

САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ

РЕКОМЕНДОВАН ВАК МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИЙ ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК

Председатель редакционного совета

акад. РАН М.Д. Алиев

Главный редактор

проф. В.А. Горбунова

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

Редакционный совет

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

Содержание

■ От редакции

Э.Р. Сенжапова, А.З. Дзампаев, А.А. Феденко, Д.Б. Хестанов, Д.В. Нисиченко, М.Д. Алиев

Результаты лечения детей с остеосаркомой по протоколам «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014»: опыт НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»..... 3

■ Саркомы костей

А.О. Ахов, В.В. Тепляков, А.А. Феденко, П.С. Сергеев, Я.А. Ли, А.А. Шапошников, А.В. Лазукин

Новые терапевтические подходы в лечении хондросарком..... 16

С.А. Тер-Арутюнянц, А.В. Назаренко, Д.В. Ларинов, С.В. Смольников, Ю.С. Кирпичев

Тереоаксическая фотонная и протонная лучевая терапия опухолей краниальных локализаций в свете доказательной медицины..... 22

■ Саркомы мягких тканей

Г.В. Зиновьев, Г.И. Гафтон, Е.А. Бусько, А.В. Мищенко, И.В. Гриненко, И.Г. Гафтон

Эффективность трепан-биопсии опухолей мягких тканей под контрастно-усиленной ультразвуковой навигацией..... 32

А.А. Курильчик, А.Л. Зубарев, А.Л. Стародубцев, В.Е. Иванов, Ю.В. Гуменецкая, А.А. Жеравин, Г.С. Жамгарян

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) в комбинированном лечении сарком мягких тканей..... 39

■ Реабилитация

А.М. Степанова, Г.А. Ткаченко, А.М. Мерзлякова

Медико-психологические проблемы больных с опухолевыми поражениями позвоночника 46

■ Кунсткамера

А.В. Федорова, Н.В. Кочергина, И.В. Булычева, Я.А. Щипахина, Е.А. Сушенцов, А.С. Неред, А.Б. Блудов

Трудности дифференциальной диагностики гетеротопического оссификата и мезенхимальной хондросаркомы: клиническое наблюдение 50

■ Хроника научной жизни

Тезисы VI Международной конференции Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» 57

VI Международная конференция Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи».. 65

Конгрессы, конференции, форумы 71

■ Для авторов

Требования к оформлению рукописей..... 73

Учредители

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Восточно-Европейская Группа по Изучению Сарком

Издательство ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

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

Выходит 4 раза в год

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

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

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

Адрес редакции:
117246, Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 7, офис 6
Эл. почта: pharmpr@com2com.ru

© ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

© Восточно-Европейская Группа по Изучению Сарком

© ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

Подписка на 1-е полугодие 2018 г.

Объединенный каталог «Пресса России»
Подписной индекс – 13157

Отпечатано в типографии
ООО «Арт-реклама»
117587, г. Москва, ул. Кировоградская,
д. 14, корп. 1, офис 101

Тираж 4500 экз.
Цена свободная

Contents

■ Editorial

Senzhapova E.R., Dzampaev A.Z., Fedenko A.A., Hestanov D.B., Nisichenko D.V., Aliev M.D.

Treatment results of children with osteosarcoma according to protocols «Osteosarcoma 2006» and «Osteosarcoma 2014»: experience of pediatric hematology and oncology research institute of N.N. Blokhin russian cancer research center 3

■ Bone Tumors

Akhov A.O., Teplyakov V.V., Fedenko A.A., Sergeev P.S., Li Y.A., Shaposhnikov A.A., Lazukin A.V.

New therapeutic approaches in the treatment of chondrosarcoma 16

Ter-Arutyunants S.A., Nazarenko A.V., Larinov D.V., Smolnikov S.V., Kirpichev Y.S.

Stereotactic photon and proton radiation therapy for cranial tumors. Evidence based knowledge 22

■ Soft tissue sarcomas

Zinovev G.V., Gafton G.I., Busko E.A., Mishchenko A.V., Grinenko I.V., Gafton I.G.

Efficiency of contrast enhanced ultrasound guided biopsy in soft tissue sarcoma diagnosis 32

Kurilchik A.A., Zubarev A.L., Starodubtsev A.L., Ivanov V.E., Gumenetskaya Yu.V., Zheravin A.A., Zhamgaryan G.S.

Intraoperative radiation therapy in combined treatment of soft tissue sarcomas 39

■ Rehabilitation

Stepanova A.M., Tkachenko G.A., Merzlyakova A.M.

Medical and psychological problems of patients with neoplastic lesions of the spine 46

■ Rear clinical cases

Fedorova A.V., Kochergina N.V., Boulytcheva I.V., Shchipakhina Y.A., Sushentsov E.A., Nered A.S., Bludov A.B.

Difficulties in differential diagnosis between heterotopic ossification and mesenchymal chondrosarcoma: a case report 50

■ Chronicles

Abstracts of the VIth International conference: «Bone and Soft Tissue Sarcomas and Tumors of the skin» 57

Conference overview: VIth International conference: «Bone and Soft Tissue Sarcomas and Tumors of the skin» 65

Congresses, Conferences 71

■ For Authors

Instructions for Authors 73

УДК 616-089-06

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОСТЕОСАРКОМОЙ ПО ПРОТОКОЛАМ «ОСТЕОСАРКОМА 2006» И «ОСТЕОСАРКОМА 2014»: ОПЫТ НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. БЛОХИНА»

Э.Р. Сенжапова, А.З. Дзампаев, А.А. Феденко, Д.Б. Хестанов, Д.В. Нисиченко, М.Д. Алиев
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: остеосаркома, дети, исследования, клиничко-морфологические факторы прогноза

Введение. За прошедшие 30 лет опубликованы результаты лечения детей с остеосаркомой в соответствии с различными международными протоколами. При этом у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы 5-летняя общая выживаемость (ОВ) не превышала 75%, 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) — 62%, у пациентов с метастатическим вариантом остеосаркомы — 35 и 25% соответственно. В данной статье представлены результаты лечения детей с остеосаркомой по протоколам «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014».

Материалы и методы. С 2009 по 2017 г. в исследование включен 221 пациент с впервые диагностированной остеосаркомой в возрастной группе до 18 лет. Программное лечение «Остеосаркома 2006» проведено 128 пациентам, «Остеосаркома 2014» — 93.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения альтернирующих курсов химиотерапии в неоадьювантном режиме. Более высокие показатели ОВ и БСВ выявлены у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы ($p=0,001$; $p=0,001$), наличием в опухоли лечебного патоморфоза 3–4-й степени ($p=0,001$; $p=0,001$) после удаления первичного очага. У пациентов с метастатическим поражением количество очагов в легких (единичные, множественные) определяет прогноз заболевания ($p=0,032$). Удаление метастатических очагов способствует повышению показателей ОВ и БСВ ($p=0,001$; $p=0,001$).

Заключение. Показатели ОВ и БСВ при проведении программ терапии «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014» соответствуют данным международных исследований. Многолетний опыт лечения детей с остеосаркомой, отсутствие улучшения результатов лечения свидетельствуют о необходимости совершенствования программ терапии с учетом молекулярно-биологических особенностей опухоли, определяющих чувствительность к химиотерапии, инвазивный и метастатический потенциал опухоли, а также прогноз заболевания.

Введение

Остеосаркома — первично злокачественная опухоль костей, которая развивается из примитивных мезенхимальных стволовых клеток, способных дифференцироваться в костную, хрящевую или фиброзную ткани [1].

Остеосаркома составляет 3% от всех злокачественных опухолей, 35–50% от всех злокачественных опухолей костей у пациентов детского возраста. Частота встречаемости — 4 случая на 1 млн детей и подростков за год. Около 60% случаев выявления остеосаркомы регистрируется в возрасте от 10 до 20

лет (преимущественно в препубертатном и пубертатном периодах) [2].

Методы лечения остеосаркомы на протяжении последних тридцати лет практически не менялись. Существуют пять основных препаратов (цисплатин, адриамицин, метотрексат, ифосфамид, этопозид), которые применялись в различных комбинациях и дозах [3–8].

При этом у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы 5-летняя общая выживаемость (ОВ) не превышала 75%, 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) — 62% (табл. 1).

У пациентов с метастатическим вариантом остеосаркомы результаты намного хуже, несмотря на попытки применения высоких доз препаратов, включая высокодозную полихимиотерапию с трансплантацией аутологичных периферических стволовых клеток или костного мозга. При этом

Адрес для корреспонденции

Сенжапова Э.Р.

E-mail: senzhapova@gmail.com

Таблица 1. Результаты лечения пациентов детского возраста с локализованным вариантом остеосаркомы

Программа терапии	5-летняя ОВ	5-летняя БСВ
IOR/OS2 the Istituto Ortopedico Rizzoli [9]	75	63
ISG/OS1 (Italian Sarcoma Group) [10]	74	64
ISG/SSG1 (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) [11]	77	64
COSS 88/96 (Cooperative Osteosarcoma Study Group) [12]	79	
SSG XIV (Scandinavian Sarcoma Group) [13]		65
NECO93J/95J (Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma) [14]	78	65
BOTG III/IV (Brazilian Osteosarcoma Treatment Group) [15]	61	45
POG8651 (Pediatric Oncology Group) [16]	78	65
SFOP94 (Société Française d'Oncologie Pédiatrique) [17]	76	62
St. Jude CRH OS91 (Children Research Hospital) [18]	74	65
St. Jude CRH OS99 (Children Research Hospital) [19]	79	67
INT0133-COG (+MTP/–MTP) Children's Oncology Group [20]	78/70	67/61
MSKC NY (+PAM) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY [21]	94	72
EURAMOS1 [22, 23]	75	59

5-летняя ОВ не превышала 35%, 5-летняя БСВ – 25% (табл. 2).

Учитывая данные международных исследований, результаты лечения остеосаркомы остаются неудовлетворительными, и оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна.

ческих лимфатических узлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза; рентгенографии органов грудной полости, костей; КТ-исследования первичного опухолевого очага, органов грудной полости с внутривенным контрастированием; МРТ исследования первичного

Таблица 2. Результаты лечения пациентов детского возраста с метастатическим вариантом остеосаркомы

Программа терапии	5-летняя ОВ	5-летняя БСВ
St. Jude CRH OS86/91 (Children's Research Hospital) [24]	24	8
COSS 88/96 (Cooperative Osteosarcoma Study Group) [12]	17	
ISS/SSG II (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) [25]	34	16
BOTG III/IV (Brazilian Osteosarcoma Treatment Group) [15]	12	12
MSKC NY (MAP + Pamidronate) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY [21]	64	45
EURAMOS1 [22, 23]	46	29

В данной статье представлены результаты лечения детей с остеосаркомой по протоколам «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014» в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2009 по 2017 г.

Материалы и методы

В исследование включен 221 ребенок с впервые диагностированной остеосаркомой, которым проведено программное лечение по протоколам «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014».

Заболевание диагностировано с учетом клинической картины, данных клинических анализов крови, инструментальных методов исследования (ультразвукового исследования первичного опухолевого очага, органов средостения, перифери-

опухолевого очага; радиоизотопного исследования с ^{99m}Tc -технефор), гистологического исследования, иммуногистохимического исследования на парафинном материале в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей мягких тканей и костей 2013 г. (четвертого пересмотра) [26]. Стадия заболевания определена по критериям TNM классификации 2010 г. [27, 28].

Программа терапии «Остеосаркома 2006» проведена в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2008 по 2013 г. у 128 пациентов с остеосаркомой (рис. 1).

Курс химиотерапии MAP: P – цисплатин 100 мг/м² (разовая доза 50 мг/м²/день, в/в капельно за 24 ч), 1–2-й дни; A – адриамицин 90 мг/м² (разовая доза 45 мг/м²/день, в/в капельно за 24 ч), 3–4-й дни;

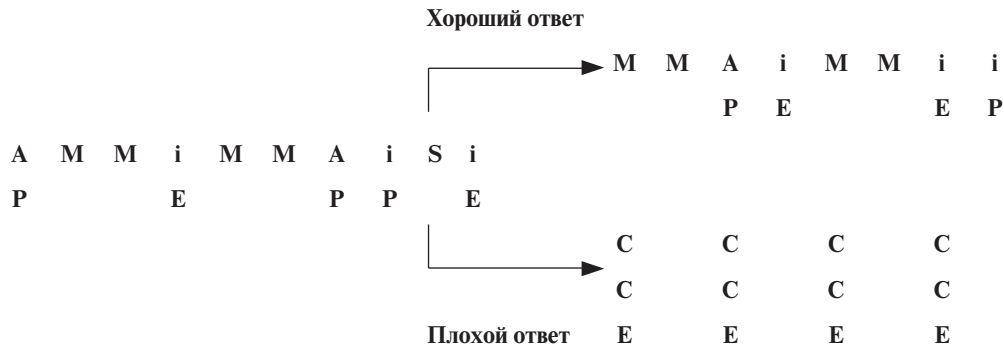


Рис. 1. Программа химиотерапии «Остеосаркома 2006»

М — метотрексат 12 г/м² (в/в капельно за 4 ч), на 21-й и 28-й дни. Продолжительность курса 35 дней.

Курс химиотерапии iE: i — ифосфамид 9 г/м² (разовая доза 3 г/м², в/в капельно за 4 ч), 1–3-й дни; Е — этопозид 450 мг/м² (разовая доза 150 мг/м²), 1–3-й дни. Продолжительность курса 21 день.

Курс химиотерапии iP: i — ифосфамид 9 г/м² (разовая доза 3 г/м², в/в капельно за 4 ч), 1–3-й дни; Р — цисплатин 100 мг/м² (разовая доза 50 мг/м²/день, в/в капельно за 24 ч), 1–2-й дни. Продолжительность курса 21 день.

Курс химиотерапии CCE: С — циклофосфамид 400 мг/м²/день 1-, 2-, 3-, 4-, 5-й дни в/в капельно за 1 ч (курсовая доза 2 г/м²); С — карбоплатин 500 мг/м² 4-й день в/в капельно за 2 ч (курсовая доза 500 мг/м²); Е — этопозид 100 мг/м² 1-, 2-, 3-, 4-, 5-й дни, в/в капельно за 1 ч (курсовая доза 500 мг/м²). Продолжительность курса 21 день.

Программа терапии «Остеосаркома 2014» применялась в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2014 по 2017 г. у 93 пациентов с остеосаркомой (рис. 2).

Пациентам с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы в каждом курсе AP вводилась золедроновая кислота через 48–72 ч после окончания адриамицина. Предусмотрено 4 введения бисфосфонатов для детей старше 12 лет.

Курсы MAP, iE соответствовали программе «Остеосаркома 2006».

Курс химиотерапии Ai: А — адриамицин 90 мг/м² (разовая доза 45 мг/м²/день, в/в капельно за 24 ч), 1–2-й дни; i — ифосфамид 9 г/м² (разовая доза 3 г/м², в/в капельно за 4 ч), 1–3-й дни, вводится перед адриамицином. Продолжительность курса 21 день.

Курс iE (высокодозный ифосфамид с этопозидом): I — ифосфамид 14 г/м² (разовая доза 2,8 г/м²/день, в/в капельно за 6 ч); Е — этопозид 500 мг/м² (разовая доза 100 мг/м², суммарная доза в MAPiE 1 г/м², в MAPiE 1,5 г/м²). Продолжительность курса 21–28 дней.

Особенностью программы терапии является снижение суммарной дозы антрациклинов в MAPiE до 360 мг/м², в то время как в MAPiE сохраняется доза 450 мг/м².

Удаление первичного опухолевого очага проводилось на 14-й или 17-й неделе программного лечения по протоколу «Остеосаркома 2006» и на 14-й неделе — по протоколу «Остеосаркома 2014». Метастатические очаги из легких удалялись между курсами адъювантной химиотерапии в индивидуальном порядке. При билатеральном поражении — в 2 этапа.

Статистический анализ проведен с использованием статистического пакета IBM-SPSS Statistics-21. Оценка параметрических данных проведена посредством сравнения средних величин с использованием критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивались по критерию χ^2 Пирсона при помощи

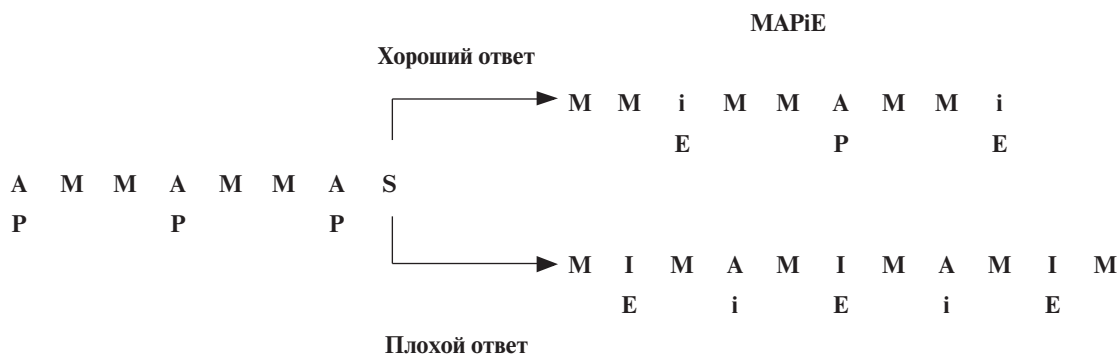


Рис. 2. Программа химиотерапии «Остеосаркома 2014»

построения таблиц сопряженности признаков. Выживаемость больных оценивалась посредством построения кривых с помощью метода Kaplan—Meier. Значимость различий между кривыми выживаемости оценивалась по методу log-rank.

Полный эффект (полная ремиссия): полная регрессия мягкотканного компонента опухоли, отсутствие или исчезновение отдаленных метастазов, положительная динамика в виде исчезновения периостальной реакции, уменьшение остеолитических очагов по данным рентгенологического, КТ- и МРТ-исследований.

Частичный эффект (неполная ремиссия): редукция более 50% опухолевой массы по сравнению с первоначально диагностированным объемом.

Стабилизация заболевания (СЗ): сокращение менее 50% или прогрессия менее 25% от первоначального объема опухолевого поражения.

Прогрессирование заболевания (ПЗ): увеличение опухоли более 25% от первоначального объема поражения или появление новых метастазов.

Общая выживаемость — от начала лечения до окончания исследования (01.03.2017) или смерти больного.

Бессобытийная выживаемость — рассчитывалась от даты начала лечения до любого события (прогрессирование во время лечения, отсутствие ремиссии после завершения лечения, осложнения, вызвавшие прекращение лечения, рецидив, смерть от любой причины) или до окончания исследования (01.03.2017).

Характер гистологического ответа определялся по шкале Nivros [29, 30]: хороший гистологический ответ — лечебный патоморфоз 3-й (менее 10% опухолевых клеток пригодно к идентификации), 4-й степени (отсутствие опухолевых клеток); плохой гистологический ответ — лечебный патоморфоз 1-й степени (более 50% опухолевых клеток пригодно к идентификации), лечебный патоморфоз 2-й степени (10–50% опухолевых клеток пригодно к идентификации).

Результаты

Клиническая характеристика пациентов и характеристика опухолевого материала до и после неoadъювантной химиотерапии

В исследование включен 221 пациент с впервые диагностированной остеосаркомой в возрастной группе до 18 лет. Средний возраст составил $12,1 \pm 0,23$ года, минимальный возраст 4 года. В возрастной группе до 14 лет — 125 (56,6%) пациентов. Соотношение мальчиков и девочек 1,25:1.

Локализованный вариант остеосаркомы выявлен у 162 (73,3%) пациентов, первичный метастатический вариант остеосаркомы у 59 (26,7%).

Локализация первичного опухолевого очага была представлена дистальным отделом бедренной кости

у 105 (47,5%) пациентов, проксимальным отделом большеберцовой кости у 53 (24%).

В 90,1% случаев метастатические очаги были выявлены в легких, в единичных случаях в костях и лимфатических узлах. Метастатическое поражение легких характеризовалось билатеральной локализацией у 63,6% пациентов и наличием множественных очагов (>3 очагов) у 61,1% пациентов.

В большинстве случаев установлены IIВ (71%) и IVA (23,5%) стадии, T2N0M0 (71%) и T2N0M1a (21,1%). Патологический перелом выявлен в 56 из 199 случаев (28,1%).

Статистически достоверной разницы в клинической характеристике групп пациентов, получивших программное лечение «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014», не выявлено (табл. 3).

После проведения биопсии опухоли перед началом программного лечения установлено, что преобладающим гистологическим вариантом является классический, который выявлен у 194 (87,8%) пациентов, у 114 (89%) в группе «Остеосаркома 2006» («ОС2006») и у 80 (86%) в группе «Остеосаркома 2014» («ОС2014»).

Мелкоклеточный и периостальный гистологический вариант опухоли выявлен у 20 (9%) пациентов, телеангиэктатический и паростальный в единичных случаях.

После проведения неoadъювантной терапии выполнено оперативное вмешательство, которое было представлено удалением первичного опухолевого очага с последующим эндопротезированием у 190 (89,2%) пациентов, ампутацией у 6 (2,8%).

После удаления первичного опухолевого очага лечебный патоморфоз 3–4-й степени выявлен у 121 (57,9%) пациента, у 72 (56,7%) в группе «ОС2006» и у 49 (59,8%) в группе «ОС2014» ($p=0,661$).

При проведении гистологического исследования врастание опухоли в костномозговой канал выявлено у 121 (72%) пациента, у 64 (66%) и у 57 (80%) в группах «ОС2006» и «ОС2014» ($p=0,041$). Установлена тенденция к более высокой частоте встречаемости метастатического поражения при врастании опухоли в костномозговой канал (30,6 и 17%; $p=0,075$). При сравнении групп «ОС2006» и «ОС2014» также отмечено увеличение частоты выявления врастания опухоли в костномозговой канал в подгруппе с метастатическим поражением в «ОС2014», но без статистически достоверного подтверждения (36,8 и 25%; $p=0,158$). Важно отметить, что не было установлено статистически достоверной взаимосвязи между врастанием опухоли в костномозговой канал и наличием патологического перелома (28,8 и 26,2%; $p=0,746$), наличием лечебного патоморфоза 1–2-й степени (41,3 и 38,3%; $p=0,720$).

В сравнении с «ОС2006» в группе «ОС2014» отмечена более высокая частота выявления пациентов с первичным метастатическим поражением, у кото-

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов в соответствии с программой терапии

Характеристика	Всего пациентов (%)	Программа		p (для ОС2006 и ОС2014)
		ОС2006 (%)	ОС2014 (%)	
Возраст до 18 лет	221	128	93	
Возраст до 14 лет	125 (56,6)	72 (56,3)	53 (57)	0,913
Возраст старше 14 лет	96 (43,4)	56 (43,7)	40 (43)	
Мальчики	123 (55,7)	72 (56,3)	51 (54,8)	0,835
Девочки	98 (44,3)	56 (43,7)	42 (45,2)	
Локализованный вариант остеосаркомы	162 (73,3)	97 (75,8)	65 (69,9)	0,329
Первичный метастатический вариант остеосаркомы	59 (26,7)	31 (24,2)	28 (30,1)	
Локализация первичного опухолевого очага:				0,227
бедренная кость, проксимальный отдел	8 (3,6)	3 (2,3)	5 (5,4)	
бедренная кость, дистальный отдел	105 (47,5)	62 (48,4)	43 (46,2)	
бедренная кость, диафиз	11 (5)	3 (2,3)	8 (8,6)	
большеберцовая кость, проксимальный отдел	53 (24)	34 (26,6)	19 (20,4)	
плечевая кость, проксимальный отдел	21 (9,5)	14 (10,9)	7 (7,5)	
кости таза	2 (0,9)	0	2 (2,2)	
другие локализации	21 (9,5)	12 (9,5)	9 (9,7)	
Первично метастатический вариант остеосаркомы:				0,392
легкие	53 (90,1)	27 (87,2)	26 (92,9)	
кости	2 (3,3)	2 (6,4)	0	
лимфатические узлы	4 (6,6)	2 (6,4)	2 (7,1)	0,414
Метастатические очаги в легких:				
билатеральные	35 (63,6)	17 (58,6)	18 (69,2)	
монологические	20 (36,4)	12 (41,4)	8 (30,8)	
единичные	21 (38,9)	13 (44,8)	8 (32)	0,335
множественные	33 (61,1)	16 (55,2)	17 (68)	
Стадия:				0,838
IA/IB	2 (0,9) / 1 (0,5)	1 (0,8) / 1 (0,8)	1 (1,1) / 0	
IIB	157 (71)	94 (73,4)	63 (67,7)	
III	2 (0,9)	1 (0,8)	1 (1,1)	
IVA/IVB	52 (23,5) / 7 (3,2)	28 (21,9) / 3 (2,3)	24 (25,8) / 4 (4,3)	0,678
Стадия TNM:				
T1N0M0	3 (1,4)	2 (1,6)	1 (1,1)	
T1N0M1a	1 (0,5)	1 (0,8)	0	
T2N0M0	157 (71)	94 (73,4)	63 (67,7)	
T2N1M0	1 (0,5)	1 (0,8)	0	
T2N0M1a	47 (21,1)	26 (20,2)	21 (22,5)	
T2N0M1b	4 (1,8)	2 (1,6)	2 (2,2)	
T2N1M1a	1 (0,5)	0	1 (1,1)	
T3N0M0	2 (0,9)	1 (0,8)	1 (1,1)	
T3N1M0	1 (0,5)	0	1 (1,1)	
T3N0M1a	4 (1,8)	1 (0,8)	3 (3,2)	

рых достигнут лечебный патоморфоз 1–2-й степени в опухоли после оперативного удаления первичного очага (27,3 и 48,5%; $p = 0,044$).

Взаимосвязь гистологического варианта опухоли с врастанием в костномозговой канал, наличием патологического перелома и лечебным патоморфозом после удаления первичного очага не установлена ($p > 0,05$).

Наличие опухолевых клеток в крае резекции выявлено только у 3 (1,8%) пациентов из 171.

Оперативное удаление метастатических очагов из легких проведено 20 (37,7%) пациентам на этапе адъювантной химиотерапии. Всем пациентам выполнено оперативное вмешательство в объеме атипичной резекции легких. Оценка степени лечебного патоморфоза представлена у 19 больных. При

этом лечебный патоморфоз 1–2-й степени выявлен у 4 (21,1%) детей, лечебный патоморфоз 3–4-й степени у 15 (78,9%).

Удаление метастатических очагов из легких не проведено 33 (62,3%) пациентам, у 19 в связи с возникновением события (прогрессирования заболевания) во время программного лечения, у 14 в связи с достигнутым полным ответом по данным инструментальных методов исследования.

Следовательно, при первичном метастатическом варианте остеосаркомы полный ответ и лечебный патоморфоз 3–4-й степени после оперативного удаления метастатических очагов выявлены у 29 (54,7%) из 53 пациентов.

Таким образом, получены следующие результаты:

- отмечена тенденция к более высокой частоте встречаемости метастатического поражения при врастании опухоли в костномозговой канал (30,6 и 17%; $p=0,075$);
- не было установлено статистически достоверной взаимосвязи между врастанием опухоли в костномозговой канал и наличием патологического перелома (31,9 и 27,3%; $p=0,678$);
- наличие опухолевых клеток в крае резекции выявлено только у 1,8% пациентов;
- не выявлено статистически достоверной разницы в достижении лечебного патоморфоза 3–4-й степени после неоадьювантной химиотерапии и оперативного удаления первичного опухолевого очага у пациентов в группах «ОС2006» и «ОС2014» (56,7 и 59,8%; $p=0,661$);
- отмечено увеличение частоты выявления пациентов с первичным метастатическим поражением, у которых достигнут лечебный патоморфоз 1–2-й степени после удаления первичного опухолевого очага в группе «ОС2014» ($p=0,044$);
- при первичном метастатическом варианте остеосаркомы полный ответ и лечебный патоморфоз 3–4-й степени после оперативного удаления метастатических очагов выявлены у 54,7% пациентов.

Показатели общей и бессобытийной выживаемости в зависимости от клинико-морфологических параметров и программы терапии

Показатели ОВ и БСВ оценивались в зависимости от клинико-морфологических параметров у 221 пациента, которым проведено программное лечение «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014».

Группа клинико-морфологических параметров включала: пол, возраст (до 14 и старше 14 лет), локализованный и первичный метастатический вариант опухоли, моностеральное и билатеральное метастатическое поражение легких, единичные (≤ 3 метастатических очагов) или множественные (> 3 метастатических очагов) метастатические очаги в легких, наличие оперативного удаления метастатических очагов, наличие патологического перелома,

гистологический вариант опухоли, врастание опухоли в костномозговой канал, лечебный патоморфоз после неоадьювантной химиотерапии.

Показатели ОВ и БСВ в зависимости от клинико-морфологических параметров для всей группы пациентов

При проведении статистического анализа установлены более высокие показатели ОВ у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы в сравнении с первичным метастатическим вариантом ($78,2 \pm 3,9$ и $39,4 \pm 8,5\%$; $p=0,001$) при среднем времени дожития $88,6 \pm 3,2$ мес и средней продолжительности наблюдения $43 \pm 1,8$ мес.

Значение локализации метастатических очагов в легких (моностеральные и билатеральные), количества очагов (единичные и множественные) для ОВ не выявлено ($p>0,05$).

Отмечено статистически достоверное увеличение показателя ОВ у пациентов, которым проводилось оперативное удаление метастатических очагов и не проводилось в связи с полным ответом на лечение. В группе пациентов с оперативным удалением метастатических очагов ОВ составила $46,6 \pm 14,4\%$, без удаления в связи с полным ответом — $70 \pm 18,2\%$, без удаления в связи с событием — 0% ($p=0,001$) при среднем времени дожития $61,8 \pm 7,1$ мес и средней продолжительности наблюдения $43 \pm 1,8$ мес.

Кроме того, выявлен более высокий показатель ОВ у пациентов с лечебным патоморфозом 3–4-й степени в опухоли после удаления первичного очага в сравнении с лечебным патоморфозом 1–2-й степени, $83,5 \pm 4,5$ и $47,4 \pm 6,4\%$ при среднем времени дожития $89,3 \pm 3,2$ мес и средней продолжительности наблюдения $43 \pm 1,8$ мес.

Значение пола, возраста, наличия патологического перелома, врастания опухоли в костномозговой канал, гистологического варианта опухоли для показателей ОВ не установлено ($p>0,05$).

При проведении анализа БСВ более высокие показатели обнаружены у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы в сравнении с первичным метастатическим вариантом ($66,2 \pm 4,2$ и $32,8 \pm 7,1\%$; $p=0,001$) при среднем времени дожития $72,5 \pm 3,5$ мес и средней продолжительности наблюдения $37 \pm 1,9$ мес (рис. 3).

Выявлен более высокий показатель БСВ у пациентов с наличием единичных метастатических очагов в легких в сравнении с множественным поражением ($42,8 \pm 13,9$ и $25,1 \pm 8\%$; $p=0,032$) при среднем времени дожития $47,4 \pm 6,9$ мес и средней продолжительности наблюдения $37 \pm 1,9$ мес (рис. 4).

Значение локализации метастатических очагов в легких (моностеральные и билатеральные) для БСВ не отмечено ($p>0,05$).

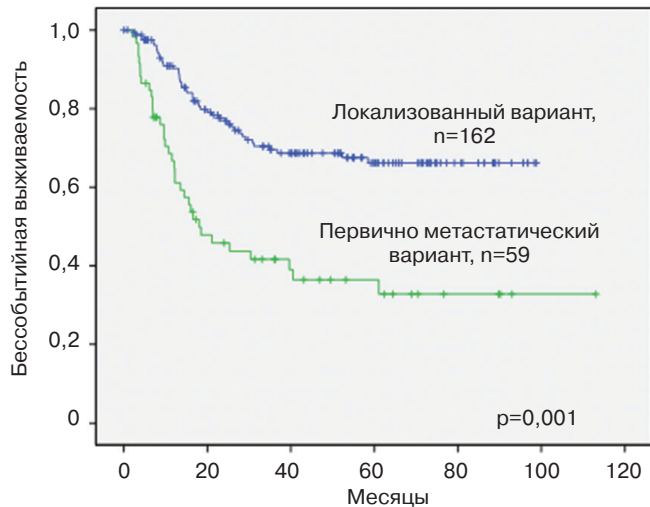


Рис. 3. Показатель БСВ у пациентов с локализованным и первично метастатическим вариантом остеосаркомы

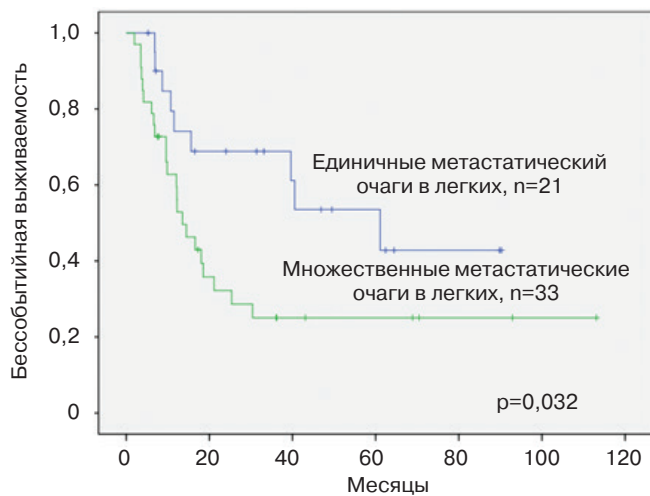


Рис. 4. Показатель БСВ у пациентов с остеосаркомой в зависимости от наличия единичных или множественных метастатических очагов в легких

Также отмечено статистически достоверное увеличение показателя БСВ у пациентов, которым проводилось оперативное удаление метастатических очагов и не проводилось в связи с полным ответом на лечение (рис. 5).

В группе пациентов с оперативным удалением метастатических очагов БСВ составила $40,8 \pm 13,1\%$, без удаления в связи с полным ответом — $68,2 \pm 15,4\%$, без удаления в связи с событием — 0% ($p=0,001$) при среднем времени дожития $47 \pm 7,9$ мес и средней продолжительности наблюдения $37 \pm 1,8$ мес.

Отмечена тенденция к более низкому показателю БСВ у пациентов с наличием патологического перелома. В группе с наличием патологического перелома БСВ составила $45,4 \pm 7,6\%$, без патологического перелома — $62,5 \pm 4,6\%$ ($p=0,057$) при среднем времени дожития $72,7 \pm 3,7$ мес и средней продолжительности наблюдения $37 \pm 1,8$ мес (рис. 6).

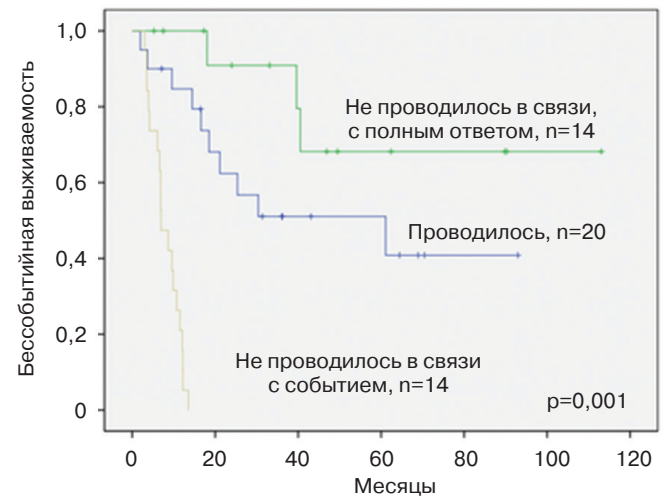


Рис. 5. Показатель БСВ у пациентов с остеосаркомой в зависимости от наличия удаления метастатических очагов из легких

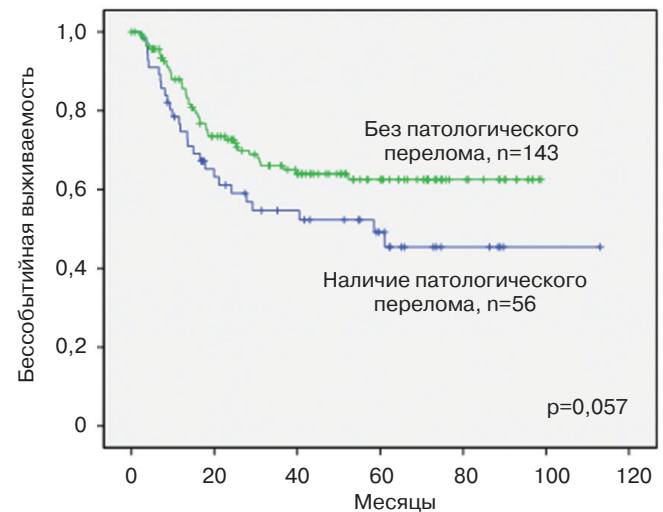


Рис. 6. Показатель БСВ у пациентов с остеосаркомой в зависимости от наличия патологического перелома

Значение пола, возраста, вставания опухоли в костномозговой канал, гистологического варианта опухоли для показателей БСВ не установлено ($p>0,05$).

