каждые 6 мес в течение 5–10 лет и после этого каждые 6–12 мес. Поздние метастазы, так же как местные рецидивы и функциональный дефицит, могут встречаться спустя 10 лет и более. На сегодняшний день для сроков и интервалов наблюдения общего мнения не существует. Важно оценить отсроченную токсичность химиотерапии и лучевой терапии. Возможность развития индуцированных вторичных опухолей, в зависимости от режимов химиотерапии и примененной лучевой терапии, сохраняется после завершения лечения спустя 10 лет и более. У больных, излечившихся от саркомы кости, может возникнуть индуцированная опухоль,

связанная с проведенной ранее лучевой терапией или независимая от нее [13–17, 28–30].

Таким образом, мезенхимальная хондросаркома — высокозлокачественная, редко встречающаяся бикомпонентная опухоль, состоящая из недифференцированных округлых мелких клеток [схожих с опухолями семейства саркомы Юинга (PNET)] и островков хорошо дифференцированного гиалинового хряща.

При молекулярно-генетическом исследовании определение гена HEY1-NCOA2 характерно только для мезенхимальной хондросаркомы и является основным дифференциальным признаком.

Комбинированное или комплексное лечение является «золотым стандартом» в терапии мезенхимальной хондросаркомы в отличие от классической хондросаркомы, где основным методом лечения — хирургический.

Сочетание противоопухолевой терапии (ПХТ и ЛТ) с оперативным лечением увеличивает выживаемость.

Ввиду редкой встречаемости заболевания необходимо дальнейшее изучение проблемы и внедрение алгоритмов лечения.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования — Тепляков В.В., Барышникова Д.В.
- Сбор и обработка материала — Лазукин А.В., Демина М.Н., Сергеев Н.И., Близиных О.П.
- Написание текста — Лазукин А.В., Шапошников А.А., Ахов А.О.
- Редактирование — Тепляков В.В.

ЛИТЕРАТУРА

1. Онкология: Справочник практического врача. Под ред. чл.-корр. РАМН проф. И.В. Поддубной. М., 2009:108 [Onkologiya: Spravochnik prakticheskogo vracha. Pod red. chl.-korr. RAMN prof. I.V. Poddubnoy. M., 2009:108 (In Russ.)].
2. Феденко АА, Бохан БЮ, Горбунова ВА, Махсон АН, Тепляков ВВ. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей (остеосаркомы, саркомы Юинга). 2018;8(3/2):227-239 [Fedenko AA, Bohyan BYu, Gorbunova VA, Mahson AN, Teplyakov VV. Prakticheskie rekomendacii po lecheniyu pervichnyh zlokachestvennyh opuholej kostej (osteosarkomy, sarkomy Yuinga). 2018;8(3/2):227-239 (In Russ.)]. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-16.pdf>.
3. Мацко ДЕ. Саркомы костей: классификация, гистологическое строение, особенности морфологической диагностики. Практическая онкология. 2010;11(1):1-10

- [Matsko DE. Sarkomy kostey: klassifikatsiya, gistologicheskoye stroyeniye, osobennosti morfologicheskoy diagnostiki. Prakticheskaya onkologiya. 2010;11(1):1-10 (In Russ.)].
4. Личные архивы патоморфолога д.м.н., профессора Близнякова О.П.
 5. Алиев МД, Соловьев ЮН, Харатишвили ТК, Мусаев ЭР, Соколовский ВА. Хондросаркома кости. М., 2006 [Aliyev MD, Solov'yev YuN, Kharatishvili TK, Musayev ER, Sokolovskiy VA. Khondrosarkoma kosti. M., 2006 (In Russ.)].
 6. Зацепин СТ. Руководство для врачей. Костная патология взрослых. М.: «Медицина». 2001 [Zatsepin ST. Rukovodstvo dlya vrachev. Kostnaya patologiya vzroslykh. M.: «Meditsina». 2001 (In Russ.)].
 7. Jie Xu, Dasen Li, Lu Xie, Shun Tang, Wei Guo. Mesenchymal Chondrosarcoma of Bone and Soft Tissue: A Systematic Review of 107 Patients in the Past 20 Years. PLoS One. 2015;10(4):e0122216.
 8. Kawaguchi S, Weiss I, Lin PP, Huh WW, Lewis VO. Radiation therapy is associated with fewer recurrences in mesenchymal chondrosarcoma. Clin Orthop Relat Res. 2014;472:856-864. DOI: 10.1007/s11999-013-3064-x.
 9. Schneiderman BA, Kliethermes SA, Nystrom LM. Survival in Mesenchymal Chondrosarcoma Varies Based on Age and Tumor Location: A Survival Analysis of the SEER Database. Clin Orthop Relat Res. 2017;475(3):799-805.
 10. Cesari M, Bertoni F, Bacchini P et al. Mesenchymal chondrosarcoma: an analysis of patients treated at a single institution. Tumori. 2007;93(5):423-427.
 11. Dickey ID, Rose PS, Fuchs B et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. J Bone Joint Surg Am. 2004;86-A:2412-2418.
 12. Grimer RJ, Gosheger G, Taminiau A et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. Eur J Cancer. 2007;43:2060-2065.
 13. Boriani S, Bandiera S, Biagini R et al. Chordoma of the mobile spine: fifty years of experience. Spine. (Phila Pa 1976). 2006;31:493-503.
 14. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M et al. Prognostic factors in Ewings tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewings Sarcoma Study Group. J Clin Oncol. 2000;18:3108-3114.
 15. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW et al. Ewings tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewings Sarcoma Studies patients. J Clin Oncol. 1998;16:3044-3052.
 16. Pinkerton CR, Bataillard A, Guillo S et al. Treatment strategies for metastatic Ewings sarcoma. Eur J Cancer. 2001;37:1338-1344.
 17. Leavey PJ, Collier AB. Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and future treatment. Expert Rev Anticancer Ther. 2008;8:617-624.
 18. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D et al. Translocation involving chromosome 22 in Ewings sarcoma: a cytogenetic study of four fresh tumors. Cancer Genet Cytogenet. 1984;12:21-25.
 19. Turc-Carel C, Philip I, Berger MP et al. Chromosome study of Ewings sarcoma (ES) cell lines. Consistency of a reciprocal translocation t(11;22)(q24;q12). translocation t(11;22)(q24;q12). Cancer Genet Cytogenet. 1984;12(1):1-19.
 20. Zoubek A, Pfeleiderer C, Salzer-Kuntschik M et al. Variability of EWS chimaeric transcripts in Ewing tumours: a comparison of clinical and molecular data. Br J Cancer. 1994;70:908-913.
 21. Sorensen PH, Lessnick SL, Lopez-Terrada D et al. A second Ewings sarcoma translocation, t(21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor, ERG. Nat Genet. 1994;6:146-151.
 22. Machado I, Noguera R, Pellin A et al. Molecular diagnosis of Ewing sarcoma family of tumors: a comparative analysis of 560 cases with FISH and RT-PCR. Diagn Mol Pathol. 2009;18:189-199.
 23. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA et al. Ewings sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewings sarcoma studies. Cancer. 1990;66:887-893.
 24. Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Childrens Cancer Group Phase II Study 9457-a report from the Childrens Oncology Group. J Clin Oncol. 2006;24:152-159.
 25. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewings sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. J Clin Oncol. 2000;18:4-11.
 26. Mark D Murphey, Eric A Walker, Anthony J Wilson, Mark J Kransdorf, H Thomas Temple, Francis H Gannon. Imaging of Primary Chondrosarcoma: Radiologic-Pathologic Correlation. RadioGraphics. 2003;23:1245-1278.
 27. Lichtenstein L, Bernstein D. Unusual benign and malignant chondroid tumors of bone. A survey of some mesenchymal cartilage tumors and malignant chondroblastic tumors, including a few multicentric ones, as well as many atypical benign chondroblastomas and chondromyxoid fibromas. Cancer. 1959;12:1142-1157.
 28. Michael W Bishop, Jessica M Somerville, Armita Bahrami, Sue C Kaste, Rodrigo B Interiano, Jianrong Wu, Shenghua Mao, Frederick A Boop, Regan F Williams, Alberto S Pappo, Sandeep Samant. Mesenchymal Chondrosarcoma in Children and Young Adults: A Single Institution Retrospective Review. Sarcoma. 2015:608279.
 29. Italiano A, Mir O, Cioffi A, Palmerini E, Piperno-Neumann S, Perrin C, Chaigneau L, Penel N, Duffaud F, Kurtz JE, Collard O, Bertucci F, Bompas E, Le Cesne A, Maki RG, Ray Coquard I, Blay JY. Advanced chondrosarcomas: role of chemotherapy and survival. Annals of Oncology. 2013;24(11):2916-2922.
 30. Giuffrida AY, Burgueno JE, Koniaris LG, Gutierrez JC, Duncan R, Scully SP. Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): an analysis of 2890 cases from the SEER database. J Bone Joint Surg Am. 2009;91:1063-1072.

Статья поступила 20.07.2019 г., принята к печати 16.09.2019 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

Информационная страница

Лазукин Алексей Валерьевич, врач-онколог отделения онкологической ортопедии комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва.

Тепляков Валерий Вячеславович, доктор медицинских наук, г.н.с., профессор, зав. отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения, «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва.

Близняков Олег Петрович, доктор медицинских наук, зав. патологоанатомическим отделением, «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва.

Барышникова Дарья Владимировна, кандидат медицинских наук, зав. отделением рентгеновской диагно-

стики с кабинетами рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии, «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва.

Сергеев Николай Иванович, доктор медицинских наук, в.н.с. научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва.

Шапошников Анатолий Александрович, хирург-онколог отделения онкологической ортопедии комбинированных методов лечения, «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва.

Ахов Андемир Олегович, аспирант отделения онкологической ортопедии комбинированных методов лечения, «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва.

Демина Марина Николаевна, ординатор отделения онкологической ортопедии комбинированных методов лечения, «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения РФ, 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.

MESENCHYMAL CHONDROSARCOMA (LITERATURE REVIEW)

Lazukin A.V., Teplyakov V.V., Blyzniukov O.P., Baryshnikova V.D., Sergeev N.I., Shaposhnikov A.A., Akhov A.O., Demina M.N.

**FGBU Russian Scientific Center of Radiology of the Ministry of health of the Russian Federation;
Russian Federation, 117997, GSP-7, Moscow, str. Trade Union, 86**

***Key words:* chondrosarcoma, mesenchymal chondrosarcoma, treatment of mesenchymal chondrosarcoma**

Mesenchymal chondrosarcoma is an extremely rare disease. A special kind of chondrosarcoma, quite sharply different in its clinical and x-ray morphological features from its other variants, and has definitely a different tactic of diagnosis and treatment.

УДК 616-006.04

ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ВТОРОЙ ПЯСТНОЙ КОСТИ ПРИ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ХОНДРОСАРКОМЕ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Курильчик А.А., Стародубцев А.Л., Зубарев А.Л., Иванов В.Е., Кудрявцев Д.В.