Кроме того, выявлен более высокий показатель БСВ у пациентов с лечебным патоморфозом 3–4-й степени в опухоли после удаления первичного очага в сравнении с лечебным патоморфозом 1–2-й степени, $72,5 \pm 4,9$ и $40,1 \pm 5,8\%$ при среднем времени дожития $75,6 \pm 3,5$ мес и средней продолжительности наблюдения $37 \pm 1,8$ мес (рис. 7).

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о наличии статистически достоверных более высоких показателей ОВ и БСВ у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы ($p=0,001$; $p=0,001$), лечебным патоморфозом 3–4-й степени ($p=0,001$; $p=0,001$). У пациентов с метастатическим поражением количество очагов в легких (единичные, множественные) определяет прогноз заболевания ($p=0,032$). Удаление метастатических очагов способствует повышению показателей ОВ и

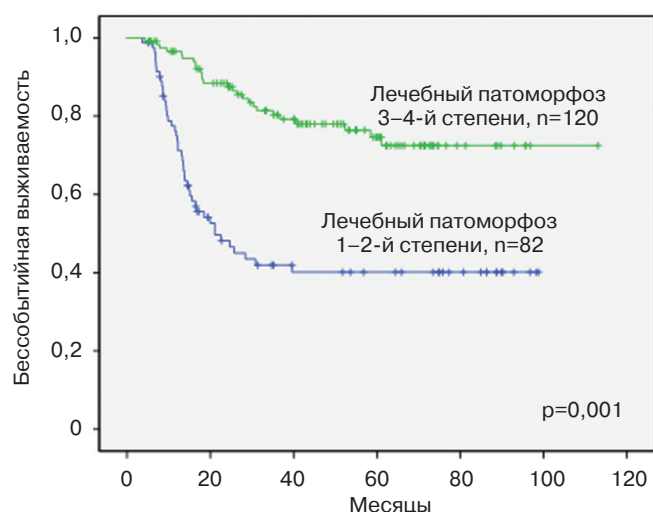


Рис. 7. Показатель БСВ у пациентов с остеосаркомой в зависимости от лечебного патоморфоза

БСВ ($p=0,0001$). Также отмечена тенденция к тому, что наличие патологического перелома приводит к более низким показателям БСВ ($p=0,057$).

Показатели БСВ в зависимости от клинико-морфологических параметров для групп пациентов, которым проведено программное лечение по протоколам «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014»

В обеих группах установлены более высокие показатели БСВ у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы в сравнении с метастатическим вариантом. При проведении «ОС2006» показатели БСВ составили $65,6 \pm 4,9$ и $37,7 \pm 8,9\%$ ($p=0,002$) при среднем времени дожития $74,8 \pm 4,1$ мес и средней продолжительности наблюдения $50,5 \pm 2,5$ мес, при проведении «ОС2014» — $74,5 \pm 6,2$ и $33,8 \pm 10,3\%$ ($p=0,001$) при среднем времени дожития $31,8 \pm 1,9$ мес и средней продолжительности наблюдения $18,9 \pm 1,3$ мес.

При сравнении показателей БСВ у пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы в зависимости от программы терапии статистически достоверной разницы не отмечено ($p=0,171$).

В группе «ОС2014» у пациентов с метастатическим поражением легких отмечена тенденция к увеличению показателя БСВ при моностеральной локализации очагов и отсутствии множественного очагового поражения в сравнении с билатеральной локализацией ($68,6 \pm 18,6$ и $24,4 \pm 11,6\%$; $p=0,074$) и наличием множественного очагового поражения ($68,6 \pm 18,6$ и $25,9 \pm 12,2\%$; $p=0,094$).

Также в обеих группах установлены более высокие показатели БСВ у пациентов с лечебным патоморфозом 3–4-й степени в опухоли после удаления первичного очага в сравнении с лечебным патоморфозом 1–2-й степени. При проведении «ОС2006» показатели БСВ составили $73,5 \pm 5,5$ и $40,7 \pm 6,7\%$ ($p=0,001$) при среднем времени дожития

$75,9 \pm 4,1$ мес и средней продолжительности наблюдения $50,5 \pm 2,5$ мес, при проведении «ОС2014» — $79,8 \pm 6,4$ и $42,7 \pm 11,6\%$ ($p=0,001$) при среднем времени дожития $34,4 \pm 1,9$ мес и средней продолжительности наблюдения $18,9 \pm 1,3$ мес.

В группе «ОС2006» установлена статистически достоверная взаимосвязь между женским полом и более высоким показателем БСВ. При этом БСВ у девочек составила $71,4 \pm 6\%$, у мальчиков — $48,6 \pm 6,1\%$ ($p=0,025$) при среднем времени дожития $74,8 \pm 4,1$ мес и средней продолжительности наблюдения $50,5 \pm 2,5$ мес.

Значение возраста, патологического перелома, врастания опухоли в костномозговой канал для показателей БСВ не выявлено ($p>0,05$).

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о наличии статистически достоверных более высоких показателей БСВ у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы ($p=0,002$; $p=0,001$), лечебным патоморфозом 3–4-й степени ($p=0,001$; $p=0,001$) независимо от программы терапии. В группе «ОС2014» отмечена тенденция к увеличению показателя БСВ при моностеральной локализации очагов и отсутствии множественного очагового поражения ($p=0,074$; $p=0,094$).

Структура событий в соответствии с программой терапии

Среди всех ($n=221$) пациентов, получивших лечение по обеим программам, выявлено 81 (36,6%) событие, в группе «ОС2006» — 52 события, в группе «ОС2014» — 29 событий.

При этом в группе «ОС2006» в структуре событий преобладали прогрессирование заболевания во время адъювантной химиотерапии (40,4%) и поздние рецидивы (42,3%), а в группе «ОС2014» прогрессирование заболевания во время неoadъювантной химиотерапии (27,6%), прогрессирование заболевания во время адъювантной химиотерапии (27,6%) и ранние рецидивы заболевания (20,7%). Установлена статистически достоверная разница в частоте возникновения событий между группами ($p=0,001$) (табл. 4).

При проведении анализа структуры событий у детей с локализованным вариантом остеосаркомы установлено преобладание прогрессирования заболевания во время адъювантной терапии (30,3%) и поздних рецидивов заболевания (48,5%) в группе «ОС2006», ранних рецидивов (30,8%) в группе «ОС2014» ($p=0,016$).

У детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы отмечено преобладание прогрессирования заболевания во время адъювантной терапии (57,9%) и поздних рецидивов заболевания (31,6%) в группе «ОС2006», прогрессирования заболевания во время адъювантной терапии (37,5%), прогрессиро-

Таблица 4. Структура событий в зависимости от программы терапии

Программа	ОС2006 (%)	ОС2014 (%)	p
Всего	52	29	0,001
Ранний рецидив	7 (13,5)	6 (20,7)	
Поздний рецидив	22 (42,3)	4 (13,8)	
Прогрессия во время неоадьювантной химиотерапии	2 (3,8)	8 (27,6)	
Прогрессия во время адьювантной химиотерапии	21 (40,4)	8 (27,6)	
Смерть от инфекционной токсичности	0	2 (6,9)	
Смерть от неинфекционной токсичности	0	1 (3,4)	

вания заболевания во время неоадьювантной терапии (37,5%) в группе «ОС2014» ($p=0,067$) (табл. 5).

Также проведен анализ выявления взаимосвязи между типом события и исходом заболевания (табл. 6).

ния для показателей ОВ (табл. 7). При этом локализация в области первичного очага и прилегающих мягких тканей (локальный рецидив) выявлена у 6 (15,1%) пациентов, изолированное поражение

Таблица 5. Структура событий у детей при локализованном и первично метастатическом вариантах остеосаркомы в зависимости от программы терапии

Вариант	Локализованный			Первично метастатический			p
	ОС2006 (%)	ОС2014 (%)	p	ОС2006 (%)	ОС2014 (%)	p	
Всего	33	13	0,016	19	16	0,067	0,001
Ранний рецидив	6 (18,2)	4 (30,8)		1 (5,3)	2 (12,5)		
Поздний рецидив	16 (48,5)	2 (15,4)		6 (31,5)	2 (12,5)		
Прогрессия во время неоадьювантной ХТ	1 (3)	2 (15,4)		1 (5,3)	6 (37,5)		
Прогрессия во время адьювантной ХТ	10 (30,3)	2 (15,4)		11 (57,9)	6 (37,5)		
Смерть от инфекционной токсичности	0	2 (15,3)		0	0		
Смерть от неинфекционной токсичности	0	1 (7,7)		0	0		

Таблица 6. Взаимосвязь типа события и исхода заболевания у детей с остеосаркомой

Программа	ОС2006		ОС2014		p
Тип события / Исход	Живой (%)	Нет (%)	Живой (%)	Нет (%)	
Ранний рецидив	1 (14,3)	6 (85,7)	3 (50)	3 (50)	0,008
Поздний рецидив	13 (59,1)	9 (40,9)	3 (75)	1 (25)	
Прогрессия во время неоадьювантной химиотерапии	0	2 (100)	4 (50)	4 (50)	
Прогрессия во время адьювантной химиотерапии	0	21 (100)	5 (62,5)	3 (37,5)	
Всего	14 (26,9)	38 (73,1)	15 (57,7)	11 (42,3)	
p	0,001		0,824		

В группе «ОС2006» все пациенты с прогрессирующим во время программного лечения погибли, с ранним рецидивом жив только 1 (14,3%) пациент, с поздним рецидивом живы 13 (59,1%) при средней продолжительности наблюдения $39,6 \pm 3,3$ мес.

В группе «ОС2014» пациенты с прогрессирующим во время неоадьювантной терапии живы 4 (50%), с прогрессирующим во время адьювантной терапии живы 5 (62,5%), с ранним рецидивом — 3 (50%), с поздним рецидивом — 3 (75%) при средней продолжительности наблюдения $20,3 \pm 2,1$ мес.

Кроме того, важно подчеркнуть значение локализации опухолевых очагов при рецидиве заболева-

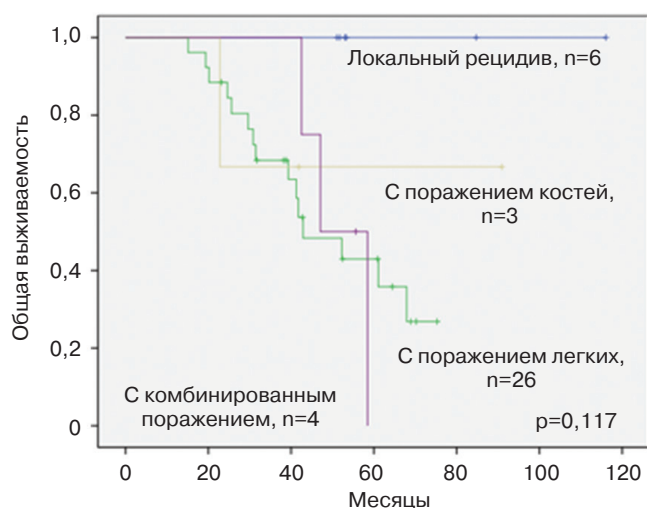
легких установлено у 26 (66,7%), изолированный костный рецидив у 3 (7,7%), комбинированное поражение у 4 (10,5%).

Статистически достоверной разницы в характеристике локализации очагов при раннем и позднем рецидиве не установлено ($p=0,178$).

ОВ у пациентов с локализацией рецидивной опухоли в области первичного очага и прилегающих мягких тканей составила 100%, с поражением легких — $26,9 \pm 11,4\%$, с поражением костей — $66,7 \pm 27,2\%$, с комбинированным поражением — 0% ($p=0,117$) при средней продолжительности наблюдения $43,2 \pm 1,8$ мес (рис. 8).

Таблица 7. Локализация опухолевых очагов при рецидиве заболевания (взаимосвязь с исходом заболевания)

Локализация очагов при рецидиве заболевания	Всего рецидивов (%)	Ранний рецидив		Поздний рецидив		p
		Количество пациентов	Летальный исход	Количество пациентов	Летальный исход	
Локальный рецидив	6 (15,1)	1	0	4	0	0,178
В легких	26 (66,7)	8	6	18	9	
Локальный рецидив и в легких	3 (7,8)	1	1	0	0	
Костный	3 (7,8)	2	1	1	0	
Локальный рецидив и костный	1 (2,6)	1	1	0	0	
p		0,461		0,300		

**Рис. 8. Общая выживаемость у детей с остеосаркомой в зависимости от локализации опухолевых очагов при рецидиве заболевания**

Следовательно, полученные результаты свидетельствуют об увеличении частоты выявления прогрессирования заболевания во время неоадьювантной терапии и ранних рецидивов заболевания в группе «ОС2014», в то время как в группе «ОС2006» отмечалось более частое выявление прогрессирования заболевания во время адьювантной терапии и поздних рецидивов заболевания.

Прогноз заболевания при рецидиве в области первичного очага и прилегающих мягких тканей существенно лучше, чем при поражении легких или костей ($p=0,117$).

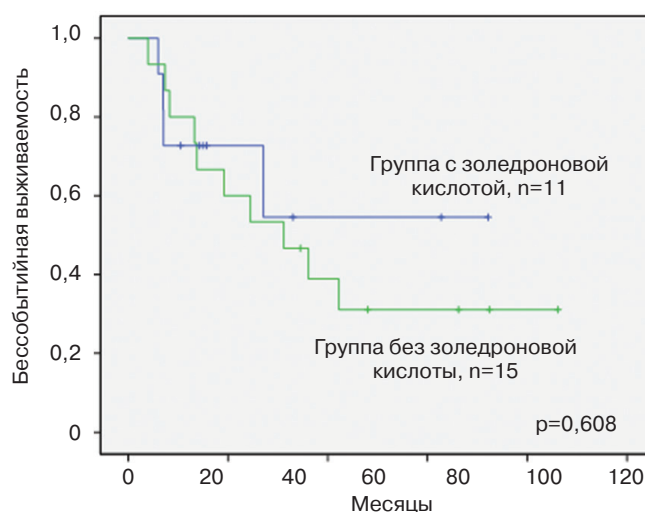
Опыт применения бисфосфонатов (золедроновой кислоты) у пациентов с первично метастатическим вариантом остеосаркомы

Золедроновая кислота была включена в программу терапии «Остеосаркома 2014» для пациентов с первичным метастатическим поражением легких и наличием первичного очага в костях конечностей (табл. 8).

Программа терапии с золедроновой кислотой проведена 11 пациентам, без золедроновой кислоты — 15.

Статистически достоверной разницы в группах пациентов, получавших программное лечение с включением золедроновой кислоты или без нее, не установлено.

Бессобытийная выживаемость в группе с золедроновой кислотой составила $54,5 \pm 18,7\%$, в группе без золедроновой кислоты — $31,1 \pm 12,4\%$ ($p=0,608$) при среднем времени дожития $22,1 \pm 3,6$ мес и средней продолжительности наблюдения $18 \pm 1,9$ мес (рис. 9).

**Рис. 9. Бессобытийная выживаемость у пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы, получавших программное лечение с или без золедроновой кислоты**

Структура событий в группе с золедроновой кислотой представлена прогрессированием во время неоадьювантной химиотерапии у 3 пациентов, прогрессированием во время адьювантной химиотерапии у 1 пациента, в группе без золедроновой кислоты прогрессированием во время неоадьювантной химиотерапии у 2 пациентов, прогрессированием во время адьювантной химиотерапии у 5, ранним рецидивом у 1, поздним рецидивом у 2.

Следовательно, в группе пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы, которым в программное лечение была включена золедроновая кислота, отмечена более высокая

Таблица 8. Клиническая характеристика пациентов, морфологическая характеристика опухолевого субстрата в группах больных, получивших лечение с золедроновой кислотой или без нее

Параметр	Всего	Группа с золедроновой кислотой (%)	Группа без золедроновой кислоты (%)	p
Количество пациентов	26	11 (42,3)	15 (57,7)	
Пол мальчики девочки	12 (46,2) 14 (53,8)	6 (54,5) 5 (45,5)	6 (40) 9 (60)	0,462
Возраст до 14 лет старше 14 лет	13 (50) 13 (50)	4 (36,4) 7 (63,6)	9 (60) 6 (40)	0,234
Гистологический вариант классический параостальная периостальная	24 (92,4) 1 (3,8) 1 (3,8)	10 (90,9) 1 (9,1) 0 (0)	14 (93,3) 0 (0) 1 (6,7)	0,350
TNM стадия T2N0M1a T2N1M1a T3N0M1a T2N0M1b	21 (80,8) 1 (3,8) 1 (3,8) 3 (11,6) 1 (3,8)	9 (81,8) 1 (9,1) 1 (9,1) 1 (9,1) 0 (0)	12 (80) 0 (0) 0 (0) 2 (13,3) 1 (6,7)	0,532
Основной очаг бедренная кость, проксимальный отдел бедренная кость, дистальный отдел большеберцовая кость, проксимальный отдел плечевая кость, проксимальный отдел	1 (3,8) 17 (65,4) 6 (23,1) 2 (7,7)	0 (0) 7 (63,6) 3 (27,3) 1 (9,1)	1 (6,6) 10 (66,8) 3 (20) 1 (6,6)	0,817
Патологический перелом есть нет	7 (26,9) 19 (73,1)	2 (18,2) 9 (81,8)	5 (33,3) 10 (66,7)	0,390
Врастание опухоли в костномозговой канал есть нет	19 (90,5) 2 (9,5)	8 (100) 0 (0)	11 (84,6) 2 (15,4)	0,243
Лечебный патоморфоз после удаления первичного опухолевого очага 1–2-я степени 3–4-я степени	15 (60) 10 (40)	6 (54,5) 5 (45,5)	9 (64,3) 5 (35,7)	0,622

бессобытийная выживаемость, но без статистически достоверного результата и с коротким периодом средней продолжительности наблюдения.

Обсуждение

Первичный метастатический вариант остеосаркомы выявлен у 26,7% пациентов, преимущественно в группе «ОС2014» (24,2 и 30,1%; $p=0,329$). Отмечена тенденция к более высокой частоте встречаемости метастатического поражения при врастании опухоли в костномозговой канал (30,6 и 17%; $p=0,075$).

После удаления первичного опухолевого очага лечебный патоморфоз 3–4-й степени выявлен у 121 (57,9%) пациента, у 72 (56,7%) в группе «ОС2006» и у 49 (59,8%) в группе «ОС2014» ($p=0,661$). Оценка лечебного патоморфоза проведена пациентам без прогрессирования заболевания во время неoadъювантной химиотерапии. При этом не было установ-

лено достоверной разницы при сравнении эффективности неoadъювантной химиотерапии программы «ОС2006» (AP MM iE MM AP iP) и программы «ОС2014» (AP MM AP MM AP). Но важно отметить особенности группы «ОС2014», которые включали: 28 (30,1%) пациентов с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы (31 (24,2%) при «ОС2006»; $p=0,329$), 18 (69,2%) пациентов с билатеральной локализацией метастатических очагов в легких (17 (58,6%) при «ОС 2006»; $p=0,414$), 17 (68%) пациентов с наличием множественного очагового поражения легких (16 (55,2%) при «ОС 2006»; $p=0,335$), 57 (80%) пациентов с врастанием опухоли в костномозговой канал (64 (66%) при «ОС2006»; $p=0,041$), 16 (48,5%) пациентов с первичным метастатическим поражением, у которых установлен лечебный патоморфоз 1–2-й степени после удаления первичного очага (15 (27,3%) при «ОС2006»; $p=0,044$).

В то же время следует подчеркнуть увеличение частоты выявления прогрессирования заболевания во время неoadъювантной терапии в группе «ОС2014», в то время как в группе «ОС2006» отмечалось более частое выявление прогрессирования заболевания во время адъювантной терапии ($p=0,001$).

Пациентам с прогрессированием заболевания во время неoadъювантной химиотерапии в группе «ОС2014» проведена смена химиотерапии на высокодозный ифосфамид (1 или 2 курса, в курсовой дозе 14 г/м^2). После проведения оперативного удаления первичного опухолевого очага в данной группе лечебный патоморфоз 1–2-й степени выявлен у 5 из 6 пациентов, 3–4-й степени у 1.

Установлены статистически достоверно более высокие показатели БСВ у пациентов с лечебным патоморфозом 3–4-й степени в опухоли после удаления первичного очага в сравнении с лечебным патоморфозом 1–2-й степени как для всех пациентов, так и в зависимости от программы терапии.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения альтернирующих курсов химиотерапии в неoadъювантном режиме.

Более высокие показатели ОВ и БСВ выявлены у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы ($p=0,001$; $p=0,001$), лечебным патоморфозом 3–4-й степени ($p=0,001$; $p=0,001$). У пациентов с метастатическим поражением количество очагов в легких (единичные, множественные) определяет прогноз заболевания ($p=0,032$). Удаление метастатических очагов способствует повышению показателей ОВ и БСВ ($p=0,001$). Также отмечена тенденция к тому, что наличие патологического перелома приводит к более низким показателям БСВ ($p=0,057$).

С учетом международного опыта (МАР + памидронат – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, МАПЕ + золедроновая кислота – Children's Oncology Group) [21, 31] с целью проведения опухоль-модифицирующей терапии в программу терапии «Остеосаркома 2014» была включена золедроновая кислота для пациентов с метастатическим поражением легких и наличием первичного очага в костях конечностей. При этом отмечен более высокий показатель БСВ в группе с золедроновой кислотой, но без статистически достоверного результата и с коротким периодом средней продолжительности наблюдения. Данное исследование будет продолжено.

Таким образом, результаты лечения детей с первичным метастатическим вариантом остеосаркомы, рецидивом и рефрактерным течением заболевания остаются неудовлетворительными. Показатели ОВ и БСВ при проведении программ терапии «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014» соответствуют данным международных исследований. Многолетний опыт лечения детей с остеосаркомой, отсутствие улучшения результатов лечения свидетельствуют о

необходимости совершенствования программ терапии с учетом молекулярно-биологических особенностей опухоли, определяющих чувствительность к химиотерапии, инвазивный и метастатический потенциал опухоли, а также прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Isakoff M.S., Bielack S.S., Meltzer P. et al. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success. *Journal of clinical oncology*. 2015, v. 33, 27, p. 3029–3035.
2. Пунанов Ю.А., Андреева Т.В., Гафтон Г.И. и соавт. Результаты комбинированного лечения детей и подростков с остеосаркомой. *Онкопедиатрия*. 2014, № 2, с. 49–53.
3. Avella M., Bacci G., McDonald D.J. et al. Adjuvant chemotherapy with six drugs (Adriamycin, methotrexate, cisplatin, bleomycin, cyclophosphamide and dactinomycin) for non-metastatic high grade osteosarcoma of the extremities. Results of 32 patients and comparison to 127 patients concomitantly treated with the same drugs in a neoadjuvant form. *Chemioterapia*. 1988, v. 7, 2, p. 133–137.
4. Fuchs N., Bielack S.S., Epler D. et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Annals of oncology*. 1998, v. 9, p. 893–899.
5. Ngan R.K.C. et al. Chemotherapy for non-metastatic high-grade osteosarcoma of extremity – is neoadjuvant better than adjuvant? *Hong Kong journal of radiology*. 2003, v. 6, p. 7–14.
6. Pratt C.B., Meyer W.H., Rao B.N. et al. Osteosarcoma studies at St. Jude Children's research hospital from 1968 through 1990. *Cancer treatment and research*. 1993, v. 62, p. 323–326.
7. Saeter G., Alvegard T.A., Elomaa I. et al. Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T-10 protocol, with emphasis on the effect of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: a Scandinavian Sarcoma Group study. *Journal of clinical oncology*. 1991, v. 9, 10, p. 1766–1775.
8. Souhami R.L., Craft A.W., der Eijken J.W.V. et al. Randomized trial of two regimens of chemotherapy inoperable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *The Lancet*. 1997, v. 350, p. 911–917.
9. Bacci G., Ferrari S., Bertoni F. et al. Long-Term Outcome for Patients With Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity Treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli According to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma-2 Protocol: An Updated Report. *Journal of clinical oncology*. 2000, v. 18, 24, p. 4016–4027.
10. Ferrari S., Ruqquiere P., Cefalo G. et al. Neoadjuvant Chemotherapy With Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin With or Without Ifosfamide in Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity: An Italian Sarcoma Group Trial ISG/OS-1. *Journal of clinical oncology*. 2012, v. 30, 17, p. 2112–2118.
11. Ferrari S., Smeland S., Mercuri M. et al. Neoadjuvant Chemotherapy With High-Dose Ifosfamide, High-Dose Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin for Patients With Localized Osteosarcoma of the Extremity: A Joint Study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *Journal of clinical oncology*. 2005, v. 23, 34, p. 8845–8852.
12. Hegyi M., Semsei A.F., Jakab Z. et al. Good Prognosis of Localized Osteosarcoma in Young Patients Treated With Limb-Salvage Surgery and Chemotherapy. *Pediatric Blood Cancer*. 2011, v. 57, p. 415–422.
13. Smeland S., Bruland O.S., Hjorth L. et al. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma. *Acta Orthopaedica*. 2011, v. 82, 2, p. 211–216.
14. Iwamoto Y., Tanaka K., Isu K. et al. Multinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J. *Journal of orthopedic science*. 2009, v. 14, p. 397–404.
15. Petrilli S., de Camargo B., Filho V.O. et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV:

- Prognostic Factors and Impact on Survival. Journal of clinical oncology. 2006, v. 24, 7, p. 1161-1168.
16. Goorin A.M., Shwartzentruber D.J., Devidas M. et al. Pre-surgical Chemotherapy Compared With Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. Journal of clinical oncology. 2003, v. 21, p. 1574-1580.
 17. Le Deley M.C., Guinebretiere J.M., Gentet V.C. et al. SFOP OS94: A randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. European journal of cancer. 2007, v. 43, p. 752-761.
 18. Hinds P.S., Gattuso J.S., Billups C.A. et al. Aggressive treatment of non-metastatic osteosarcoma improves health-related quality of life in children and adolescents. European journal of cancer. 2009, v. 45, p. 2007-2014.
 19. Daw N.C., Neel M.D., Rao B.N. et al. Frontline Treatment of Localized Osteosarcoma Without Methotrexate. Cancer. 2011, v. 117, p. 2770-2778.
 20. Meyers P.A., Schwartz C.L., Krailo M.D. et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – a report from the Children's Oncology Group. Journal of clinical oncology. 2008, v. 28, 9, p. 633-638.
 21. Meyers P.A., Healey J.H., Choua A.J. et al. Addition of pamidronate to chemotherapy for the treatment of osteosarcoma. Cancer. 2011, v. 117, 8, p. 1736-1744.
 22. Smeland S., Whelan J., Bielack S.S. et al. Event-free survival and overall survival in 2,253 patients with osteosarcoma registered to EURAMOS-1. Journal of clinical oncology. 2015, v. 33 (suppl; abstr 10512), <http://meetinglibrary.asco.org/content/143782-156>.
 23. Whelan J.S., Bielack S.S., Marina N. EURAMOS-1, an international randomized study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. Annals of oncology. 2015, v. 26, p. 407-414.
 24. Daw N.C., Billups C.A., Rodrigues-Galindo C. et al. Metastatic Osteosarcoma. Results of Two Consecutive Therapeutic Trials at St. Jude Children's Research Hospital. Cancer. 2006, v. 106, p. 403-412.
 25. Boye K., Del Prever A.B., Eiksson E. et al. High-Dose Chemotherapy with Stem Cell Rescue in the Primary Treatment of Metastatic and Pelvic Osteosarcoma: Final Results of the ISG/SSG II Study. Pediatric blood cancer. 2014, v. 61, 5, p. 840-845.
 26. Doyle L.A. Sarcoma classification: An update based on the 2013 World health organization classification of tumors of soft tissue and bone. Cancer. 2014, v. 120, p. 1763-1774.
 27. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn J.A. et al. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. WHO classification 2013, <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4005>.
 28. Ritter J. et al. Osteosarcoma J. Ritter, S.S. Bielack. Annals of Oncology. 2010, v. 21, p. 320-325.
 29. Li X., Ashana A.O., Moretti V.M. et al. The relation of tumor necrosis and survival in patients with osteosarcoma. International orthopedics (SICOT). 2011, v. 35, p. 1847-1853.
 30. Miwa S., Takeuchi A., Ikeda H. et al. Prognostic value of histological response to chemotherapy in osteosarcoma patients receiving tumor-bearing frozen autograft. Plos one. 2013, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3744566/pdf/pone.0071362.pdf>.
 31. Goldsby R.E., Fan T.M., Vallaluna D. et al. Feasibility and dose discovery analysis of zoledronic acid with concurrent hemotherapy in the treatment of newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. European Journal of Cancer. 2013, v. 49, p. 2384-2391.

Статья поступила 15.05.2017 г., принята к печати 07.06.2017 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боянмом

TREATMENT RESULTS OF CHILDREN WITH OSTEOSARCOMA ACCORDING TO PROTOCOLS «OSTEOSARCOMA 2006» AND «OSTEOSARCOMA 2014»: EXPERIENCE OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH INSTITUTE OF N.N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER

Senzhapova E.R., Dzampaev A.Z., Fedenko A.A., Hestanov D.B., Nisichenko D.V., Aliev M.D.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: osteosarcoma, children, trials, clinical-morphological prognostic factors

Background/Objectives. During the last 30 years treatment results of children with osteosarcoma according to different international trials were analyzed. 5years overall survival (OS) of children with localized osteosarcoma was near 75%, 5years eventfree survival (EFS) – 62%, with primary metastatic osteosarcoma – 35% and 25% respectively. In this article we presented results of two pediatric clinical protocols «Osteosarcoma 2006» and «Osteosarcoma 2014».

Design/Methods. From 2009 to 2017 years 221 patients (less than 18 years old age group) with primary diagnosed osteosarcoma were included in trials. 128 patients were treated according to «Osteosarcoma 2006» protocol and 93 – «Osteosarcoma 2014».

Results. Received data showed appropriateness of neoadjuvant chemotherapy in alternating regimen. Higher OS and EFS rates were revealed in children with localized osteosarcoma ($p=0,001$; $p=0,001$), good response (grade III and IV of tumor cells necrosis rate) to neoadjuvant chemotherapy after surgery of the primary site ($p=0,001$; $p=0,001$). Lung metastases quantity (single or multiple) also determined prognosis of disease ($p=0,032$). Surgery treatment of lung metastases increased OS and EFS rates ($p=0,001$; $p=0,001$).

Conclusion. OS and EFS of patients who treated according to «Osteosarcoma 2006» and «Osteosarcoma 2014» protocols were compared with international trials. Long-term treatment experience of children with osteosarcoma, absence of results improvement open the way to development of new protocols according to molecular-biological tumor features, that determined drug resistance, invasive and metastatic tumor activity, prognosis of disease.

УДК 616-006.3

НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ХОНДРОСАРКОМ

А.О. Ахов¹, В.В. Тепляков¹, А.А. Феденко², П.С. Сергеев¹, Я.А. Ли¹, А.А. Шапошников¹,
А.В. Лазукин¹

¹ ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва

² ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: хондросаркома, сигнальный путь Hedgehog, таргетная терапия

Хондросаркома — второе по распространенности злокачественное новообразование скелета, сложность в лечении которой определяется ее рефрактерностью к химио- и лучевой терапии, что существенно сокращает терапевтические возможности лечащего врача. В этой статье будет рассмотрен один из потенциальных способов воздействия на данную опухоль — сигнальный путь Hedgehog.

Введение

Хондросаркома — злокачественный неопластический процесс, берущий начало в хрящевых элементах кости. Хондросаркома возникает в 20–27% случаев всех злокачественных новообразований костей и является вторым по частоте после остеосарком [8]. Самыми частыми локализациями являются кости таза, проксимальный отдел бедренной и плечевой костей, дистальный отдел бедренной кости и ребра. Подавляющее большинство (90%) хондросарком является классической ее формой (табл. 1), представленная либо *de novo* в костномозговом канале, либо возникающая в качестве вторичной опухоли из ранее существовавших доброкачественных поражений, таких как энхондрома и остеохондрома. Оставшиеся 10% составляют редкие варианты хондросаркомы, которые включают дедифференцированную хондросаркому, светлоклеточную хондросаркому, мезенхимальную хондросаркому и миксоидную хондросаркому. Данная опухоль может возникнуть в любом возрасте, но чаще ее обнаруживают у взрослого населения. Клинически может проявляться по-разному, классическая хондросаркома, как правило, обладает низкой или средней степенью злокачественности, характеризуется медленным ростом и низким риском метастазирования. Высокозлокачественные хондросаркомы составляют 5–10% от классических хондросарком, имеют высокий метастатический потенциал и плохой прогноз. В подавляющем большинстве опухоль

метастазирует в легкие, в то время как региональные лимфатические узлы и печень поражаются намного реже [9]. Из-за аваскулярного костного матрикса, препятствующего попаданию лекарственных средств в опухоль, и низкого процента делящихся клеток большинство хондросарком нечувствительны к химио- и лучевой терапии. Также возможным механизмом возникновения полихимиорезистентности является высвобождение антиапоптотических факторов [4–6]. Однако некоторые подтипы опухоли, например, мезенхимальная хондросаркома, показали свою чувствительность к режимам полихимиотерапии, основанным на доксорубине [7]. Наиболее важным прогностическим фактором в терапии хондросарком является радикальное хирургическое лечение с R0 краями резекции опухоли. К сожалению, многие пациенты к моменту постановки диагноза являются неоперабельными или имеют метастазы после прогрессирования заболевания. Более 10% рецидивных хондросарком представлены более высоким уровнем злокачественности, чем первично удаленная опухоль.

Вследствие низкой эффективности доступных терапевтических методов лечение хондросарком является сложной задачей. Остро стоит необходимость в определении новых терапевтических способов и подходов к ее лечению. Данная статья призвана улучшить наше понимание биологии хондросарком и определение перспектив для новых подходов в ее лечении, особенно у пациентов с химиорезистентной, неоперабельной или метастатической хондросаркомой. На рисунке представлены потенциальные способы воздействия на хондросаркому. Ниже мы разберем один из возможных способов таргетной терапии хондросарком — Hedgehog pathway.

Адрес для корреспонденции:

Ахов Андемир Олегович

E-mail: Andy.akhov@gmail.com

Таблица 1. Гистологическая классификация хондросарком

Malignant	Molecular Features	Clinical Features
Central Conventional Chondrosarcoma	<i>IDH1 or IDH2 mutation</i>	Most common type (approx. 70%); may arise from enchondroma or Ollier's disease; arises in pelvis, humerus, femur, or ribs; chemotherapy and radiotherapy resistant
Peripheral Conventional Chondrosarcoma	<i>IDH1 or IDH2 mutation</i>	Rare (approx. 10%); always arise from osteochondroma; younger individuals; arise in pelvis or shoulder; chemotherapy and radiotherapy resistant
Periosteal Conventional Chondrosarcoma	Not <i>EXT</i> , possibly Hedgehog pathway activation	Very rare (approx. 1%); younger individuals; distal femur or humerus; prognosis better than other histologies; chemotherapy and radiotherapy resistant
Mesenchymal Chondrosarcoma	<i>HEY1–NC0A2</i>	Very rare (approx. 2%); younger individuals, arise in head/neck, vertebrae, ribs, pelvis; round cell component is chemotherapy and radiotherapy sensitive
Dedifferentiated Chondrosarcoma	<i>Ih</i> (50% of cases)	Rare (approx. 10%); arise in conventional chondrosarcoma; older individuals; arise in femur and pelvis; High grade by definition; low response rates to chemotherapy



Рисунок. Потенциальные способы лечения хондросарком

Путь передачи сигналов Hedgehog pathway (Hh)

Впервые был выявлен у *Drosophila* в качестве важного регуляторного механизма формирования структуры эмбриона или процесса, посредством которого эмбриональные клетки формируют упорядоченные пространственные структуры дифференцированных тканей [1]. В клетках млекопитающих идентифицировано три гена Hedgehog, а именно Sonic Hedgehog (Shh), India Hedgehog (Ihh) и Desert Hedgehog (Dhh). Гены Hedgehog кодируют секретрируемые белки, которые подвергаются посттрансляционным модификациям, таким как автокаталитическое расщепление и липидная модификация (пальмитоилирование) на N-конце и модификация холестерином на C-конце.

Несущий липидную модификацию на N-конце белок Hedgehog запускает сигнальную активность белкового пути, в результате чего создается коммуникация по типу клетка-клетка посредством «отправки» растворимого белка Hedgehog от сигнальной клетки и получения его отвечающей клеткой. В отвечающих клетках (клетках-реpondерах) рецептор Patched (Ptch), имеющий 12 трансмембранных (спиральных) доменов, действует в качестве негативного регулятора передачи сигналов Hh, а имеющий 7 трансмембранных (спиральных) доменов белок Smoothened (Smo) действует в качестве позитивного регулятора передачи сигналов Hh. В состоянии покоя свободный Ptch (то есть не связанный с Hh) субстехиометрически подавляет активность каскада, индуцируемого Smo, однако при связывании выступающим в качестве лиганда белком Hh подавление Smo ослабляется, и в результате этого сигнальный каскад приводит к активации и ядерной транслокации факторов транскрипции Gli (Gli1, Gli2 и Gli3) [2].

Известно, что путь передачи сигналов Hh регулирует разнообразные биологические процессы, такие как клеточная пролиферация, дифференцировка и формирование органов, специфическим для ткани и зависящим от дозы образом. При развитии нервных трубок происходит экспрессия Shh на вентральной пластинке, и он регулирует дифференцировку определенных подтипов нейронов, включая двигательные и допаминергические нейроны. Известно также, что Hh регулирует пролиферацию нейронных клеток-предшественников, таких как мозжечковые лаброциты и нервные стволовые клетки. В процессе формирования кишечного тракта для развития поджелудочной железы требуется низкий уровень передачи сигналов Hh, в то время как высокий уровень передачи сигналов Hh блокирует органы-

генез поджелудочной железы. Известно также, что Hh играет важную роль в пролиферации стволовых клеток и органогенезе кожи, предстательной железы, яичек и костного мозга.

В здоровом организме передача сигналов Hh строго контролируется в процессе клеточной пролиферации, дифференцировки и формирования эмбриональной структуры. Однако аномальная активность пути передачи сигналов Hedgehog, например, обусловленная мутациями, которые конститутивно активируют путь, может иметь патологические последствия. Например, мутации, приводящие к потере функции (мутации типа «loss-of-function») Patched, были выявлены при синдроме Горлина (наследственный синдром с высоким риском развития рака кожи и головного мозга, известный также как базально-клеточный невус синдром (BCNS)), а мутации, приводящие к усилению по доминантно-негативному типу функций («gain-of-function») Smo и Gli, связаны с базально-клеточной карциномой и глиобластомой. Базально-клеточная карцинома (BCC) представляет собой наиболее распространенную форму рака кожи, которая поражает ежегодно более 90 000 американцев.

Было установлено, что конститутивная активация Hh стимулирует онкогенез в случае базально-клеточной карциномы (BCC), медуллобластомы, рабдомиосаркомы, хондросаркомы, рака поджелудочной железы, мелкоклеточного рака легких, рака предстательной железы и рака молочной железы. Помимо своей роли в онкогенезе передача сигналов Hh участвует в метастазировании рака предстательной железы. Передача сигналов Hh может играть роль при многих других типах опухолей, и можно ожидать, что будет продолжаться выявление таких связей; в этой области ведутся активные исследования во многих раковых центрах во всем мире.

Для пролиферации таких раковых клеток требуется активация пути Hh, и блокирование путей передачи сигналов Hh часто приводит к ингибированию пролиферации раковых клеток. Так, известно, что антагонист Hh циклопамин и siРНК, являющиеся ингибиторами Gli1, могут эффективно блокировать пролиферацию таких раковых клеток и уменьшать размер опухоли, что продемонстрировано в опытах на моделях с использованием ксенотрансплантатов. Это позволяет предположить, что антагонисты Hh, применяемые индивидуально или в сочетании с другими агентами, могут являться основой для разработки новых химиотерапевтических схем лечения указанных типов рака. В опытах на животных было установлено, что антагонист Hh циклопамин подавляет метастазирование рака предстательной железы.

Установление того факта, что конститутивная активация Smoothed (Smo) приводит к развитию некоторых типов рака (например, BCC) и что Smo может обладать онкогенными свойствами в том случае, если на него не оказывает ингибирующее действие Ptch, позволяет предположить, что

антагонисты Smo можно применять в качестве терапевтических средств при лечении указанных нарушений [3]. Таким образом, молекулы, которые модулируют активность пути передачи сигналов Hedgehog, например, модулируют активность Smo, можно применять в терапевтических целях.

Сигнальный путь Hedgehog является важным регулятором роста и дифференцировки клеток во время эмбриогенеза, а также участвует в поддержании гомеостаза в постэмбриональных тканях путем регуляции дифференцировки стволовых клеток [10], когда внеклеточные Hh лиганды связывается с рТСН1 (трансмембранным рецептором), рТСН1-опосредованное ингибирование сигнализации SMO предотвращается [11]. Активация SMO приводит к активации факторов транскрипции, кодируемых GLI семейством и, как следствие экспрессии hedgehog генов-мишеней, в том числе Gli1 и рТСН1 [12]. Так называемый Indian Hedgehog (ИНН)/parathyroid hormone-related peptide pathway (PTHrP) играет решающую роль в дифференцировке хондроцитов, что предоставляет свидетельство, предполагающее, что сигнальный путь ИНН играет ключевую роль в патогенезе хондросарком. Патологическая активация этого пути приводит к постоянным сигналам от ИНН, которые индуцируют пролиферацию хондроцитов и секрецию PTHrP из хондроцитов в околохрящевом пространстве. Там PTHrP опосредованно ингибирует дифференцировку и апоптоз хондроцитов, следовательно, поддерживает клетки в их пролиферативном состоянии. Дерегуляция пути также приводит к высокому уровню экспрессии его внутримембранных рецепторов рТСН1, что снижает транскрипцию фактора GLI [13]. Недавнее исследование первичных хондросарком оценило активность IPI-926 (сильнодействующего орального Hh-ингибитора) и его влияние на образование и рост опухоли. Исследование показало, что IPI-926 имеет существенное противоопухолевое влияние на клетки хондросаркомы [14]. Другое исследование показало, что воздействие на хондросаркому при помощи ингибитора-4 сигнального пути HN (HPI-4) значительно уменьшило пролиферацию, инвазию и потенциал миграции опухолевых клеток [15]. Дополнительное исследование показало, что снижение экспрессии Gli1 при помощи siRNA подавляет экспрессию ключевых элементов проводящих путей Hh, включая рТСН1 и SMO, и уменьшает рост и выживание подвергшихся воздействию клеток хондросаркомы [16]. Результаты этих исследований обеспечивают обоснование для исследования блокады сигнального пути Hedgehog в качестве нового метода терапии пациентов с хондросаркомой, имеющих патологическую активацию данного сигнального пути.

Ниже, в табл. 2, будут приведены клинические испытания, которые проводятся с целью определения эффективного пути воздействия на клетки хондросаркомы.

Таблица 2. Клинические испытания, направленные на лечение хондросаркомы

Study ID	Agent	Mechanism of action	Study design	Study population	Status
Targeting IDH mutations					
NCT02273739	AG-221	Oral IDH2 inhibitor	Phase I/II	Advanced solid tumors, including chondrosarcoma, and angioimmunoblastic T-cell lymphoma, with an IDH2 mutation	Ongoing, but not recruiting participants
NCT02481154	AG-881	Oral IDH inhibitor	Phase I	Advanced solid tumors, including chondrosarcoma, with an IDH1 and/or IDH2 mutation	Recruiting
NCT02073994	AG-120	Oral IDH inhibitor	Phase I	Advanced solid tumors, including chondrosarcoma, with an IDH1 mutation	Recruiting
NCT02496741	Metformin plus chloroquine	Oral antidiabetic (metformin) and oral antimalarial	Phase Ib	IDH1/2 mutated patients with a glioma, intrahepatic cholangiocarcinoma or chondrosarcoma.	Recruiting
PI3K–Akt–mTOR pathway					
NCT02008019	Everolimus	mTOR inhibitor	Phase II	Neo-adjuvant therapy in patients NCT00720174 Cixutumumab plus doxorubicin hydrochloride with primary or relapsed chondrosarcomas	Recruiting
NCT00720174	Cixutumumab plus doxorubicin hydrochloride	IGF-1R inhibitor	Phase I	Patients with unresectable, locally advanced, or metastatic soft tissue sarcoma	Completed
NCT00928525	Imatinib	A multi tyrosine kinase inhibitor including inhibition of PDGFR	Phase II	Patients with advanced desmoid tumor and chondrosarcoma expressing the PDGFR- α and - β	Ongoing, but not recruiting participants
HDAC inhibitors					
NCT00112463	Romidepsin	Histone deacetylase inhibitor	Phase II	Patients with metastatic or unresectable soft tissue sarcoma	Unknown
Targeting angiogenesis					
NCT01330966	Pazopanib	Selective multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor	Phase II	Unresectable or metastatic chondrosarcoma	Ongoing, but not recruiting participants
NCT02066285	Pazopanib	Selective multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor	Phase II	Patients with unresectable or metastatic solitary fibrous tumor and extraskeletal myxoid chondrosarcoma	Recruiting
NCT02389244	Regorafenib	Multi-kinase inhibitor, which targets angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinase	Phase II	Patients with metastatic bone sarcomas, including intermediate or high-grade chondrosarcomas	Recruiting

Таблица 2. Окончание

Study ID	Agent	Mechanism of action	Study design	Study population	Status
Hedgehog pathway inhibitors					
NCT01591356	EphA2 siRNA-DOPC	EphA2 expression modulation	Phase I	Patients with solid tumors that have spread to other places in the body and usually cannot be cured or controlled with treatment	Ongoing
NCT01154452	Vismodegib	Signalling Pathway Inhibitor	Phase I/II	Patients with metastatic or unresectable soft tissue sarcoma	Completed
	GDC-0449 in combination with RO4929097	hedgehog inhibitor	Phase IB/II	Patients with advanced/metastatic sarcomas	Completed
NCT01267955	GDC-0449	hedgehog inhibitor	Phase II	Patients with progressive advanced chondrosarcoma	Completed
ACTRN12612000533897	LDE225	hedgehog inhibitor	Phase II	Patients with advanced/metastatic sarcomas	Ongoing
NCT01310816	IPI-926	hedgehog inhibitor	Phase II	Patients With Metastatic or Locally Advanced (Unresectable) Chondrosarcoma	Completed
NCT00670189	BMS-833923	hedgehog inhibitor	Phase I	Advanced solid tumors, BCC, chronic myeloid leukemia, esophageal,	Completed
NCT01286467	PF-04449913	hedgehog inhibitor	Phase I	Advanced solid tumors	Completed
NCT01267955	Vismodegib	hedgehog inhibitor	Phase II	Patients with progressive advanced chondrosarcoma	Ongoing

Заключение

Последние несколько лет исследования были сосредоточены на выяснении молекулярных событий, лежащих в основе патогенеза хондросаркомы, что привело к выявлению новых потенциальных терапевтических мишеней. Большинство из этих мишеней продемонстрировали значимую противоопухолевую активность в доклинических исследованиях, хотя результаты в ранней фазе клинических исследований и были противоречивыми. Будущие исследования должны дополнительно изучить важность этих мишеней молекулярно-целевой терапии в различных подгруппах больных хондросаркомой.

Как было описано выше, хондросаркома характеризуется разнообразным клиническим поведением, начиная от медленно растущего, неметастазирующего поражения вплоть до агрессивной часто метастазирующей саркомы. В прошлом подходы к лечению хондросарком сводились к попыткам максимально радикального хирургического лечения, так как результаты химио- и лучевой терапии оказывались малоэффективными. На сегодняшний день современный мир находится в процессе поиска адъювантной терапии, способной помочь нам бороться с данной патологией. Дальнейшие исследования и работа с мишенями, описанными в данной статье,

являются необходимым условием для эффективного лечения пациентов с хондросаркомой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nusslein-Volhard et al. Nature. 1980, v. 287, p. 795-801.
2. Taipale et al. Nature. 2002, v. 418, p. 892.
3. Stone et al. Nature. 1996, v. 384, p. 129.
4. Bovée J.V.M.G., Cleton-Jansen A.M., Taminiau A.H.M., Hogendoorn P.C.W. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. Lancet Oncol. 2005, v. 6 (8), p. 599-607.
5. Van Oosterwijk J.G., Herpers B., Meijer D. et al. Restoration of chemosensitivity for doxorubicin and cisplatin in chondrosarcoma in vitro: BCL-2 family members cause chemoresistance. Ann. Oncol. 2012, v. 23 (6), p. 1617-1626.
6. Wyman J.J., Hornstein A.M., Meitner P.A. et al. Multidrug resistance-1 and p-glycoprotein in human chondrosarcoma cell lines: expression correlates with decreased intracellular doxorubicin and in vitro chemoresistance. J. Orthop. Res. 1999, v. 17 (6), p. 935-940.
7. Frezza A.M., Cesari M., Baumhoer D. et al. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. Eur. J. Cancer. 2015, v. 51 (3), p. 374-381.
8. Murphey M.D., Walker E.A., Wilson A.J., Kransdorf M.J., Temple H.T., Gannon F.H. From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic/pathologic correlation. Radiographics. 2003, v. 23 (5), p. 1245-1278.

9. Van Oosterwijk J.G., Anninga J.K., Gelderblom H., Cleton-Jansen A.M., Bovee J.V. Update on targets and novel treatment options for high-grade osteosarcoma and chondrosarcoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2013, v. 27 (5), p. 1021-1048.
10. Zhang Y., Kalderon D. Hedgehog acts as a somatic stem cell factor in the *Drosophila ovary*. *Nature*. 2001, v. 410 (6828), p. 599-604.
11. Daya-Grosjean L., Couve-Privat S. Sonic Hedgehog signaling in basal cell carcinomas. *Cancer Lett.* 2005, v. 225 (2), p. 181-192.
12. Rubin L.L., De Sauvage F.J. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006, v. 5 (12), p. 1026-1033.
13. Tiet T.D., Hopyan S., Nadesan P. et al. Constitutive Hedgehog signaling in chondrosarcoma up-regulates tumor cell proliferation. *Am. J. Pathol.* 2006, v. 168 (1), p. 321-330.
14. Campbell V.T., Nadesan P., Ali S.A. et al. Hedgehog pathway inhibition in chondrosarcoma using the smoothened inhibitor IPI-926 directly inhibits sarcoma cell growth. *Mol. Cancer Ther.* 2014, v. 13 (5), p. 1259-1269.
15. Xiang W., Jiang T., Guo F. et al. Hedgehog pathway inhibitor-4 suppresses malignant properties of chondrosarcoma cells by disturbing tumor ciliogenesis. *Oncol. Rep.* 2014, v. 32 (4), p. 1622-1630.
16. Sun Y., Guo W., Ren T. et al. Gli1 inhibition suppressed cell growth and cell cycle progression and induced apoptosis as well as autophagy depending on ERK1/2 activity in human chondrosarcoma cells. *Cell Death Dis.* 2014, v. 5, e979.

Статья поступила 12.05.2017 г., принята к печати 05.06.2017 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

NEW THERAPEUTIC APPROACHES IN THE TREATMENT OF CHONDROSARCOMA

Akhov A.O.¹, Teplyakov V.V.¹, Fedenko A.A.², Sergeev P.S.¹, Li Y.A.¹, Shaposhnikov A.A.¹, Lazukin A.V.¹

¹ Russian Scientific Center of Radiography and Radiology Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: chondrosarcoma, Hedgehog pathway, targeted therapy

Chondrosarcoma is the second most common malignant neoplasm of the skeleton, the complexity of its treatment is due to its radiation and chemoresistance, which significantly reduces the therapeutic potential of the treating doctor. In this article will be considered one of the ways to influence this tumor – the Hedgehog signaling pathway.

УДК 616.71-006.3.04

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ФОТОННАЯ И ПРОТОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ КРАНИАЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ В СВЕТЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

С.А. Тер-Арутюнянц, А.В. Назаренко, Д.В. Ларинов, С.В. Смольников, Ю.С. Кирпичев

Центр лучевой терапии «Онкостоп», г. Москва

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), протонная лучевая терапия (ПЛТ)

В свете многообразия современных методов лучевой терапии практические врачи часто не могут правильно оценить преимущества и недостатки различных ее вариантов и рекомендовать больному оптимальное лечение. Задачей настоящей публикации является осветить доказательную базу в отношении стереотаксической фотонной лучевой терапии (в дальнейшем СТЛТ) и протонной лучевой терапии (ПЛТ) в лечении опухолей краниальных локализаций. На сегодняшний день установлено, что ПЛТ имеет преимущества в онкопедиатрии; в лечении доброкачественных опухолей с хорошим прогнозом для жизни; возможно, в лечении опухолей основания черепа. За счет снижения интегральной дозы она позволяет сократить вероятность вторичных опухолей и предотвратить снижение когнитивной функции. При большинстве других клинических ситуаций клиническое преимущество ПЛТ перед продвинутыми формами фотонного облучения не доказано. Для адекватной оценки возможностей этих методов требуется сравнительный анализ фотонной и протонной лучевой терапии с модулированной интенсивностью пучка (IMRT и IMPT). Исследования продолжаются.

Технические достижения в области лучевой терапии за последние десятилетия не только изменили концепцию лучевого лечения, приведя к отказу от использования в планировании лечения грубых костных ориентиров в пользу точных анатомических данных на основании КТ, МРТ и ПЭТ, но и перевернули представление онкологического сообщества о возможностях лучевой терапии. Одним из ярких примеров тому является стереотаксическое облучение. Его критериями являются сверхвысокая точность позиционирования (в пределах миллиметра по линейным смещениям и градуса по угловым) и крайне высокий градиент дозы на границе «мишень — здоровые ткани» (падение дозы от 80 до 20% на расстоянии около 3 мм) в сочетании с максимально конформным планом облучения (максимальной адаптацией зоны высокой дозы к форме мишени). Это позволяет безопасно подводить высокие дозы облучения к опухолевым очагам, в том числе расположенным поблизости от критических структур, за один или несколько сеансов лучевой

терапии, разовая очаговая доза (РОД), подводимая за фракцию, колеблется от 5 до 90 Гр.

Существующие в настоящее время технические решения для стереотаксической лучевой терапии основаны на использовании фотонного ионизирующего излучения. Последнее может быть получено посредством радиоактивных изотопов («Гамма-нож» — сфера с множеством вмонтированных в нее источников кобальта 60 — гамма-излучение) или линейных ускорителей («Кибернож», «Томотерапия», продвинутые модели «Varian», «Elekta» и пр. — тормозное рентгеновское излучение).

За последние годы все более широко обсуждаются возможности протонной лучевой терапии, уникальные физические свойства которой позволяют ей конкурировать с последними техническими достижениями в фотонной лучевой терапии. Протоны представляют собой тяжелые заряженные частицы; облучение протонами относится к классу корпускулярной лучевой терапии. Как правило, протонная лучевая терапия используется в классическом режиме (2 Гр 5 раз в неделю) и составляет конкуренцию методике IMRT (фотонной лучевой терапии с модулированной интенсивностью пучка) в аналогичном режиме фракционирования. Однако есть и публикации использования протонной лу-

Адрес для корреспонденции:

Тер-Арутюнянц С.А.

E-mail: svetlana.ter-arutyunyants@onco-stop.com

чевой терапии в режиме гипофракционирования (РОД 3–8 Гр, радиохирургический подход – РОД до 20 Гр), что конкурирует с фотонными методиками стереотаксиса.

В настоящей публикации представлен сравнительный анализ мирового опыта стереотаксической фотонной и протонной лучевой терапии в лечении опухолей краниальных локализаций и основания черепа.

Физические аспекты

Гамма-излучение, испускаемое радиоактивным изотопом, и тормозное рентгеновское излучение, генерируемое линейным ускорителем, имеют некоторые отличия в лучевой нагрузке на поверхности облучаемого объекта и непосредственно под ней (кожа, подкожная жировая клетчатка), однако в целом характеризуются сходным дозным распределением (фотонный пучок). После небольшого нарастания дозы в непосредственной близости от поверхности до 100% (максимум ионизации) в дальнейшем по мере прохождения тканей поглощенная доза экспоненциально снижается, однако никогда не падает до нуля. Если опухоль располагается в глубине тела (условно – посередине облучаемого объема), она получит около 50–60% от максимума ионизации, однако подкожный жировой слой на поверхности тела получит 100%, то есть в 2 раза больше. Именно этим объяснялся тот факт, что на протяжении длительного времени с момента открытия лучевой терапии в конце XIX века глубоко расположенные опухоли были недоступны для дистанционного облучения, поскольку было невозможно подвести достаточную дозу к опухоли без переоблучения кожи и подкожной жировой клетчатки. В дальнейшем стало ясно, что если направить навстречу друг другу два фотонных пучка и расположить на их пути мишень посередине облучаемого объема, то при их суммации 90–100% дозы получит некоторый «коридор» тканей между передней и задней поверхностью тела, включающий в себя как подкожную клетчатку с двух сторон, так и опухоль. Таким образом была получена возможность достичь в опухоли канцерцидную дозу при относительном снижении нагрузки на поверхностные ткани тела, однако и опухоль, и большой объем здоровых тканей получали одинаковую лучевую нагрузку. При увеличении количества пучков, встречающихся в пределах объема мишени, достигается возможность дальнейшего относительного увеличения дозы в мишени при уменьшении дозы в здоровых тканях. Этот принцип используется в современной фотонной стереотаксической лучевой терапии. Например, стереотаксическая система «Кибернож» использует порядка 140–200 пучков с различных направлений, встречающихся в пределах мишени, при этом путем варьирования положения изоцентров и лучевой на-

грузки с каждого из пучков достигается оптимальное дозное распределение. Множество направлений излучения – в подвижном или статическом режиме – обязательное условие для стереотаксического облучения фотонами. Некоторые стереотаксические системы путем подвижной коллимации способны менять в течение сеанса облучения интенсивность пучка (IMRT – intensity modulated radiation therapy), чем достигается дополнительная адаптация дозного распределения к форме мишени. Современный этап развития стереотаксической фотонной лучевой терапии позволяет получить практически любое дозное распределение при минимальной лучевой нагрузке на критические органы (рис. 1), однако при этом любая точка тела получает некоторую (минимальную) лучевую нагрузку (это обозначается термином «интегральная доза»).

Протонное излучение имеет принципиальные отличия от фотонного. По мере того как тяжелые заряженные частицы проникают в глубь тканей, они, подобно фотонному излучению, теряют энергию, однако характер этих потерь совершенно иной. В отличие от фотонов протоны теряют энергию неравномерно. Вблизи от поверхности тела, когда скорость движения протонов близка к скорости света, потеря энергии минимальна; по мере торможения протонов потеря энергии резко (лавинообразно) возрастает на определенной глубине, после чего протоны (в отличие от фотонов) останавливают свое движение, и передача энергии полностью прекращается. Это явление получило название пика Брегга (рис. 2). За пиком Брегга лучевая нагрузка на ткани полностью отсутствует, и глубина пика Брегга находится в линейной зависимости от кинетической энергии заряженных частиц.

Идея использовать уникальные свойства протонного излучения для лечения рака возникла в 1946 г. – если сконцентрировать пик Брегга в месте расположения опухоли, подлежащие нормальные ткани получат минимальную лучевую нагрузку, а ткани, расположенные за опухолью, не получат ее вовсе, при этом для того, чтобы достичь высокого градиента дозы, нет необходимости использовать множество пучков, встречающихся в мишени. И высокоточная фотонная, и протонная лучевая терапия способны создать высокую концентрацию дозы в опухоли при значительном градиенте, однако при фотонном излучении вследствие неизбежного использования множества пучков интегральная доза (то есть доза, получаемая всем телом) значительно выше, что увеличивает риск вторичных (наведенных) опухолей и приводит к некоторым другим последствиям (например, снижение когнитивной функции при облучении опухоли мозга у детей). Казалось бы, очевидные физические преимущества протонной лучевой терапии по сравнению с фотонным излучением должны привести к полному

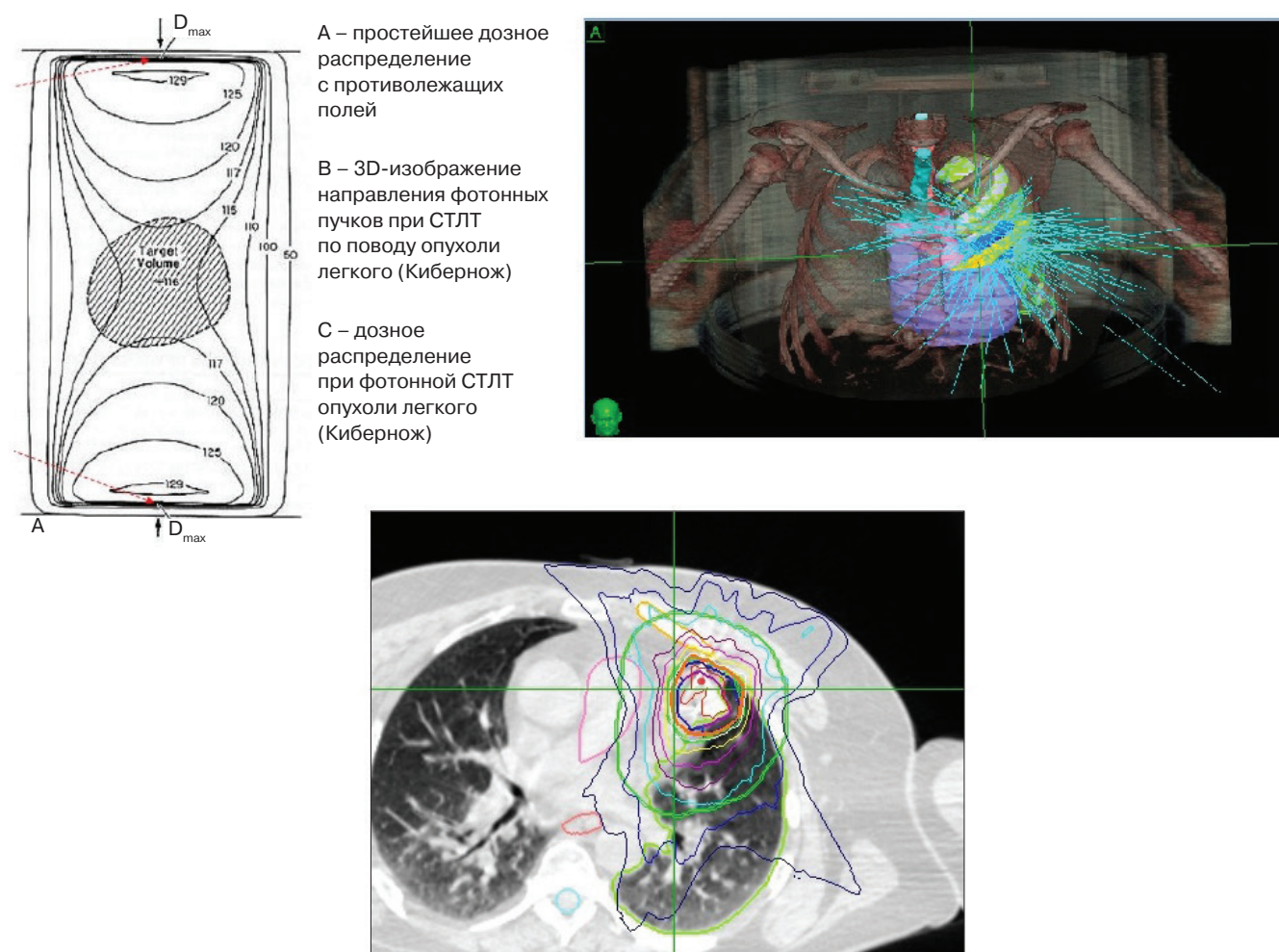


Рис. 1. Формирование конформного дозного излучения при фотонной СТЛТ (Кибернож)

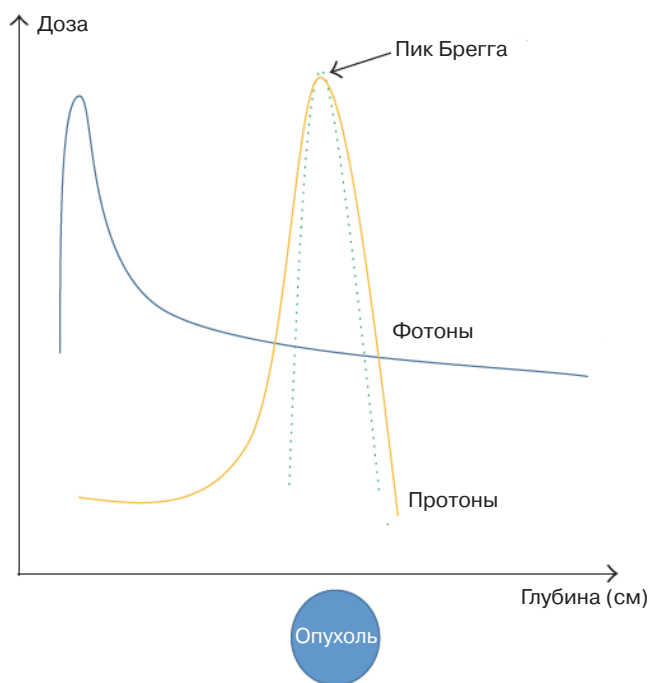


Рис. 2. Дозное распределение фотонного и протонного излучения

замещению фотонной лучевой терапии. Все ли так очевидно на самом деле и какие существуют сложности с протонной лучевой терапией?

Сложности и ограничения протонной лучевой терапии

1) Высокая степень чувствительности протонного излучения к переменной плотности тканей на пути пучка, не сравнимая с таковой при фотонной лучевой терапии. Это выливается в необходимость учета ежедневной анатомической изменчивости и частого перепланирования (уменьшение объема опухоли, изменение газонаполнения кишечника, потеря массы тела пациентом в ходе лечения и пр.), а также в ограничения в выборе направления пучков (их нельзя направлять через большой объем кишечника, а также через большой массив костной ткани) (рис. 3). В клинике Эразмус (Нидерланды) перепланирование осуществляется в автоматическом режиме ежедневно.

2) Трудности при облучении подвижной мишени.

3) Как следует из физических свойств, протоны обеспечивают относительное снижение лучевой нагрузки вне мишени, то есть характеризуются низкой интегральной дозой во всем теле, однако за

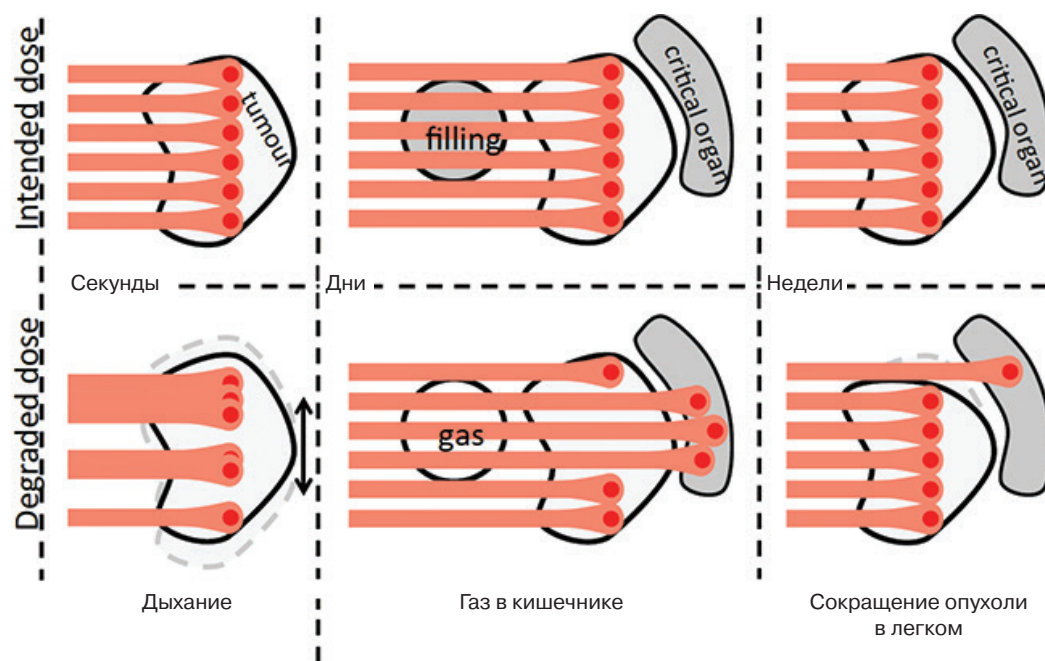
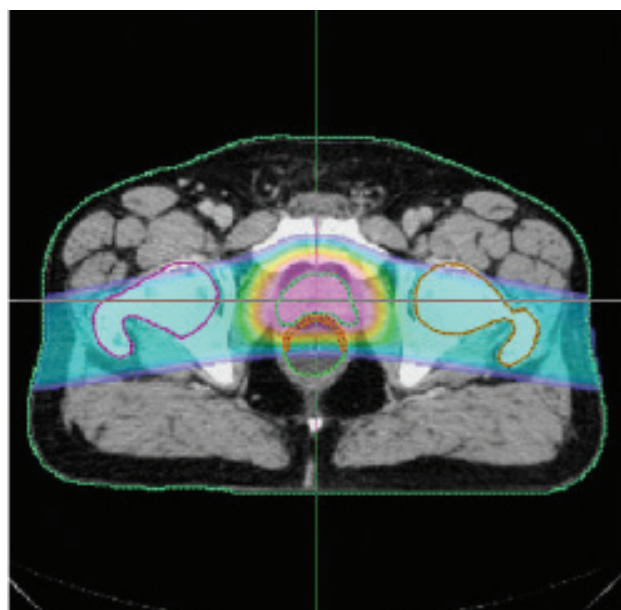


Рис. 3. Зависимость дозного распределения протонного облучения от движения опухоли с дыханием, от сокращения опухоли, от газа на пути пучка. С разрешения Mischa Hoogeman, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands

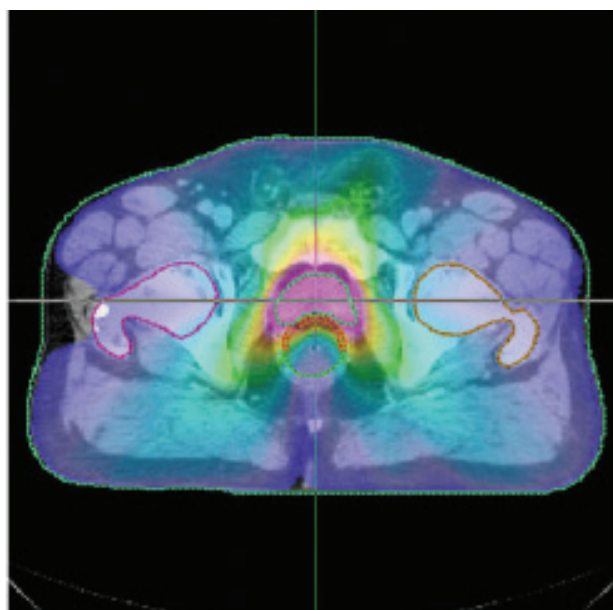
счет особенностей рассеивания характеризуются более широкой полутенью; иными словами, если сразу ЗА мишенью доза резко падает до нуля (что имеет явное преимущество перед фотонами), то ЛАТЕРАЛЬНО от мишени, в непосредственной близости от нее, доза может быть выше, чем таковая при фотонном облучении. Это может быть важно, например, при облучении простаты, когда протонные пучки направляются латерально, через тазобедренные суставы – в этом случае латерально

от мишени оказываются прямая кишка и мочевой пузырь, и лучевая нагрузка на них по сравнению с продвинутыми фотонными методиками может возрасти (или как минимум не снизиться); кроме этого, лучевая нагрузка на головки бедренных костей при стандартном протонном облучении несколько выше, чем при IMRT (рис. 4).

4) Малая клиническая доступность продвинутого варианта протонной лучевой терапии – IMPT (intensity modulated proton therapy).



План протонного облучения простаты



План фотонного облучения простаты IMRT

Рис. 4. Сравнение планов фотонного и протонного облучения

Первоначально (и в большинстве клинических центров до настоящего времени) протонная лучевая терапия реализовалась способом так называемого «пассивного рассеивания». Пучок протонного излучения достаточно широк (сравним по ширине с размерами мишени) и формируется посредством индивидуальных апертур и аппликаторов, по своему устройству и функциям похожих на блоки, используемые в фотонной лучевой терапии на протяжении многих лет. IMPT, или протонная лучевая терапия с модулированной интенсивностью пучка, реализуется способом «точечного сканирования» (spot scanning proton therapy, или pencil-proton beamlets) — узкий пучок шириной несколько миллиметров динамически сканирует объем мишени, «закрашивая» ее на протяжении, при этом за счет изменения энергии пучка меняется глубина пика Брегга. Таким образом, дозное распределение формируется путем манипулирования энергией пучка и его положением (узкий пучок направляется посредством специальных магнитов). Такая методика позволяет улучшить конформность области высокой дозы. Более того, подобно функции IMRT в фотонной лучевой терапии, такая методика позволяет обеспечивать разную дозную нагрузку в разных объемах мишени и использовать концепцию «одновременного интегрированного буста». Однако на сегодняшний день IMPT используется в клинической практике небольшого количества центров, и большинство работ, опубликованных на сегодняшний день, основаны на методе пассивного рассеивания, в то время как результаты их сравниваются с продвинутыми методиками фотонного излучения (IMRT). В то же время существует мнение, что «...хотя метод пассивного рассеивания обеспечивает более низкую интегральную дозу, чем метод (фотонной) IMRT, он характеризуется более низкой конформностью. Только IMPT может эффективно конкурировать с IMRT, однако он находится на ранних этапах своего развития; требуются прямые сравнения IMPT и IMRT...» (Mohan и соавт., 2016 [1]).

5) Неоднозначность биологического эквивалента протонной лучевой терапии.