ФГБУ МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России;
РФ, Калужская обл., 249036, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Ключевые слова: хондросаркома, эндопротезирование, 3D-эндопротез

Хондросаркомы являются одними из самых агрессивных злокачественных новообразований, отличающихся высоким потенциалом местного рецидивирования и метастазирования. Основным методом лечения является хирургический. Приведен редкий клинический случай первичной хондросаркомы II пястной кости правой кисти у 73-летней пациентки. Проведено хирургическое лечение в объеме: экстирпация II пястной кости с удалением опухоли и замещением дефекта индивидуальным 3D-эндопротезом.

Введение

Доля злокачественных опухолей костей и суставных хрящей в структуре онкологических заболеваний в России составляет от 0,7 до 2% [1]. Хондросаркома занимает второе место среди первичных злокачественных опухолей костей и составляет, по данным различных авторов, от 20 до 27% всех первичных сарком костей [2–5]. Разделение хондросаркомы на первичную, возникающую в первично не измененной кости, и вторичную, развивающуюся из ранее имевшегося доброкачественного поражения, впервые произвел Phemister в 1931 г. Первичные опухоли чаще возникают у молодых и характеризуются более злокачественным течением. Вторичные возникают преимущественно в старшем возрасте и развиваются значительно медленнее. Вторичная хондросаркома на фоне солитарного поражения скелета костно-хрящевым экзостозом развивается в 1–2% случаев, на фоне множественного поражения — от 5 до 25% наблюдений, причем при локализации в длинных трубчатых костях процент озлокачествления гораздо выше (до 50%), чем в коротких трубчатых костях (1%). Первичная хондросаркома мелких костей кистей и стоп встречается крайне редко и составляет до 1 до 4% от всех хондросарком [6]. Хирургическое вмешательство является основным и наиболее эффективным методом

лечения хондросарком. Лучевая терапия и химиотерапия в самостоятельном варианте рассматриваются как паллиативные методы. Прогноз хондросарком периферических отделов скелета гораздо лучше, чем прогноз этих опухолей в осевом скелете.

Цель публикации — описание редкого клинического случая первичной хондросаркомы пястной кости и демонстрация возможности замещения дефекта после удаления опухоли индивидуальным 3D-эндопротезом.

Клинический случай

Больная С., 1945 г.р. Диагноз: хондросаркома II пястной кости правой кисти T2N0M0G1, стадия IV.

Анамнез: с августа 2017 г. боли в области правой кисти. Обратилась к неврологу по месту жительства. Проведена противовоспалительная терапия, физиотерапевтическое лечение — без эффекта. В декабре 2017 г. заметила припухлость в области II пястно-фалангового сустава правой кисти. Образование постепенно стало увеличиваться в размерах (рис. 1). В июле 2018 г. обратилась к онкологу. Произведена СКТ правой кисти, выявлено образование II пястной кости ячеистой структуры с тотальным поражением кости (рис. 2, 3). В августе 2018 г. больная направлена в МРНЦ им. А.Ф. Цыба на консультацию. 05.09.2018 г. проведена трепан-биопсия образования II пястной кости правой кисти. Морфологическое заключение № 10147/18 от 21.09.2018 г.: хондросаркома G1. St. localis: правая кисть деформирована за счет образования II пястной кости. Образование болезненное при пальпации, кожа над образованием

Адрес для корреспонденции

Курильчик Александр Александрович
E-mail: aleksandrkurilchik@yandex.ru



Рис. 1. Внешний вид правой кисти до лечения



Рис. 2. Рентгенография обеих кистей до операции

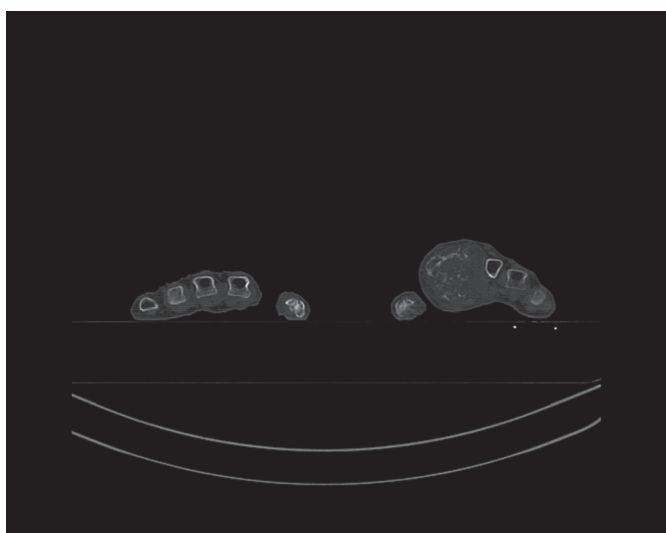


Рис. 3. СКТ обеих кистей до операции

не изменена. Движения во втором пястно-фаланговом суставе резко ограничены, в межфаланговых суставах второго пальца в полном объеме.

Нами был выбран вариант хирургического лечения в объеме экстирпации второй пястной кости с замещением образовавшегося дефекта индивидуальным эндопротезом второй пястной кости, изготовленным с использованием 3D-технологий (рис. 4).

03.12.2018 г. под проводниковой анестезией произведена экстирпация второй пястной кости с

эндопротезированием индивидуальным 3D-эндопротезом (рис. 5).

Эндопротез укрыт полимерной сеткой и гемостатической губкой с антибиотиком.

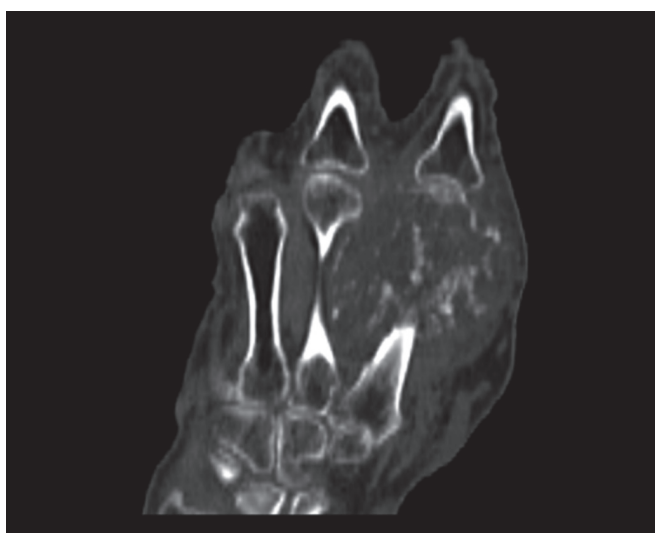
Кисть иммобилизована гипсовой лангетой. Послеоперационный период без особенностей. Швы сняты на 14-е сутки после операции, заживление раны первичным натяжением (рис. 6).

Через 6 нед после операции гипсовая иммобилизация завершена, начато реабилитационное лечение (рис. 7).

Отмечается стойкая контрактура второго пястно-фалангового сустава, частичное ограничение движений в межфаланговых суставах второго пальца. Больная активно пользуется правой кистью.

Обсуждение

Современные публикации демонстрируют единичные наблюдения первичной хондросаркомы коротких трубчатых костей кисти и стопы. Отличительной особенностью приведенного клинического наблюдения стало медленное прогрессирование опухоли в виде постепенного увеличения экстраоссального компонента, с нарастающим болевым синдромом и нарушением функции кисти. Алгоритм лечения хондросарком в целом определен на сегодняшний день, однако он продиктован неэффективностью лучевой терапии и отсутствием высокоэффективных схем полихимиотерапии. Вопрос



о способах замещения дефектов при локализации сарком в коротких трубчатых костях кисти остается дискуссионным. Объясняет данную ситуацию редкая встречаемость в клинике первичных хондросарком этой локализации. Мы рассматривали следующие варианты хирургического лечения: 1) экстирпации второй пястной кости с замещением дефекта малоберцовым аутотрансплантатом; 2) с замещением дефекта аутотрансплантатом из IV плюсневой кости; 3) с замещением дефекта