В настоящее время принято считать, что относительная биологическая эффективность (ОБЭ) протонного пучка по отношению к фотонам равна 1,1, то есть различия в эффективности незначительны. Однако исследования показали, что ОБЭ протонов значительно зависит от величины линейной передачи энергии, то есть меняется по ходу протонного пучка (в отличие от фотонного излучения). Она может быть равна 1 или даже ниже на входе пучка и значительно превышать 1,1 в глубине тканей. Различия в биологической эффективности зависят от разовой очаговой дозы (РОД), типа тканей и других факторов, при этом различия минимальны при высоких РОД (5 Гр и выше) и максимальны

при классическом фракционировании (РОД 2 Гр). Если область низкой ОБЭ приходится на область мишени или область высокой ОБЭ приходится на область критического органа, предполагаемое преимущество протонной лучевой терапии может быть потеряно или даже дискредитировано за счет повышения токсичности и риска рецидивирования (рис. 5). С другой стороны, если появятся методики, способные учитывать зависимость ОБЭ от вышеперечисленных факторов, протонная лучевая терапия получит дополнительное преимущество [1]. Частично учет этих факторов возможен посредством вышеописанной IMPT.

6) Высокая стоимость лечения, превышающая стоимость фотонной лучевой терапии в настоящее время в 3—5 раз.

Несмотря на то что доля пациентов, получающих протонную лучевую терапию в настоящий момент, ничтожно мала — 1%, абсолютное их количество уже превысило 100 000 человек. Тем не менее клинические данные разнородны. На сегодняшний день запущено 122 клинических исследования протонной лучевой терапии, в которые вовлечены в сумме 42 052 человека [2]. Большинство (74%) работ ведутся в США, при этом только 8 исследований рандомизированы, что составляет только 7% (!) от общего числа работ [2]. Mishra и соавт. считают, что многие из указанных исследований не способны достоверно подтвердить или отрицать различия между протонной и фотонной лучевой терапией ввиду малого числа наблюдений или собственно дизайна исследования [2]. Более того, как указывалось выше, большинство исследований используют метод пассивного рассеивания протонного пучка, вследствие чего сразу возникает вопрос — каковы были бы результаты при работе с IMPT.

Хордома, хондросаркома основания черепа

В связи с высокой радиорезистентностью этих опухолей к фотонному облучению для достижения локального контроля требуется доза свыше 70 Гр. Последние международные рекомендации обозначают в качестве минимума 74 Гр (классическое фракционирование, фотоны или протоны в сочетании с протонами). При хордомимах была показана прямая зависимость показателей локального контроля от уровня введенных доз. При типичной локализации (хордомы) в основании черепа близость критических структур (ствол мозга, черепно-мозговые нервы, лобные доли, оптический аппарат, внутреннее и среднее ухо, крупные сосуды, шишковидная железа и пр.) осложняет эскалацию дозы. Результаты классической фотонной лучевой терапии представляются неудовлетворительными. По данным Combs [3], локальный контроль при лечении хордом конвекциональной фотонной лучевой терапией колеблется между 15 и 65%.

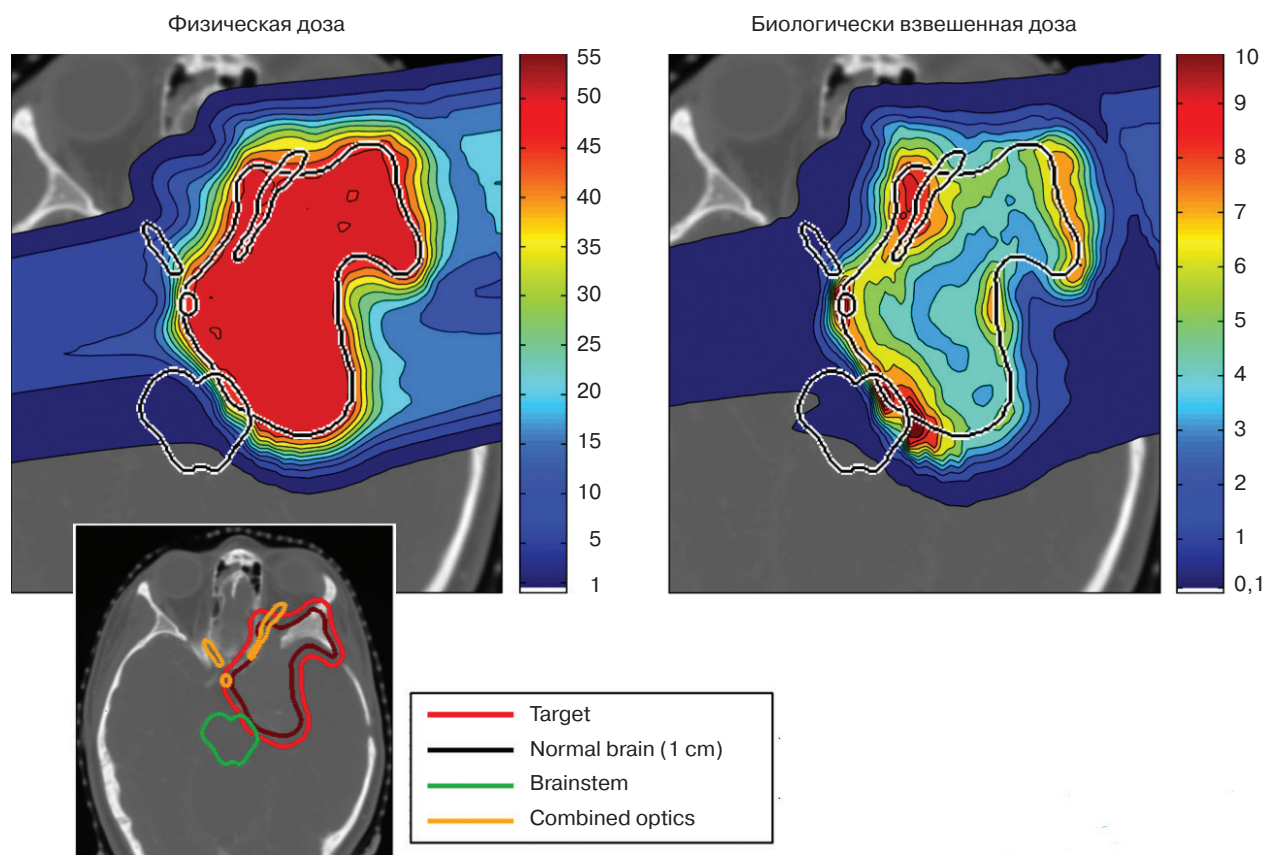


Рис. 5. Как меняется истинное дозное распределение в зависимости от радиобиологической эффективности протонов. By Unkelbach J., Botas P., Giantsoudi D., Gorissen B., Paganetti H. (92)

Стереотаксические серии показали ощутимо более высокий локальный контроль — при хордомиомах он достиг 70–88% [4–10], при саркомах 68–100% [8, 11, 12]. При сравнении классической ДЛТ со стереотаксическим облучением в некоторых работах была продемонстрирована огромная разница в показателях локального контроля — 70% против 20% [4]. Существует ли разница в результатах СТЛТ и протонной лучевой терапии?

Многие авторы сходятся во мнении, что протонная лучевая терапия, особенно в варианте IMPT, способна обеспечить лучший локальный контроль, чем лечение фотонами, за счет нивелирования кислородного эффекта в гипоксичных опухолях. Это, безусловно, так, если речь идет о классической фотонной лучевой терапии, но не гипофракционированной СТЛТ. Обратимся к данным клинических исследований.

При протонном облучении хордом локальный контроль в более старых работах составлял 54–73% [13–17], и только в работах более поздних (с 2009 г.) он достигал 81–87% [18–20] при высоких показателях выживаемости (5 лет до 89%). Примечательно, что в последних сериях использовался метод IMPT [17, 18]. Во всех указанных работах использовалось классическое фракционирование (1,8–2 Гр), максимальная очаговая доза 74 Гр. При хондросаркомах (также классическое фрак-

ционирование) ожидаемо показатели локального контроля были выше — 95–100% [13–15, 21–23] (см. таблицу).

Для того чтобы понимать, существует ли разница в клинических результатах между СТЛТ и протонным облучением, при их анализе требуется учитывать ряд важных факторов, существенно влияющих на исход лечения, а именно — объем хирургической резекции (оптимальный, субоптимальный), объем остаточной опухоли, характер лечения (первичное, противорецидивное) и пр. Становится очевидно, что для ответа на указанный вопрос требуются многофакторный анализ и рандомизированные исследования.

На сегодняшний день разница в показателях локального контроля между СТЛТ и протонной лучевой терапией пока неочевидна, и, по мнению Comb [3], больные хордомой или хондросаркомой основания черепа должны получать лечение в высококвалифицированных центрах фотонной лучевой терапии с возможностями IGRT и IMRT или в протонных центрах.

Дискуссия

Представляется, что фотонная лучевая терапия, в том числе в варианте стереотаксиса, на сегодняшний момент имеет под собой более прочную доказа-

Таблица. Хордома и хондросаркома. Обзор фотонных, протонных и комбинированных серий

Ссылка	N пациентов	СОД; РОД, вид ионизирующего излучения, гистология	ЛК, %
2015 Ahmed и соавт.	49	Хордома Фотонная СЛТ	GTR: 5–10 л – 88% STR: 5 лет – 55% 10 лет – 31% Адьюв. ДЛТ vs СЛТ – 70% vs 20%
2012 Jiang и соавт.	20	Хордома Фотонная СЛТ, Кибернож	Если первич. леч. – 5 лет – 81,8% Если противорецидив. – 5 лет – 28,6%
2010 Koga и соавт.	14	Хордома + х/саркома Фотонная СЛТ, радиохирургия Гамманож	Радиохирургия При достаточной краевой дозе 16 Гр ЛК к 5 годам – 80%
2007 Martin и соавт.	28:	18 – хордомы 10 – х/саркомы Фотонная СЛТ	5 лет ЛК хордомы 62,9±10% ЛК х/саркомы 80±10%
2014 Kim и соавт.	10:	5 – хордомы 5 – х/саркомы Фотонная СЛТ	Хордомы ЛК 2 года – 70%, 5 лет – 35% Х/саркомы ЛК 2 года – 100% 5 лет 80%
2007 Hasegawa и соавт.	37 (48 очагов)	30 – хордомы 7 – х/саркомы Фотонная СЛТ, радиохирургия Гамманож	Опухоли более 20 см ³ – хуже ЛК На всю группу – ЛК 5 лет – 80% 10 лет – 53%
2008 Cho и соавт.	30	Хордомы + х/саркомы Фотонная СЛТ	Хордома ЛК 3 года – 40%, 5 лет – 61,5% Х/саркома ЛК 3 года – 88,9%, 5 лет – 80%
2012 Iver и соавт.	22	Х/саркомы Фотонная СЛТ	68% комб. лечение, 32% – лучевое ОВ 1; 3; 5; 10 лет – 95; 76; 70; 56% соответственно Лучше при первичном лечении
2013 Jiang и соавт.	16 (20 очагов)	Х/саркомы Фотонная СЛТ	Актуральный. ЛК 5 лет – 41±13% 3 года: первичн. леч. – 80% Противорец. – 50% МТС – 0% 58% краниальн. лок., 38% – спинальн. лок.
Hug и соавт. 1999	33	71,9 (66,6–79,2); 1,8 Гр П – 30, п + ф – 3, хордомы	3 года 67 5 лет 59
1999 Munzenrider и соавт.	290, оценено 169	66–83; 1,92 Гр, п Хордомы	5 лет 73 10 лет 54
2002 Hug и соавт.	10 (дети)	73,7 (70–78,6), 1,8 Гр П – 6, п+ф – 4 Хордомы	60
2004 Igaki	13	72 (63–95); 2–3,5 Гр П – 8, п + ф – 5 Хордомы	3 года 67 5 лет 46
2005 Noel	100	70,2 (67–71); 1,8–2 Гр П + ф Хордомы	4 года 53,8
2009 Ares	42	73,5 (67–74) 1,8–2 Хордомы	3 года 87 5 лет 81
2013 Rombi	19 (дети)	74 (73,8–75,6) п + ф Хордомы	5 лет 81
2014 Deraniyagala	33	74 (70–79) Хордомы	2 года 86
1999 Rosenberg	200	72,1 (64,2–79,6); 1,8–1,92 Гр, п + ф Хондросаркомы	5 лет 99 10 лет 98
1999 Munzenrider и соавт.	229	Хондросаркомы	5 лет 98 10 лет 96

Таблица. Окончание

Ссылка	N пациентов	СОД; РОД, вид ионизирующего излучения, гистология	ЛК, %
1999 Hug и соавт.	25	70,7 (64,8–79,2); 1,8 Гр, П – 22 П + ф – 3 Хондросаркомы	3 года 94 5 лет 75
2002 Hug и соавт.	3	70 (69,6–70,2), п Хондросаркомы	100
2016 Weber и соавт.	77	70 (64–76); 1,8–2 Гр П Хондросаркомы	5 лет 94,2 8 лет 89,7
2017 Feuvret и соавт.	159	70,2 (67–71) 1,8–2 Гр П + ф Хондросаркомы	5 лет 97,5 10 лет 94,4

Примечание. GTR – gross tumor resection – тотальное удаление опухоли; STR – subtotal tumor resection – субтотальное удаление опухоли (наличие макроскопического остатка); ЛК – локальный контроль; МТС – метастазы; ОБ – общая выживаемость; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия; х/саркомы – хондросаркомы; п – протонная лучевая терапия; п + ф – комбинация протонной и фотонной лучевой терапии.

тельную базу, в том числе по рандомизированным исследованиям, чем протонная лучевая терапия. В отношении протонного излучения в настоящий момент приходится признать некоторую незрелость клинических данных вкупе с определенными техническими сложностями. По мнению Laine и соавт. [24], «физические и инженерные достижения в терапии заряженными частицами необходимо подтянуть до уровня наиболее продвинутых методик фотонной терапии, а именно – создать аналог подвижной фотонной IMRT, что позволило бы в полной мере использовать физические преимущества тяжелых заряженных частиц». Большинство сегодняшних публикаций по протонам основано на методе пассивного рассеяния, что делает сравнение с методикой IMRT и стереотаксической лучевой терапией не вполне адекватным.

Подавляющая часть клинических публикаций в протонной лучевой терапии посвящена классическому фракционированию, опыт в гипофракционированном облучении на сегодняшний день ограничен. Прямые сравнения, по сути, отсутствуют. Объем статьи и основная тематика журнала (саркомы) не позволили нам включить подробное сравнение протонного и фотонного облучения по различным локализациям за исключением опухолей основания черепа, однако проведенный сравнительный анализ работ по лечению доброкачественных и злокачественных опухолей краниальных локализаций привел нас к следующим основным выводам.

1) Протонная лучевая терапия, в гипофракционированном или классическом режиме, имеет преимущества в лечении доброкачественных состояний при хорошем жизненном прогнозе (краниофарин-

гиомы, опухоли гипофиза, глиомы низкой степени злокачественности, менингиомы) [24–30]. Это позволяет минимизировать риск наведенных опухолей при локальном эффекте, сравнимом с таковым при СТЛТ; при этом лучше сохраняется когнитивная и эндокринная функция. Эта же закономерность имеет место в онкопедиатрии, но в классическом режиме фракционирования [31–33] – учитывая удовлетворительный жизненный прогноз у 70% пациентов, протоны имеют даже с учетом высокой стоимости лечения, в том числе в лечении злокачественных состояний (например, краниоспинальное облучение у больных медуллобластомой). Некоторые авторы свидетельствуют в пользу протонной лучевой терапии у больных меланомой сетчатки глаза, однако жизненный прогноз у таких больных неудовлетворительный, и в этом смысле преимущества протонного облучения не вполне очевидны при обилии других высокоэффективных методов лучевого лечения (брахитерапия, СТЛТ).

2) В лечении опухолей основания черепа, в том числе хордом и хондросарком, протонная лучевая терапия имеет клинически доказанное преимущество за счет возможности эскалации дозы, однако преимущество это реализуется в отношении классической лучевой терапии и неочевидно в отношении стереотаксиса, для решения этого вопроса требуются рандомизация и учет факторов, влияющих на прогноз (радикальность операции и характер лечения – первичный или противорецидивный). Аналогично хорdomам ввиду близости к основанию черепа и критическим структурам протоны могут иметь преимущество в лечении неподвижных опухолей носоглотки, однако речь также идет о первичном лечении в классическом режиме.

В одной из научно-популярных статей, посвященных продвинутой технологиям, было сказано: «Когда у вас в руках молоток, все кругом превращается в гвозди». Целью данной статьи не является продвижение одного из методов облучения. Наша задача — показать преимущества и недостатки различных вариантов протонного и фотонного излучения в различных клинических ситуациях и помочь принять взвешенное решение. Представляется целесообразным разумно подходить к назначению лучевого лечения и максимально использовать преимущества различных его вариантов, соотносясь с клинической ситуацией, доступностью того или иного метода и его преимуществами в свете данных доказательной медицины. Безусловно, требуются дальнейшие клинические исследования, посвященные сравнительному анализу фотонной и протонной лучевой терапии в продвинутых вариантах — IMPT и IMRT.

ЛИТЕРАТУРА

1. Radhe Mohan, David Grosshans. Proton therapy — Present and future, *Advanced Drug Delivery Reviews* (2016), DOI: 10.1016/j.addr.2016.11.006.
2. Mishra M.V., Aggarwal S., Bentzen S.M. et al. Establishing Evidence-Based Indications for Proton Therapy: An Overview of Current Clinical Trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017 Feb 1, v. 97 (2), p. 228-235. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.045. Epub 2016 Nov 8.
3. Combs S.E. Does Proton Therapy Have a Future in CNS Tumors? *Curr. Treat. Options Neurol.* 2017 Mar, v. 19 (3), p. 12. DOI: 10.1007/s11940-017-0447-4.
4. Ahmed R., Sheybani A., Menezes A.H. et al. Disease outcomes for skull base and spinal chordomas: a single center experience. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2015 Mar, v. 130, p. 67-73. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.12.015. Epub 2014 Dec 29.
5. Jiang B., Veeravagu A., Lee M. et al. Management of intracranial and extracranial chordomas with CyberKnife stereotactic radiosurgery. *J. Clin. Neurosci.* 2012 Aug, v. 19 (8), p. 1101-1106. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.01.005. Epub 2012 Jun 20.
6. Koga T., Shin M., Saito N. J. *Neurooncol.* Treatment with high marginal dose is mandatory to achieve long-term control of skull base chordomas and chondrosarcomas by means of stereotactic radiosurgery. 2010 Jun, v. 98 (2), p. 233-238. DOI: 10.1007/s11060-010-0184-y. Epub 2010 Apr 24.
7. Martin J.J., Niranjan A., Kondziolka D. et al. Radiosurgery for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J. Neurosurg.* 2007 Oct, v. 107 (4), p. 758-764.
8. Kim J.H., Jung H.H., Chang J.H. et al. Gamma Knife surgery for intracranial chordoma and chondrosarcoma: radiosurgical perspectives and treatment outcomes. *J. Neurosurg.* 2014 Dec, v. 121, Suppl: 188-197. DOI: 10.3171/2014.7.GKS141213.
9. Hasegawa T., Ishii D., Kida Y. et al. Gamma Knife surgery for skull base chordomas and chondrosarcomas. *J. Neurosurg.* 2007 Oct, v. 107 (4), p. 752-757.
10. Cho Y.H., Kim J.H., Khang S.K. et al. Chordomas and chondrosarcomas of the skull base: comparative analysis of clinical results in 30 patients. *Neurosurg. Rev.* 2008 Jan, v. 31 (1), p. 35-43; discussion 43. Epub 2007 Oct 9.
11. Iyer A., Kano H., Kondziolka D., Liu X. et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial chondrosarcoma. *J. Neurooncol.* 2012 Jul, v. 108 (3), p. 535-42. DOI: 10.1007/s11060-012-0858-8. Epub 2012 Apr 11.
12. Jiang B., Veeravagu A., Feroze A.H. et al. CyberKnife radiosurgery for the management of skull base and spinal chondrosarcomas. *J. Neurooncol.* 2013 Sep, v. 114 (2), p. 209-218. DOI: 10.1007/s11060-013-1172-9. Epub 2013 Jun 8.
13. Hug E.B., Loredi L.N., Slater J.D. et al. Proton radiation-therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J. Neurosurg.* 1999, v. 91, p. 432-439.
14. Munzenrider J.E., Liebsch N.J. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol.* 1999, v. 175, Suppl 2, p. 57-63.
15. Hug E.B., Sweeney R.A., Nurre P.M. et al. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002, v. 52, p. 1017-1024.
16. Igaki H., Tokuyasu K., Okumura T. et al. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, v. 60, p. 1120-1126.
17. Noël G., Feuvret L., Calugaru V. et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncol.* 2005, v. 44, p. 700-708.
18. Ares C., Hug E.B., Lomax A.J. et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009, v. 75, p. 1111-1118.
19. Rombi B., Ares C., Hug E.B. et al. Spot-scanning proton radiation therapy for pediatric chordoma and chondrosarcoma: clinical outcome of 26 patients treated at Paul Scherrer Institute. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013, v. 86, p. 578-584.
20. Deraniyagala R.L., Yeung D., Mendenhall W.M. et al. Proton therapy for skull base chordomas: an outcome study from the university of Florida proton therapy institute. *J. Neurol. Surg. B Skull Base.* 2014, v. 75, p. 53-57.
21. Rosenberg A.E., Nielsen G.P., Keel S.B. et al. Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999, v. 23, p. 1370-1378.
22. Weber D.C., Badiyan S., Malyapa R. et al. Longterm outcomes and prognostic factors of skull-base chondrosarcoma patients treated with pencil-beam scanning proton therapy at the Paul Scherrer Institute. *Neuro Oncol.* 2016, v. 18, p. 236-243.
23. Feuvret L., Bracci S., Calugaru V. et al. Efficacy and safety of adjuvant proton therapy combined with surgery for chondrosarcoma of the skull base: A retrospective, population-based study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016, v. 95, p. 312-321.
24. Laine A.M., Pompos A., Timmerman R. et al. The Role of Hypofractionated Radiation Therapy with Photons, Protons, and Heavy Ions for Treating Extracranial Lesions. *Front Oncol.* 2015, v. 5, p. 302. Published online 2016 Jan 11. DOI: 10.3389/fonc.2015.00302.
25. Weber D.C., Schneider R., Goitein G. et al. Spot scanning-based proton therapy for intracranial meningioma: long-term results from the Paul Scherrer Institute. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012, v. 83, p. 865-871.
26. Wattson D.A., Tanguturi S.K., Spiegel D.Y. et al. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014, v. 90, p. 532-539.
27. Murphy E.S., Suh J.H. Radiotherapy for vestibular schwannomas: a critical review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011, v. 79, p. 985-997.

28. Vernimmen F.J., Mohamed Z., Slabbert J.P., Wilson J. Long-term results of stereotactic proton beam radiotherapy for acoustic neuromas. *Radiother. Oncol.* 2009 Feb, v. 90 (2), p. 208-212. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.11.004. Epub 2008 Dec 4.
29. Bush D.A., McAllister C.J., Lored L.N. et al. Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. *Neurosurgery.* 2002, v. 50, p. 270-273; discussion 273-5.
30. Harsh G.R., Thornton A.F., Chapman P.H. et al. Proton beam stereotactic radiosurgery of vestibular schwannomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002, v. 54, p. 35-44.
31. Weber D.C., Chan A.W., Bussiere M.R. et al. Proton beam radiosurgery for vestibular schwannoma: tumor control and cranial nerve toxicity. *Neurosurgery.* 2003, v. 53, p. 577-586; discussion 586-8.
32. Masashi Mizumoto, Shigeyuki Murayama, Tetsuo Akimoto, Yusuke Demizu et al. Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey. *Cancer Sci.* 2017 Mar, v. 108 (3), p. 444-447. Published online 2017 Apr 3. DOI: 10.1111/cas.13140 PMCID: PMC5378281.
33. Sethi R.V., Shih H.A., Yeap B.Y. et al Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer.* 2014, v. 120 (1), p. 126-133.

Благодарность (acknowledgements to):
Prof. Dr. Ben Heijmen, Ph D Mischa S Hoogeman,
Erasmus University, Rotterdam, Netherlands

Статья поступила 17.05.2017 г., принята к печати 07.06.2017 г.
 Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

STEREOTACTIC PHOTON AND PROTON RADIATION THERAPY FOR CRANIAL TUMORS. EVIDENCE BASED KNOWLEDGE

Ter-Arutyunants S.A., Nazarenko A.V., Larinov D.V., Smolnikov S.V., Kirpichev Y.S.

«Oncostop» radiation oncology center, Moscow

Key words: stereotactic radiation therapy, proton radiation therapy

Considering a high variety of modern radiotherapy technologies, practical doctors can hardly analyze advantages and shortcomings of different treatment options and make optimal decision. The goal of this survey is to show the base of evidence for stereotactic photon radiation therapy (SRT) and proton radiation therapy (PRT) in cranial tumors treatment. It's well known that PRT takes advantage in oncopediatric practice, in the treatment of benign tumors with long life expectancy and possibly skull base tumors. By decreasing integral body dose PRT lowers risk of secondary malignancies and preserves cognitive function. In other cases PRT prevalence over advanced forms of photon radiotherapy is yet to be proved. To clearly see the difference we need to compare intensity modulated proton and photon radiation therapy. Studies continue.

УДК 616-006.6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРЕПАН-БИОПСИИ ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПОД КОНТРАСТНО-УСИЛЕННОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НАВИГАЦИЕЙ

Г.В. Зиновьев, Г.И. Гафтон, Е.А. Бусько, А.В. Мищенко, И.В. Гриненко, И.Г. Гафтон
ФБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, контраст-усиленные ультразвуковые исследования, биопсия сарком

Цель. Определить диагностическую ценность метода трепан-биопсии под контрастно-усиленной ультразвуковой (КУУЗ) навигацией.

Материалы и методы. 59 больных (основная группа) подверглись трепан-биопсии опухолей мягких тканей под КУУЗ-наведением. В контрольной группе 59 пациентам выполнена биопсия под УЗ-навигацией в В-режиме.

Результаты. В основной группе материал был информативен в 100% случаев против 91% в контрольной группе. Показатели чувствительности, специфичности и прогнозируемой ценности ответа в основной группе составили 100% в отличие от контрольной группы, где чувствительность составила 95%, а предположительная ценность отрицательного ответа 87%. В итоге корректная постановка диагноза на дооперационном этапе была осуществлена в исследуемой группе в 90% случаев (против 68% в контрольной), что подтверждает диагностическую ценность предложенного метода биопсии.

Актуальность

Саркомы мягких тканей (СМТ) — редкие опухоли мезенхимальной природы и составляют не более 1% от всех злокачественных новообразований человека [1]. В ежедневной практике нередко встречаются опухоли и опухолеподобные состояния мягких тканей. Основной задачей клинициста является дифференциальная диагностика сарком, нуждающихся в адекватном и своевременном пособии, от процессов, не требующих срочного вмешательства.

Несмотря на значительные успехи в разработке новых эффективных средств визуализации, способных с высокой долей вероятности предположить злокачественный характер заболевания, рабочий диагноз СМТ устанавливается лишь посредством морфологического исследования, так как современная лечебная тактика определяется в зависимости от подгрупповой принадлежности и степени злокачественного потенциала опухоли. Несмотря на орфанность данного заболевания, в настоящее время идентифицировано не менее 50 основных подтипов СМТ, отраженных в рубриках

классификации ВОЗ 2013 г. [2]. Таким образом, перед началом специализированной терапии больные подвергаются различным видам биопсий, начиная от «ножевой» или инцизионной биопсии, когда ткань опухоли получают открытым доступом под различными видами анестезии. Конечно, материал в большинстве случаев подобных биопсий является наиболее информативным, однако при выполнении данного травматичного вмешательства происходит значительное нарушение футлярности опухоли, снижающее возможность проведения последующей абластичной операции. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) — наименее информативный (в случае СМТ), самый простой и дешевый в исполнении способ биопсии опухолей поверхностных локализаций. Методика трепан/пункционной биопсии (core biopsy), осуществляемая при помощи различных видов наведения, является методом выбора при подозрении на СМТ.

Из доступных на сегодняшний день средств мониторинга за первичными и рецидивными опухолями мягких тканей в настоящее время на первое место следует ставить ультразвуковое исследование, являющееся достаточно информативным, наименее трудоемким, безопасным и экономичным [4]. А различные способы УЗ-навигации позволяют безопасно достичь опухоль при осуществлении биопсии.

Адрес для корреспонденции

Зиновьев Г.В.

E-mail: zinovevgrigory@gmail.com

До недавнего времени ультразвуковая диагностика оставалась едва ли не единственной радиологической модальностью, в которой не применялись контрастные вещества для получения большего количества диагностической информации [3]. Появление ультразвуковых микропузырьковых контрастных агентов позволило идентифицировать зоны кровоснабжения и неангиогенеза различных опухолей, что позволило предположить возможную эффективность контрастно-усиленной навигации для достижения вышеуказанных участков новообразований, вероятно, обладающих большей диагностической ценностью.

Целью нашего исследования стало определить диагностическую ценность предложенного метода трепан-биопсии под контраст-усиленной ультразвуковой навигацией в условиях одного онкологического центра при усилиях единой междисциплинарной команды.

Материалы и методы

С марта 2015 по апрель 2017 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова 83 больным с опухолями и опухолеподобными заболеваниями мягких тканей конечностей проведено мультипараметрическое ультразвуковое исследование, включавшее режим контрастного усиления. В рамках предоперационного обследования 59 больных подверглись трепан-биопсии опухоли под контрастно-усиленным наведением. Окончательный диагноз установлен по данным патоморфологического исследования операционного материала. Критериями включения в данное исследование являлись: наличие новообразования мягких тканей, подозрительно на первичную СМТ или возможный рецидив; целесообразность выполнения трепан-биопсии, осуществляемой как впервые, так и повторно после предшествовавших неинформативных попыток под УЗ-навигацией в серошкальном режиме.

В первую группу включены 39 случаев сарком мягких тканей, 13 доброкачественных опухолей и опухолеподобных состояний, 7 агрессивных и злокачественных опухолей несаркомной природы. Из них 12 пациентов, изначально подвергшихся неинформативной биопсии в различных медицинских учреждениях (3 — тонкоигольной аспирационной биопсии, 7 — трепан-биопсии, 2 — инцизионной биопсии). В ретроспективную контрольную группу отобраны данные 59 пациентов с сопоставимыми по подгрупповой принадлежности опухолями (46 злокачественных опухолей и 13 доброкачественных опухолей), которым была выполнена биопсия под УЗ-навигацией в серошкальном режиме (табл. 1).

Исследования в обеих группах выполнялись с использованием УЗ-сканера экспертного класса HITACHI — HI VISION AVIUS® с конвексным и линейным датчиком 5–10 МГц. Забор материала

производился при помощи биопсийной системы «BARD MAGNUM®» и оригинальных трехгранных игл 2,1 мм (G 14) в диаметре. В данной методике использовался эхоконтраст Bracco Sonovue® (Соновью).

В конечном итоге все больные подверглись эксцизионной биопсии опухоли (различным по объему удаляемых тканей иссечениям).

Предложенная методика осуществляется врачом-оператором и ассистентом. Перед исследованием пациенту устанавливают периферический венозный катетер в кубитальную вену, предпочтительно в левую (при исследовании образований мягких тканей левой верхней конечности — в правую). Приготовление контрастного препарата производят согласно рекомендациям производителя путем добавления к содержимому флакона (леофилизата для приготовления суспензии) растворителя. После санации антисептиками производят сканирование исследуемой области и визуализируют патологическое образование в В-режиме, производят оценку размеров, формы, структуры, контуров (рис. 1). Ассистент переводит УЗ-сканер в режим эхоконтрастирования, при этом на контрольном экране в В-режиме должно быть выведено исследуемое новообразование так, чтобы расстояние между датчиком и патологическим очагом было минимальным. Ассистент после команды оператора внутривенно болюсно вводит эхоконтраст. Производят оценку перфузии новообразования. Основной задачей во время биопсии являлся поиск наиболее васкуляризируемый, в данном случае перфузируемый контрастным агентом участок опухоли (рис. 2). Скорость накопления и вымывания контраста отличается в зависимости от гистологического подтипа опухоли. Оператор производит прокол кожи (методика при необходимости может выполняться под местной анестезией или наркозом) в проекции планируемой зоны забора материала (используется методика по типу «свободной руки» — направление движения пункционной иглы определяет врач-оператор). Направление движения иглы оператор определяет на экране аппарата ультразвуковой диагностики. При достижении концом пункционной иглы необходимой зоны патологического очага врач-оператор производит забор материала путем трепан-биопсии (рис. 3).

В контрольной группе забор материала произведен путем классической ультразвуковой навигации методом «свободной руки», осуществляемым врачом-оператором и ассистентом с использованием той же УЗ-аппаратуры, биопсийного пистолета и игл, что и в основной группе. Количество полученных во время биопсий столбиков ткани варьировалось в зависимости от структуры опухоли и составило не менее четырех (от 4 до 8) в обеих группах.

Анализ данных биопсии производился по нескольким критериям. Изначально оценивалась

Таблица 1. Распределение больных в исследуемых группах в зависимости от окончательного диагноза

Группа «1» (CEUS-G)		Группа «2» (US-G)	
Злокачественные процессы	Количество	Злокачественные процессы	Количество
Липосаркома	9	Липосаркома	8
Лейомиосаркома	5	Веретеноклеточная саркома	3
Недифференцированная плеоморфная саркома	6	Недифференцированная плеоморфная саркома	6
Веретеноклеточная саркома	3	Десмоид	3
Миксофибросаркома	5	Лейомиосаркома	5
Эпителиоидная саркома	1	Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	3
Синовиальная саркома	6	Миксофибросаркома	5
Остеогенная саркома	1	Синовиальная саркома	6
Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	2	Дерматофибросаркома	1
Дерматофибросаркома	1	Метастаз меланомы	4
Десмоид	3	Лимфома	1
Лимфома	1		
Метастаз рака почки	1		
Метастаз меланомы	2		
	46		46
Доброкачественные процессы	Количество	Доброкачественные процессы	Количество
Гематома	2	Шваннома	3
ГКО сухожилий	1	Гематома	1
Липома	4	ГКО сухожилий	2
Синовит	1	Постоперационный фиброз	3
Шваннома	2	Липома	4
Постоперационный фиброз	3		
	13		13
Общий итог	59	Общий итог	59

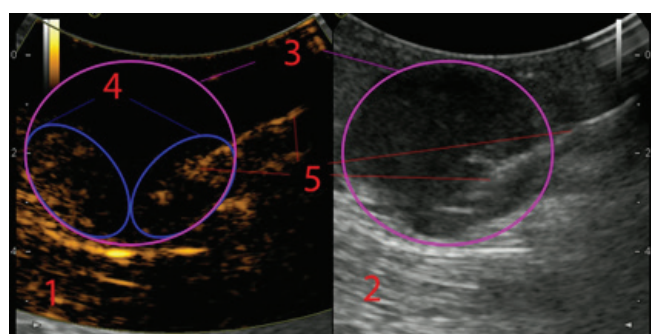
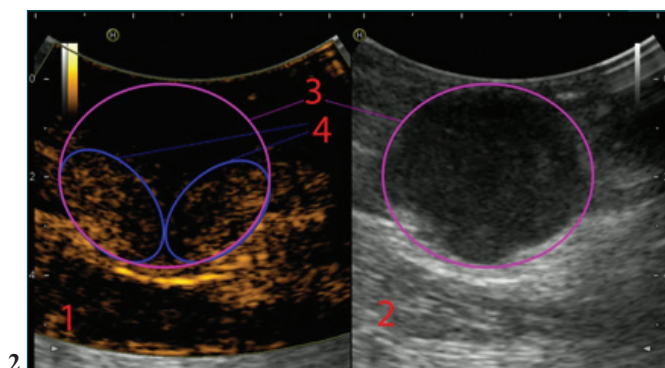
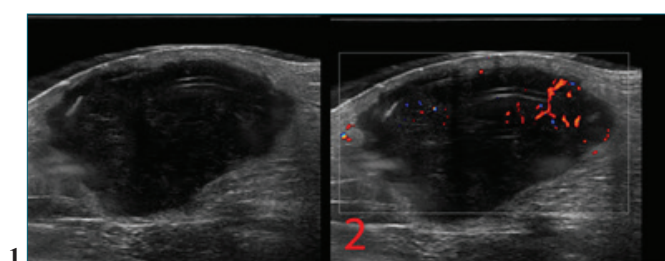


Рис. 1. Эпителиоидная саркома мягких тканей бедра. УЗ-картина в серошкальном (1) и ЦДК (2) режимах визуализации

Рис. 2. Эпителиоидная саркома мягких тканей бедра. УЗ-картина опухоли (3) в серошкальном (2) и контраст-усиленном (1) режимах визуализации. Определение зон усиленного накопления контрастного препарата (4)

Рис. 3. Эпителиоидная саркома мягких тканей бедра. УЗ-картина опухоли (3) в серошкальном (2) и контраст-усиленном (1) режимах визуализации. Момент наведения биопсийной иглы (5) к зоне усиленного накопления контрастного препарата (4) для осуществления трепан-биопсии

информативность или адекватность биопсии — ценность полученного материала в проведении патоморфологического исследования (информативен/неинформативен). В случаях адекватно добытого материала производилось определение характера процесса, то есть подтверждение злокачественности опухоли мягких тканей. Ответ исследования считался истинно отрицательным (ИО) либо истинно положительным (ИП) в случае совпадения результатов гистологического исследования биопсийного материала с послеоперационным патоморфологическим заключением, при несовпадении — ложноположительным (ЛП) либо ложноотрицательным (ЛО) соответственно. Подсчитаны основные показатели диагностической пробы: чувствительность — вероятность положительного результата при наличии заболевания; специфичность — вероятность отрицательного результата в отсутствии заболевания; предположительная ценность положительного результата; предположительная ценность отрицательного результата и точность. Также определены случаи корректно определенной подгрупповой принадлежности опухолей. Оценка степени злокачественности (Grade) по данным биопсийного материала не производилась, так как принятая на сегодняшний день шкала FNCLCC для определения степени злокачественности СМТ предусмотрена только для операционного материала.