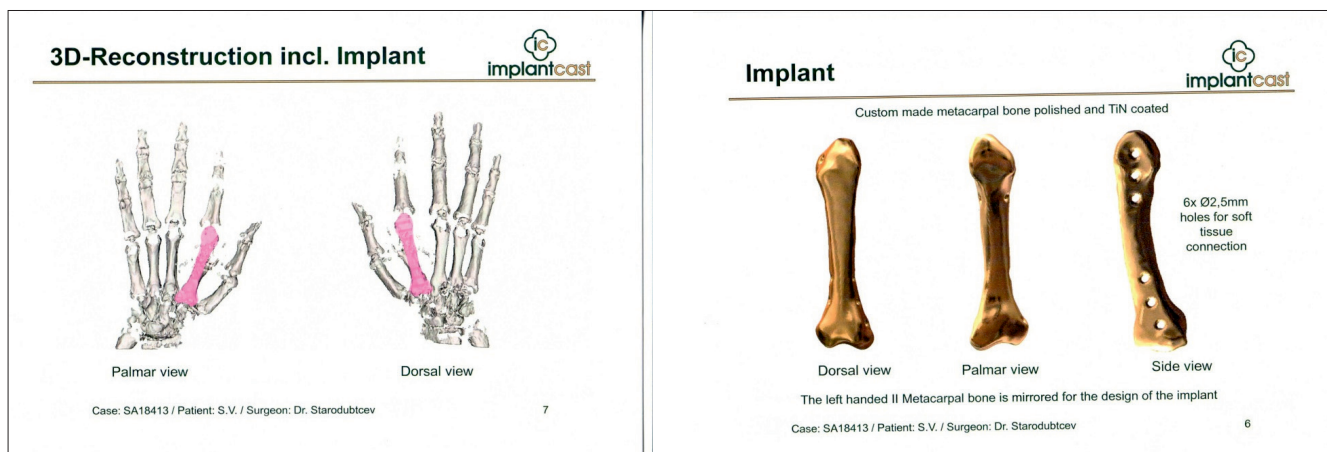


Рис. 4. 3D-планирование эндопротеза

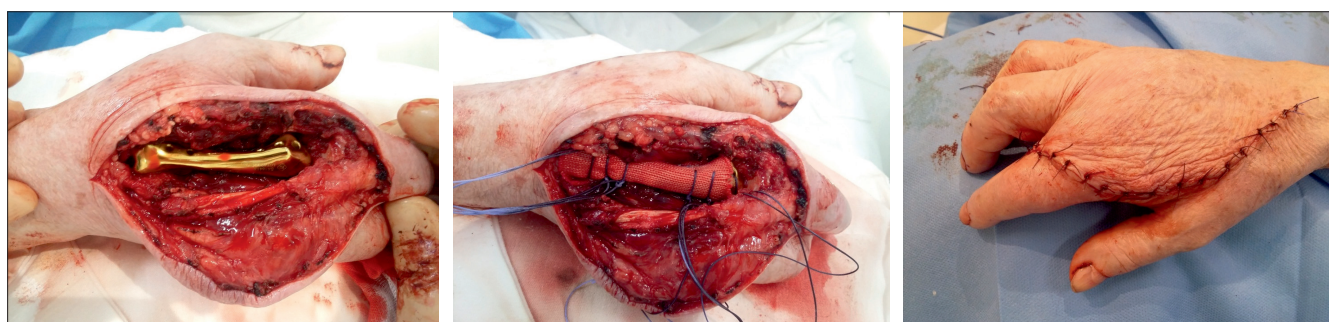


Рис. 5. Этапы операции



Рис. 6. Рентгенография через 3 мес после операции



Рис. 7. Внешний вид кисти и функция конечности через 3 мес после операции

цементным спейсером; 4) калечащая операция в объеме продольной резекции кисти. Учитывая относительно благоприятный прогноз, высокодифференцированный вариант хондросаркомы, отсутствие отдаленных метастазов, локализацию процесса в правой кисти, нами был выбран вариант замещения дефекта индивидуальным 3D-эндопротезом с расчетом на лучшие функциональные и косметические результаты. В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением, активно пользуется конечностью. Срок наблюдения после хирургического лечения — 6 мес.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования — Курильчик А.А., Стародубцев А.Л.
- Сбор и обработка материала — Зубарев А.Л., Иванов В.Е.
- Написание текста — Зубарев А.Л., Кудрявцев Д.В.
- Редактирование — Курильчик А.А.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017:236 [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoy. M., 2017:236].
2. Курильчик АА, Зубарев АЛ, Стародубцев АЛ, Кудрявцева ГТ, Мардынский ЮС. Руководство для врачей. Терапевтическая радиология. Под ред. академика РАМН, профессора А.Ф. Цыба, члена-корреспондента РАМН, профессора Ю.С. Мардынского. М., 2010:189-212 [Kuril'chik AA, Zubarev AL, Starodubtsev AL, Kudryavtseva GT, Mardynskiy YUS. Rukovodstvo dlya vrachev. Terapevticheskaya radiologiya. Pod red. akademika RAMN, professora A.F. Tsyba, chlena-korrespondenta RAMN, professora Yu.S. Mardynskogo. M., 2010:189-212 (In Russ.)].
3. Соловьев ЮН. Хрящеобразующие опухоли. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство для врачей (ред. Н.А. Краевский, А.В. Смольяников, Д.С. Сакисов. М., «Медицина». 1993:498-513 [Solov'yev YUN. Khryashcheobrazuyushchiye opukholi. Patologoanatomicheskaya diagnostika opukholey cheloveka. Rukovodstvo dlya vrachev (red. N.A. Krayevskiy, A.V. Smol'yannikov, D.S. Sakisov. M., «Meditsina». 1993:498-513 (In Russ.)].
4. Murphey MD, Walker EA, Wilson AJ, Kransdorf MJ, Temple HT, Gannon FH. From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologicpathologic correlation. Radiographics. 2003;23(5):1245-1278.
5. Horvai A. Cartilage-Forming tumors. In: Bone and Soft-Tissue Pathology (Foundations in diagnostic pathology). Edit. Folpe A.L., Inwards C.I. Saunders. 2010:330-354.

6. Алиев МД, Соловьев ЮН, Харатишвили ТЛ, Мусаев ЭР, Соколовский ВА. Хондросаркома кости. М., 2006 [Aliyev MD, Solov'yev YUN, Kharatishvili TL, Musayev ER, Sokolovskiy VA. Khondrosarkoma kosti. M., 2006 (In Russ.)].

Статья поступила 18.06.2019 г., принята к печати 16.09.2019 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

Информационная страница

Курильчик Александр Александрович, кандидат медицинских наук, зав. отделением комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

Стародубцев Алексей Леонидович, научный сотрудник отделения комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

Зубарев Алексей Леонидович, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт отделения комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

Иванов Вячеслав Евгеньевич, научный сотрудник отделения комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

Кудрявцев Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

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.

ENDOPROSTHETIC REPLACEMENT OF THE SECOND METACARPAL BONE IN WELL-DIFFERENTIATED CHONDROSARCOMA. A CLINICAL CASE REPORT

Kurilchik A.A., Starodubtsev A.L., Zubarev A.L., Ivanov V.E., Kudryavtsev D.V.

A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (A. Tsyb MRRC); Russian Federation, Kaluga region, 249036, Obninsk, Korolev str., 4

Key words: chondrosarcoma, endoprosthetic replacement, 3D-printed endoprosthesis

Chondrosarcomas are the most aggressive malignant bone tumors that have a high risk of local recurrence and metastasis. The primary treatment modality of chondrosarcoma is surgical excision. We present a report of a rare clinical case of primary chondrosarcoma of the second metacarpal bone of the right hand in a 73-year-old patient who underwent surgical extirpation of the second metacarpal bone in which the tumor was removed. The bone defect was replaced using an individually tailored 3D-printed endoprosthesis.

УДК 616.712.-1-006.83.-059

ОПУХОЛЬ АСКИНА

(Литературная справка, клинический случай длительного наблюдения больной после комбинированного лечения)

Хмелевская В.Н.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; РФ, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

Ключевые слова: саркома Юинга, химиолучевое лечение. Крупнопольное (профилактическое) облучение легких (ПОЛ), качество жизни

Опухоль Аскина, или злокачественная мелкоклеточная торакопульмональная опухоль, встречается чрезвычайно редко, практически в единичных случаях, отличается крайней злокачественностью и неудовлетворительными результатами лечения вследствие затрудненной диагностики и поздней выявляемости. В данной работе представлен клинический случай длительного наблюдения больной саркомой Юинга 2-го ребра с метастазом в правое легкое после нерадикального лечения по месту жительства. Комбинированное лечение с акцентом на лучевую терапию проведено в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба. Удалось излечить пациентку и сохранить ей высокое качество жизни. Пациентка наблюдается 18 лет, окончила университет. Работает.

Введение

Саркома Юинга (СЮ) ребер, описанная Askin в 1979 г. как злокачественная мелкоклеточная торакопульмональная опухоль, выделена в отдельную клиничко-патологическую единицу и названа по имени автора, описавшего эту опухоль [1]. Автор указал на затрудненную диагностику опухоли, вследствие чего больные чаще поступают на лечение с опухолью, имеющей массивный внекостный опухолевый компонент, располагающийся преимущественно внутри грудной полости, нередко смещающий и прорастающий легкое, позвонки, диафрагму, перикард с наличием плеврита, часто содержащего опухолевые клетки. Однако в литературе опухоль Аскина рассматривается в группе семейства саркомы Юинга (ОССЮ).

Поражение грудной стенки/ребер составляет 7–5% от всех случаев опухолей семейства саркомы Юинга, занимая 3-е место по частоте после саркомы Юинга длинных трубчатых костей и костей таза [2, 3]. Но за последние 30–40 лет

изучения СЮ накоплен достаточно большой клинический материал по диагностике и лечению СЮ ребер. Так, исследователи из клиники Мейо в 1996 г. представили 36 случаев первичной СЮ ребер за 40 лет наблюдения [4]. Также за 40 лет наблюдения гистологически подтвержденная СЮ ребер была у 34 из 328 больных у [5], а по данным межгруппового исследования [6], за 30 лет наблюдения саркома Юинга ребер была выявлена у 53 (13,4%) из 393 больных. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1987 по 2007 г. проведено лечение 52 детям с саркомой Юинга ребер [7]. Установлены факторы неблагоприятного прогноза, такие как наличие отдаленных метастазов и объем опухоли более 100 см³ [1, 2, 4]. Опухоль отличается высокой злокачественностью и неблагоприятным прогнозом. Продолжительность жизни больных СЮ ребер (медиана) составляет около 8 мес.

Лечение

Саркома Юинга выделяется из ряда злокачественных опухолей костей своими биологическими особенностями, одна из которых инфильтративный рост опухоли по длиннику костномозгового канала, что делает обязательным воздействие на всю пораженную кость – облучение всей пораженной кости при лучевой тера-

Адрес для корреспонденции

Хмелевская Валентина Николаевна
E-mail: 89158916097@mail.ru

пии, или удаление всей кости при хирургическом лечении. Однако до последнего времени нет единого подхода в лечении СЮ ребер. По данным литературы, большинство исследователей отдают предпочтение хирургическому лечению. Стандартным объемом операции при СЮ ребер длительное время была резекция пораженного ребра, а также выше- и нижележащих ребер. Но при гистологическом исследовании материала из опиленного ребра обнаруживается остаточная опухоль, что является источником рецидива в культе ребра [7]. По данным Ozaki и соавт. [10], рецидивы в культе ребер были выявлены в 4% случаев после резекции. Saenz и соавт. [11], указывают на необходимость удалять пораженное ребро **полностью**, а также резецировать выше- и нижележащие ребра с тем, чтобы исключить «отсеянные» (skip) метастазы в костномозговой полости ребра. Существенные коррективы в определение тактики хирургического лечения ребра внесла полихимиотерапия (ПХТ). В неоадьювантном режиме ПХТ позволила в ряде случаев отказаться от обширных резекций грудной стенки, ограничиться удалением всего пораженного ребра, причем в этом случае не отмечено ни одного случая локального рецидива по данным [7], а 5-летняя БСВ составила $69,6 \pm 7,6\%$ детей с опухолью ребер при проведении современного программного лечения. Аналогичной тактики придерживаются Rao и соавт. [12], считая, что ПХТ позволяет отказаться от расширенных операций грудной стенки, ограничиваясь экстирпацией пораженного ребра. Однако до настоящего времени в большинстве случаев при СЮ ребер выполняются экономные резекции ребер, возможно, в силу того, что большинство больных с данной патологией попадают в клинику общехирургического профиля.

Лечение больных метастатической формой опухоли

Саркома Юинга ребер отличается крайней злокачественностью. При первичной диагностике у 25–40% больных опухолью СЮ ребер выявляются отдаленные метастазы. Несмотря на интенсивные режимы ПХТ и сочетание их с методами местного контроля, более 70% больных с метастазами умирают в течение 5 лет после установления диагноза [8]. Продолжительность жизни больных составляет в среднем 8 мес [1, 9]. Причина неудовлетворительных результатов — в стремительном росте первичной опухоли и прогрессировании метастатического процесса.

В Медицинском радиологическом научном центре с 1978 по 2003 г. лечение проведено 12 больным СЮ ребер. У 5 из них опухоль больших размеров распространялась внутриплеврально, прорастала плевру и легкое. Трое больных

поступили после резекции пораженной кости и ПХТ по месту жительства: у двоих из них были солитарные метастазы в одно легкое. Еще у двоих больных были выявлены множественные метастазы в легкие. Одна больная поступила с рецидивом опухоли. Только двое больных поступили с локализованной СЮ. 7 больным распространенным опухолевым процессом проведена лучевая терапия опухоли суммарной очаговой дозой (СОД) 55–58 Гр в сочетании с 3-компонентной ПХТ. Продолжительность жизни больных составила от 1 года 1 мес до 1 года 5 мес. 4 года была жива 1 больная, менее 1 года — также 1 больная.

Двум больным с солитарными метастазами в одно легкое и двум больным локализованной СЮ была проведена двухкомпонентная химиотерапия винкристином и циклофосфаном в сочетании с лучевой терапией первичной опухоли СОД 50 Гр. Легкое с метастазом облучили тотально СОД 20 Гр, зону метастаза дополнительно (локально) разовой очаговой дозой (РОД) 5 Гр 2 раза. Использовали дробление дневной дозы на 2 равные фракции (2,5/2,5 Гр) с интервалом между фракциями 4 ч. На зону метастаза СОД составила 30 Гр. Второе (не пораженное) легкое и оба легких у больных локализованной СЮ были облучены тотально с **профилактической целью** (ПОЛ) СОД по 20 Гр с целью воздействия на микрометастазы. У всех больных получено излечение имеющихся метастазов, отсутствие метастазов в других отделах легких и отсутствие метастазов в непораженных легких. Продолжительность жизни этих больных составила: 2 года 2 мес, 3 года 3 мес и 6 лет 4 мес. Двое больных живы более 15 лет. Метастазы в легкие не появились ни у одного из них. В качестве примера представляем одну из длительно живущих пациенток.

Клинический случай

Больная П.А., 9 лет, история болезни № 7004/01, поступила в радиологическое отделение клиники МРНЦ в декабре 2001 г. с диагнозом: саркома Юинга 2-го ребра справа после хирургического лечения (02.07.2001) по месту жительства. Была выполнена торакотомия, удаление опухоли грудной полости, передняя резекция 2-го ребра. Гистологическое заключение от 11.07.2001 г. № 6046-6051: саркома Юинга. Для уточнения диагноза было проведено иммунотипирование № 6046: «Характерная мембранная экспрессия CD 99 позволяет расценивать опухоль как саркому Юинга». По месту жительства больной было проведено 2 курса трехкомпонентной ПХТ по протоколу IECESS 92 Sarcoma Study HR Rand: VAIA с 17.07.2001 по 19.07.2001 г.

Для продолжения лечения больная поступила в Медицинский радиологический научный центр г. Обнинска (рис. 1).



Рис. 1. Фото больной П.А., 9 лет, при поступлении в клинику МРНЦ, 2001 г.

Больной проведено комплексное обследование. Готовые гистологические препараты пересмотрены в МРНЦ 18.12.2001 г. Заключение № 31068-99: саркома Юинга.

На серии КТ органов грудной клетки отмечается очаговое образование в 6-м сегменте правого легкого размером до 9 мм. Других очагов в легких не выявлено. В верхней доле правого легкого в проекции резецированного ребра имеется участок снижения пневматизации, расположенный субплеврально. Заключение: солитарный метастаз в правое легкое (рис. 2).

Комбинированное лечение проведено по программе, состоящей из:

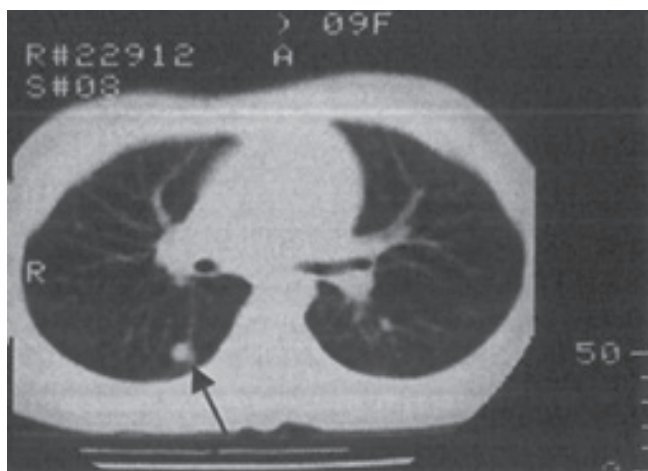


Рис. 2. КТ органов грудной клетки больной П.А., 9 лет, декабрь 2001 г.

1) двухкомпонентной химиотерапии винкристином из расчета 0,05 мг/кг массы тела больной в 1-й и 8-й дни и циклофосфаном из расчета 100 мг/кг массы тела больной с 1-го по 8-й дни химиотерапии;

2) лучевой терапии правой половины грудной клетки тотально в режиме классического фракционирования СОД 20 Гр + локально на ложе опухоли до СОД 50 Гр одновременно с химиотерапией;

3) лучевая терапия зоны метастаза локально РОД 5 Гр дроблением дневной дозы на равные фракции (2,5+2,5 Гр). Таким образом, СОД на ложе опухоли составила 50 Гр, на зону метастаза правого легкого — 40 Гр (рис. 3). В процессе лучевой терапии больная

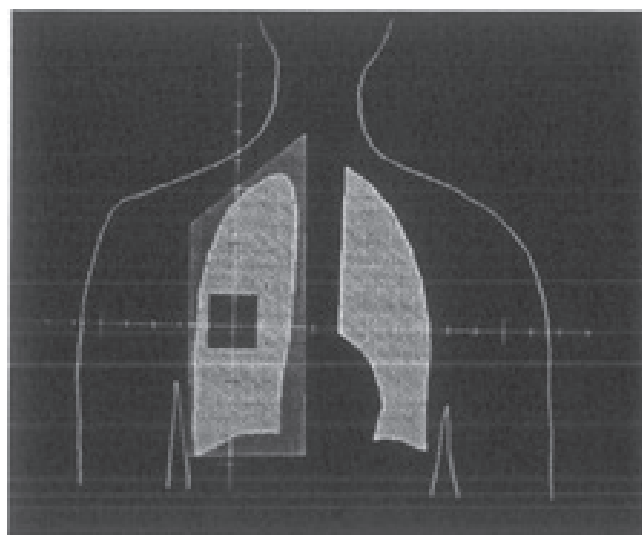


Рис. 3. Схема облучения правого легкого тотально и метастаза в правое легкое локально

получала щелочно-масляные ингаляции в качестве профилактики лучевых осложнений. Лечение перенесла удовлетворительно.

Химиотерапию продолжали в течение 4 мес (с учетом предшествующей ХТ) с интервалом 7 нед: винкристин из расчета 0,05 мг/кг в 1-й и 8-й дни лечения, циклофосфан из расчета 200 мг/кг массы тела больной 2-й и 9-й дни лечения. После окончания курса химиотерапии больной проведено крупнопольное облучение левого легкого СОД 20 Гр (2 Гр × 5 раз в неделю) с целью воздействия на микрометастазы — профилактическое облучение (ПОЛ). После окончания лечения больная наблюдается амбулаторно.

На КТ органов грудной клетки от 15.07.2009 г. в зоне облучения метастаза правого легкого имеется умеренный локальный ограниченный фиброз. Метастазы в легких не определяется (рис. 4).

При обследовании данных за прогрессирование опухолевого процесса не получено. Имеется задержка развития правой молочной железы (рис. 5).

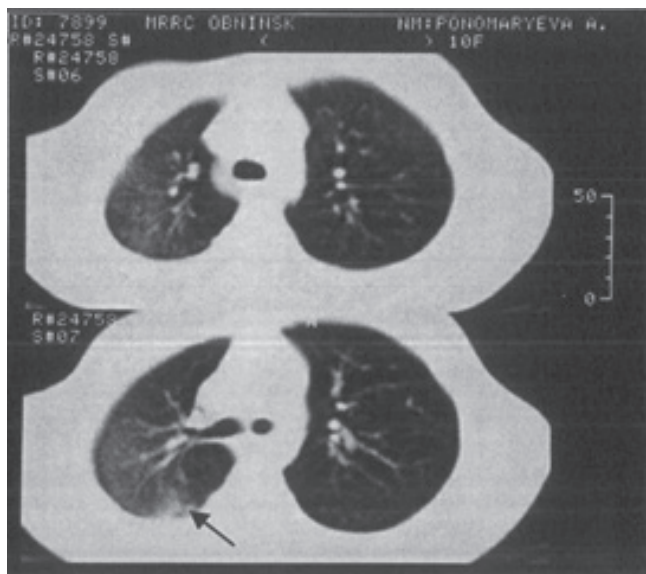


Рис. 4. КТ органов грудной клетки больной П.А., 2009 г. (8 лет после лечения)

Рис. 5. Фото больной П.А. через 8 лет после лечения, 2009 г.
Ученица 8-го класса



Пациентке рекомендовано наблюдение маммолога по месту жительства.

В 2014 г. по месту жительства пациентке выполнена операция: аугментационная симметризирующая маммопластика (рис. 6).

В настоящее время пациентка наблюдается в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба 18 лет после комбинированного лечения саркомы Юинга 2-го ребра справа с метастазом в правое легкое. Пациентка окончила университет, работает, вышла замуж (2019 г.).



Рис. 6. Фото пациентки П.А., 2017 г. (16 лет после лечения)

Обсуждение

Биологической особенностью СЮ является раннее гематогенное метастазирование опухоли, преимущественно в легкие. Метастазы появляются как во время ПХТ, так и в различные сроки после ее окончания [11, 12] и достаточно быстро прогрессируют. По нашим данным, лучевое лечение солитарных метастазов (локально) не исключает вероятности появления новых метастатических очагов в других отделах легкого. Как правило, вслед за солитарными метастазами появляются множественные очаги, и не в одном, а в обоих легких, драматически решая судьбу большинства больных. Поэтому при наличии солитарных метастазов в легкие необходимо воздействие на все легкое, чтобы предупредить появление метастазов в других отделах легкого.

Современные данные о биологии злокачественных опухолей позволяют считать, что уже на ранних стадиях развития опухоли в крови больных имеются микрометастазы [13], которые у больных саркомой Юинга наиболее активно накапливаются в легких. Эти данные стали основанием для разработки метода воздействия на микрометастазы у больных локализованной формой заболевания. Надежды на ПХТ не оправдали ожиданий. Несмотря на использование множества различных комбинаций Х в лечении СЮ уже достигнуто терапевтическое плато [11], то есть ПХТ не является средством надежного воздействия на микрометастазы, вызывая лишь сублетальные повреждения большинства опухолевых клеток, которые не теряют способности к восстановлению после окончания химиотерапии. Результаты ПХТ рецидивных и метастатических случаев заболевания остаются неудовлетворительными [14]. О положительном влиянии крупнопольного облучения легких с профилактической целью у больных локализованной СЮ сообщили NesBit и соавт. (по результатам межгруппового исследования IESS-1, проведенного в США в 1973–1978 гг.) [14]. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных, получивших лечение по схеме VAC, составила 24%, а в сочетании с крупнопольным облучением легких — 44%. Следовательно, крупнопольное облучение легких стало более надежным методом локального воздействия на микрометастазы.