Результаты

I. Адекватность/информативность первичного биопсийного материала.

В первой группе материал был информативен во всех 59 случаях, что позволило в дальнейшем определить как характер заболевания, так и подгрупповую принадлежность. В контрольной группе в 5 случаях информативного материала оказалось недостаточно для интерпретации (2 опухоли веретеноклеточного строения с обширными полями некротических изменений, 2 недифференцированные плеоморфные саркомы и 1 миксофибросаркома), таким образом, точность первичной биопсии составила 91% против 100% в основной группе. Из адекватно забранных материалов дальнейшая диагностика осуществлялась посредством рутинного гистологического исследования, дополненного в ряде случаев ИГХ-окрашиванием без использования молекулярно-генетического исследования. Таким образом, в контрольной группе дальнейшей оценке подверглось 54 случая (против 59 в основной).

II. Определение характера (злокачественности) заболевания.

По данным биопсии под ультразвуковым контрастно-усиленным наведением удалось корректно определить характер заболевания во всех 59 случаях, следовательно, показатели чувствительности и специфичности, а также прогнозируемой ценности

ответа составили 100% в отличие от контрольной группы, где в 2 случаях (высокодифференцированная липосаркома, миксоидная липосаркома) злокачественных заболеваний представленный морфологам материал не имел признаков атипии, что и снизило показатели чувствительности, составившей 95%. Постановка доброкачественного диагноза в обеих группах осуществлена в 100% случаев (13).

III. Определение подгрупповой принадлежности опухоли.

Трудности в определении подгрупповой принадлежности по данным биопсийного материала возникли в обеих группах. В первой группе удалось корректно установить подгрупповой диагноз в 89% случаев; так, лишь с установленным фактом наличия СМТ операции подверглись 6 больных (высокодифференцированная липосаркома, миксоидная липосаркома, недифференцированная липосаркома, недифференцированная веретеноклеточная саркома, недифференцированная веретеноклеточная и плеоморфная саркомы, синовиальная, лейомио- и миксофибросаркомы). В контрольной группе расхождение в подгрупповой принадлежности произошло в 23% (от всех информативных биопсий, позволивших корректно определить характер заболевания) случаев, основные трудности, так же как и в основной группе, возникли с низкодифференцированными, веретеноклеточными, липосаркомами, а также с миксоидными опухолями (5 липосарком, 1 лейомиосаркома, 2 миксофибросаркомы, 2 веретеноклеточные, 2 недифференцированные плеоморфные саркомы, 1 злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов, 1 экстраабдоминальный десмоид).

В итоге корректная постановка диагноза на дооперационном этапе была осуществлена в исследуемой группе в 90% случаев (против 68% в контрольной), что отражено в сводных таблицах (табл. 2).

Среди осложнений в обеих группах после процедуры преобладали постбиопсийные гематомы мягких тканей, не требовавшие дополнительного вмешательства, в одном случае (в первой группе) зафиксировано изъязвление опухоли. Специфических реакций, связанных с введением микропузырьковых эхоконтрастов, не отмечено ни в одном случае использования контрастного препарата.

Обсуждение

Саркомы мягких тканей из-за особенностей своего развития могут достигать значительных размеров, оттесняя и инфильтрируя прилежащие структуры. Морфо-анатомические методы визуализации, такие как УЗ-диагностика и МРТ, позволяют оценить размеры новообразования, инвазию в окружающие структуры и даже предположить гистотип опухоли [4]. Однако основополагающим этапом в диагностике новообразований мягких тка-

Таблица 2. Приведены данные анализа биопсийного материала в основной (CEUS-G) и контрольной (US-G) группах по критериям информативности, оценки злокачественности и определения подгрупповой принадлежности

Информативность первичной биопсии				
Д/з	CEUS-G информативны	CEUS-G не информативны	US-G информативны	US-G не информативны
Добро	13		13	
Зло	46		41	5
Итог	59		54	
Точность	100%		54/59=91%	
Оценка злокачественности процесса по информативному биопсийному материалу				
Истинный характер	CEUS-G добро	CEUS-G зло	US-G добро	US-G зло
Добро	13		13	
Зло		46	2	39
Итог	59		39+13=52	
	ИП=46 ИО=13 ЛП=0 ЛО=0		ИП=39 ИО=13 ЛП=0 ЛО=2	
	Чувствительность = ИП / ИП + ЛО	Специфичность = ИО / ИО + ЛП	Чувствительность = ИП / ИП + ЛО	Специфичность = ИО / ИО + ЛП
Чувствительность (Ч), Специфичность (С)	Ч=100%	С=100%	Ч = 39/(39+2)=95%	С = 13/(13+0)=100%
Предположительная ценность ответа	ПЦОО=46/46=100%	ПЦПО=13/13=100%	ПЦОО=13/13+2=87%	ПЦПО=39/39=100%
Оценка подгрупповой принадлежности по информативному биопсийному материалу и адекватной оценке злокачественности				
Подгрупповой диагноз	CEUS-G установлена подгруппа	CEUS-G не установлена подгруппа	US-G установлена подгруппа	US-G не установлена подгруппа
Добро	13		13	
Зло	40	6	27	14
итог	53		40	
Точность	90%		74%	
Общая точность	89,8%		67,9%	

ней и постановке клинического диагноза является трепан-биопсия. Информативность и адекватность полученного во время биопсии материала, отправленного на патоморфологическое исследование, определяет дальнейшую тактику лечения или наблюдения. В противном случае возникает потребность в повторной биопсии новообразования или при неверно установленном характере заболевания может последовать неадекватная терапия или ее отсутствие, что губительно повлияет на течение опухолевого процесса.

Ультразвуковой контроль при проведении пункционной/трепан-биопсии является самым распространенным и легко осуществимым методом навигации. Описаны различные модификации и способы, направленные на упрощение выполнения данной процедуры и более точное наведение на патологический очаг, такие как пункция под контролем ультразвукового изображения методом «свободной руки»; с визуализацией продвижения

биопсийного материала в пункционной игле; с предварительной разметкой точки пункции и использованием пункционных адаптеров ультразвуковых датчиков. Однако решающую роль играет идентификация наиболее информативных участков опухоли, визуализация и наведение на которые является нерешенной в настоящее время задачей. Так, у всех вышеописанных и применяемых на практике способов имеется существенный недостаток — забор гистологического материала производится из произвольной, субъективно определяемой оператором области опухолевого образования.

Mitsuyoshi (2009) на примере 72 больных с опухолями мягких тканей сообщает о 83% информативно выполненных биопсиях под УЗ-навигацией, что позволило установить характер заболевания в 94% случаях СМТ с точностью 68% [7]. Hoesber и соавт. (2001) при проведении 570 трепан-биопсий установили злокачественность опухолей с 99% чувствительностью и 98% специфичностью, однако

подгрупповая принадлежность и грейд были установлены лишь 80% случаев [6]. Wu (2008) сообщает о 76% диагностической продуктивности данного метода, в то время как Toggiani и соавт. (2002) на примере 48 больных с опухолями опорно-двигательного аппарата установили корректный диагноз в 97% случаев [12, 10].

Гетерогенность мягкотканых опухолевых масс определяет значительные различия в гистологической структуре различных участков опухоли (рис. 4).

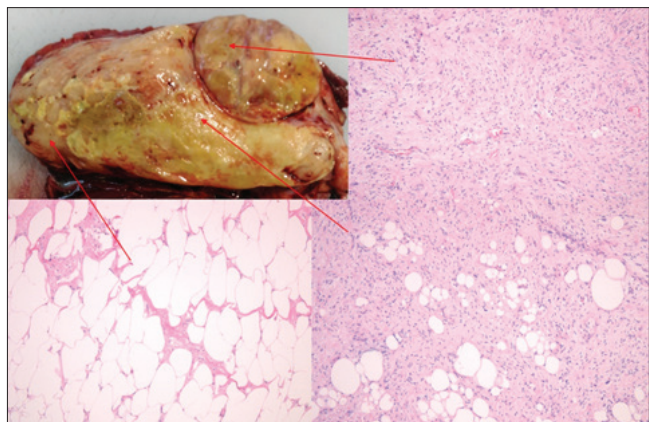


Рис. 4. Высокодифференцированная липосаркома. Кардинальное различие клеточности в различных участках опухоли

Постановка окончательного диагноза при СМТ трудна даже для опытных, искушенных различными диагностическими средствами патоморфологов. При получении материала путем трепан-биопсии очевидна невозможность объективно оценить участки опухоли с различной степенью дифференцировки и злокачественного потенциала для определения степени злокачественности (Grade) СМТ.

В последние годы растет актуальность метода контраст-усиленного ультразвукового исследования (КУ-УЗИ, CEUS — contrast enhanced ultrasound) в диагностике различных опухолей. Данные о применении КУ-УЗИ при СМТ скудны и предварительны, а в отечественной литературе отсутствуют вовсе.

В данном исследовании применен ультразвуковой контраст второго поколения, представляющий собой суспензию микропузырьков (диаметром 2,5 мкм), окруженных упругой мембраной фосфолипидов. Микропузырьки наполнены инертным газом с низким уровнем растворимости в воде (гексафторид серы SF₆), который при попадании в кровь остается внутри микропузырьков, но легко диффундирует через альвеолы легких и выделяется с выдыхаемым воздухом [5]. Мембраны микропузырьков служат границей раздела фаз и обладают высоким уровнем сопротивления давлению. Это приводит к сильному обратному рассеиванию ультразвукового сигнала, выражающемуся в высокой экзогенности микропузырьков [5]. Возможность

микропузырьков изменять характеристики отраженного сигнала лежит в основе ряда технологий обработки ультразвуковых сигналов, позволяющих «вычленять» сигналы от контрастного вещества из всего потока отраженных ультразвуковых колебаний [3]. Различные режимы доплерографического исследования (дуплексные и триплексные режимы сканирования) позволяют визуализировать внутриопухолевые сосуды диаметром не менее 100 мкм, в то же время контраст-усиленное сканирование позволяет выявить мельчайшие сосуды диаметром около 40 мкм [8, 11]. Благодаря физико-химическим особенностям микропузырьковых контрастов отсутствует интерстициальная фаза, характерная для контрастных агентов других методов визуализации, что гарантирует отображение истинной тканевой перфузии и позволяет выявить картину неоваскуляризации. Оценка кинетических кривых накопления и выведения контрастного препарата и сосудисто-капиллярной архитектоники позволила предположить наиболее метаболически активные зоны опухоли.

Методика динамического МРТ-сканирования, применяемая в дифференциальной диагностике опухолей мягких тканей, основана на том же принципе определения кинетики контрастного препарата. Так, Shapeero L.G. и соавт. (2002) подвергли биопсиям 40 больных с опухолями опорно-двигательного аппарата после выполнения динамической МРТ с целью определения наиболее информативного очага опухоли. Данный подход показал высокую чувствительность, однако на скромной выборке пациентов; кроме того, не стоит забывать о высокой трудоемкости и стоимости контраст-усиленной МРТ, а также об отсутствии возможности выполнения биопсии в режиме «реального времени» в отличие от эхоконтрастных методов визуализации [9].

Основной задачей предложенного метода биопсии является достижение пункционной иглой вышеуказанных участков повышенной перфузии контрастным препаратом (предполагаемой зоны неоангиогенеза), представляющих для морфологов основной интерес при анализе материала.

В исследовании показана высокая информативность биопсийного материала (100% против 91% в контрольной группе), получаемого под контраст-усиленной ультразвуковой навигацией. При использовании данной методики раскрыта высокая специфичность (100%, как и в контрольной группе) и чувствительность (100% против 95%) при определении характера заболевания, а также точность в постановке диагноза подгрупповой принадлежности СМТ (90% против 77%).

Анализ основных показателей диагностической пробы осуществлялся на основании материала первичной биопсии. Акцент на результативности первой попытки сделан по нескольким причинам.

Во-первых, биопсия — травматичная для пациента процедура, связанная с определенными рисками повреждения окружающих опухоль сосудисто-нервных структур с последующим формированием гематом и некротических затеков. Во-вторых, при каждой последующей биопсии нарушается футлярность опухоли, формирование дополнительных биопсийных каналов влияет на выбор доступа при оперативном пособии и снижает его абластичность. Также увеличивается риск изъязвления опухоли, что ограничивает возможность проведения органосохраняющей операции как таковой. В-третьих, немаловажна экономическая составляющая, так как любая пункционная биопсия — затратная манипуляция, требующая времени, сил, средств пациента и медицинского учреждения.

Заключение

Данное исследование подтверждает потенциальную диагностическую ценность предложенного метода биопсии в выявлении первичных и рецидивных опухолей мягких тканей.

На высокую результативность данного исследования повлияло участие в осуществлении и планировании биопсий мультидисциплинарной команды: специалистов лучевой диагностики, хирургов и, конечно же, патоморфологов. Основным ограничением нашего исследования является скромное количество принявших участие пациентов, что объясняется редкостью патологии. Предложенная методика вошла в арсенал уточняющих средств в случаях предшествовавших неинформативных биопсий как пункционного, так и инцизионного характера.

Необходимо комплексное изучение данной проблемы и проведение проспективных рандомизированных исследований на примерах более многочисленных групп пациентов. Накопленная информация является частью регулярно пополня-

емой базы данных сарком мягких тканей НИИО и может стать звеном последующего мультицентрового исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Мень Т.Х. Заболеваемость саркомами мягких тканей в России. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013, № 3, с. 3-9.
2. Мацко Д.Е. Современные представления о морфологической классификации сарком мягких тканей и их практическое значение. Практическая онкология. 2013, т. 14, № 2, с. 77-83.
3. Новиков Н.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2012, т. 2, № 1, с. 20-28.
4. Семенов И.И., Зайцев А.Н., Крживицкий П.И., Пономарева А.И. Методы диагностики и оценки степени распространения процесса при саркомах мягких тканей. Практическая онкология. 2013, т. 14, № 2, с. 87-96.
5. Соновью. Научная монография. Динамическое контрастное усиление в режиме реального времени. 2013, с. 6-40.
6. Hoebler I., Spillane A.J., Fisher C. et al. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. Ann. Surg. Oncol. 2001, v. 1, p. 80-87.
7. Mitsuyoshi G., Naito N., Kawai A. et al. Accurate diagnosis of musculoskeletal lesions by core needle biopsy. J. Surg. Oncol. 2006, v. 94, p. 21-27.
8. Quaia E., Calliada F., Bertolotto M. et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfurhexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. Radiology. 2004, v. 232 (2), p. 420-430.
9. Shapeero L.G., Vanel D., Verstraete K.L. et al. Fast magnetic resonance imaging with contrast for soft tissue sarcoma viability. Clin. Orthop. Relat. 2002, v. 397, p. 212-227.
10. Torriani M., Etchebehere M., Amstalden E. Sonographically guided core needle biopsy of bone and soft tissue tumors. J. Ultrasound Med. 2002, v. 21, p. 275-281.
11. Wilson S.R., Kim T.K., Jang H.J., Burns P.N. Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI. AJR Am. J. Roentgenol. 2007, v. 189 (1), p. 7-12.
12. Wu J.S., Goldsmith J.D., Horwich P.J. et al. Bone and soft tissue lesions: what factors affect diagnostic yield of image-guided core needle biopsy? Radiology. 2008, v. 248, p. 962-970.

Статья поступила 15.05.2017 г., принята к печати 07.06.2017 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

EFFICIENCY OF CONTRAST ENHANCED ULTRASOUND GUIDED BIOPSY IN SOFT TISSUE SARCOMA DIAGNOSIS

Zinovev G.V., Gafton G.I., Busko E.A., Mishchenko A.V., Grinenko I.V., Gafton I.G.

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg

Key words: sarcoma detection, sarcoma biopsy, contrast enhanced ultrasound

Objective. To determine the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) guided core-needle biopsy (CNB) of soft tissue tumors.

Materials and methods. CEUS-guided biopsy of soft tissue tumors was performed in 59 cases (main group). In control group (59 patients) biopsy was performed under ultrasound navigation in B-mode.

Results. In the main group biopsy sample was informative in 100% of cases versus 91% in the control group. Sensitivity and negative-predictive value in the main group were 100% (versus 95% and 87% in control group respectively). Finally, diagnosis during the preoperative examination was correct in 90% cases in the main group (versus 68% in control group). This study confirms the diagnostic value of CEUS-guided biopsy method.

УДК 616-006.3

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ (ИОЛТ) В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.А. Курильчик, А.Л. Зубарев, А.Л. Стародубцев, В.Е. Иванов, Ю.В. Гуменецкая, А.А. Жеравин, Г.С. Жамгарян

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, химиолучевое воздействие, дистанционная гамма-терапия, интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), локальный контроль, курсовая доза

Саркомы мягких тканей (СМТ) — это редкая группа злокачественных новообразований, характеризующаяся склонностью к упорному рецидивированию, а также к раннему и преимущественно гематогенному метастазированию. В настоящее время методом выбора в лечении СМТ является комбинированный подход, в основе которого радикальная органосохранная операция, дополненная различными вариантами химиолучевого воздействия. Для повышения эффективности органосохраняющего лечения необходимо усилить местное воздействие на зону риска. Одним из методов усиления локального воздействия является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ). В нашей статье рассмотрим преимущества и перспективы развития данной методики в комбинированном и комплексном лечении СМТ.

Саркомы мягких тканей (СМТ) — это редкая группа злокачественных новообразований преимущественно мезенхимального генеза, которые в совокупности составляют не более 2% всех злокачественных опухолей человека [1, 2].

В России в 2013 г. число заболевших саркомами мягких тканей было 3413, что составило 0,6% от всех онкологических заболеваний [3]. Заболеваемость саркомами — 1,7 на 100 000 населения, смертность — 1,5 на 100 000 населения [4, 5].

Несмотря на множество гистологических вариантов СМТ, всех объединяют такие общие свойства, как мультицентричный и инфильтрирующий характер роста, нечеткие границы со здоровыми тканями, склонность к упорному рецидивированию, а также к раннему и преимущественно гематогенному метастазированию.

Для всех СМТ характерно частое рецидивирование. Более 80% всех рецидивов наблюдаются в первые два года после лечения [6]. Склонность к частому рецидивированию обусловлена биологическими свойствами сарком: мультицентрический характер роста, формирование псевдокапсулы опухо-

ли, без четких границ со здоровыми окружающими тканями, что затрудняет выполнение радикальных операций, распространение сарком по межмышечным и перинеуральным пространствам далеко за пределы основного опухолевого очага [7]. В связи с этим частота возникновения рецидивов сарком напрямую зависит от радикальности выполненной операции [8]. Так, при различных объемах оперативных вмешательств частота возникновения рецидивов составляет при локальной эксцизии 93%, при широкой эксцизии — 49%, при вторичной широкой эксцизии — 73%, при радикальной резекции — 20%, после ампутации — 6% [9]. Наличие опухолевых клеток по краю резекции — предсказательный фактор локального рецидива. При негативных краях резекции уровень локального контроля может быть достигнут до 88%, в то же время положительный край резекции снижает локальный контроль до 56% [10]. Исследования Trovik C.S. и соавт. показали, что нерадикальное иссечение является предсказывающим фактором только локального рецидива и не влияет на частоту развития отдаленных метастазов [11].

В настоящее время методом выбора в лечении СМТ является комбинированный подход, в основе которого радикальная органосохранная операция, дополненная различными вариантами химиолучевого воздействия. Это позволило улучшить результаты лечения сарком [12, 13].

Адрес для корреспонденции

Стародубцев А.Л.
E-mail: starodubtsev2008@rambler.ru

Ввиду повсеместного распространения органосохраняющих операций повышается риск увеличения числа нерадикальных и условно радикальных операций, что, несомненно, приводит к повышению частоты локальных рецидивов опухоли. Для повышения эффективности органосохраняющего лечения необходимо усилить местное воздействие на зону риска — «ложе» удаленной опухоли и окружающие мягкие ткани. С этой целью используется комбинация оперативного вмешательства и лучевой терапии. Лучевая терапия применяется как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. Применяется в основном дистанционная гамма-терапия. В отдельных центрах имеется опыт применения брахитерапии. В последние десятилетия большое распространение получило применение интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) [14–16, 36].

Мировой опыт использования интраоперационной лучевой терапии насчитывает несколько тысяч пациентов. Интраоперационное облучение осуществляется в основном на ускорителях или бетатронах, генерирующих электронное излучение. К настоящему времени в ряде стран создана специальная аппаратура для проведения ИОЛТ онкологическим больным, которая пока не получила широкого распространения из-за высокой стоимости ускорителей. Мегавольтная лучевая терапия быстрыми электронами применяется в онкологии более полувека и имеет ряд важных преимуществ из-за следующих физических характеристик электронного излучения:

- глубины проникновения электронов, которая пропорциональна средней энергии и может регулироваться в зависимости от поставленной задачи;
- максимума поглощенной дозы, находящегося на заданной глубине;
- резкого падения дозы быстрых электронов после достижения максимума, значительно уменьшающего облучение здоровых тканей, располагающихся за патологическим очагом [17, 18].

Данные преимущества быстрых электронов явились основанием для проведения клинической опробации ИОЛТ при комбинированном лечении злокачественных новообразований различных локализаций, таких как рак молочной железы, рак желудка, легких, сарком костей и мягких тканей, в онкогинекологии и др. [19–22].

Развитие метода ИОЛТ в клинической практике имеет значительную историю и берет начало с 1909 г., когда Векс С. [23] впервые провел облучение семи больных с нерезектабельными опухолями желудка, используя рентгеновские лучи. Попытки использовать рентгенотерапию для облучения злокачественных опухолей внутренних органов предпринимались многими исследователями, но в большинстве случаев заканчивались неудачами из-

за несовершенства применяемой техники облучения и лучевых повреждений тканей.

Возрождение методики интраоперационной лучевой терапии на современном уровне началось в Японии группой ученых под руководством проф. М. Abe в 1964 г. в университете Киото. Они применяли ИОЛТ в однократных дозах 20–40 Гр. Однако последующие их исследования показали, что применение ИОЛТ в однократных дозах 20–30 Гр с энергией быстрых электронов 12 МэВ вызывало в отдаленные сроки выраженные лучевые повреждения (лучевые невриты, плексалгии, а в костях выраженные явления остеопороза, вплоть до патологических переломов при отсутствии в них метастазов). Поэтому дальнейшие исследования были направлены на определение толерантности органов и тканей, вовлекаемых в поле облучения [24]. В более поздних работах авторы указывают о пороговом уровне толерантной однократной дозы ИОЛТ, при которой не развиваются тяжелые осложнения со стороны периферических нервов и других тканей, в пределах 20–25 Гр [25].

В понимании механизмов действия высокой однократной дозы электронного облучения большую роль сыграли более поздние работы японских ученых под руководством М. Kobayashi (1986) [26]. Авторы провели иммунохимическое и электронно-микроскопическое изучение лучевого патоморфоза перевиваемой злокачественной опухоли ММ 46 у мышей линии СЗН/Не. Облучение опухоли пучком быстрых электронов мощностью 6 МэВ в разовой дозе 30 Гр проводилось через 6–7 дней после перевивания. Изменения в основной группе зафиксированы на третий день после облучения, отмечено появление дегенеративных и распухших опухолевых клеток, наличие гигантских многоядерных клеток. Через 14 дней после облучения вокруг сохранившихся опухолевых клеток сформировалась толстая коллагеновая капсула. Одновременно каждое соединительнотканное волокно также имело больший диаметр по сравнению с контрольной группой, что связано не только с непосредственным воздействием быстрых электронов на опухолевую ткань, но и с резким снижением кровоснабжения вследствие наступившего склероза.

Не менее важной является проблема изучения лучевой толерантности нормальных органов и тканей, неизбежно попадающих в поле облучения. Необходимо было подобрать такую однократную дозу интраоперационного облучения, которая бы позволила:

- оказать существенное канцерогенное действие на злокачественные клетки;
- не превысить резервные возможности окружающих органов, включаемых в зону облучения;
- не нарушить процессы заживления в послеоперационном периоде [26].

В эксперименте была изучена реакция сосудистой стенки на интраоперационное облучение в зависимости от величины однократной дозы и в различные сроки наблюдения. В работах W.E. Sindelar и соавт. [27] облучению подвергались абдоминальный отдел аорты и нижняя полая вена. В экспериментальных исследованиях M. Barnes и соавт. из Национального института рака США [28] изучались реакции сосудов средостения. ИОЛТ осуществлялась пучком быстрых электронов с энергией в 10 МэВ, авторы использовали различные дозы интраоперационного облучения: 20; 30; 40; 47 Гр. Проводился анализ течения послеоперационного периода и общего состояния облученных собак. В работах не описывается нарушение заживления послеоперационной раны, не наблюдалось отклонений в рутинных гематологических, урологических и серологических анализах. Были описаны изменения артериальных сосудов в виде фиброэластической пролиферации, ограниченной только субэндотелием. Реже встречалась пролиферация интимы, распространяющаяся ниже эластичной мембраны в среднюю оболочку аорты. Степень реакции артериальной сосудистой стенки прямо пропорционально зависела от величины однократной дозы облучения. Также было отмечено: крупные венозные сосуды обладают большим уровнем толерантности по отношению к высокой однократной дозе интраоперационного облучения. Исследователями не описывается каких-либо микроскопических изменений в венозной стенке, независимо ни от величины дозы ИОЛТ, ни от сроков наблюдения.

В исследованиях W.F. Sindelar и соавт. [27] из Национального института здоровья (США) изучалось влияние ИОЛТ на заживление сосудистых анастомозов. У собак на брюшном отделе аорты формировались анастомозы по типу «конец в конец», на которые затем проводилась ИОЛТ в дозе 20; 30; 40; 45 Гр, одним полем 4×15 см. Ни в одном случае не возникало недостаточности анастомозов даже при однократной дозе 45 Гр. Однако последующие наблюдения в течение 24 мес свидетельствовали о развитии процессов стенозирования сосудистого русла в зоне облучения за счет явления фиброза в интимной и средней оболочках аорты. У одной собаки на аутопсии был обнаружен аортокавальный свищ в зоне анастомоза, который не проявлялся при жизни. Доза интраоперационного облучения в этом случае составила 45 Гр. Авторы пришли к заключению, что не следует применять ИОЛТ в дозах, превышающих 30 Гр, поскольку это приводит к повышенной гибели клеток интимной оболочки аорты с потерей их способности к восстановлению. Кроме того, повреждение эластичных волокон туники меди ведет к истончению и фиброзной стенки аорты, что в конечном итоге может вызвать развитие аневризмы или разрыв сосуда. При эксперименталь-

ном исследовании использовались сочетания ИОЛТ с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ): было выявлено, что интраоперационное облучение на область чревного ствола в разовой дозе 20–40 Гр в сочетании с наружным облучением верхней половины брюшной полости в СОД 40–50 Гр замедляет процессы заживления, замедляя новообразование коллагеновых волокон, особенно 1-го и 3-го типов. В большинстве случаев ДЛТ в указанной дозе приводит к образованию постлучевых язв желудка в сроки от 23 до 58 дней от начала облучения. При сочетании с ИОЛТ время появления язвенных дефектов на слизистой оболочке желудка укорачивалось в 1,5–2 раза [26].

Американские исследователи Nag S., Shasba D., Janian N. и соавт. [29] изучали толерантность периферических нервов. Поводом для исследования послужили явления нейропатии у больных СМТ, получивших ранее ИОЛТ однократными дозами 20 Гр и выше. Авторы, занимавшиеся экспериментальной ИОЛТ, пришли к заключению, что принципиальной дозолимитирующей тканью при проведении интраоперационного облучения являются нервные стволы, так как их невозможно путем мобилизации и ретракции вывести из поля облучения. Исследования в эксперименте показали, что интраоперационное облучение в дозах 10–15 Гр не приводит к повреждениям периферических нервов.

В 1994 г. на V Международном симпозиуме по ИОЛТ в г. Лионе (Франция) по проблеме ИОЛТ была принята резолюция, которая рекомендует максимально допустимую однократную дозу ИОЛТ – 20 Гр [30].

Применение ИОЛТ электронным пучком позволяет подводить высокую дозу облучения непосредственно на ложе удаленной опухоли (зона риска) во время хирургического вмешательства с минимальным облучением окружающих нормальных тканей, которые могут быть выведены из зоны облучения путем мобилизации или экранирования. Таким образом, удастся избежать негативного воздействия на кожу, подкожную клетчатку и соответственно уменьшить риск развития фиброза и сохранить косметический результат [31]. Кроме того, ИОЛТ позволяет сократить сроки проведения послеоперационной лучевой терапии, а возможно, и заменить ее.

По данным Calvo F.A. и соавт. [32], основные преимущества взаимодействия хирургии и интраоперационной лучевой терапии включают три основных положения:

- снижается вероятность роста резидуальной опухоли;
- резкое увеличение радиобиологического эффекта путем применения высокой однократной дозы излучения, что приводит к увеличению суммарной очаговой зоны, превышая ее значения при стандартной лучевой терапии;

- оптимизация временных параметров комбинации операции и лучевой терапии.

В мировой практике применение ИОЛТ в комбинированном лечении СМТ началось в 1980-х годах, так как до этого СМТ рассматривались как исключительно радиорезистентные опухоли, требующие радикальных и сверхрадикальных объемов хирургического вмешательства. Чаще всего ИОЛТ применялась при забрюшинных опухолях, потому что в этих условиях выполнить операцию в радикальном объеме не всегда представлялось возможным. Национальный институт рака (США) провел рандомизированное исследование у 35 пациентов с первичными саркомами забрюшинного пространства, в котором сравнивали эффективность дистанционной гамма-терапии с применением и без ИОЛТ. Большинству больных выполнялись нерадикальные операции (R1). Группе больных без ИОЛТ проводили лучевую терапию расширенными полями в дозе 35–40 Гр и затем 15 Гр суженным полем (boost). Вторая группа больных получала ИОЛТ в дозе 20 Гр, далее — дистанционная гамма-терапия 35–40 Гр. Местные рецидивы возникли у 3 (20%) из 15 больных, получивших ИОЛТ, и у 16 (80%) из 20 больных, получивших только ДГТ ($p=0,001$). Также отмечено меньшее число лучевых осложнений со стороны тонкой кишки у больных, получивших ИОЛТ [32].

В таблице представлены данные клинических исследований с применением ИОЛТ и ДГТ при комбинированном лечении СМТ по данным зарубежной литературы.

Таким образом, на основании большинства проведенных исследований рекомендуемый интервал доз при ИОЛТ составляет 10–20 Гр, а при сочетании интраоперационного и наружного облучения максимально допустимыми являются дозы 20 и 50 Гр соответственно. Все исследователи рекомендуют выводить из поля интраоперационного облучения анатомические образования с низким порогом толерантности к лучевому воздействию. При технической невозможности выполнить это требование

необходимо использовать экранирование жизненно важных органов и тканей защитными приспособлениями из различных поглощающих материалов [22].

В Mayo Clinic ИОЛТ в комбинированном лечении применили у 87 больных первичными и рецидивными саркомами забрюшинного пространства и таза. При минимальном периоде наблюдения 1 год местные рецидивы зафиксированы у 3 (7%) из 43 больных первичными опухолями и у 17 (39%) из 44 больных с рецидивами [33]. В другом исследовании, включавшем 37 больных, показатели локального контроля и общей выживаемости при 5-летнем наблюдении составили 38 и 50% соответственно. При этом наилучшие показатели локального контроля наблюдались при выполнении радикальных операций (R0) — 74% [34].

Полученные результаты, выразившиеся в увеличении общей и безрецидивной выживаемости больных забрюшинными СМТ, привели к более широкому внедрению метода в клиническую практику и при лечении СМТ периферической локализации. Метод ИОЛТ при СМТ оказался патогенетически обоснованным, так как активно дополнял хирургическое лечение [35].

По данным немецких авторов из университета Мюнхена, при применении ИОЛТ и послеоперационной ДГТ в комбинированной терапии 29 больных СМТ 5-летний локальный контроль составил 84%. Показатели 5-летней общей и безметастатической выживаемости составили 66 и 54% соответственно. Число осложнений не превышало аналогичного показателя при традиционном лечении [37, 38].

В России достаточный клинический опыт по применению ИОЛТ накоплен в ФГБУ МРНЦ при лечении больных саркомами опорно-двигательного аппарата [39]. При анализе лечения 63 больных СМТ с использованием предоперационной ДГТ и ИОЛТ безрецидивная, безметастатическая и общая выживаемость была достоверно выше в сравнении с больными, получавшими только хирургическое лечение ($n=30$; $p<0,01$). Местные рецидивы возникли

Таблица. 5-летний локальный контроль у больных СМТ при использовании ИОЛТ по данным клинических исследований

Авторы	Число больных, п	Лечение	Локальный контроль, %	Осложнения, %
Richter H.J. et al., 2003	78	26 больных ИОЛТ 15 Гр + ДГТ 50 Гр	85	34
		52 больным только ДГТ 50 Гр	71	7
Kretzler A. et al., 2004	28	ИОЛТ 15 Гр + ДГТ 50 Гр	84	24
Niewald et al., 2009	38	ИОЛТ 12–15 Гр + ДГТ 50 Гр	63	13
Oertel S. et al., 2006	153	ИОЛТ 15 Гр + ДГТ 20–54 Гр	77	—
Call J.A. et al., 2012	61	ИОЛТ 7,5 Гр ДГТ 20–54 Гр	72	—
Barney B.M. et al., 2012	16	ИОЛТ 10–20 Гр ДГТ 50 Гр	58	19

кали в течение первого (60%) и второго (36%) года наблюдения у 16 (17%) пациентов. Метастазы развились у 41 (44%) больного, причем 76% метастазов развились в течение первого года наблюдения. При использовании предоперационной лучевой терапии отмечались ранние лучевые реакции в виде эритемы с развитием эпидермита у 4 (6,3%) пациентов. У больных, получивших только хирургическое лечение, вторичное заживление раны наблюдалось у 5 (17%) больных, а в группе с предоперационным облучением и ИОЛТ у 11 (17,4%), при этом гнойные осложнения были отмечены только у 6 (9,5%) человек [40].

В МНИОИ им. Герцена для проведения ИОЛТ используется цилиндрический ускоритель электронов «Микротрон-М» с энергией 6–22 МэВ. Данная установка позволяет проводить сеанс ИОЛТ как с тубусами, так и без использования тубусов за счет набора диафрагм и блоков. Клинический опыт по использованию ИОЛТ включает онкологических больных с различными локализациями: опухоли головы и шеи, легких, желудочно-кишечного тракта, мягкие ткани, злокачественные новообразования женской половой сферы [41].

В НИИ онкологии СО РАМН ИОЛТ в комбинированном лечении СМТ является одним из приоритетных направлений научных исследований [42]. За период с 1991 по 2005 г. накоплен клинический материал по хирургическому лечению с ИОЛТ в однократной дозе 15–20 Гр в комбинации с послеоперационной ДГТ в дозе 40–60 Гр [43]. При использовании ИОЛТ в однократной дозе 20 Гр и ДГТ – 40 Гр средняя суммарная курсовая доза в очаге-мишени возрастает до 80 изоГр, что на 42,9% больше по сравнению с использованием только адьювантной лучевой терапии, где суммарная курсовая доза составляет 60 Гр. Применение только ИОЛТ в однократной дозе 20 Гр суммарная курсовая доза в очаге-мишени равняется 72 изоГр, что на 28,6% выше, чем в контрольной группе [44]. Анализ эффективности комбинированного лечения СМТ показал достоверное улучшение показателей двух- и пятилетней безрецидивной выживаемости пациентов, получивших комбинированное лечение с ИОЛТ и ДГТ, в сравнении с использованием только послеоперационной ДГТ в стандартном режиме. В это же время в НИИ онкологии СО РАМН разрабатывались методики планирования с применением математических моделей. Был предложен способ радиобиологического планирования и расчета курсовых доз на основе известной математической модели ВДФ путем расширения области ее применения на однократные дозы больше 10 Гр для планирования ИОЛТ в сочетании с ДГТ. В условиях применения нового метода комбинированного лечения злокачественных опухолей (ИОЛТ и ДГТ) применение ма-

тематической модели ВДФ особенно актуально для соблюдения толерантности нормальных тканей [45].

Противопоказанием для проведения ИОЛТ являются: общие противопоказания к хирургическому лечению (нерезектабельность опухоли, прорастание в соседние органы, высокий риск при тяжелой соматической патологии); общие противопоказания к проведению лучевой терапии (распадающаяся опухоль, склонность к кровотечению, выраженная анемия, лейкопения, тромбоцитопения, сепсис, кахексия, тяжелая декомпенсированная сопутствующая патология).