Анализируя представленный клинический случай больной П.А., поступившей в клинику после комбинированного лечения саркомы Юинга 2-го ребра по месту жительства, следует отметить, что, в соответствии с данными литературы, больной выполнено нерадикальное хирургическое лечение — удаление опухоли грудной полости и передняя резекция ребра, — имелась угроза рецидива. Многокомпонентная химиотерапия оказалась неэффективной — начался процесс метастазирования в легкие. Поэтому при лечении больной в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба был

сделан акцент на лучевую терапию. Проведено облучение всей половины грудной клетки СОД 20 Гр + облучение 2-го ребра локально и ложа опухоли + облучение зоны метастаза в легкое локально СОД 10 Гр; профилактическое облучение непораженного легкого СОД 20 Гр.

Заключение

Результатом лечения больной в МРНЦ им. А.Ф. Цыба стало: 1) отсутствие рецидива опухоли в ребре; 2) излечение метастаза в правое легкое; 3) отсутствие метастазов в других отделах правого легкого; 4) излечение микрометастазов в непораженном легком, то есть прерван процесс метастазирования в легкие. Не ужесточая двухкомпонентную химиотерапию новыми химиопрепаратами, удалось избежать осложнений ПХТ, на которые указывают [15], и сохранить высокое качество жизни пациентки на длительные годы.

Данная работа выполнена на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, на протяжении многих лет успешно сочетающего в своей работе экспериментальные исследования и их клиническое применение [16, 17].

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Askin FB, Rosa J, Sibley RK, Dehner LR, McAlisher WH. Malignant small cell tumor of thoracopulmonary region in childhood. A distinctive clinicopathologic entity of uncertain histogenesis. *Cancer*. 1979;43:2438–245.
2. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Lor Randall R, Schuck A, Teot L, Juergens H. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *The Oncologist*. 2006;(11):503–519.
3. Carvajal R, Meyers P. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal family of tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;(19):501–525.
4. Grubb MR, Currier BL, Pritchard DJ, Ebersold MJ. Primary Ewing's sarcoma of the spine. 1994;19(3):309–313.
5. Mozei RP, Davis MJ, Gilkey FW, Kransdorf M, Rosado de Christenson ML, Kumar R. Primary Ewing's sarcoma of rib. *Radiographics*. 1990;106(5):899–914.
6. Shamberger RC, Laquaglia MP, Krailo MD, Miser JS, Pritchard DJ, Gebhardt MC. Ewing sarcoma of the rib: results of an intergroup study with analysis of outcome by timing of resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;19(6):1154–1161.
7. Иванова НМ. Особенности лечения детей с опухолями семейства саркомы Юинга грудной стенки, относящиеся к группе высокого риска. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009;20(3) [Ivanova NM. The features of treatment of children with tumors of the family of sarcoma of Ewing of a chest wall relating to group of high risk. The RONTs bulletin of N.N. Blochin of the Russian Academy of Medical Science. 2009;20(3) (In Russ.)].

8. Ozaki T, Hillman A, Hoffman C, Rodl R, Blasius S, Link T. Significance of surgical margin on the prognosis of patients with Ewing's sarcoma. *Cancer*. 1996;(78):892-900.
9. Saenz N, Hass D, Meyers P, Wollner N, Gollamudi S, Bains L. Pediatric chest wall Ewing's sarcoma. *Ped Surg*. 2000;35(4):550-555.
10. Rao B, Ann Haves F, Thompson EI, Kumar AP, Fleming ID, Green AA. Chest wall resection for Ewing's sarcoma of the rib: an unnecessary procedure. *Ann Thorac Surg*. 1988;46:40-44.
11. Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, Craft A, Dockhorn-Dwor-niczak, Dunst B. Primary metastatic (stage Ewing tumor: survival and IV) analysis of 171 patients from the EICES studies. *Ann Oncol*. 1998;9(3):275-281.
12. Kolb EA, Kushner BN, Gorlick R. Long-term event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults. *J Clin Oncol*. 2003;21:3423-3430.
13. Основы клинической радиобиологии. Под ред. М.С. Джоцнера и О.Дж. ван дер Когеля. 2013 [Osnovi klinich-eskoi radlobiologii. Pod red. M.S. Dzhotner and O.J. van der Kogel's edition. 2013 (In Russ.)].
14. Nesbit ME, Gehan EA, Burgert EO, Vietti TJ, Cangir A, Tefft M. Multimodal therapy for the management of primary nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone. *J Clin Oncol*. 1990;8(10):1664-1674.
15. Киселев ЛП, Алейникова ОВ. Локализованные формы опухолей семейства саркомы Юинга в Республике Беларусь: Анализ клинических исходов у 115 пациентов за 15-летний период наблюдения. *Онкопедиатрия*. 2016;3(3):182-187 [Kiselyov LP, Aleynikova OV The localized forms of tumors of family of sarcoma of Ewing in Republic of Belarus: The analysis of clinical outcomes at 115 patients for the 15-year period of observation. *Onkopediatriya*. 2016;3(3):182-187.
16. Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov VK, Ivanov SA, Romanko YuS. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiation and risk*. 2017;26(2):26-40.
17. Kaprin AD, Mardinskiy YS, Smirnov VP, Ivanov SA, Kostin AA, Polikhov SA, Reshetov IV, Fatianova AS, Denisenko MV, Epatova TV, Korenev SV, Tereshchenko AV, Filonenko EV, Gafarov MM, Romanko Y.S. The history of radiation therapy (part I). *Biomedical Photonics*. 2019;8(1):52-62.

Статья поступила 24.06.2019 г., принята к печати 16.09.2019 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

Информационная страница

Хмелевская Валентина Николаевна, доктор медицинских наук, отделение радиотерапии, Медицинский радиологический научный центр — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ России, врач-радиолог, г. Обнинск Калужской области.

Дополнительные утверждения

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

ASKIN TUMOR (CLINICAL INFORMATION, CLINICAL CASE OF LONG-TERM FOLLOW-UP OF PATIENT AFTER THE COMBINED TREATMENT)

Hmelevskaya V.N.

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center-Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Health Ministry of the Russian Federation;
Russian Federation, 249036, Obninsk, Koroliova str., 4

Key words: Ewing's sarcoma, chemoradiotherapy, extended-field radiotherapy of lungs, quality of life

Askin tumor or malignant small cell thoracopulmonary tumor is extremely rare, practically is isolated incident, it is characterized with extreme malignancy and unsatisfactory treatment results due to difficulties in diagnostics and late detection. This paper presents a clinical case of prolonged observation of a patient with Ewing's sarcoma of the second rib with metastasis in the right lung after nonradical treatment at the place of residence. Combination treatment with an emphasis on radiation therapy was carried out at the Medical Radiological Scientific Center. Patient was treated and maintained her high quality of life. The patient is being observed for 18 years, she graduated from the university, working.

20-я КОНФЕРЕНЦИЯ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПО ЛЕЧЕНИЮ САРКОМ

11–14 сентября 2019, г. Афины

11–14 сентября 2019 г. в Афинах прошла международная конференция 20th General Meeting of the International Society of Limb Salvage, объединившая специалистов в области лечения пациентов с опухолями опорно-двигательного аппарата со всего мира.

Российскую делегацию возглавил президент Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком академик М.Д. Алиев. Также в делегацию вошли доктора из ведущих клиник лечения сарком из Москвы и Санкт-Петербурга: профессор Э.Р. Мусаев, профессор В.А. Соколовский, Е.А. Сушенцов, В.В. Егоренков, И.М. Михайлов, П.В. Григорьев, А.А. Ушаков. Также Восточно-Европейская Группа по Изучению Сарком была представлена делегацией докторов из Узбекистана под руководством Д.Ш. Полатовой с серией постерных докладов.

Формат конференции состоял из вводных лекций продолжительностью 12 мин, основных докладов по 6 мин и коротких сообщений по 3 мин, также был формат часовых дискуссий по наиболее острым проблемам онкоортопедии, во время которых оппоненты представляли свою точку зрения в виде докладов по 20 мин с последующим обсуждением. Суммарно на конференции было представлено около 400 устных и 388 постерных докладов.

От российской делегации Е.А. Сушенцов представил доклад, посвященный предварительным результатам лечения больных с опухолями костей таза с реконструкций костей таза индивидуальными 3D-имплантами «Surgical treatment of pelvic bone tumors using 3D-printed implants. Experience of single institution». Большое внимание участников конференции при-

влекла постерная сессия, на которой от российской делегации был представлен доклад докторов из РНИИТО им. Р.Р. Вредена (С.-Петербург) И.М. Михайлова и П.В. Григорьева «Titanium silk vs polymeric tube. As soft tissue reconstruction option in patients with hip replacement after tumor resection». Узбекская группа по изучению сарком выступила со следующими постерными сообщениями: «Organ-preserving operations with vascular reconstruction for removing of soft tissues tumors of the extremities», «Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in osteosarcoma patients», «Drug resistance as an important prognostic factor in osteosarcoma», «Potential molecular biological markers of tumor growth in osteosarcoma», «Condition of cellular factors of adaptive immunity in children with Nasopharyngeal cancer».

Основные вопросы, которые были рассмотрены на конференции, – это осложнения протезирования. Необходимо отметить, что стандартом анализа осложнений на сегодняшний день является классификация Henderson. Значительное количество докладов было посвящено индивидуальной тактике лечения с применением компьютерных и аддитивных технологий, необходимо отметить, что интерес к применению данных технологий растет во всем мире. Актуальными остаются вопросы химиотерапевтического лечения сарком костей и мягких тканей, преодоление резистентности опухолей, поиск новых лекарственных протоколов.

Конференция ISOLS, как всегда, привлекла огромное количество специалистов со всего мира, занимающихся лечением больных с опухолями костей и мягких тканей. Следующая конференция ISOLS 2021 пройдет в Бразилии.



Делегации России и Узбекистана, представляющие Восточно-Европейскую Группу по Изучению Сарком, во главе с академиком М.Д. Алиевым на ISOLS 2019



Е.А. Сушенцов и профессор Э.Р. Мусаев на ISOLS 2019

ВТОРОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

23–27 сентября 2019, г. Москва

23–27 сентября 2019 г. в Москве состоялся Второй Международный форум онкологии и радиологии, ставший одним из важнейших мероприятий профессионального онкологического сообщества России. В мероприятии приняли участие ведущие врачи, ученые, представители общественных организаций и бизнес-структур.

повышения эффективности системы оказания онкологической помощи, улучшения качества жизни пациентов и существенного снижения смертности от новообразований в Российской Федерации.

Организаторами форума выступили: ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, МНИОИ им. П.А. Герцена, Научно-исследовательский институт урологии им. Н.А. Лопаткина, Медицинский



Рис. 1. Открытие форума

Уникальность форума — в его акценте на междисциплинарный подход. Участникам форума предстояло обсудить самые актуальные вопросы, связанные с решением проблем ранней диагностики всех видов рака, современных методов лечения злокачественных новообразований, организации онкологической службы, междисциплинарного взаимодействия специалистов и многое другое.

Форум призван объединить усилия организаторов здравоохранения, врачей-онкологов, медицинского сообщества и представителей других специальностей и профессий, участвующих в лечении рака, для

радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Ассоциация организаторов здравоохранения в онкологии при поддержке Министерства здравоохранения РФ.

С приветственным словом к участникам форума обратился директор «Национального медицинского исследовательского центра радиологии» Минздрава России академик РАН Андрей Дмитриевич Каприн, в котором выразил благодарность отечественным и зарубежным врачам и ученым за участие в форуме и отметил важность междисциплинарного взаимодействия в онкологии.



Рис. 2. Академик РАН Андрей Дмитриевич Каприн

С приветственным словом выступил также первый заместитель министра науки и высшего образования Григорий Трубников и отметил необходимость объединять усилия ученых из разных областей науки, внедряя в практику их разработки.



Рис. 3. Первый заместитель министра науки и высшего образования Григорий Трубников

На многочисленных конгрессах, сессиях, круглых столах крупнейшего мероприятия, значимость которого трудно переоценить, причем как в пределах отрасли, так и для здравоохранения страны в целом, обсуждались самые актуальные вопросы, связанные с решением проблем ранней диагностики всех видов рака, современных методов лечения злокачественных новообразований, организации онкологической службы, междисциплинарного взаимодействия специалистов и многие другие.

В рамках форума 25 октября состоялась конференция «Саркомы костей и мягких тканей».



Рис. 4. Профессор В.В. Тепляков и академик РАН М.Д. Алиев

С приветственным словом выступил президент Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком (EESG) академик РАН Мамед Джавадович Алиев, пожелав всем продуктивной работы, а также удачи выступающим.

Открыл сессию доктор А.З. Дзампаев с докладом «Реконструктивные операции у детей с саркомами костей», где рассказал об опыте эндопротезирования в НИИ детской онкологии и гематологии, а также использовании индивидуальных 3D-эндопротезов у детей.

Следующим выступал доктор А.В. Державин из МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» с докладом «Эндопротезирование при опухолевом поражении костей таза». Были доложены результаты хирургического лечения этой сложной категории пациентов.

Далее в своем выступлении «Стратегия лечения больных с метастазами в позвоночник» доктор А.К. Валиев представил инновационную математическую модель определения онкологического прогноза у пациентов с метастазами в позвоночник, разработанную сотрудниками НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Данная разработка позволит сделать выбор оптимального метода лечения.

Е.А. Сушенцов представил опыт хирургического лечения опухолей костей таза и показал, как современные достижения в биоинженерии и 3D-печати могут решать задачи онкоортопедии.

Малоинвазивные методы лечения пациентов с опухолевым поражением позвоночника были подробно представлены доктором А.В. Бухаровым из МНИОИ им. П.А. Герцена.



Рис. 5. К.м.н. Е.А. Сушенцов

Хирургическое лечение первичных опухолей позвоночника является мультидисциплинарной проблемой. Тщательное предоперационное планирование и понимание биологии опухоли являются залогом успешного лечения. En bloc резекции являются сложным вмешательством и должны выполняться в специализированных центрах.

Завершал первую часть конференции доктор Р.Н. Бадыров с докладом «Осложнения после эндопротезирования у онкологических больных», в котором отметил увеличение числа реэндопротезирований у онкологических больных, оперированных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Доктор А.А. Жеравин представил опыт хирургического лечения местнораспространенных опухолей тазового кольца в НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина. Сложные клинические случаи рецидивных сарком, требующие расширенных оперативных пособий, вызвали бурные обсуждения у специалистов.

В своем докладе доктор И.М. Микайлов из РНИИТО им. Р.Р. Вредена продемонстрировал оптимизацию результатов эндопротезирования у пациентов с обширными дефектами бедренной кости на фоне опухолевого поражения.

Коллектив авторов из Казани в лице И.Р. Сафина представил «Дифференцированный подход в диагностике и лечении патологических переломов длинных костей».

Об инновационных технологиях индивидуального эндопротезирования после резекций опухолей костей таза рассказал доктор Д.И. Софронов, вернувшись в прошлое столетие к первым попыткам эндопротезирования такой сложной во всех смыслах локализации.

Коллеги из МРНЦ им. А.Ф. Цыба поделились опытом ревизионного эндопротезирования и осложнений эндопротезирования крупных суставов у онкологических больных, а также эндопротези-

рования суставов при редких анатомических локализациях (докладчики — доктор Д.В. Кудрявцев и В.Е. Иванов).

Доктор В.В. Егоренков из ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи» рассказал о роли сосудистых реконструкций в улучшении результатов лечения сарком мягких тканей.



Рис. 6. К.м.н. В.В. Егоренков



Рис. 7. Р.М. Кабардаев

Раскрыл одну из самых сложных тем в онкоортопедии Р.М. Кабардаев из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина «En bloc резекции опухолей позвоночника». Тщательный отбор больных и правильный подход к предоперационному планированию, а также подготовленная мультидисциплинарная команда специалистов являются ключевым моментом в успешном выполнении этих сложнейших операций.

Комбинированное лечение костных метастазов рака почки у пациентов с плохим прогнозом представила доктор А.В. Богоутдинова из НИИ онкологии Томского НМИЦ. Важно отметить,

что, несмотря на плохой онкологический прогноз, использование комбинированного подхода может не только улучшить качество жизни, но и увеличить продолжительность жизни этой категории пациентов.

Тема лучевой диагностики вторичных поражений скелета была раскрыта доктором А.С. Неред. В докладе были отражены рентгенологические признаки, характерные для разных нозологических типов опухолей.

Результатами реэндопротезирования после двухэтапной ревизии у пациентов с опухолевым поражением коленного сустава поделился доктор П.В. Григорьев из РНИИТО им. Р.Р. Вредена.



Рис. 8. П.В. Григорьев

Доктор А.В. Лазукин из ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» поделился результатами онкоортопедических пособий пациен-

там с метастатическим поражением плоских костей (ребра, грудина, лопатка, таз). Докладчик определил показания для оперативного лечения в зависимости от онкологического прогноза.

Продолжил тему онкологического эндопротезирования у детей и подростков доктор Н.А. Большаков из НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, в частности доклад был посвящен осложнениям и методам их решения.

Сообщение доктора А.А. Тарарыковой из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было посвящено лекарственному лечению сарком. Были продемонстрированы наиболее эффективные протоколы лечения в мировой практике.

Завершал сессию доктор А.В. Кулага из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В своем докладе «Выбор тактики хирургического лечения пациентов с метастазами рака легкого в позвоночнике» показал наиболее значимые факторы, влияющие на онкологический прогноз у данной категории пациентов.

Таким образом, на конференции «Саркомы костей и мягких тканей» было прослушано 27 докладов ведущих специалистов в области лечения сарком. Результатом плодотворной работы конференции стало четкое представление о путях дальнейшего развития и совершенствования фундаментальных и прикладных исследований в области лечения сарком костей и мягких тканей. Завершился форум торжественным заседанием с подведением итогов.

Денис Игоревич Софронов

ВРЕДЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ. ОБЗОР НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

27 сентября 2019, г. Санкт-Петербург

27 сентября 2019 г. в рамках ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Вреденовские чтения» в г. Санкт-Петербурге прошла секция, посвященная костной онкологии. Целью сессии являлось знакомство участников с современными возможностями диагностики и дифференциальной диагностики онкологических заболеваний костной ткани. Рассмотрение новейших технологий биопсии, а также лечения первичных злокачественных, доброкачественных и вторичных опухолевых поражений костей. Сессия была разбита на несколько отдельных программ:

- Современные аспекты детской онкоортопедии
- Онковертебрология
- Клинические случаи
- Общие вопросы диагностики и лечения опухолевого поражения костей
- Частные вопросы онкоортопедического пособия пациентам с опухолевым поражением костей
- Эндопротезирование при опухолевом поражении костей

Первую половину дня возглавили Пташников Дмитрий Александрович, д-р мед. наук, профессор, начальник отделения нейроортопедии с костной онкологией РНИИТО им. Р.Р. Вредена, Гафтон Георгий Иванович, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, и Нисиченко Дмитрий Васильевич, канд. мед. наук, ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Были рассмотрены особенности реконструктивных операций у детей и подростков с саркомами костей и их осложнения, которые представил Большаков Николай Анатольевич (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва). Опыт индивидуального протезирования конечностей у детей с костными саркомами продемонстрировал модератор сессии Нисиченко Дмитрий Васильевич. Институт им. Н.Н. Приорова в лице Батракова Сергея Юрьевича обозначил основные моменты в профилактике патологических переломов у детей и подростков с доброкачественными опухолями и опухолеподобными заболеваниями скелета.

Далее программа сессии была посвящена онковертебрологии, а именно показаниям к хирургическому лечению пациентов с метастатическими опухолями позвоночника (Заборовский Никита Сергеевич, ФГБУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена Минздрава России, Санкт-Петербург); эндопротезированию тел позвонков в онковертебрологии (Зарецкий Сергей Владимирович, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь); en bloc резекциям при опухолевом поражении позвоночника (Софронов Денис Игоревич, ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва) и рекон-

структивным операциям на грудной стенке после удаления злокачественных опухолей (Цховребов Евгений Евгеньевич, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь). А также несколько интересных клинических случаев, представленных Касюком Александром Анатольевичем (РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь): эпидуральная гемангиома на уровне С7-Th4-позвонков с поражением позвоночника и паравerteбральных тканей, а также каскад послеоперационных осложнений у пациентки с агрессивной гемангиомой позвоночника.

Практические рекомендации в возможностях лучевой диагностики хондросарком различной степени злокачественности прозвучали в выступлении Федоровой Александры Владимировны (ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва). Оптимальным методом обследования первичного пациента с подозрением на хрящеобразующую опухоль является стандартная методика МРТ, которая позволяет с высокой точностью выявить участок опухоли с наименьшей степенью дифференцировки. Обследование пациента по данным лучевых методов диагностики должно проводиться до биопсии опухоли, так как именно по данным лучевых методов возможно выявление участка хондросаркомы с наименьшей степенью дифференцировки. Сложности дифференциальной диагностики ГКО и остеогенной саркомы на клинических примерах были акцентированы в работе Курильчика Александра Александровича (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск).

Следующая часть была посвящена частным вопросам онкоортопедического пособия пациентам с опухолевым поражением костей, данную часть программы возглавили Тепляков Валерий Вячеславович, д-р мед. наук, профессор, хирург-онколог, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, и Михайлов Илкин Мугасович, лаборант-исследователь отделения нейроортопедии и костной онкологии ФГБУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена Минздрава России. О современных подходах и частоте востребованности онкоортопедических пособий при метастатическом поражении скелета на фоне рака молочной железы рассказал Шапошников Анатолий Александрович (ФГБУ РНЦ рентгенорадиологии Минздрава России, Москва). Опытом Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком в отношении резекции проксимального отдела малоберцовой кости при эндопротезировании коленного сустава поделился Нисиченко Дмитрий Васильевич, данная работа является отголоском прошлогодней конференции.