Таким образом, несмотря на достаточно большой мировой опыт проведения интраоперационной лучевой терапии у больных СМТ, многие вопросы применения ИОЛТ как в самостоятельном плане, так и в сочетании с дистанционной лучевой терапией пока не решены. Актуальным остается вопрос изучения эффективности сочетанной лучевой терапии, выбор наиболее адекватной и эффективной курсовой дозы, определение показаний к выбору различных режимов лучевой терапии при комбинированном лечении СМТ, выбору границ и объема лечения для проведения ИОЛТ после удаления опухоли. Не менее важным остается определение оптимальных величин однократной дозы ИОЛТ и дополнительной суммарной дозы ДЛТ. До сих пор остаются дискуссионными вопросы места дистанционной лучевой терапии относительно хирургического этапа лечения, не определены четкие показания к применению лучевой терапии при различных формах и стадиях сарком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Франк Г.А. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей. *Практ. онкология*. 2004, т. 5, № 4, с. 231–236.
2. Jemal A., Siegel R. World Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J. Clin.* 2006, v. 56, p. 106.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина*. 2012, № 10, с. 155–158.
4. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015, 250 с.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015, 235 с.
6. Stojadinovic A., Leung D.H., Hoos A. et al. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann. Surg.* 2002, v. 235, p. 424–434.
7. Hartford A.C., Gohongi T., Fukumura D. et al. Irradiation of a primary tumor, unlike surgical removal, enhances angiogenesis suppression at a distal site: potential role of host-tumor interaction. *Cancer Res.* 2000, v. 60, p. 2128–2131.
8. Lartigau E., Gerbaulet H. Soft tissue sarcoma of the extremities in adults. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. Ed. by H. Gerbaulet et al. Leuven: ACCO, 2002, p. 561–572.

9. Le Vay J., O'Sullivan B., Catton C. et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993, v. 27, p. 1091.
10. Koea J.B., Leung D., Lewis J.J., Brennan M.F. Histopathologic type: an independent prognostic factor in primary soft tissue sarcoma of the extremity? *Ann. Surg. Oncol.* 2003, v. 10, p. 432-440.
11. Trovik C.S. Local recurrence of soft tissue sarcoma. A Scandinavian Sarcoma Group Project. *Acta. Orthop. Scand. Suppl.* 2001, v. 72 (300), p. 1-31.
12. Тришкина В.А. Оценка эффективности комбинированного (операция и лучевая терапия) лечения больных саркомами мягких тканей конечностей, подвергшихся сберегательным операциям. Автореферат дис. канд. мед. наук. СПб, 2008, 22 с.
13. Alektiar K.M., Hu K., Anderson L. et al. Highdose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2000, v. 47, p. 157-163.
14. Воробьев Г.И., Добродеев А.Ю. Интраоперационная лучевая терапия с радиосенсибилизацией цисплатином в комбинированном лечении рака легкого. *Сибирский онколог. журн.* 2009, прил. 1, с. 44-45.
15. Eggermont A.M. Isolated limb perfusion in the management of locally advanced extremity soft tissue sarcoma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2003, No. 12, p. 469-483.
16. Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Кудрявцева Г.Т. и соавт. Термохимиолучевая терапия в комбинированном лечении местнораспространенных сарком мягких тканей. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2011, № 1, с. 34-38.
17. Бойко А.В., Черниченко А.В., Чиссов В.И. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) в МНИОИ им. П.А. Герцена. Сборник научных трудов конференции «Высокие технологии лучевой терапии злокачественных новообразований». Челябинск, 1995, с. 5-6.
18. Calvo F.A., Meirino R.M., Gunderson L.L. et al. Intraoperative radiation therapy. *Principles and Practice of radiation Oncology.* Eds. C.A. Perez et al., 4th ed. Lippincott, 2004, p. 428-456.
19. Бердов Б.А., Евдокимов Л.В. Интраоперационная лучевая терапия в лечении рака ободочной кишки. *Рос. онколог. журн.* 2003, № 6, с. 51-55.
20. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Евдокимов Л.В. и соавт. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении рака желудка и ободочной кишки. *Онкохирургия.* 2010, № 3, с. 10-18.
21. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Тузиков С.А. и соавт. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого III стадии. *Онкохирургия.* 2010, № 3, с. 37-45.
22. Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении больных раком легкого и раком желудка. *Сибирский онколог. журн.* 2002, № 1 (1), с. 19-24.
23. Beck C. External roentgen treatment of internal structures eventration treatment. *N. Y. Med. J.* 1909, v. 89, p. 621-622.
24. Abe M., Shibamoto Y. The usefulness of intraoperative radiation therapy in the treatment of pelvic recurrence of cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 1996, v. 34, No. 2, p. 513-514.
25. Calvo F.A., Meirino R.M., Gunderson L.L. et al. Intraoperative radiation therapy. *Principles and Practice of radiation Oncology.* Eds. C.A. Perez et al., 4th ed. Lippincott, 2004, p. 428-456.
26. Kobayashi M., Araki K., Matsuura K. et al. Bone degeneration after IORT. *JS IORT 98. Revista de Medicina. 1st Congress of the international society of intraoperative radiation therapy.* Pamplona, Spain. 1998, p. 24.
27. Sindelar W.F., Kinsella T.J. Normal tissue tolerance to intraoperative radiotherapy. *Surg. Oncol. Clin. North Am.* 2003, No. 12, p. 925-942.
28. Barnes E.A., Murray B.R., Robinson D.M. et al. Dosimetric evaluation of lung tumor immobilization using breath hold at deep inspiration. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001, v. 4, No. 7, p. 1091-1098.
29. Nag S., Shasba D., Janjan N. et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001, v. 49, p. 1033-1043.
30. Roussel A., Gerard J.P., Hoffstetter S. et al. Intraoperative radiation therapy acute and late Complication. Report of the French IORT group. Abstract of the 5th International IORT Symposium. September 18-21, 1994. Lion, France. *Hepato-Gastroenterology.* 1994, p. 34.
31. Sabo D., Bemd L., Buchner M. et al. Intraoperative extracorporeal irradiation and re-implantation in local treatment of primary malignant bone tumours. *Orthopaede.* 2003, v. 32, p. 1003-1012.
32. Calvo F.A., Meirino R.M., Orecchia R. Интраоперационная лучевая терапия: обоснование метода, технические аспекты, результаты клинического применения. *Онкохирургия.* 2010, № 3, с. 72-84.
33. Gunderson L.L., Nagorney D.M., Martenson J.A. et al. External beam plus intraoperative irradiation for gastrointestinal cancers. *World J. Surg.* 1995, v. 19, p. 191-197.
34. Haddock M., Gunderson L., Nelson H. et al. Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001, v. 49, p. 267-274.
35. Kunos C., Colussi V., Getty P. et al. Intraoperative electron radiotherapy for extremity sarcomas does not increase acute or late morbidity. *Clinical orthopaedics and related research.* 2006, v. 446, p. 247-252.
36. Azinovic I., Calvo F.A., Puebla F. Long-term normal tissue effects of intraoperative electron radiation therapy (IOERT): late sequelae tumor recurrence and second malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001, v. 49, No. 2, p. 597-604.
37. Kaiser G.M., Fruehauf N.R., Oldhafer K.J. et al. Intraoperative radiotherapy in Germany. *Zentralblatt fuer Chirurgie.* 2003, v. 128, p. 506-510.
38. Kretzler A., Molls M., Gradingner R. et al. Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcoma of the extremity. *Strahlenther Onkol.* 2004, v. 180, No. 6, p. 365-370.
39. Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Кудрявцева Г.Т. и соавт. Термохимиолучевая терапия в комбинированном лечении местнораспространенных сарком мягких тканей. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2011, № 1, с. 34-38.
40. Курильчик А.А., Зубарев А.Л., Кудрявцева Г.Т. и соавт. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) в комбинированном лечении сарком опорно-двигательного аппарата. *Онкохирургия.* 2010, № 3, с. 19-25.
41. Чиссов В.И., Бойко А.В., Черниченко А.В. и соавт. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном

- лечении больных со злокачественными опухолями: Методические указания. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2002, 14 с.
42. Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А. и соавт. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии. Сибирский онколог. журн. 2004, № 2-3, с. 75-84.
43. Тюкалов Ю.И. Интраоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении сарком мягких тканей. Дисс. канд. мед. наук. Томск, 1998, 126 с.
44. Лисин В.А. Оценка предельно допустимой однократной дозы при интраоперационной лучевой терапии. Мед. физика. 2006, № 4, с. 18-23.
45. Лисин В.А., Мусабаева Л.И., Нечитайло М.Н. Ра-диобиологические критерии интраоперационной лучевой терапии и дистанционной гамма-терапии при комбинированном лечении больных со злокачественными новообразованиями. Пособие для врачей. Томск: Изд-во НТЛ. 2004, 20 с.
- Статья поступила 22.05.2017 г., принята к печати 10.06.2017 г.
Рекомендована к публикации Г.И. Гафтоном

INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY IN COMBINED TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS

Kurilchik A.A., Zubarev A.L., Starodubtsev A.L., Ivanov V.E., Gumenetskaya Yu.V., Zheravin A.A., Zhamgaryan G.S.

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Radiological Research Center» of the Health Ministry of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

Key words: soft tissue sarcomas, chemoradiotherapy, external beam gamma therapy, intraoperative radiation therapy (IORT), local control, course dose

Soft tissue sarcomas (STS) are an uncommon group of malignancies, notorious for a high propensity for recurrence and early, mainly hematogenous, metastasizing. Nowadays, combined modality therapy involving radical organ preservation surgery in conjunction with various chemoradiotherapy regimens is the treatment method of choice for STS. In order to improve the efficacy of organ preservation treatment, it is necessary to intensify local treatment of risk areas. Intraoperative radiation therapy (IORT) is one of the methods for intensifying local treatment. In our study, advantages and prospects of development of this approach to combination and concurrent treatment of STS are considered.

УДК 616.711

МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЕВЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА

А.М. Степанова, Г.А. Ткаченко, А.М. Мерзлякова

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: опухолевые поражения позвоночника, медико-психологические проблемы, болевой синдром, депрессия

Опухолевые поражения позвоночника приводят к болевому синдрому, к инвалидизации и в ряде случаев затрудняют получение адекватного системного лечения, что ведет к сокращению жизни. В результате болезни нарушается трудоспособность больного, значительно снижается общий уровень функционирования. Это сопровождается чувствами бессилия и беспомощности, депрессией, а в случаях выраженного болевого синдрома — суицидальными мыслями.

В связи с совершенствованием методов комбинированного лечения злокачественных опухолей и соответственно увеличением продолжительности жизни растет частота выявления костных метастазов [1].

Некоторые формы опухолей имеют особенную тропность к метастазированию в кости скелета, преимущественно в позвоночник [2]. Наиболее часто вторичные проявления в позвоночнике встречаются при раке молочной железы, предстательной железы, почек, щитовидной железы, легких [3].

Бессимптомное поражение костной системы наблюдается крайне редко. В большинстве случаев метастазы в позвоночник отягощают течение болезни, ухудшают качество жизни за счет болевого синдрома, патологических переломов, сопутствующей неврологической симптоматики, нарушений двигательной функции, развития гиперкальциемии [4]. Все это ведет к инвалидизации, депрессивным расстройствам, не позволяет вести активный образ жизни и в ряде случаев затрудняет получение адекватного системного лечения [5].

В исследованиях Усмановой Е.Б. и соавт. было показано, что у больных с метастатическими поражениями качество жизни ниже по таким параметрам, как физическая активность, возможность выполнять повседневную деятельность и не ограничивать свои социальные контакты в связи

с заболеванием, общее состояние здоровья, интенсивность болевых ощущений, по сравнению с пациентами, у которых диагностировано первичное опухолевое поражение костей, что соответствует объективному соматическому статусу пациентов с метастатическими поражениями [6]. При этом, как отмечают авторы, повышенный уровень тревоги и эмоциональная лабильность встречаются чаще у больных с первичными опухолями в позвоночнике.

В настоящее время много исследований посвящено качеству жизни больных с диссеминированным, инкурабельным опухолевым процессом [7]. Было отмечено, что хирургическое лечение костных осложнений больных с ожидаемо короткой продолжительностью жизни приводит к значительному улучшению качества жизни по сравнению с теми, кому в хирургическом лечении было отказано в связи с крайне неблагоприятным онкологическим прогнозом [8]. В данном исследовании также было отмечено увеличение продолжительности жизни больных после операции по сравнению с группой пациентов, получавших симптоматическую терапию, несмотря на нерадикальный характер хирургического лечения.

Болевой синдром

Метастатическая болезнь может манифестировать различными путями, при этом болевой синдром встречается в 80% случаев и носит, как правило, хронический характер [8].

Как показывают исследования, большинство пациентов с хроническим болевым синдромом отмечают ухудшение когнитивных функций. При

Адрес для корреспонденции

Степанова А.М.
E-mail: stepanovas@list.ru

психологическом тестировании обнаруживаются проблемы с памятью, вниманием, вербальными способностями, гибкостью и скоростью мышления [10]. Болевой синдром у пациентов с метастазами в позвоночник также связан с депрессией, тревогой, страхом и гневом [11]. Это в конечном итоге значительно ухудшает качество жизни, деморализуя и изнуряя как пациентов, так и тех, кто ухаживает за ними [12].

К факторам, влияющим на уровень боли, относится когнитивная оценка боли, то есть как больной ее воспринимает и как относится к происходящему. Если боль воспринимается как безнадежное чувство, как катастрофа, которую нельзя исправить, то боль может субъективно ощущаться как более сильная. Некоторые больные значительно преувеличивают интенсивность своего болевого синдрома. Эта тенденция была описана еще в 1983 г. и названа «catastrophizing» [13]. Было выявлено влияние этого состояния на увеличение количества побочных эффектов на фоне комбинированного лечения.

Если же больной воспринимает ее как один из симптомов болезни и знает ее причины, если уверен, что врачи смогут облегчить ее проявление, то болевой синдром воспринимается значительно слабее.

На интенсивность болевого синдрома также влияет и уровень тревожности личности. Если уровень тревоги высокий, то больной постоянно находится в состоянии напряжения, а излишнее напряжение мышц может провоцировать субъективное усиление боли.

Все это указывает на необходимость психологической коррекции болевого синдрома. Значительная роль психолога в лечении боли у онкологических больных была отмечена во многих исследованиях. Было показано, что у пациентов, которые смогли с помощью специалиста скорректировать свое отношение к болевому синдрому и адекватно оценить свое состояние, повышалась личностная комплаентность, отмечалась лучшая переносимость системной терапии, они реже нуждались в наркотических анальгетиках [14]. Значительное положительное влияние на болевой синдром было отмечено и при использовании специальных дыхательных техник (в частности, абдоминального дыхания), арт-терапии, цветовой визуализации.

Нарушение двигательной функции

Компрессия спинного мозга, одно из самых тяжелых осложнений метастатической болезни, развивается у 10–20% пациентов с диссеминированным раком [15]. Характерные неврологические симптомы компрессионного синдрома включают в себя вертебралгию, радикулопатию и ствольные нарушения [16], что проявляется как болевым синдромом, так и двигательными нарушениями, а также нарушениями функции тазовых органов.

Страдания больных при подобных состояниях обусловлены невозможностью полноценно реализовать одну из основных потребностей живого организма — потребность в движении, а следовательно, невозможностью осознать себя благополучным членом социума. Таким образом, у больных с опухолевыми поражениями позвоночника, несомненно, возникают не только трудности медицинского характера, но и значительные социально-психологические проблемы, основными из которых, по мнению ряда авторов, являются потеря физических возможностей, потеря контроля над физическими функциями и собственной жизнью, потеря независимости, изменения социальных ролей [17].

Потеря независимости — это невозможность осуществлять действия в соответствии со своими желаниями, в соответствии со своими потребностями. Это наиболее характерно для пациентов работоспособного возраста. Молодые пациенты крайне озабочены и испытывают растерянность, представляя свою будущую жизнь инвалидом. Любые действия, поступки, которые еще вчера выполнял сам больной, теперь должны выполняться другими людьми: он не может выбрать одежду и одеться, приготовить пищу и самостоятельно поесть, отправиться на прогулку. Особенно вызывает беспокойство и чувство тревоги невозможность самостоятельно поддерживать личную гигиену, то есть вторжение в интимную жизнь больного, которое, как указывают Булюбаш И.Д. и соавт., нередко воспринимается им как насилие [18]. В ответ на это возникают психогенные реакции, среди которых ведущее место занимает тревожно-депрессивный синдром. Помимо этого, особенно в молодом возрасте, возникает гамма других негативных эмоций: от банального раздражения и агрессии по отношению к родным и близким до потери интереса и смысла жизни. Больные замыкаются в себе, испытывают равнодушие к прежним увлечениям, безучастно относятся к проводимому лечению.

Другими эмоциональными реакциями на заболевание и его последствия могут быть страх, растерянность и гнев. У людей, которые до выявления метастатического поражения позвоночника хорошо приспосабливались к изменениям в своей жизни и никогда не испытывали депрессии или других сильных эмоциональных реакций, может нарушиться их обычное состояние эмоционального равновесия [18].

Вследствие физической ограниченности значительно меняются социальные роли, что негативно влияет на жизнь и психическое состояние больного. Потеря работы, ухудшение материального положения, снижение социальных контактов, неучастие в жизни близких и друзей приводит к чувству собственной ненужности, никчемности, вызывает депрессию.

Подобные нарушения психоэмоционального состояния у пациентов с опухолевыми поражениями позвоночника, которые сопровождаются потерей надежды и смысла жизни, зачастую приводят к появлению суицидальных мыслей.

Частота возникновения суицидальных мыслей у онкологических пациентов в два раза выше, чем у людей в общей популяции. В литературе достаточно мало данных о частоте самоубийств среди онкологических пациентов. Siracuse B.L. и соавт. опубликовали исследование, в котором оценили частоту самостоятельного ухода из жизни пациентов с опухолями костей и мягких тканей [19]. Было отмечено, что частота самоубийств в данной группе больных в США составляет 32 на 100 000 пациентов в год (в общей популяции — 13 на 100 000 в год). При этом наибольшее количество самоубийств было отмечено среди пациентов мужского пола, белой расы, в возрастных группах от 21 года до 30 лет и от 61 года до 70 лет, при поражении костей аксиального скелета и чаще в первые 5 лет после постановки первичного диагноза.

Для улучшения психологического состояния желательно, чтобы больной, несмотря на его физическую обездвиженность или двигательную ограниченность, принимал активное участие в решении семейных и социальных вопросов, чтобы он мог постепенно находить новые, возможно, непривычные для него социальные роли в семье, приобретая новый смысл жизни. Только поддержка семьи может помочь больному справиться с утратой физической активности и переосмыслить свое положение. Важным условием полноценной жизни является предоставление возможности больному самостоятельно принимать решения, влияющие на его лечение и в целом на жизнь. Поддержка его решений, поощрение выполнения соответствующих решений членами семьи способствуют укреплению уверенности в себе, влекут за собой повышение самооценки.

Нарушения функции тазовых органов

Тяжелые переживания испытывают больные из-за отсутствия возможности контролировать мочевой пузырь и кишечник, что приводит к возникновению чувства беспомощности и даже стыда. Часто, маскируя собственную беспомощность, пациенты проявляют неустойчивое настроение, повышенную эмоциональную возбудимость, гнев, обидчивость. Такие больные отмечают у себя неконтролируемые эмоциональные вспышки и раздражительность в ситуации постоянной зависимости от окружающих их людей.

Психические нарушения

У пациентов, имеющих вторичные проявления онкологического процесса в позвоночнике, осложнившиеся болевым синдромом, нарушением двигательных функций и функций органов малого таза, нередко встречаются депрессивные расстройства,

влияющие как на течение основного заболевания, так и на его реабилитационный прогноз. Диагностика и лечение рака, тем более диссеминированного, оказывают негативное психологическое воздействие на пациентов: стресс, тревожность, депрессия и другие психосоматические симптомы могут приводить к принятию неадекватных решений и, следовательно, к ухудшению результатов лечения и выживаемости [20–22]. По некоторым данным, распространенность симптомов депрессии пациентов с диссеминированным раком достигает 40% [23].

В настоящее время проводится большое количество исследований, которые изучают влияние депрессии на общую выживаемость у онкологических больных. Обсуждается влияние депрессивного состояния на иммунную и эндокринную системы. Организм отвечает на физическое, эмоциональное или ментальное давление высвобождением гормонов стресса (эпинефрин, норэпинефрин), которые повышают артериальное давление, увеличивают частоту сердечных сокращений и уровень глюкозы. Эти изменения помогают человеку действовать с большей силой и скоростью, чтобы избежать предполагаемой угрозы [24]. Исследования показали, что люди, которые испытывают сильный или долгосрочный (например, хронический) стресс, могут иметь проблемы с пищеварением, бесплодие, проблемы с мочеиспусканием, с иммунной системой. Они более склонны к вирусным инфекциям, головным болям, к проблемам со сном, депрессии и тревоге [25].

В связи с этим некоторые экспертные организации рекомендуют всем онкологическим пациентам, особенно с диссеминированными формами заболевания, пройти психологическое обследование в начале курса лечения. Также рекомендуется повторный скрининг в критических точках по ходу лечения [26]. Так, лечащие врачи могут использовать шкалы или опросники дистресса, чтобы определить необходимость специализированных консультаций. Пациентов с умеренным и высоким уровнем стресса рекомендуется направлять к клиническому психологу или, при согласии больного, к психиатру.

Таким образом, пациенты с опухолевыми поражениями позвоночника помимо физических и физиологических нарушений испытывают эмоциональные, финансовые, социальные, духовные проблемы, которые значительно снижают общий уровень функционирования, лишают человека возможности справляться с привычными повседневными задачами и сопровождаются чувствами бессилия и беспомощности, депрессией, а в случаях выраженного болевого синдрома — суицидальными мыслями. Совершенствование методов лечения значительно увеличивает выживаемость онкологических больных, в том числе и при наличии метастатического поражения позвоночника [9]. На

этом фоне улучшение качества их жизни становится приоритетной задачей. Это требует мультидисциплинарного подхода к реабилитации с включением в лечебный процесс онкологов-реабилитологов, психологов, психотерапевтов и других специалистов.

ЛИТЕРАТУРА

- Amelot A., Balabaud L., Choi D. et al. Surgery for metastatic spine tumors in the elderly. Advanced age is not a contraindication to surgery! *Spine J.* 2015, pii: S1529-9430 (15) 01148-1.
- Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.* 2014, v. 64, p. 9-29.
- Maccauro G., Spinelli M.S., Mauro S., Perisano C., Graci C., Rosa M.A. Physiopathology of spine metastasis. *International Journal of Surgical Oncology.* 2011, 107969.
- Li B.T., Wong M.H., Pavlakis N. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice. *J. Clin. Med.* 2014, v. 3, p. 1-24.
- Ripamonti C., Bandieri E., Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2011, 22.
- Усманова Е.Б., Сушенцов Е.А., Щелкова О.Ю. Качество жизни пациентов с опухолями костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2015, № 1, с. 55-61.
- Cella D., Ivanescu C., Holmstrom S., Bui C.N., Spalding J., Fizazi K. Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: additional analyses from the AFFIRM randomized clinical trial. *Ann. Oncol.* 2015, v. 26 (1), p. 179-185.
- Tang Y., Qu J., Wu J., Liu H., Chu T., Xiao J., Zhou Y. Effect of Surgery on Quality of Life of Patients with Spinal Metastasis from Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2016, v. 2, 98 (5), p. 396-402.
- Wong M.L., Lau H.C., Kaye A.H. The management of malignant spinal cord compression: A modified technique of spinal reconstruction. *Neurological Research.* 2014, v. 36, p. 544-549.
- Kreitler S., Niv D. Cognitive impairment in chronic pain. *Pain: Clinical Updates.* 2007, v. XV (4).
- Bruehl S., Burns J.W., Chung O.Y., Chont M. Pain-related effects of trait anger expression: neural substrates and the role of endogenous opioid mechanisms. *Neurosci Biobehav. Rev.* 2009, v. 33 (3), p. 475-491.
- Induru R.R., Lagman R.L. Managing cancer pain: frequently asked questions. *Cleve Clin. J. Med.* 2011, v. 78 (7), p. 449-464.
- Rosenstiel A.K., Keefe F.J. The use of coping strategies in chronic low back pain patients: relationship to patient characteristics and current adjustment. *Pain.* 1983, v. 17 (1), p. 33-44.
- Porter L.S., Keefe F.J. Psychosocial issues in cancer pain. *Curr. Pain. Headache Rep.* 2011, v. 15 (4), p. 263-270.
- Zairi F., Marinho P., Bouras A., Allaoui M., Assaker R. Recent concepts in the management of thoracolumbar spine metastasis. *J. Neurosurg. Sci.* 2013, v. 57, p. 45-54.
- Dugas A.F., Lucas J.M., Edlow J.A. Diagnosis of spinal cord compression in nontrauma patients in the emergency department. *Acad. Emerg. Med.* 2011, v. 18 (7), p. 719-725.
- Fann J., Ell K., Sharpe M. Integrating Psychosocial Care into Cancer Services. *J. Clin. Oncol.* 2012, v. 30 (11), p. 1178-1186.
- Булюбаш И.Д., Морозов И.Н., Приходько М.С. Психологическая реабилитация пациентов с последствиями спинальной травмы. Самара: Издательский Дом «Бахрах-М». 2011, 272 с.
- Siracuse B.L., Gorgy G., Ruskin J., Beebe K.S. What is the incidence of suicide in patients with bone and soft tissue cancer? Suicide and sarcoma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2017, v. 475 (5), p. 1439-1445.
- Bouras G., Markar S.R., Burns E. et al. Linked hospital and primary care database analysis of the incidence and impact of psychiatric morbidity following gastrointestinal cancer surgery in England. *Ann. Surg.* 2016, v. 264, p. 93-99.
- Nakaya N., Bidstrup P.E., Saito-Nakaya K. et al. Personality traits and cancer risk and survival based on Finnish and Swedish registry data. *Am. J. Epidemiol.* 2010, v. 172, p. 377-385.
- Adelita V., Ranchor A.V., Sanderman R., Coyne J. Invited commentary: personality as a causal factor in cancer risk and mortality-time to retire a hypothesis? *Am. J. Epidemiol.* 2010, v. 172, p. 386-388.
- Nakaya N. Effect of psychosocial factors on cancer risk and survival. *J. Epidemiol.* 2014, v. 24, p. 1-6.
- Lutgendorf S.K., De Geest K., Dahmouch L. et al. Social isolation is associated with elevated tumor norepinephrine in ovarian carcinoma patients. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2011, v. 25 (2), p. 250-225.
- Moreno-Smith M., Lutgendorf S.K., Sood A.K. Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncology.* 2010, v. 6 (12), p. 1863-1881.
- Holland J., Watson M., Dunn J. The IPOS new international standard of quality cancer care: integrating the psychosocial domain into routine care. *Psychooncology.* 2011, v. 20, p. 677-680.

Статья поступила 10.05.2017 г., принята к печати 02.06.2017 г.
Рекомендована к публикации И.Р. Сафиним

MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL PROBLEMS OF PATIENTS WITH NEOPLASTIC LESIONS OF THE SPINE

Stepanova A.M., Tkachenko G.A., Merzlyakova A.M.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: neoplastic lesions of the spine, medical and psychological problems, pain, depression

Neoplastic lesions of the spine lead to pain syndrome, the disability, and in some cases make it difficult to obtain adequate systemic treatment, which leads to a reduction of life duration. The disease results in impaired work capacity of the patient, significantly reduced the overall level of functioning that is accompanied by feelings of powerlessness and helplessness, depression, and in cases of pronounced pain syndrome, suicidal thoughts.

УДК 616.71-006.3.04

Трудности дифференциальной диагностики гетеротопического оссификата и мезенхимальной хондросаркомы: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.В. Федорова, Н.В. Кочергина, И.В. Булычева, Я.А. Щипахина, Е.А. Сушенцов, А.С. Неред, А.Б. Блудов

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: лучевая диагностика костно-мышечной системы, гетеротопический оссификат, мезенхимальная хондросаркома

Представлено клиническое наблюдение пациентки 36 лет с образованием мягких тканей бедра, при ведении которой возникли трудности в дифференциальной диагностике между опухолью (мезенхимальной хондросаркомой) и опухолеподобным процессом (гетеротопическим оссификатом).

Введение

Мезенхимальная хондросаркома по классификации ВОЗ 2013 г. [1] относится к хрящеобразующим опухолям, которые имеют двойственное (так называемое «бифазное») строение: в структуре опухоли имеются как участки с дифференцировкой по типу хрящевой опухоли (высокодифференцированной хондросаркомы grade 1), так и участки низкодифференцированного мелкокруглоклеточного строения (часто с гемангиоперицитарным рисунком). Впервые опухоль была описана в 1959 г. Lichtenstein and Bernstein [2]. Мезенхимальная хондросаркома встречается крайне редко, составляет менее 3% всех хондросарком [1], с чем связано скудное количество публикаций о данной патологии в литературе, в основном в виде отдельных клинических наблюдений и малочисленных выборок. При этом именно для мезенхимального гистологического типа хондросарком характерно относительно частое первичное поражение мягких тканей — от одной пятой до половины случаев по разным источникам [1, 3, 4]. С учетом наличия в опухоли низкодифференцированного мелкокруглоклеточного компонента мезенхимальные хондросаркомы относят к гистоло-

гическому типу Grade 3, что требует расширенного хирургического вмешательства, а также, по данным ряда исследований, проведения адъювантного химиотерапевтического либо лучевого лечения [5–9].

Гетеротопические оссификаты не входят в перечень процессов, отнесенных к опухолям костей и мягких тканей по классификации ВОЗ 2013 г. Под гетеротопической оссификацией понимают костеобразование в зонах, где в норме не должно быть участков окостенения. Гетеротопические оссификаты и их разновидность — оссифицирующие миозиты (оссификаты в толще мышечных волокон) — относят к условной группе так называемых «опухолеподобных процессов», которые необходимо дифференцировать с истинными опухолями. Точный патогенез развития гетеротопической оссификации неизвестен. Ее возникновение наиболее часто связывают с предшествующей травмой, однако необходимо учитывать, что, по данным различных исследований, до 40% пациентов не отмечают наличия травмы в анамнезе [10–14]. Следует также отметить, что оссифицирующие миозиты могут развиваться на фоне таких процессов, как полиомиелит, травма головного или спинного мозга с параплегиями, ожоговая болезнь, сириномиелия и др. [12, 15, 16]. Гетеротопические оссификаты не относят к предопухолевым процессам, данных о возможности их озлокачествления нет [17]. Как правило, оссифицирующий миозит не требует специфического лечения, за исключением тех случаев, когда сопровождается выраженным

Адрес для корреспонденции

Федорова А.В.
E-mail: fedorova.ronc@gmail.com

болевым синдромом либо нарушением функции соответствующего участка тела [12].

Клиническое наблюдение

Пациентка Т., 36 лет, обратилась в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с жалобами на боль в области правого коленного сустава, а также на наличие опухолевидного образования в нижней трети бедра. На момент обращения жалобы беспокоили пациентку в течение 1,5 мес. Наличие травмы в анамнезе отрицалось. При обследовании по месту жительства выявлено образование мягких тканей правого бедра, выполнена трепан-биопсия. Получен следующий материал: маленький кусочек мезенхимальной опухоли с щелевидными патологическими сосудами, с признаками хрящевой дифференцировки. Образование расценено как подозрительное в отношении мезенхимальной хондросаркомы, пациентка была направлена на консультацию в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

При осмотре в нижней трети правого бедра по медиальной поверхности определялось опухолевидное образование размерами около 7×13 см, без четких границ, плотно-эластичной консистенции. Ограничено сгибание в правом коленном суставе до 90°. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Было выполнено комплексное обследование пациентки в рентгенодиагностическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ), в нижней трети бедра по передне-медиальной поверхности в структуре мышцы определялось неоднородное по структуре образование с кальцинатами и кровотоком внутри и по периферии, размерами 4,1×3,1×4,7 см. Образование тесно прилегло к кости, однако граница прослеживается.

По данным остеосцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом, определялось повышенное равномерное распределение радиофармпрепарата (РФП) в мягких тканях дистальной трети правого бедра по передне-медиальной поверхности, среднее относительное накопление ($\text{ОН}_{\text{ср}}$) составляло 219%. В других исследованных отделах (все тело и нижние конечности) — без патологического накопления РФП.

По данным планарной рентгенографии, в прямой и боковой проекциях (рис. 1) в мягких тканях по передне-медиальной поверхности нижней трети правого бедра определялось образование размерами 4,7×2,9×2,7 см, с тонким склеротическим ободком по периферии. Связи образования с бедренной костью нет. Периостальной реакции на уровне поражения не выявлялось. Костных деструктивных изменений не определялось.

По данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) (рис. 2), в толще медиальной головки четырехглавой мышцы правого бедра на уровне его

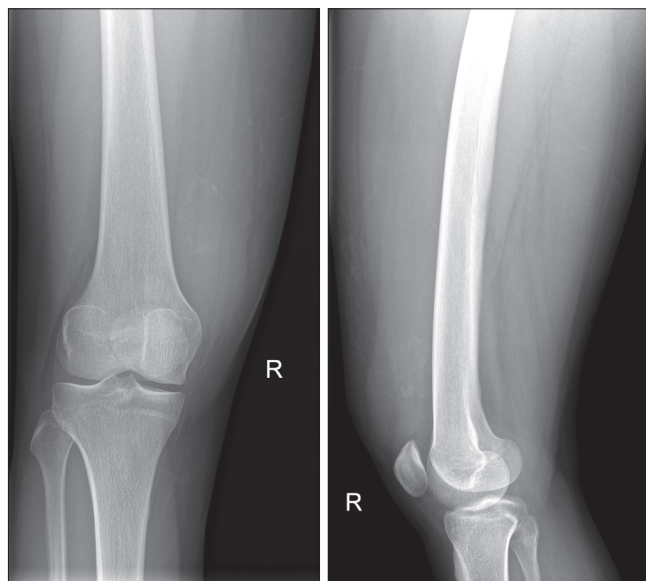


Рис. 1. Рентгенография в прямой (1.1) и боковой (1.2) проекциях

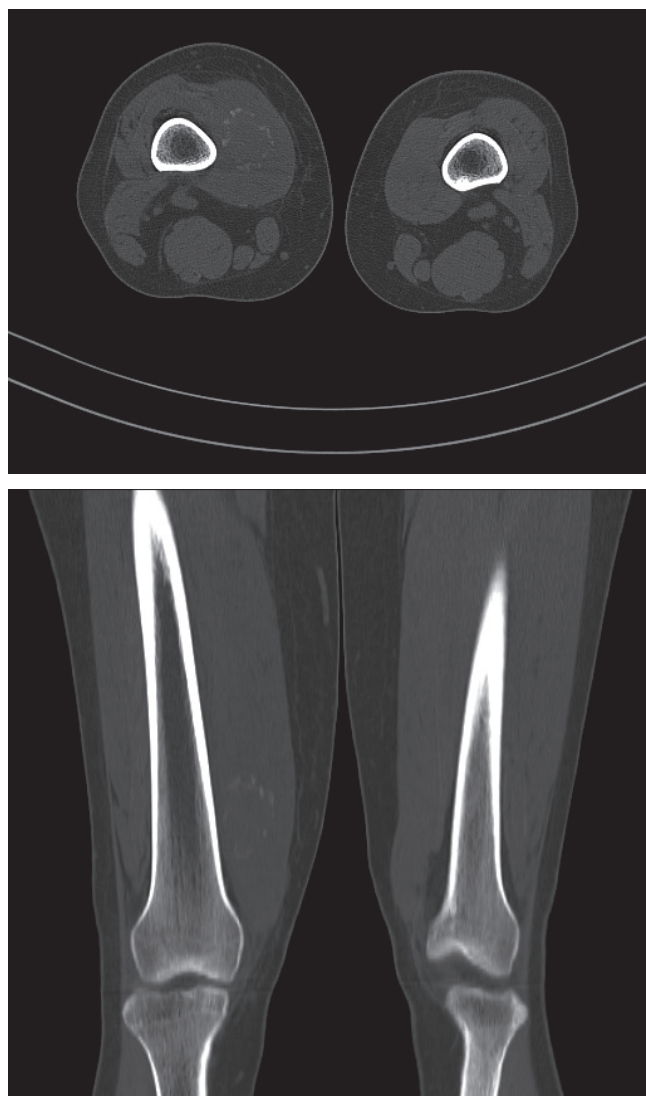


Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томография, аксиальный срез (2.1) и коронарная реконструкция (2.2)

нижней трети определялось образование размерами 4,7×2,8×3,3 см, с зональностью в структуре: в центре образование имело мягкотканную рентгенологическую плотность (в среднем ~36 HU), по периферии было окружено тонким склеротическим ободком. Связи с бедренной костью также не выявлялось. Магистральный сосудистый пучок в процесс не вовлечен. Медиальная головка четырехглавой мышцы бедра увеличена в объеме за счет отека. Костных деструктивных изменений на уровне исследования не выявлялось.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), в толще медиальной головки четырехглавой мышцы правого бедра на уровне его нижней трети определялось неоднородной структуры образование с преимущественно четким неровным контуром, размерами 4,2×2,3×3 см (рис. 3). Отмечался выраженный отек медиальной головки четырехглавой

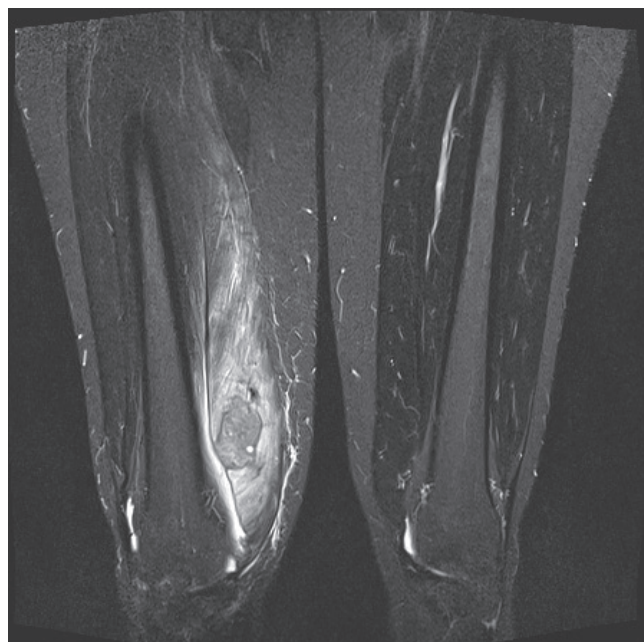
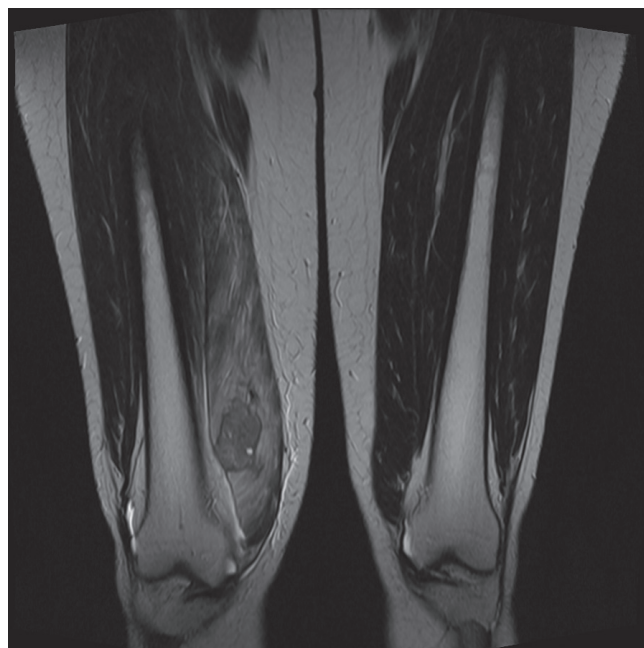
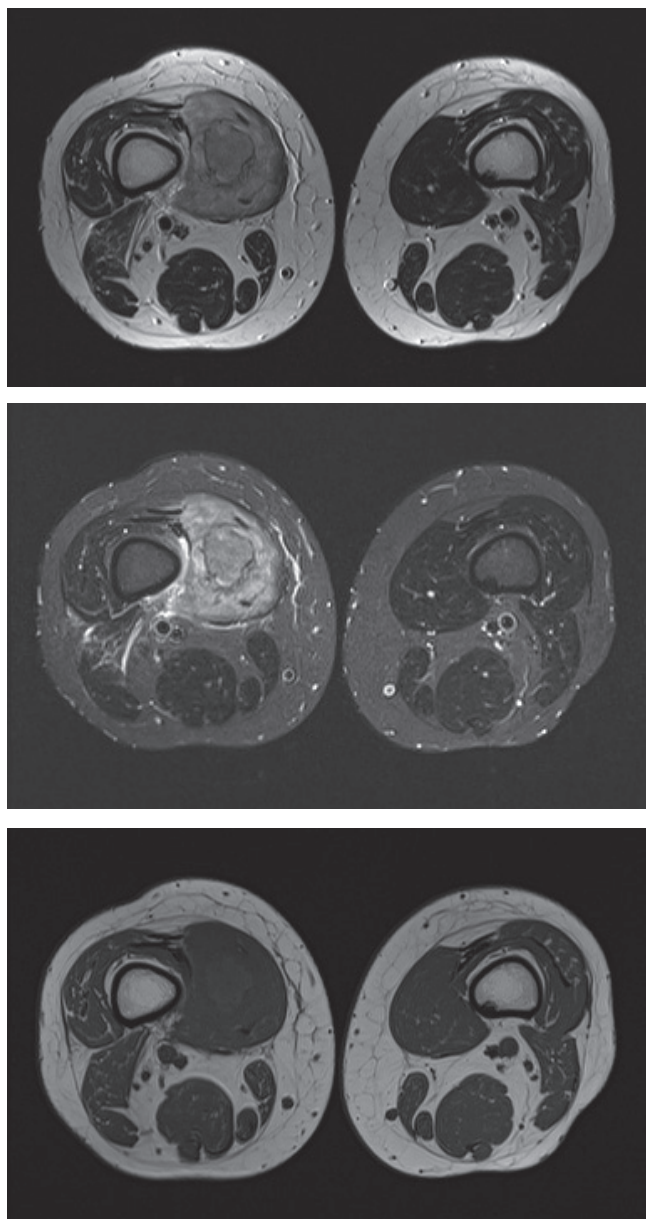


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография. Три стандартных режима исследования в аксиальной проекции: T2 (3.1), T2 TIRM (3.2) и T1 (3.3). Коронарная проекция: режимы T2 (3.4) и T2 TIRM (3.5)

мышцы бедра, в ее структуре определялись крупные извитые сосуды, уходящие в толщу образования. По периферии образование отграничено от мышцы тонкой полоской ткани с низкой интенсивностью МР-сигнала во всех режимах исследования — с учетом данных рентгенологических методов соответствуют тонкому склеротическому ободку. Связи с бедренной костью, магистральными сосудами нет.

Было также проведено динамическое контрастное МР-исследование с парамагнитным контрастным препаратом гадолиаида (рис. 4, 5). На

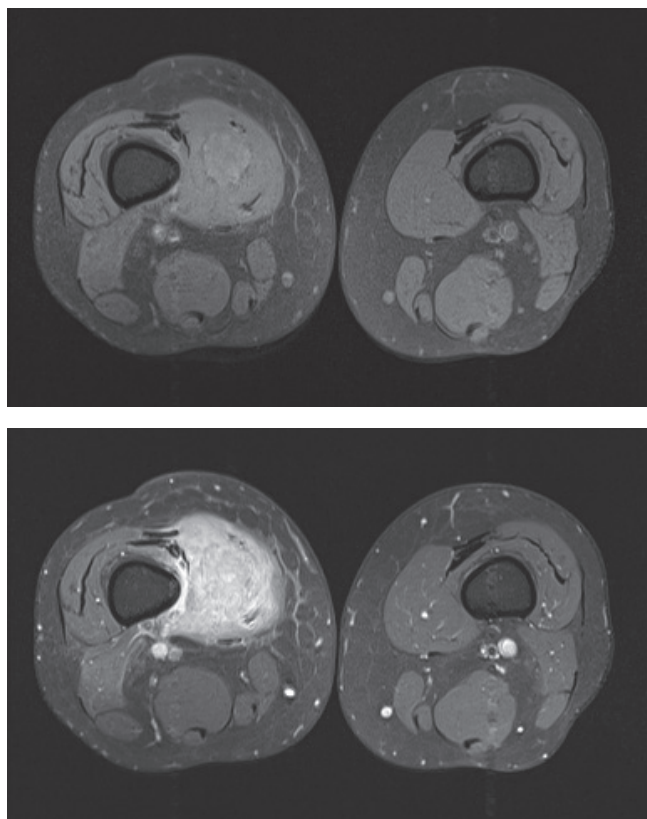


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография, аксиальная проекция, режим T1 fs, соответствующие срезы до (4.1) и после (4.2) внутривенного контрастирования

полученных изображениях (рис. 5.1) были выбраны зоны интереса (1 — магистральный сосудистый пучок — подколенная артерия; 2 — образование в толще мышцы; 3 — участок в толще вовлеченной в процесс медиальной головки четырехглавой мышцы бедра), для которых были построены кривые накопления/выведения контрастного вещества (рис. 5.2). Отмечалось интенсивное равномерное накопление контрастного препарата как самим образованием, так и медиальной головкой четырехглавой мышцы бедра (рис. 4). При динамическом контрастировании были оценены следующие параметры: время начала контрастирования образования, форма кривой, количественная оценка крутизны кривой. Контрастный препарат появлялся в образовании раньше, чем в магистральной подколенной артерии, что, вероятно, связано с тем, что питающие сосуды отходят от артерии выше уровня выбранного для динамического контрастирования среза. Форма кривой накопления/выведения контрастного вещества образованием соответствовала IV типу, а прилежащими отделами мышцы — III типу по данным Verstraete и соавт. [18]. Форма кривых в начальной (перфузионной) фазе говорит об интенсивной васкуляризации зон интереса, а также о пониженной сопротивляемости и повышенной проницаемости капилляров. Дальнейшее распре-

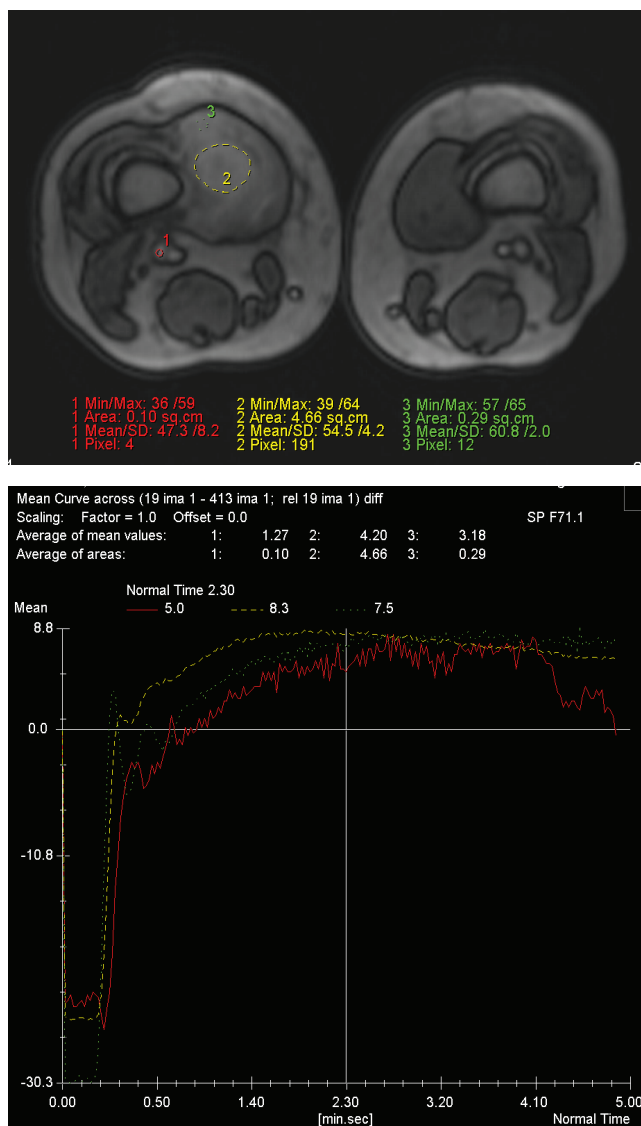


Рис. 5. Динамическое контрастное МР-исследование с парамагнитным контрастным препаратом. Выбор зон интереса (5.1). Кривые накопления/выведения контрастного вещества (5.2)

ление контрастного вещества в виде фазы «плато» (у мышцы) и медленного вымывания контрастного вещества (у образования) говорит об относительно большом объеме интерстициального пространства. Для количественной оценки крутизны кривой был рассчитан показатель Steepest Slope (SS), отражающий интенсивность нарастания сигнала по времени в перфузионной фазе. Значение параметра для образования составило $SS=10,2\%/c$, а для участка в толще вовлеченной мышцы — $SS=11,1\%/c$. По данным исследования Verstraete и соавт. [19], значение параметра менее $25\%/c$ говорит о его доброкачественной природе.

По данным комплексного лучевого обследования врачом-рентгенологом образование было расценено как гетеротопический оссификат.

Пациентка была госпитализирована для проведения оперативного лечения с диагнозом мезен-

химальная хондросаркома мягких тканей правого бедра G3T1bN0M0 (IIb стадия). Выполнена операция в объеме иссечения опухоли мягких тканей правого бедра.

При патоморфологическом исследовании макропрепарата (рис. 6) выявлен фрагмент поперечно-полосатой мышцы размерами 15×4,5×8,5 см. На разрезе в толще мышцы узел размерами 4,1×2,2×2,6 см, с округлыми плотными краями, в центральной части волокнистого вида серо-белого цвета с желтым крапом, мелкоочечными кровоизлияниями. Образование располагалось в толще поперечно-полосатой мышцы на расстоянии 1,5 см от ближайшего края резекции, было представлено рыхлой и волокнистой соединительной тканью, среди которой определялись структуры афункционального остеоида.

В структуре новообразования преобладала веретенноклеточная строма без признаков ядерной атипии клеток и без повышенной митотической активности. Новообразование мягких тканей богато сосудами. В ткани разбросаны фокусы новообразованной кости. Костные балки также без признаков атипии с четким ободком из остеобластов (рис. 7). При большем увеличении хорошо контурируется неосифицированный новообразованный остеонид с гигантклеточной реакцией в прилежащей строме. Определяется зональность строения с миксоидными



Рис. 6. Макропрепарат (операционный материал)

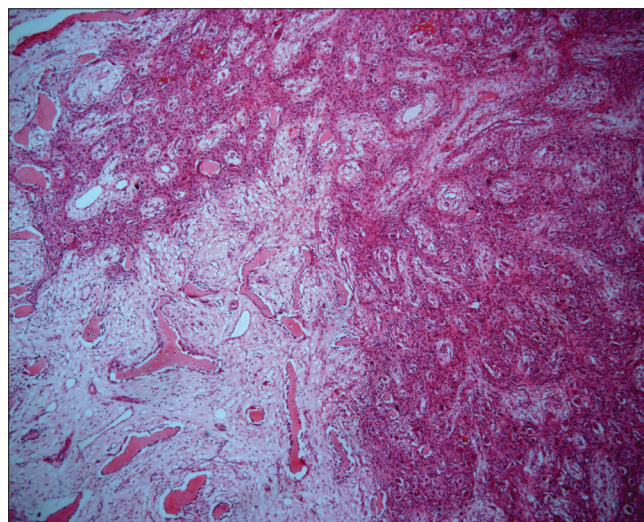


Рис. 7. Микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином, ув. ×100

изменениями стромы (рис. 8). Новообразованные костные балки характеризуются мелкими однотипными остеоцитами и четким ободком из остеобластов. Межуточная строма представлена элементами молодой соединительной ткани, богатой сосудами (рис. 9). Костные балки различной формы и величины во всех отделах имеют характерный ободок из остеобластов, в структуре новообразования встречаются фокусы реактивного остеосинтеза, а также группы гигантских клеток (рис. 10).

Для идентификации остеонидного матрикса также было проведено исследование экспрессии SATB-2. Маркер показывает высокую чувствительность и специфичность в выявлении минимального количества остеоида в структуре исследуемой ткани (по данным исследования Machado и соавт. [20], чувствительность и специфичность маркера SATB-2 составляет 90,4 и 95,3% соответственно).

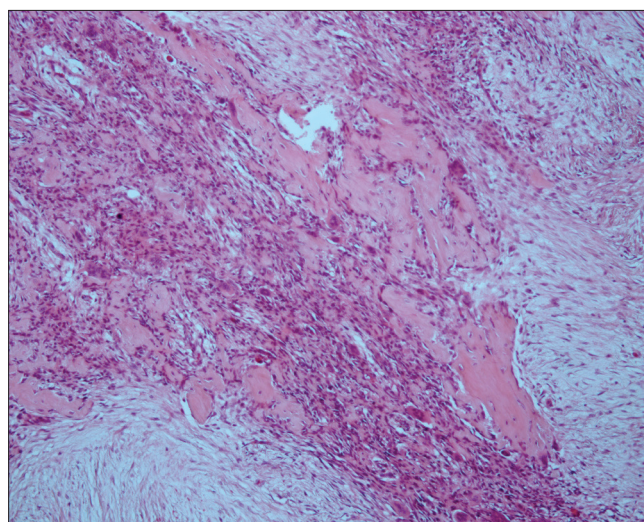
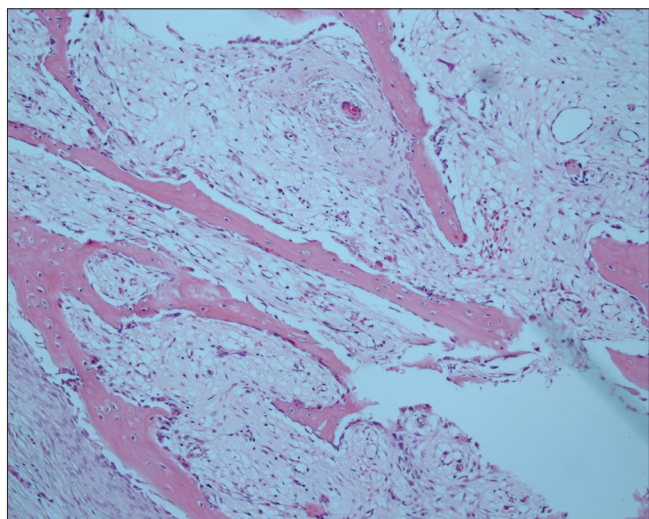
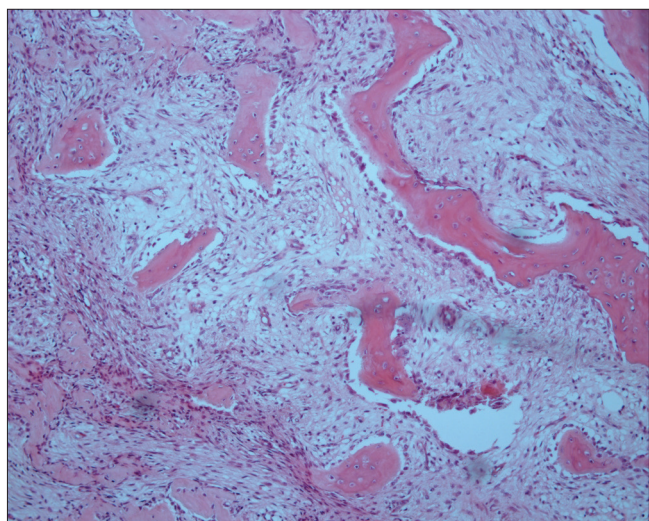


Рис. 8. Микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200

Рис. 9. Микропрепарат, ув. $\times 400$ Рис. 10. Микропрепарат, ув. $\times 200$

В нашем наблюдении реакция с SATB-2 (рис. 11) проявлялась яркой ядерной окраской остеобластов в зонах остеогенеза.

Было дано следующее заключение: «морфологическая картина гетеротопического оссификата, возможно, на месте предшествующей гематомы. В крае резекции без патологических изменений».

Таким образом, пациентке был выставлен окончательный диагноз — гетеротопический оссификат мягких тканей правого бедра.

Обсуждение

Дифференциальная диагностика между опухолевыми и неопухолевыми процессами является важной и сложной задачей на всех этапах ведения пациентов — клиническом, рентгено-диагностическом и патоморфологическом. Особенно остро данный вопрос стоит в специализированном онкологическом учреждении. В представленном клиническом

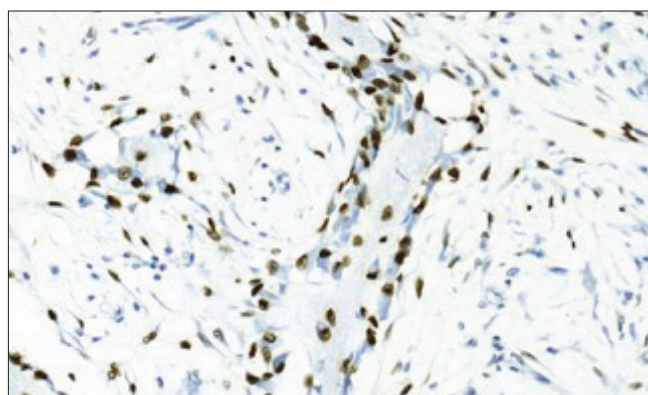
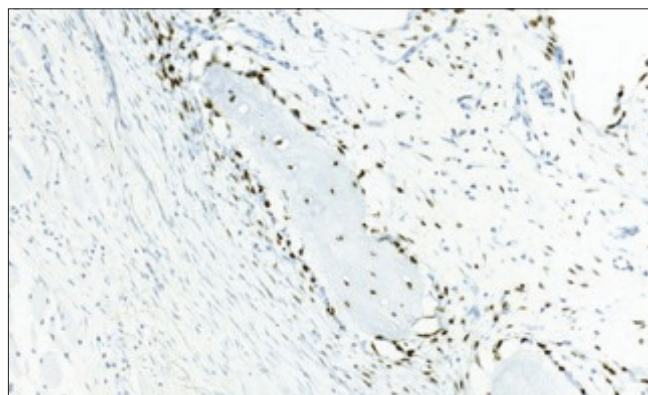


Рис. 11. Маркер SATB-2, иммуногистохимическая реакция. Интенсивное ядерное окрашивание клеток остеобластической дифференцировки, ув. $\times 200$ (11.1). Интенсивное ядерное окрашивание клеток по периферии новообразованной костной структуры (ободок из остеобластов), ув. $\times 400$ (11.2)

наблюдении ошибочный диагноз был выставлен на этапе патоморфологического анализа биоптата, который был взят до комплексного лучевого обследования пациента врачом-рентгенологом. Ключевые особенности процесса, на основании которых могло быть дано правильное предварительное заключение гетеротопического оссификата, определялись по данным лучевых методов: локализация, типичная «зональная» структура, реакция окружающих тканей, особенности васкуляризации и контрастирования. Подобные ошибки диктуют необходимость более тесного сотрудничества клинициста, рентгенолога и морфолога на момент постановки предварительного диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fletcher C. DM, Bridge J.A., Hogendoorn P., Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Fourth Edition. 2013, v. 5.
2. Lichtenstein L. BD. Unusual benign and malignant chondroid tumors of bone. Cancer. 1959, v. 12, p. 1142-1157.
3. Shapeero L.G. VD, Couanet D., Contesso G., Ackerman L.V. Extraskelletal mesenchymal chondrosarcoma. Radiology. 1993, v. 186, p. 819-826.
4. Nakashima Y. UK, Shives T.C., Swee R.G., Dahlin D.C. Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue. A review of 111 cases. Cancer. 1986, v. 57, p. 2444-2453.

5. Cesari M. BF, Bacchini P., Mercuri M., Palmerini E., Ferrari S. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. *Tumori*. 2007, v. 93 (5), p. 423-427.
6. Huvo A.G. RG, Dabska M., Marcove R.C. Mesenchymal chondrosarcoma. A clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment. *Cancer*. 1983, v. 51, p. 1230-1237.
7. Ryall R.D. BT, Newton K.A., Hellmann K. Combination of radiotherapy and Raxozane (ICRF159) for chondrosarcoma. *Cancer*. 1979, v. 44, p. 891-895.
8. Harwood A.R. KJ, Fornasier V.L. Radiotherapy of chondrosarcoma of bone. *Cancer*. 1980, v. 45, p. 2769-2777.
9. Kawaguchi S. WI, Lin P.P., Huh W.W., Lewis V.O. Radiation therapy is associated with fewer recurrences in mesenchymal chondrosarcoma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014, v. 472 (3), p. 856-864.
10. Crundwell N. ODP, Saifuddin A. Nonneoplastic conditions presenting as soft tissue tumors. *Clin. Radiol.* 2007, v. 62, p. 18-27.
11. Beiner J.M. JP. Muscle contusion injury and myositis ossificans traumatica. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2002, v. 403 (Suppl), S110e9.
12. Parikh J. HH, Saifuddin A. The imaging features of post-traumatic myositis ossificans, with emphasis on MRI. *Clin. Radiol.* 2002, v. 57, p. 1058-1066.
13. Nishio J. KN, Iwasaki H., Naito M. Non-traumatic myositis ossificans mimicking a malignant neoplasm in an 83-year-old woman: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2010, v. 4, p. 270.
14. Saussez S. CB, Lemort M., Chantrain G. Non-traumatic myositis ossificans in the paraspinal muscles. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2006, v. 263 (4), p. 331-335.
15. Merchant R. NIS, Lawande M.A., Pungavkar S.A., Patkar D.P., Walawalkar A. Pre- and post-therapy MR imaging in fibrodysplasia ossificans progressive. *Pediatric Radiology*. 2006, v. 36 (10), p. 1108-1111.
16. Kransdorf M.J. JMM, Jelinek J.S. Myositis ossificans: MR appearance with radiologic-pathologic correlation. *American Journal of Roentgenology*. 1991, v. 157 (6), p. 1243-1248.
17. Kransdorf M.J. From the archives of the AFIP. Extraskelatal osseous and cartilaginous tumors of the extremities. *Radiographics*. 1993, v. 13 (4), p. 853-884.
18. Verstraete K.L. AE, Dierik A. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of musculoskeletal neoplasms: different types and slopes of time-intensity curves (abstr.). In: *Book of abstracts: Society of Magnetic Resonance in Medicine 1992*. edn. Bercey, Calif: Society of Magnetic Resonance in Medicine. 1992: 2609.
19. Verstraete K.L. DDY, Roels H., Dierick A., Uyttendaele D., Kunnen M. Benign and malignant musculoskeletal lesions: dynamic contrast-enhanced MR imaging--parametric «first-pass» images depict tissue vascularization and perfusion. *Radiology*. 1994, v. 192 (3), p. 835-843.
20. Machado I. NS, Picci P., Llombart-Bosch A. The utility of SATB2 immunohistochemical expression in distinguishing between osteosarcomas and their malignant bone tumor mimickers, such as Ewing sarcomas and chondrosarcomas. *Pathol. Res. Pract.* 2016, v. 212 (9), p. 811-816.

Статья поступила 17.05.2017 г., принята к печати 07.06.2017 г.
Рекомендована к публикации Д.В. Нисиченко

DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN HETEROTOPIC OSSIFICATION AND MESENCHYMAL CHONDROSARCOMA: A CASE REPORT

Fedorova A.V., Kochergina N.V., Boulytcheva I.V., Shchipakhina Y.A., Sushentsov E.A., Nered A.S., Bludov A.B.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: musculoskeletal radiology, heterotopic ossification, mesenchymal chondrosarcoma

A case report of a 36 years old female patient with soft tissue tumor-like lesion in the hip is presented. There were difficulties in differential diagnosis between a tumor (mesenchymal chondrosarcoma) and a tumor-like lesion (heterotopic ossification).

ТЕЗИСЫ VI МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ «САРКОМЫ КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ»

Х.Г. Абдикаримов, М.А. Гафур-Ахунов, Д.Ш. Полатова, С.Д. Урунбаев, Б.Б. Султонов,
С. Зиявидинова

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА

Республиканский онкологический научный центр, г. Ташкент, Узбекистан

Актуальность. 90% случаев опухолевого поражения позвоночника приходится на метастазы, причем чаще они бывают множественными. Проблема лечения компрессионного синдрома у больных с метастатическим поражением позвоночника является одной из наиболее важных и сложных. При этом основной проблемой является резкое снижение качества жизни пациента. Оказание своевременной и адекватной помощи улучшает состояние и качество жизни этих больных.

Цель. Проанализировать результаты хирургического лечения больных с метастатическими поражениями позвоночника.

Материалы и методы. 19 пациентам с метастатическим поражением позвоночника, проходившим лечение в хирургическом отделении опухолей опорно-двигательного аппарата в период 2015–2017 гг., проведено хирургическое лечение. Среди них 13 мужчин и 6 женщин. Возраст варьировал от 32 до 64 лет. Метастазы были локализованы в грудном отделе позвоночника у 12 пациентов, в поясничном — у 7. Всем больным были проведены стандартные методы обследования: УЗИ, рентгенологическое, сцинтиграфия, ЭФГДС, ФБС, МРТ и МСКТ, а также чрескожная трепан-биопсия с гистологическим исследованием. У 5 пациентов выявлены метастазы рака предстательной железы, у 4 — почки, у 3 — молочной железы, у 1 — шейки матки, у 3 — метастазы аденокарциномы из не выявленного первичного очага, у 3 — миелома. 95% больных жаловались на интенсивные боли, у 60% отмечался неврологический дефицит в виде парезов и нарушения функций органов таза.

Декомпрессионная ламинэктомия произведена 9 больным, декомпрессионно-стабилизирующая операция с транспедикулярным фиксатором — 8 больным и 2 больным удаление тела позвонка, декомпрессия спинного мозга, спондилодезом с использованием металлического кейджа.

Результаты. У всех пациентов в послеоперационном периоде отмечалось улучшение состояния с восстановлением неврологического дефицита и снижением интенсивности болевого синдрома. В дальнейшем больные в зависимости от гистологического варианта опухоли получали химиотерапию и лучевую терапию.

Выводы. Основной целью хирургического лечения больных с метастатическим поражением позвоночника является уменьшение болевого синдрома, восстановление неврологического дефицита и восстановление стабильности в пораженном сегменте. Декомпрессивные и декомпрессивно-стабилизирующие операции задним доступом, хотя и считаются паллиативными, позволяют улучшить качество жизни пациентов.

Х.Г. Абдикаримов, М.А. Гафур-Ахунов, Д.Ш. Полатова, У.Ф. Исламов, С.Д. Урунбаев,
Р.Р. Давлетов, Б.Б. Султонов

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ, ОСЛОЖНЕННЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ПЕРЕЛОМОМ

Республиканский онкологический научный центр, г. Ташкент, Узбекистан

Актуальность. Течение опухолевого процесса (доброкачественный, первично-злокачественный или метастатический) в опорно-двигательном аппарате часто осложняется патологическим переломом. При возникновении патологического перелома риск летального исхода увеличивается в 2 раза.

Цель. Изучить результаты хирургического лечения больных с опухолями длинных костей, осложненных патологическим переломом.

Материалы и методы. 149 больным с первичными и метастатическими опухолями длинных костей, осложненных патологическим переломом, произведены различные разновидности хирургических вмешательств. Мужчин — 97 (65,1%), женщин — 52 (34,9%), средний возраст — 32 года. Установленный перелом (состоявшийся) был у 135, надвигающийся — у 14. В 51 случае больные были с доброкачественными, 66 — с первично-злокачественными и 32 — с метастатическими опухолями. Всем пациентам с доброкачественными опухолями и 79 со злокачественными опухолями произведены органосохранные хирургические вмешательства, 19 — калечащие.

При доброкачественных опухолях в 12 случаях произведена сегментарная резекция (СР) с компрессионно-дистракционным остеосинтезом (КДО), в 11 — СР с эндопротезированием, в 14 — кюретаж с аутопластикой, в 4 — СР с аутопластикой, в 8 — краевая резекция с аутопластикой, в 1 — СР со штифтованием и в 1 — чрескостный остеосинтез с аппаратом Илизарова. При первично-злокачественных опухолях 29 больным произведена СР с эндопротезированием, 2 — СР, 6 — кюретаж опухоли с цементапластикой, 7 — СР с КДО, 6 — СР со штифтованием, 1 — чрескостный стабилизационный остеосинтез аппаратом Илизарова, 1 — СР с аутопластикой. В 8 случаях с метастатическим поражением выполнен чрескостный стабилизационный остеосинтез аппаратом Илизарова, в 11 — СР с эндопротезированием, в 3 — СР с интрамедуллярным остеосинтезом, в 2 — СР с КДО, в 2 — СР с аутопластикой и в 1 — СР с наkostным остеосинтезом при помощи металлической пластинки.

Результаты. У всех больных в послеоперационном периоде отмечено улучшение общего состояния, купирование болевого синдрома и восстановление функции оперированной конечности. Выживаемость больных с первичными злокачественными опухолями, осложненными патологическим переломом, практически не отличалась от выживаемости больных без перелома. Медиана выживаемости больных с метастатическими опухолями костей составила 22,3 мес.

Выводы. Хирургический метод является основным в лечении патологических переломов длинных костей. Выбор вида хирургического вмешательства зависит от гистологической формы опухоли, ее локализации, размеров, степени распространенности и характера перелома, а также от соматического состояния пациента и ожидаемой продолжительности жизни.

С.В. Зарецкий, А.А. Касюк

ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ В ОНКОВЕРТЕБРОЛОГИИ

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, Республика Беларусь

Актуальность. Злокачественные опухоли позвоночника чаще поражают тело позвонка и приводят к развитию переднего стеноза позвоночного канала. Хирургическое лечение данных новообразований, как правило, является двухэтапным, при этом на первом этапе производится задняя декомпрессия спинного мозга и задняя транспедикулярная стабилизация, на втором — удаление опухоли тела позвонка из переднего доступа с последующей реконструкцией позвоночного столба с помощью сетчатых имплантатов с трансплантацией фрагментов аутокости/аллокости. Передние хирургические доступы с одномоментным передним межтеловым спондилодезом используются значительно реже по ряду причин.

Цель. Оценить результаты лечения 14 пациентов, у которых опухоль тела позвонка была удалена из переднего хирургического доступа, а восстановление опороспособности позвоночника было выполнено с помощью эндопротезов тел позвонков.

Материалы и методы. Материалом послужили данные о 14 пациентах, которые были прооперированы в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2015–2016 гг. из переднего хирургического доступа по поводу злокачественных новообразований тел позвонков. Для передней реконструкции позвоночного столба были использованы эндопротезы тел позвонков (НПО «Медбиотех») в сочетании с костной аутопластикой. В анализируемой группе было 6 женщин и 8 мужчин. Возраст пациентов варьировал от 23 до 68 лет (медиана — 55 лет). У 3 пациентов была первичная злокачественная опухоль (хондросаркома С6 позвонка, плазмоцитомы Th8, гистиоцитоз Х L1), у 11 — метастазы: 3 — рака легкого, 3 — рака почки, 2 — рака молочной железы, 1 — рака тела матки, 1 — рака печени, 1 — рака предстательной железы. Операция была выполнена на шейном уровне у 3 пациентов, грудном — 5, поясничном — 6. Продолжительность операции варьировала от 85 до 270 мин (медиана — 160 мин), объем интраоперационной кровопотери — от 100 до 2200 мл (медиана — 450 мл). Всем пациентам в последующем было проведено комплексное лечение.

Результаты. У 100% пациентов было отмечено улучшение в неврологическом статусе, уменьшение степени выраженности болевого синдрома — у 85%. Все пациенты смогли передвигаться без посторонней помощи на 3–4-е сутки после операции. У 1 пациентки в раннем послеоперационном периоде развился тромбоз правой подмышечной артерии, что потребовало выполнения экстренной тромбэктомии. Других осложнений и летальных исходов не было.

Выводы. 1. Использование передних хирургических доступов у пациентов с новообразованиями тел позвонков является оптимальным у пациентов с передним стенозом позвоночного канала. 2. Эндопротезирование тел позвонков позволяет восстановить опороспособность позвоночного столба и обеспечить надежный передний спондилодез без задней стабилизации позвоночника и создать условия для проведения дальнейшего противоопухолевого лечения.

А.А. Касюк

ОЦЕНКА ТОЧНОСТИ ПРОГНОЗА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШКАЛ BAUER, TOMITA, TOKUHASHI

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Одним из критериев, определяющих выбор метода лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника, является продолжительность их жизни.

Цель. Оценить точность оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов, прооперированных по поводу метастазов в позвоночнике, с использованием трех прогностических шкал: модифицированной Tomita (2001), Bauer (2002) и пересмотренной Tokuhashi (2005).

Материалы и методы. Материалом для ретроспективного исследования послужили данные о 100 пациентах, которые были прооперированы по поводу метастазов солидных опухолей в позвоночнике. Среди них было 68 мужчин и 32 женщины. Возраст пациентов варьировал от 22 до 80 лет (медиана составила 58 лет). У 59% пациентов был первично-распространенный опухолевый процесс, у 41% метастазы в позвоночнике возникли вследствие прогрессирования заболевания. Среди пациентов преобладали страдавшие раком почки — 30, раком предстательной железы — 13, раком легкого — 12, раком молочной железы — 11, метастазами рака в позвоночнике из неустановленного первичного очага — 10. Продолжительность жизни пациентов определялась с момента выполнения хирургического вмешательства до смерти пациента от злокачественного новообразования. У всех пациентов было оценено соответствие теоретически рассчитанной (ожидаемой) продолжительности жизни ее истинной продолжительности. Цензурированных наблюдений не было.

Результаты. Точность прогноза ожидаемой продолжительности жизни по шкале Tomita составила 24%, модифицированной шкале Bauer — 28%, пересмотренной шкале Tokuhashi — 48%. Больше прожили, чем было рассчитано с помощью указанных ранее шкал, 24; 17 и 38% соответственно, меньше прожили — 52; 55 и 14% соответственно.