Интересной частью программы было интерактивное голосование участников в рамках дискуссии, посвященной комплексному лечению гигантоклеточной опухоли кости, а именно применению деносумаба. До выступления Тарарыковой Анастасии Алексеевны (ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва) и Григорьева Петра Владимировича (ФГБУ РНИИТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург) публике было представлено 7 клинических случаев с различной локализацией поражения и варианты лечения, включающие эндо-



Рис. 1. А.А. Тарарыкова и П.В. Григорьев

протезирование и эксхондрекцию и применение деносумаба в комбинации и без. До начала дискуссии участники сессии более склонялись к оперативному вмешательству без применения деносумаба, уже после — мнение публики изменилось в сторону таргетного препарата.

В завершающей части сессии стоит отметить работу Сушенцова Евгения Александровича (ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва), посвященную хирургическому лечению пациентов с опухолями периацетабулярной



Рис. 2. Канд. мед. наук Е.А. Сушенцов

области. Рекомендован мультидисциплинарный, персонализированный подход с применением компьютерных и 3D-технологий, который позволяет выполнять радикальные хирургические вмешательства и адекватные реконструкции удаленных сегментов костей таза с хорошим функциональным и онкологическим результатом, но при этом автор отмечает, что требуется проведение дополнительных исследований для получения отдаленных результатов. Клинические наблюдения возможности импакционной костной пластики в ревизионном онкологическом эндопротезировании Института им. Р.Р. Вредена были озвучены модератором сессии — Михайловым И.М. Работа вызвала большой интерес участников сессии, так как был продемонстрирован внушительный материал, проанализированный за 12 лет.

Хочется поблагодарить всех участников секции — организаторов, выступающих и, конечно же, слушателей — за проделанную работу, замечательный материал и теплую дружественную обстановку!



Рис. 3. Участники конференции

КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, ФОРУМЫ

2019 год

ISOLS

11–13 сентября
Афины, Греция
www.isols.at

День памяти академика Н.Н. Трапезникова
27 сентября (пятница)

Вреденовские чтения

26–27 сентября
Санкт-Петербург, Россия
www.vredenreadings.org

EUROSPINE

16–18 октября
Helsinki, Finland
www.eurospine.org

Конгресс онкологов России

г. Москва
Ноябрь
rosoncweb.ru

CTOS

13–16 ноября
Tokyo, Japan
www.ctos.org

SICOT

5–7 декабря
Muscat, Oman
www.sicot.org

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ДНЕМ РОЖДЕНИЯ!



Н.И. Переводчикова
10 октября



И.Б. Щепотин
03 ноября



В.В. Дворниченко
04 ноября



И.В. Поддубная
11 ноября



Е.Д. Чойнзонов
11 ноября



А.М. Гарин
14 ноября



С.А. Тюляндин
16 ноября



А.Т. Амирасланов
17 ноября



Е.М. Трещалина
17 ноября

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ! ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ!

Глубокоуважаемые коллеги!

В соответствии с новыми требованиями Министерства образования и науки по повышению качества научных периодических изданий и приведению их в соответствие с международными требованиями редакция журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» публикует измененные требования к оформлению рукописей, сохранив основные положения, необходимые для индексирования журнала в международных научных базах данных.

К публикации принимаются оригинальные статьи, обзоры, лекции, описания случаев из практики, письма в редакцию.

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). **Материалы, не отвечающие данным требованиям, к публикации не принимаются.** Рукописи, представленные на бумаге, авторам не возвращаются.

Все присылаемые для публикации материалы подлежат обязательному рецензированию ведущими российскими специалистами в области онкологии, хирургии, ортопедии, радиологии, патоморфологии, рентгенологии, дерматоонкологии.

Поданные в редакцию материалы не должны быть ранее либо одновременно представлены для публикации в другие научные журналы, что подтверждается авторами на прилагаемой к рукописи информационной странице.

Рукопись должна направляться в редакцию по электронной почте. Файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

Рукописи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией к рассмотрению.

I. Текст статьи

Файл с текстом статьи должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать следующему шаблону:

1. Название статьи. Желательно формулировать название статьи максимально конкретно, с использованием ключевых слов. Нельзя использовать аббревиатуры. При описании исследований вмешательств (лечебных, профилактических, диагностических) рекомендуется руководствоваться шаблоном «дизайн-вмешательство-компаратор-популяция». Например: «Ретроспективное исследование эффективности точности диагностики компьютерной и магнитно-резонансной томографии первичных опухолей костей у взрослых».

2. Авторы статьи. Указываются фамилии и инициалы авторов (например, Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.).

3. Название учреждения. Необходимо привести официальное название учреждения в соответствии с базой РИНЦ и его почтовый адрес, включая государство. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов. Для одного автора допускается указание афiliation не более чем с 2 учреждениями.

4. Ключевые слова. Необходимо указать 8–10 ключевых слов и словосочетаний, способствующих индексированию статьи в поисковых системах.

5. Резюме статьи должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию основного текста статьи. Объем резюме 150–250 слов. Для всех остальных публикаций (лекций, обзоров, случаев из практики, статей для рубрики «Обмен опытом») резюме может быть неструктурированным.

6. Англоязычная аннотация

• **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• **Authors names.** При указании ФИО рекомендуется использовать ту же транслитерацию, как в ранее опубликованных статьях (с целью корректной привязки публикаций к авторам в международных индексах цитирования WoS, Scopus и др.). Авторам, публикующимся впервые, следует воспользоваться сервисом транслитерации <http://translit.net/ru/?account=bsi>, реализующим стандарт BGN/PCGN.

• **Affiliation.** Необходимо указывать англоязычное название учреждения, которое используется на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

• **Key words.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH). Список ключевых слов должен соответствовать аналогичному списку на русском языке.

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

7. Основной текст статьи

7.1. Оригинальная статья

Общий объем оригинальной статьи – до 15 страниц при требуемом форматировании (см. раздел II настоящих Правил). Структура рукописи, посвященной описанию результатов оригинального исследования, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение».

Раздел «Введение» включает описание актуальности темы исследования, обзор литературы по теме исследования, постановку проблемы исследования, формулирование цели и задач исследования.

В разделе «Материалы и методы» описывают методы исследования, группы больных, включенных в исследование, схему (методику) экспериментов/наблюдений, позволяющих воспроизвести результаты, пользуясь только текстом статьи, материалы, приборы, оборудование и другие условия проведения экспериментов/наблюдений. В разделе «Материалы и методы» следует:

- если рукопись описывает интервенционное исследование вмешательства (метода лечения, профилактики, диагностики), указать, подписывали ли участники исследования (пациенты) информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). В случае регистрации описываемого клинического исследования в одном из регистров клинических исследований следует привести в основном тексте статьи и в резюме его регистрационный номер.

- описать дизайн исследования:

- необходимо определить план исследования, минимальное требование – указать, было ли исследование контролируемым (при наличии двух и более запланированных групп), и если оно было таковым, то являлось ли оно рандомизированным. При описании рандомизированных исследований авторам следует придерживаться стандартов представления результатов рандомизированных контролируемых исследований (CONSORT; <http://www.consortstatement.org/consort-2010>). Контролируемые нерандомизированные исследования необходимо сопровождать детальным описанием процедуры распределения (включения) участников исследования в сравниваемые группы. При этом необходимо уточнить, происходило ли включение в группы параллельно, последовательно, либо группы формировались ретроспективно (в случае использования исторического контроля ретроспективно могла формироваться только одна из групп). В настоящем подразделе должны быть описаны все изменения плана исследования, произошедшие после его начала. В частности, речь может идти об изменении плана исследования – от контролируемого к неконтролируемому варианту или наоборот;

- назвать популяцию, из которой набиралась выборка. Если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них;

- перечислить критерии включения и исключения пациентов. Если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно;

- дать описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;

- указать, какое программное обеспечение использовалось для статистического анализа данных (название и номер версии пакета программ, компанию-производителя);

- указать, какая величина уровня значимости (p) принята за критическую при интерпретации результатов ста-

тистического анализа (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»).

В разделе «Результаты» представляют фактические результаты исследования (текст, таблицы, графики, диаграммы, уравнения, фотографии, рисунки). При представлении результатов статистического анализа следует:

- расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и среднеквадратическое отклонение ($M \pm s$)»; «медиана и квартили $Me [Q_1; Q_3]$ »). **Внимание!** Стандартную ошибку среднего (m) в качестве описательной статистики использовать не следует;

- приводить число наблюдений для каждого описываемого признака в каждой группе, как в тексте, так и в каждой таблице и на каждом рисунке. Также в таблицах и рисунках (либо их заголовках) необходимо указывать, какие описательные статистики на них представлены;

- при приведении уровня значимости (p) необходимо указывать метод статистического анализа, в ходе которого данный уровень значимости рассчитан. Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), **а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$)**;

- при использовании параметрических методов статистического анализа (например, t -критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости;

- при исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов;

- при исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо приводить результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него. Для перспективных исследований должны быть представлены величины относительного риска и разности абсолютных рисков и их 95% доверительные интервалы, для ретроспективных исследований – величина отношения шансов и ее 95% доверительный интервал.

Раздел «Обсуждение» содержит интерпретацию полученных результатов исследования, включая:

- соответствие полученных результатов гипотезе исследования и результатам других авторов;

- ограничения исследования и обобщения его результатов;

- предложения по практическому применению;

- предложения по направлению будущих исследований.

7.2. Обзор

Общий объем обзора – до 23 страниц (включая список литературы) при требуемом форматировании (см. раздел II настоящих Правил). Список литературы не должен превышать 20% общего объема текста. К обзорам предъявляются общие требования к рукописям (пп. 1–6, 8).

7.3. Лекции

Общий объем лекции – до 23 страниц при требуемом форматировании (см. раздел II настоящих Правил). Для лекций возможен произвольный стиль изложения. К лекциям предъявляются общие требования к рукописям (пп. 1–6, 8). При желании авторов к лекции прилагается список литературы с обязательными ссылками в тексте по приведенным правилам (п. 12). Список литературы к тексту лекций не должен превышать 10 наименований из числа основополагающих работ, доступных широкому кругу читателей.

7.4. Описание случаев из практики

Данные материалы должны содержать не более пяти страниц текста при требуемом форматировании (см. раздел II настоящих Правил) и не более трех таблиц или рисунков.

7.5. Письма в редакцию не должны превышать одной страницы при требуемом форматировании (см. раздел II настоящих Правил), включая не более одной таблицы или рисунка.

8. Благодарности. Авторы могут выразить благодарности персонам и организациям, способствовавшим подготовке статьи.

9. Информация об источниках финансирования. Необходимо указывать источник финансирования исследования, подготовки обзора или лекции (название выполняемой по госзаданию плановой НИР, номер гранта и наименование фонда, коммерческой или государственной организации и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

10. Информация о конфликте интересов. Авторы должны описать потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью, либо декларировать их отсутствие.

11. Участие авторов. В оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее авторов. Пример: авторы И.И. Иванов, П.П. Петров, С.С. Сидоров...

Участие авторов:

- Концепция и дизайн исследования – И.И. Иванов,
- С.С. Сидоров
- Сбор и обработка материала – П.П. Петров
- Статистическая обработка данных – П.П. Петров
- Написание текста – С.С. Сидоров
- Редактирование – И.И. Иванов

12. Список литературы

Список литературы должен содержать релевантные и актуальные источники. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. Ссылки на диссертации, авторефераты, тезисы конференций нежелательны.

В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами. В списке литературы использованные источники приводятся НЕ в алфавитном порядке, а по порядку цитирования в тексте.

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 15, в обзорах – до 60 источников.

Формат пристатейных списков литературы должен соответствовать требованиям и стандартам MedLine (U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]), что обеспечит в дальнейшем индексирование статьи в международных базах данных.

Основные правила

1. В библиографическом описании каждого источника должны быть первые 6 авторов. После инициалов авторов не следует ставить точки. Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следуют выходные данные – год, том, номер, страницы. При ссылке на журнальные статьи (наиболее часто используемый при цитировании вид источника) следует придерживаться шаблона: **Отечественный источник: Автор АА, Соавтор ББ. Название статьи. Название журнала. Год; (Номер): стр-стр. Зарубежный источник: Автор АА, Соавтор ББ. Название статьи. Название журнала. Год; Том: стр-стр. (номер не указывать).**

2. Недопустимо сокращать название статьи и название отечественного журнала. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

3. Для описания даты выхода, тома, номера журнала и страниц, на которых опубликована статья, следует использовать сокращенный формат записи – для иностранных источников, и полный формат записи – для русскоязычных части описания русскоязычных источников.

4. Библиографические описания ссылок на иностранные источники следует составлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной и на латинице (подряд). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем следует привести их транслитерации (транслитерация приводится в стандарте BSI, рекомендуется использовать сервис <http://ru.translit.net/?account=bsi>) либо привести перевод названия статьи на английском языке в квадратных скобках. Название статьи и журнала не следует разделять знаком «//». Пример: Алиев М.Д., Соколовский А.В., Соколовский В.А., Сергеев П.С. Результаты реконструкции голеностопного сустава мегапротезом при поражении опухолью дистального отдела большеберцовой кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010, № 4, с. 13-18. [Aliev MD, Sokolovsky AV, Sokolovsky VA, Sergeev PS. Rezultati rekonstrukcii golenostopnogo sustava megaprotezom pri porazhenii opuholiu distalnogo otdela bolshebercovoy kosti]. Sarkomi kostey, myagkikh tkaney, opuholi kozhi. 2010, № 4, с. 13-18. (In Russ.)].

1. Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier – DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт помимо DOI автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей с 2000 г. и многие русскоязычные статьи (опубликованные после 2013 г.) зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI. Просим обратить внимание на **правильный формат** данного идентификатора: DOI: 10.0000/000-primer. Не допускается использование вариантов с «http», «dx.doi.org» и т. п. Обязательно наличие пробела после двоеточия, в теле ссылки используется только знак дефиса. После DOI не ставится точка. Пример: Zhang M, Holman CD, Price SD. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. New Eng J Med. 2009;338:a2752. DOI: 10.1136/bmj.a2752.

2. Если статья написана на латинице (на немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде: Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisn- og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785787. (in Norwegian).

3. Если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить ВМЕСТО ТРАНСЛИТЕРАЦИИ – так же, как и транслитерацию, в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы.

Обычная статья в отечественном журнале:

1. Тепляков В.В., Бухаров А.В., Урлова А.Н. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 1: 15-24. Teplyakov VV, Bukharov AV, Urlova AN. Oshibki v diagnostike i lechenii sarkom myagkikh tkaney. Sarkomi kostey, myagkikh tkaney, opukholi kozhi. 2012, № 1: 19-35. (In Russ.).

2. Обычная статья в международном журнале: Guerrero W.M., Deneve J.L. Local Recurrence of Extremity Soft Tissue Sarcoma. Surg Clin North Am. 2016;96(5):1157-1174.

3. Обычная статья в международном журнале с указанием DOI: Churg R., Tawabi H., Lucas D.R., Biermann J.S., Schuetze S.M., Baker L.H. Chordoma: the nonsarcoma primary bone tumor. The Oncologist. 2007, v. 12, p. 1344-1350. DOI: 10.4103/0974-8237.151587.

4. Письма, тезисы, резюме статей: Tor M, Turker H. International approaches to the prescription of long-term oxygen therapy [letter]. Eur Respir J. 2002;20:242. 13. Статья переиздана с исправлениями.

5. Книги и монографии: Зацепин С.Т. Костная патология взрослых. М.: Медицина; 2001 [Zacepin ST. Kostnaya patologiya vzroslykh. Moscow: Medicina; 2001. (In Russ.)]; Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

6. У книги один или несколько редакторов: Злокачественные новообразования в России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России; 2017 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu. Pod red. Kaprina A.D., Srarinского V.V., Petrovoi G.V. MNI OI im. P.A. Gercena – filial «NMI RC» Minzdrava Rossii; 2017 (In Russ.)].

7. Глава в книге: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. P. 93-113.

8. Тезисы в материалах конференции: М.Д. Алиев, А.Б. Лукьянченко. Клинические и рентгенологические признаки опухолей крестца. Тезисы II съезда онкологов стран СНГ; 2000 май 23-26; Киев, Украина. 2000; абстр. 778.

9. Диссертации: Мусаев Э.Р. Современные подходы к хирургическому лечению больных опухолями костей таза: Автореф. дис. д-ра мед. наук / М., 2008. – 42 [Musaev ER. Sovremennye podhody k khirurgicheskomu lecheniyu bolnikh opukholyami kostei taza. [dissertation] Moskva; 2005. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.medical-diss.com/medicina/sovremennye-podhody-k-hirurgicheskomu-lecheniyu-bolnyh-opukholyami-kostey-taza>.

10. Патенты (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в интернете): Патент РФ на изобретение № 2625986. Фокин В.А., Алиев М.Д., Колядин С.В., Валиев А.К., Мусаев Э.Р., Сушенцов Е.А., Софронов Д.И., Тетюхин Д.В. Способ реконструкции костей таза. Доступно по: <http://www.findpatent.ru/patent/262/2625986.html>.

11. Законодательные документы: Федеральный закон Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalny...> Ссылка активна на 12.12.2014. [Federalny Zakon № 323-ФЗ Russian Federation dated Nov 21, 2011.].

12. Статьи, принятые в печать: Г.А. Ткаченко, А.М. Степанова, А.М. Мерзлякова. Психологическая коррекция фантомной боли у онкологических больных // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2017 (в пе-

чати) [Tkachenko GA, Stepanova AM, Merzlyakova AM. Psikhologicheskaya korrekciya fantomnoy boli u onkogicheskikh bolnikh. Sarkomi kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi – 2017 (in press) (In Russ.)].

13. Публикации в электронных версиях журналов: Боква ТА. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции у детей: место препаратов интерферона в патогенетической терапии. Лечащий врач. 2017 (5). [Bokova TA. Gripp i ostrie respiratorniye virusniye infekcii u detey: mesto preparatov interferona v patogeneticheskoy terapii. Lechaschiy vrach. 2017 (05) (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.lvrach.ru/2017/05/>. Ссылка активна на 19.09.2017; Boks MA, Kager-Groenland JR, Haasjes MSP, Zwaginga JJ, van Ham SM, ten Brinke A. IL-10-generated tolerogenic dendritic cells are optimal for functional regulatory T-cell induction – A comparative study of human clinical-applicable DC. Clinical Immunology 2012;142:332-342. Available from: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84857370127&origin=inward&txid=b9997a4e05cb7818b6db87db743574d2>.

II. Технические требования к рукописям

1. Формат текста рукописи: шрифт Times New Roman размера 12 pt, межстрочный интервал 1,0 pt, поля с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (можно использовать сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

2. Сокращения без расшифровки не допускаются. Условные обозначения специальных терминов при первом упоминании приводятся полностью. Сокращения иностранных словосочетаний приводятся по первым буквам русского эквивалента с указанием оригинального варианта.

3. Единицы измерения должны быть приведены в системе СИ.

4. Использование сносок следует избегать, при крайней необходимости их нужно пронумеровать и расположить внизу соответствующей страницы.

5. Химические и математические формулы, названия химических соединений и лекарств, цитаты не должны содержать ошибки или опечатки, что гарантируется подписью авторов на информационной странице. Для лекарственных препаратов следует указывать международные непатентованные названия за исключением тех препаратов, для которых таковые не существуют.

6. Таблицы следует размещать в текст статьи; они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Приведенные в таблице числа должны соответствовать числам в тексте статьи, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Число таблиц в представляемых рукописях не должно превышать 3. Не следует использовать фоновую заливку таблиц.

7. Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправданно характером исследования). Каждый рисунок должен быть размещен в тексте и сопровождаться нумерованной подрисунковой подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. Число рисунков в представляемых рукописях не должно превышать 6 (включая фотографии). Не следует использовать фоновую заливку рисунков.

8. Фотографии, изображения экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации также

называются рисунками. Их следует включать в файл статьи после списка литературы на отдельных страницах. Под рисунком (изображением) следует привести подписанную подпись (пример: *Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович*). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Допускается включение в 1 публикацию не более 4 цветных фотографий размером 90×120 мм. Также дополнительно необходимо представить файлы изображений, которым необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте.

III. Сопроводительные документы

При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно представить файлы, содержащие отсканированные изображения следующих сопроводительных документов (в форматах *.pdf, *.jpg).

Информационная страница

На информационной странице указываются ФИО, места работы и должности всех авторов, а также ФИО, почтовый адрес, номер телефона, адрес электронной почты автора статьи, с которым редакция будет вести переписку. Информационная страница должна содержать также следующие утверждения:

1) «Авторы согласны на публикацию представленной работы».

2) «Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях».

Данная страница должна быть подписана всеми членами авторского коллектива.

IV. Авторские права

Подача материалов для публикации означает автоматическую передачу авторских прав автору издательству с момента их получения. Принятая к печати документация становится постоянной собственностью журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» и не подлежит частичному или полному воспроизведению без письменного разрешения редакции. Получение разрешений на воспроизведение иллюстраций, таблиц и т. д., опубликованных в других печатных изданиях и использованных в данном печатном материале, возлагается на автора публикации. Рукописи авторам не возвращаются.

Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов со ссылкой на основную публикацию.