Выводы. 1. Все три шкалы отличаются низкой точностью прогноза продолжительности жизни пациентов с метастатическим поражением позвоночника. 2. Наилучшая точность прогноза была при использовании пересмотренной шкалы Tokuhashi (48%), наихудшая — шкалы Tomita (24%). 3. Максимальная доля пациентов с ложноотрицательным прогнозом продолжительности жизни была получена при использовании пересмотренной шкалы Tokuhashi (38%), с ложноположительным — модифицированной шкалы Bauer (55%). 4. Для адекватного прогнозирования ожидаемой продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночнике и определения тактики их лечения необходима разработка новой шкалы, позволяющей осуществлять прогноз с большей степенью точности.

Д.Ш. Полатова, Х.Г. Абдикаримов, М.А. Гафур-Ахунов, С.Д. Урунбаев, Б.Б. Султонов

КЛЕТОЧНЫЕ, ГУМОРАЛЬНЫЕ, АКТИВАЦИОННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ЦИТОКИНЫ ПРИ ОСТЕОСАРКОМЕ

Республиканский онкологический научный центр, г. Ташкент, Узбекистан

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находился 221 больной с верифицированной остеосаркомой. Определение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также интерферонов проводилось методом иммуноферментного анализа. Определение эндостатина, FGF-1, FGF-2 и VEGF-1 проводили иммуноферментным методом.

Определение клеточного иммунитета ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$), а также идентификация активационных маркеров лимфоцитов ($CD25^+$, $CD38^+$ и $CD95^+$) проводились с использованием моноклональных антител.

Результаты. Анализ полученных результатов позволил выявить, что иммунореактивность больных остеосаркомой характеризуется повышением общего числа лейкоцитов, что является признаком воспаления, $CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов, $CD16^+$ Т-лимфоцитов, $CD20^+$ В-лимфоцитов и $CD38^+$ -лимфоцитов, ЦИК мелких и крупных величин на фоне подавления $CD3^+$ Т-лимфоцитов, $CD4^+$ Т-лимфоцитов и ИРИ. Выраженными показателями подавления иммунитета и прогрессирования заболевания оказались ИРИ и ЦИК. Особенности цитокиновой регуляции у больных остеосаркомой характеризовались двукратным повышением основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО α на фоне незначительной активации ИЛ-2 и многократным повышением пограничного противовоспалительного цитокина ИЛ-6 на фоне активации ИЛ-10, что в свою очередь свидетельствует об активном участии противовоспалительных цитокинов в регуляции иммунного ответа и онкогенеза.

Сывороточная концентрация VEGF у больных остеогенной саркомой была повышена в 14,3 раза в сравнении с нормой. Анализ полученных результатов показал, что существует прямая зависимость между экспрессией VEGF-A и степенью злокачественности опухоли, а также процессами метастазирования. Так, максимальные значения VEGF-A были характерны при большой распространенности опухолевого процесса, при наличии ранних метастазов. Также уровень VEGF-A был значительно повышен при больших размерах опухоли, на III клинической стадии болезни, на G3-стадии болезни, что в свою очередь свидетельствует о прогрессировании заболевания. Изучение эффективности результатов лечения позволило выявить, что у большинства больных с уменьшением опухоли на 50% и прогрессированием заболевания уровень VEGF-A был значительно повышенным. VEGF-A оказался важным диагностическим критерием при появлении отдаленных метастазов и продолжительности жизни больных. При 5-летней выживаемости у большинства больных уровень VEGF-A был невысоким.

Заключение. Основные цитокины иммунной системы могут иметь важное значение в мониторинге течения, тяжести остеосаркомы и эффективности лечения больных.

Д.Ш. Полатова, Х.Г. Абдикаримов, М.А. Гафур-Ахунов, С.Д. Урунбаев, Б.Б. Султонов

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОСАРКОМЫ

Республиканский онкологический научный центр, г. Ташкент, Узбекистан

Проведена сравнительная оценка эффективности лечения больных в зависимости от вида терапии и фенотипа опухолевых клеток.

Материалы и методы. Результаты анализа выживаемости получены методом Каплан–Мейера среди больных, сгруппированных в зависимости от уровня экспрессии исследуемых онкомаркеров (p53, bcl-2, Ki-67) и хромосомной нестабильности.

Результаты. Среди больных (1-я группа), получивших системную химиотерапию, полный эффект наблюдался у 13% больных. С отрицательной и слабopоложительной ИГХ реакциями на мутантный ген mtp53 и Ki-67 среди них было 70,6%, а с умеренной и сильной экспрессией bcl-2 (80%). Частичный эффект от лечения был у больных с фенотипом опухолевых клеток, имеющих отрицательную или слабopоложительную ИГХ реакцию на мутантный ген mtp53 (58,5%), слабopоложительную экспрессию Ki-67 (70,6%), высокую экспрессию bcl-2 (46,4%). У 37,4% больных из этой группы эффект терапии был отрицательным, среди них большинство имели опухолевые клетки с высокой экспрессией мутантного гена mtp53 и Ki-67, отсутствие экспрессии bcl-2.

Во 2-й группе (ДВАРХ) полный и частичный эффект от проведенной терапии был отмечен у 73,6% больных, среди них у 66,7% больных опухолевые клетки были mtp53 отрицательными, со средней и низкой экспрессией гена Ki-67 и с умеренной и высокой реакцией на bcl-2. У 35,8% больных после проведения данной терапии эффект был отрицательным, среди них у 73,7% фенотип опухолевых клеток имел комбинацию, состоящую из клеток с высокой экспрессией мутантного гена mtp53 и Ki-67, а также низкую экспрессию гена bcl-2. В 3-й группе (42 больным проведена лучевая терапия) с положительным эффектом от терапии было 56% больных, среди них со слабой и отсутствием экспрессии мутантного гена mtp53 было 75%, и только у 12,5% была выявлена умеренная экспрессия этого белка. Экспрессия генов Ki-67 также была слабой или отсутствовала у большинства (88,8%) больных, а экспрессия bcl-2 у больных с положительным эффектом лечения в этой группе была высокой и умеренной.

Проведенный статистический анализ показал, что при комбинации признаков p53+/Ki-67+/Bcl-2-/ уровень хромосомной аберрации >5% показатели 3- и 5-летней выживаемости были ниже ($40 \pm 5,4$ и 0% соответственно), чем при p53-/Ki-67-/Bcl-2+ и хромосомные аберрации <5%, при этом показатели 3- и 5-летней выживаемости составили $90 \pm 2,9$ и $40 \pm 4,2\%$, кроме того, есть возможность больным с данным фенотипом дожить до 15 лет.

Заключение. Критериями неблагоприятного прогноза ОС являются: характеристика лечебного патоморфоза (выявление I–II степени), уровень аберраций хромосом в лимфоцитах периферической крови больных ОС больше дискриминационного (5%), экспрессия мутантного гена p53, отсутствие экспрессии bcl-2, экспрессия Ki-67, низкая дифференцировка опухолевых клеток.

В.В. Тепляков, П.С. Сергеев, Я.А. Ли, А.А. Шапошников, А.О. Ахов, А.В. Лазукин

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСТРААРТИКУЛЯРНЫХ РЕЗЕКЦИЙ С ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕМ

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва

С 2007–2017 г. 14 пациентов с опухолевым поражением крупных суставов прооперированы в объеме блоковой экстраартикулярной резекции с эндопротезированием. В группе больных с опухолевым поражением бедренной кости выполнено 10 дистальных экстраартикулярных резекций с эндопротезированием, 3 из которых с артродезированием; 4 пациентам выполнена блоковая резекция локтевого сустава. С целью формирования адекватного футляра дл профилактики инфекционных осложнений применялись различные виды мышечной пластики. Средний срок наблюдения 35 мес. Общий уровень осложнений составил 28%. Известно: локальные рецидивы отмечены у 7% пациентов. Средний функциональный результат по системе MSTs у всех пациентов составил 73%.

А.А. Тожибоев¹, Х.Г. Абдикаримов², М.А. Гафур-Ахунов²

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

¹ Наманганский областной онкологический диспансер, г. Наманган, Узбекистан

² Республиканский онкологический научный центр, г. Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Изучить характер и особенности осложнений после различных вариантов оперативного вмешательства при гигантоклеточной опухоли трубчатых костей.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 247 больных с гигантоклеточной опухолью (ГКО) трубчатых костей. Из 247 больных мужчин было 116 (47%), женщин – 131 (53%). Возраст больных колебался от 14 до 60 лет, в среднем – 27,6 года. В большинстве случаев опухоль локализовалась в бедренной (31,6%) и большеберцовой (31,6%) костях, реже в плечевой (9,7%), в лучевой (8,5%), в костях стопы (3,6%) и малоберцовой кости (1,8%). При гистологическом исследовании у 19 (7,7%) больных выявлен злокачественный и у 228 (92,3%) доброкачественный вариант ГКО. Рентгенологически у 158 (64%) больных выявлена ячеисто-трабекулярная, у 52 (21%) – остеолитическая и у 37 (15%) – смешанная форма опухоли. Поражение кости размером более 5 см выявлено у 122 (49,4%) пациентов. В наших наблюдениях у 138 (89,6%) больных отмечено поражение кости до ½ полуокружности.

В зависимости от методов лечения все больные распределены на 4 группы. 1-я группа – кюретаж опухоли с цементомпластикой – 157 (63,5%), 2-я группа – кюретаж, криовоздействие и цементомпластика – 37 (15%), 3-я группа – кюретаж, аутопластика и цементомпластика – 16 (6,5%) и 4-я группа (контрольная) – кюретаж и аутопластика – 37 (15%).

Результаты. При анализе послеоперационных осложнений выявлено, что из 247 больных у 23 (9,3%) отмечены различные осложнения. При этом у 2 (0,8%) больных отмечался некроз кожи, у 4 (1,6%) – рассасывание аутотрансплантата, у 3 (1,2%) – остеомиелит, у 5 (2%) – перелом кости и у 5 (2%) – свищ. Наиболее часто осложнения развивались после операции эксскохлеации с аутопластикой 9 (3,6%), в виде рассасывания аутотрансплантата и остеомиелита, реже после эксскохлеации и цементомпластики – 3 (1,2%) и эксскохлеации, криовоздействия и цементомпластики – 2 (0,8%). Наиболее часто наблюдались перелом кости (4/1,6%) и образования свища (3/1,2%). Гнойно-воспалительные осложнения были ликвидированы с помощью консервативных методов лечения. При наступлении патологического перелома больным произведены повторные оперативные вмешательства с удалением костного цемента и последующей реконструкцией.

Заключение. Частота осложнений после костно-пластических операций при ГКО трубчатых костей составляет 9,3%. Высокая частота осложнений наблюдается при большом объеме опухоли и площади разрушения кортикального слоя, при рентгенологически остеолитической форме.

VI МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ «САРКОМЫ КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ»



С 23 по 25 июня в Санкт-Петербурге прошел III Петербургский онкологический форум «Белые ночи». В работе форума, который носил междисциплинарный характер, приняли участие лучшие специалисты-онкологи как из России, так и из-за рубежа, а также представители других медицинских специальностей и ученые. Всего мероприятие посетили 3655 человек из 200 российских городов и 40 стран мира. Онкологический форум «Белые ночи 2017» проходит в год 90-летия НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, который по праву считается одним из ведущих лечебно-диагностических и научных онкологических медицинских учреждений страны, воспитавшим многих выдающихся врачей-онкологов, создавшим собственную школу.

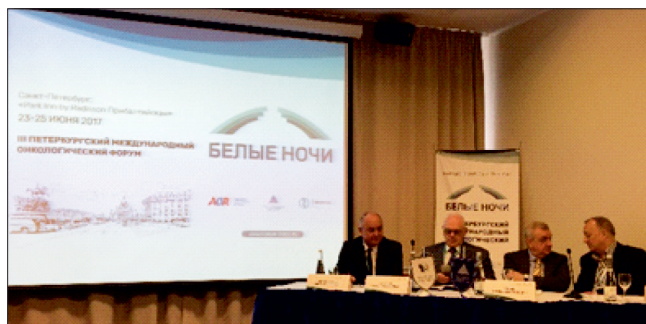
24–25 июня 2017 г. в рамках III Петербургского международного форума состоялась VI Международная конференция Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком (East-European Sarcoma Group, EESG) «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи».

В работе конференции приняли участие ведущие онкоортопеды, химиотерапевты, радиологи, патоморфологи, диагносты из различных регионов России и стран СНГ (Казахстан, Узбекистан, Беларусь) и зарубежья (Германия, Австрия). Следует отметить значимость участия в конференции руководителей крупных онкологических учреждений нашей страны (Москва, Санкт-Петербург, Казань, Томск, Новосибирск, Иркутск).

В рамках мероприятия было прослушано более 30 докладов, посвященных самым разным аспектам борьбы с саркомами: хирургическому лечению, особенностям реконструктивно-пластических операций, патоморфологии данной группы опухолей, химиотерапевтическому и радиологическому лечению сарком, а также реабилитации пациентов, перенесших онкоортопедическую операцию.

Научная программа конференции, рассчитанная на два полных дня, была разбита на отдельные тематические блоки. Первый день конференции был посвящен основным направлениям развития онкоортопедии, проблемам эндопротезирования при опухолевом поражении длинных трубчатых костей, современным тенденциям органосохранного лечения опухолей костей таза и осевого скелета.

Президиум возглавили президент EESG, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, директор НИИ детской онкологии и гематологии, заведующий отделом общей онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, академик РАН, профессор М.Д. Алиев, заведующий хирургическим отделением общей онкологии, главный хирург клиники ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», доктор медицинских наук Г.И. Гафтон, директор онкологического кластера МЕДСИ, профессор, доктор медицинских наук А.Н. Махсон и главный врач Ташкентского городского онкодиспансера профессор, доктор медицинских наук М.А. Гафур-Ахунов.



Президиум VI Международной конференции «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» в г. Санкт-Петербурге (слева направо): д-р мед. наук М.А. Гафур-Ахунов, проф. А.Н. Махсон, акад. М.Д. Алиев, д-р мед. наук Г.И. Гафтон

Приветственное слово взял профессор Георгий Иванович Гафтон, пожелав всем продуктивной встречи, а также удачи выступающим.



Академик РАН М.Д. Алиев

Далее выступил академик РАН М.Д. Алиев с докладом «Стратегия развития онкоортопедии 2025». В докладе прозвучали основные принципы развития медицинской науки до 2025 г., а именно — «развитие передовых технологий медицинской науки и внедрение на их основе инновационных отечественных разработок, обеспечивающих сохранение и улучшение здоровья населения». Стратегия направлена на «реализацию мероприятий государственной политики в сфере здравоохранения» и включает «мероприятия по внедрению инновационных разработок и критических (фундаментальных) технологий». Также были выделены основные этапы стратегии развития медицины: инфраструктурный, интеграционный и третий этап — масштабирование инновационной деятельности. В своем докладе Мамед Джавадович поделился результатами проделанной работы Восточно-Европейской Саркомной Группы с учетом принципов развития современной медицины, а также дальнейшими планами. Доклад

вызвал оживленную дискуссию, так как проблемы, затронутые академиком М.Д. Алиевым, оказались актуальными для любой клиники, занимающейся онкологией и онкоортопедией.

Далее последовала секция, посвященная саркомам костей, эндопротезированию, профилактике осложнений и реабилитации. Прозвучали основные проблемы, связанные с протезированием в онкоортопедии, методы их решения и результаты. Своим опытом поделились представители различных клиник и школ. В докладе из РНИИТО им. Р.Р. Вредена (г. Санкт-Петербург) были выделены основные факторы, определяющие эффективность эндопротезирования тазобедренного сустава при обширных пострезекционных дефектах бедренной кости на фоне опухолевого поражения.

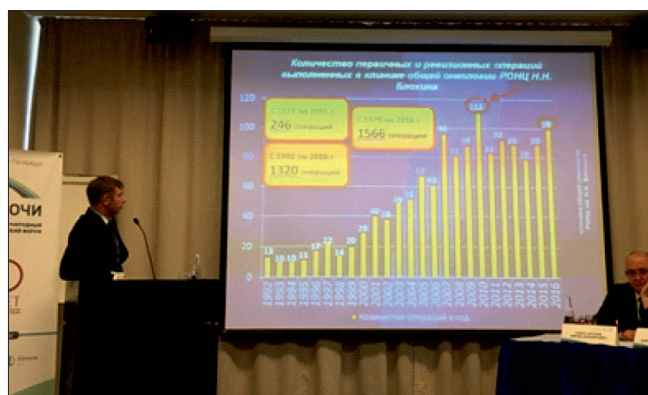


Проф. В.В. Тепляков

В своем докладе профессор В.В. Тепляков из ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» продемонстрировал результаты экстраартикулярных резекций с эндопротезированием, несмотря на короткий срок существования отделения, представлены хорошие результаты комбинированного лечения.

Доктор М.Ю. Щупак из Московской городской онкологической больницы № 62 рассказал о собственном опыте ревизионного эндопротезирования в онкологической практике: осложнения, возникающие после онкологического протезирования суставов, значительно ухудшают качество жизни пациента. Выполнение ревизионных операций с использованием модульных конструкций позволяет уменьшить объем операции и восстановить функцию конечности. Использование альтернативных методик замещения дефекта позволяет не только избавить больного от признаков нестабильности протеза, но и в значительной мере восстановить функцию конечности.

В работе канд. мед. наук А.В. Соколовского из ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ был проанализирован материал первичных и ревизионных операций при опухолях длинных костей,



Канд. мед. наук А.В. Соколовский

выполненных в отделении общей онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1979 по 2016 г., который составил 1566 наблюдений.

Не менее впечатляющие цифры других клиник. В центре опухолей костей, мягких тканей и меланом Казахского НИИ онкологии и радиологии в период с 2011 по 2016 г. проведена 181 органосохранная операция при опухолях трубчатых костей и костей таза. Доктор Г.А. Серикбаев озвучил результаты хирургического и комплексного лечения опухолей длинных костей и таза.

В Узбекистане выявляется около 400 больных в год (1,3 на 100 тыс.) с первичными злокачественными опухолями и более 1000 с метастазами в кости — доложил профессор М.А. Гафур-Ахунов из Ташкентского онкодиспансера.

Коллеги из РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (г. Минск) в лице канд. мед. наук Ю.М. Богдаева в своем докладе выделили следующие факторы риска развития асептической нестабильности у онкоортопедических больных: большая по протяженности резекция кости и, как результат, малая интраканальная часть эндопротеза, а также мышечный дисбаланс.

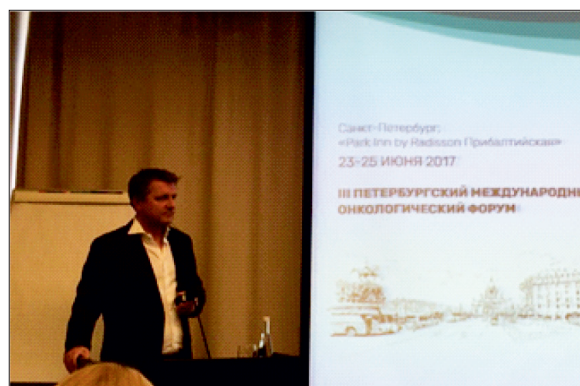
Доктор А.З. Дзампаев из НИИ детской онкологии и гематологии «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, говоря об особенностях эндопротезирования у детей с саркомами костей, отметил следующие основные принципы эндопротезирования: сохранение зон роста, бесцементное эндопротезирование, при эндопротезировании тазобедренного сустава применение биполярной чашки. В настоящее время в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 94% случаях выполняются органосохраняющие операции у детей с саркомами костей.

Следующий доклад прочитала доктор А.Ю. Родионова из Республиканского клинического онкологического диспансера в г. Казани на тему «Дифференцированный подход в лечении патологических переломов длинных костей».

Интересным и перспективным было выступление руководителя экспериментальной клиники

РОНЦ им. Н.Н. Блохина канд. биол. наук Е.А. Корнюшенкова, посвященное использованию биоимплантов для замещения обширных дефектов кости после резекции у собак с остеосаркомой.

Далее состоялась экспертная дискуссия «Современные возможности лекарственной терапии при неоперабельных липосаркомах», модераторами которой были доктор медицинских наук А.А. Феденко и академик РАН, профессор М.Д. Алиев, а приглашенным лектором стал профессор Thomas Brodowiez из Австрии (г. Вена).



Проф. Thomas Brodowiez из Австрии

Профессор является главой Саркомной Группы в Медицинском университете г. Вена; он поделился современными тенденциями в лекарственном лечении неоперабельных сарком мягких тканей, а также собственным опытом. Тема является животрепещущей, ведь если сравнивать с 2005 г., когда в арсенале лечения было лишь несколько вариантов, то в 2017 г. спектр значительно расширился и теперь включает возможности лечения для определенных подгрупп сарком. В своем докладе профессор представил современные схемы лечения для каждой линии, а также доказательную базу.

Далее своим опытом поделились руководитель клиники опухолей костей, мягких тканей и молочной железы Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра канд. мед. наук В.В. Егоренков и заведующая 2-м химиотерапевтическим отделением Республиканского онкологического диспансера Республики Марий Эл в г. Йошкар-Оле А.А. Жилаева.

После непродолжительного обсуждения началась секция «Первичные и метастатические опухоли позвоночника и костей таза» под председательством профессора В.В. Теплякова (г. Москва), канд. мед. наук Ю.М. Богдаева (г. Минск, Беларусь), канд. мед. наук И.Р. Сафина (г. Казань).

Сессия началась с доклада канд. мед. наук Е.А. Сушенцова, посвященного инновационным технологиям в лечении больных с опухолями костей таза. Актуальность темы не вызывает сомнения:



Слева направо: канд. мед. наук И.Р. Сафин, канд. мед. наук Ю.М. Богдаев, проф. В.В. Тепляков

10–15% сарком костей локализируются в костях таза, также нужно учитывать сложную анатомическую локализацию — сосудистые и нервные структуры, вовлечение мягких тканей, близость к органам малого таза и необходимость реконструкции тазового кольца. В РОНЦ собран уникальный материал, всего с 2000 по 2015 г. выполнено хирургическое лечение 339 пациентам с опухолями костей таза. Такой опыт позволил разработать алгоритм лечения данных пациентов с учетом дальнейшего онкологического прогноза и внедрить инновационные технологии, в том числе с применением компьютерного моделирования и 3D-технологий.

Также своим опытом поделились коллеги из Санкт-Петербурга в лице профессора Г.И. Гафтона, Томска (канд. мед. наук А.В. Богоутдинова) и из 62-й больницы г. Москвы (З.Э. Азизова). Стоит отметить, что в Томском НИИ онкологии в период с 2011 по 2016 г. выполнено 87 операций пациентам с опухолями костей таза, а в 62-й больнице за 5 лет с 2012 по 2016 г. установлено 13 эндопротезов типа Lumic. Важное место занял доклад канд. мед. наук А.С. Неред, посвященный особенностям лучевой диагностики опухолей осевого скелета.

После небольшого перерыва началась вторая часть сессии, которую открыл канд. мед. наук



Канд. мед. наук А.С. Неред

А.К. Валиев. Он зачитал два интересных доклада, первый был посвящен выбору тактики и объема хирургического лечения в зависимости от онкологического прогноза у больных с метастазами в позвоночник, второй — радикальным *en bloc* оперативным вмешательствам при опухолях позвоночника. 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.



Канд. мед. наук А.К. Валиев

В продолжение темы выступили коллеги из Беларуси (г. Минск): канд. мед. наук С.В. Зарецкий с докладом об эндопротезировании тел позвонков в онковертебрологии и канд. мед. наук А.А. Касюк с докладом об оценке точности прогноза продолжительности жизни в послеоперационном периоде у онкологических больных с использованием шкал Bauer, Tokuhashi и Tomita. Для адекватного прогнозирования ожидаемой продолжительности жизни пациентов с метастазами в позвоночнике и определения тактики их лечения необходима разработка новой шкалы, позволяющей осуществлять прогноз с большей степенью точности. В завершение секции выступила канд. мед. наук С.А. Тер-Арутюнянц из центра лучевой терапии «Онкостоп», показав роль стереотаксической фотонной и протонной лучевой терапии в лечении опухолей костей.

В завершение первого дня прошла дискуссия-обсуждение сложных клинических случаев. Модераторами секции были канд. мед. наук Б.Ю. Бохан и канд. мед. наук Д.И. Софронов.

Второй день конференции начался с сессии сарком мягких тканей и опухолей кожи. В президиум вошли д-р мед. наук А.А. Феденко, профессор Т.К. Харатишвили, д-р мед. наук Д.Ш. Палатова и канд. мед. наук В.В. Егоренков. Сессию открыл д-р мед. наук А.А. Феденко с докладом о новых направлениях в системной терапии сарком мягких тканей,



Канд. мед. наук С.А. Тер-Арутюнянц

в котором прозвучали самые последние тенденции и терапевтические подходы в СМТ, включая положения из ASCO 2017.



Д-р мед. наук А.А. Феденко

Следующим выступил канд. мед. наук А.Л. Зубарев из Обнинска с докладом о комбинированном лечении сарком мягких тканей. В работе были представлены данные МРНЦ после предоперационного комбинированного лечения местнораспространенных СМТ. Далее в выступлении А.А. Тарарыковой были продемонстрированы первые результаты межклинического лечения ГКО, в котором помимо РОНЦ также учувствуют 11 клиник: ФГБУ РНЦРР



Доктор А.А. Тарарыкова

МЗ РФ, ФГБУ МРНЦ МЗ РФ, СПб КНПЦ СВМП(о), РНИИТО им. Р.Р. Вредена, НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН, 62 ГKB, Тульский ООД, Иркутский областной онкологический диспансер, ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, РКОД в Татарстане, Краснодарский ООД.



Д-р мед. наук Д.Ш. Полатова

Очень информативным был доклад канд. мед. наук И.В. Булычевой о критериях прогноза при хондросаркоме различной степени дифференцировки.

В работе доктора медицинских наук Д.Ш. Полатовой «Прогностическая роль молекулярно-генетических маркеров в лечении остеосаркомы» определен негативный экспрессионный профиль (молекулярно-генетический фенотип), который является прогностически неблагоприятным фактором раннего метастазирования и появления ранних рецидивов (от 6 до 9 мес), низкой степени патоморфоза (1-я и 2-я), относительной продолжительности жизни больных с остеосаркомой (до 3 лет).

После небольшого перерыва сессию продолжил профессор Т.К. Харатишвили с докладом об опыте применения региональной изолированной перфузии сарком мягких тканей конечностей. Доклад вызвал большой интерес у слушателей, обсуждение самой методики ее результатов. Клинические результаты хирургического лечения забрюшинных сарком представил В.В. Егоренков. Сессию завершил Д.Н. Кушкин, представив работу о применении микрографической дерматохирургии по Mohs в лечении рака кожи.

Следующая сессия была посвящена реконструктивно-пластической хирургии и реабилитации в онкоортопедии. Возглавил сессию профессор В.А. Соколевский, он же первым выступил с докладом о реконструктивной хирургии в онкологии. Далее прозвучали доклады о современных возможностях реконструкции грудной клетки и брюшной стенки (А.А. Жеравин, В.Ю. Ивашков), кисти (А.Н. Николаенко) и о костной пластике дефектов бедренной кости (А.Б. Кожевников).

Конференция EESG была завершена докладом научного секретаря группы канд. мед. наук

Е.А. Сушенцова, посвященным итогам работы Восточно-Европейской Саркомной Группы с 2009 по 2017 г. В сообщении прозвучали основные задачи, реализованные за отчетный период, а именно:

1. Объединение ведущих специалистов стран — участников группы по лечению сарком мягких тканей и костей.

2. Продвижение инновационных и высокотехнологических методик в лечении сарком на базе региональных центров по лечению сарком.

3. Создание региональных центров по лечению сарком на базе специализированных медицинских учреждений, являющихся ведущими клиниками на территории федерального округа, края или области.

4. Профильное обучение квалифицированного и высокоспециализированного медицинского персонала.

5. Объединение специалистов для проведения мультицентровых клинических исследований в рамках EESG.

6. Проведение информационной поддержки пациентов о новейших достижениях в диагностике и лечении сарком.

7. Создание единой системы регистрации пациентов, выполняющей реестровые, файлообменные функции, необходимые для проведения научных исследований.

8. Организация конгрессов, конференций, симпозиумов, посвященных лечению сарком, на территории РФ и стран — участников группы.

Также был доложен финансовый отчет работы группы и предложена для дискуссии членов EESG дальнейшая стратегия развития, состоящая из:

Цель:

- Увеличить количество членов, принимающих активное участие в работе EESG.

Задачи:

- Обеспечить ведущую роль EESG в области образования в онкоортопедии.

- Сделать ежегодную конференцию общества как «главное мероприятие года».

- Актуализировать финансирование онкоортопедических больных в рамках квот, ОМС, протоколов клинической апробации.

- Искать и внедрять фундаментальные отечественные разработки в онкоортопедию.

- Проводить кооперированные и мультицентровые исследования в рамках EESG.

- Сделать более открытой работу EESG и укреплять финансовую базу общества.

Хочется поблагодарить всех участников прошедшей конференции, как выступающих, так и слушателей! Ждем Вас на следующей встрече! Не забывайте оформить членство в обществе, и Ваше резюме будет представлено на официальном сайте EESG. Подписывайтесь на наши обновления в социальных сетях, а также журнал EESG!

Конференция Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком, которая состоится в 2018 г., будет посвящена 90-летию со дня рождения академика Н.Н. Трапезникова.

Подготовили
*Д.И. Софронов,
А.А. Тарарыкова,
Е.А. Сушенцов*

КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, ФОРУМЫ

2017 год

EMSOS

26–28 апреля 2017

Budapest, Hungary

Global Spine Congress

3–6 мая 2017

Milan, Italy

19 ISOLS

10–12 мая 2017

Kanazawa, Japan

ASCO

2–6 июня 2017

Chicago, IL, USA

IX Съезд Ассоциации онкологов России

14–16 июня 2017 года

Уфа, Россия,

www.aor2017.ru

III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи»

23–25 июня 2017

Санкт-Петербург, Россия

www.forum-onco.ru

Конференция EESG

23–25 июня 2017

Санкт-Петербург, Россия

www.eesg.ru

Вреденовские чтения

21–23 сентября 2017

Санкт-Петербург, Россия

Orthopaedics-2017

22–24 сентября 2017

Taiyuan, China

Eurospine 2017

11–13 октября 2017

Dublin, Ireland

CTOS 2017

8–11 ноября 2017

Maui, Hawaii

Конгресс онкологов России

15–17 ноября 2017

Москва, Россия

38th SICOT

30 ноября – 2 декабря 2017

Cape Town, South Africa

Поздравляем с Днем Рождения!



В.А. Горбунова
2 апреля



В.А. Соболевский
4 апреля



М.Д. Алиев
8 апреля



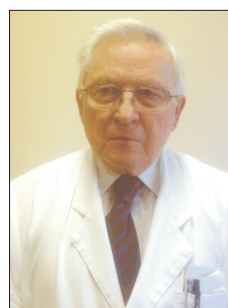
З.Г. Кадагидзе
9 апреля



Д.З. Закирходжаев
10 апреля



А.В. Демидов
11 апреля



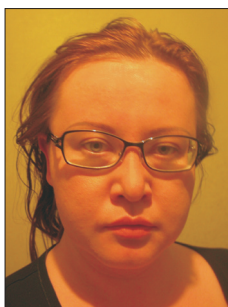
Ю.Н. Соловьев
17 апреля



О.А. Анурова
25 апреля



Б.Е. Полоцкий
27 апреля



Е.В. Степанова
4 мая



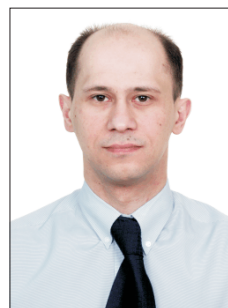
И.Р. Сафин
17 мая



Б.Ю. Бохан
13 июня



А.Н. Махсон
15 июня



Э.Р. Мусаев
20 июня

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

Правила для авторов

1. К публикации принимаются оригинальные статьи, обзоры, лекции, описание случаев из практики, письма в редакцию. Все присылаемые для публикации материалы подлежат обязательному рецензированию ведущими российскими специалистами. При подаче материалов в редакцию подразумевается, что данные материалы одновременно не рассматриваются редакционными советами других изданий.

2. Рукопись направляется в редакцию с сопроводительным письмом от учреждения, в котором выполнена работа. В письме должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы.

Рукопись должна быть подписана всеми авторами и сопровождаться информационной страницей, на которой будут указаны: имя, адрес, номер телефона и факса, адрес электронной почты автора статьи, с которым редакция будет вести переписку. Данная страница должна быть подписана всеми членами авторского коллектива, что означает согласие на публикацию представленной работы. Подача материалов для публикации означает автоматическую передачу авторских прав автору издательству с момента физического их получения. Принятая к печати документация становится постоянной собственностью журнала и не подлежит частичному или полному воспроизведению без письменного разрешения редакции. **Работы, принятые для публикации другими редакциями, не принимаются.** Получение разрешений на воспроизведение иллюстраций, таблиц и т. д., опубликованных в других печатных изданиях и использованных в данном печатном материале, возлагается на автора публикации. Редколлегия оставляет за собой право сокращения объема публикаций без согласования с автором. **Рукописи авторам не возвращаются.**

3. К рассмотрению принимаются работы, написанные на русском языке. Материалы должны быть представлены в напечатанном виде в 2 экземплярах, а также в электронном виде.

При оформлении рукописи следует придерживаться следующих общих требований:

шрифт Times New Roman, размер 12, двойной интервал, отступ по левому краю 3,5 см, выравнивание по ширине. Текст следует набирать без абзацных отступов и не использовать переносов. Распечатывать текст нужно только на одной стороне листа формата А4.

Первая страница должна содержать: название работы на русском и английском языках, список авторского коллектива (И.О. Фамилия) на русском и (Фамилия И.О.) английском языках, полное название учреждения, где проводилась данная работа (название учреждения, город) на русском и английском языках, адрес для корреспонденции на русском и английском языках (включая телефон, факс и адрес e-mail), ключевые слова (от 3 до 10 слов) на русском и английском языках, а также отдельной строкой информацию о количестве страниц, рисунков (цветных и черно-белых), графиков и таблиц, источников литературы.

Резюме на двух языках (рус. и англ.) обязательно для всех публикаций.

Для оригинальных статей — не более 1500 знаков с пробелами, должно содержать следующие выделенные подрубрики:

— цель работы	— Background
— материалы и методы	— Methods
— результаты	— Results
— заключение	— Conclusion

Для всех остальных публикаций (лекций, обзоров, случаев из практики, статей для рубрики «обмен опытом») резюме должно содержать не более 750 знаков с пробелами и кратко отражать суть работы.

Сокращения без расшифровки (кроме общепринятых) не допускаются. Допускается не более 5 сокращений словосочетаний. Условные обозначения специальных терминов при первом упоминании приводятся полностью. Сокращения иностранных словосочетаний приводятся по первым буквам русскоязычного эквивалента с указанием оригинального варианта. Единицы измерения должны быть приведены в системе СИ. Следует избегать использования сносок, при крайней необходимости их нужно пронумеровать и расположить внизу соответствующей страницы. По ходу текста на полях должны быть указаны последовательно номера таблиц и рисунков в квадратных скобках. Химические и математические формулы, названия химических соединений и лекарств, цитаты визируются авторами на полях рукописи, **а в электронном виде — на полях значком «визирую»**, что означает отсутствие в них ошибок или опечаток.

Для лекарственных препаратов следует указывать международные названия за исключением тех препаратов, для которых международные названия не предусмотрены.

Таблицы и иллюстрации

Число таблиц в представляемых рукописях не должно превышать 3, рисунков — не более 6 (включая цветные фотографии). Таблицы и иллюстрации (пронумерованные арабскими цифрами) должны быть расположены **на отдельных страницах**. Подписи к рисункам печатаются **на отдельных страницах**. Не следует использовать фоновую заливку таблиц и рисунков. По возможности следует сгруппировать несколько иллюстраций в единый блок для печати (макс. размер блока 180 × 225 мм). На обратной стороне каждой иллюстрации карандашом укажите номер рисунка, фамилию автора и «верх» изображения. Для электронных версий при сканировании используйте разрешение 300 dpi для цветного изображения и 800–1200 dpi для черно-белого, формат файла — TIFF.

Цветные иллюстрации: допускается включение в 1 публикацию не более 4 цветных фотографий размером 90 × 120 мм.

Литература

В списке литературы использованные источники приводятся **по порядку цитирования** в тексте с указанием всех авторов с инициалами, названия книг, журналов, места издания, издательства, года издания, тома и номера выпуска, страниц «от» и «до». Следует использовать сокращения названий журналов в соответствии с Index Medicus System. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки в тексте указывают арабскими цифрами в [квадратных скобках]. В списке литературы могут быть указаны только ссылки, использованные в тексте. Если число авторов составляет не более 4, то указываются все авторы. Если число авторов превышает 4, то указываются Ф.И.О. первых 3 авторов, а далее «соавт.» или «et al.». Правильность написания литературных источников дополнительно визируется авторами на полях списка литературы.

Оригинальные статьи

Статьи представляются в объеме до 15 страниц, включая резюме на русском и английском языках (см. пункт 3 настоящих правил), ключевые слова на русском и английском языках, дополнительно название и Ф.И.О. авторов на английском языке, подписи к рисункам, список литературы, таблицы. Текст должен содержать следующие разделы, выделенные полужирным шрифтом: Резюме, Введение, Материалы и методы, Результаты и обсуждение, Выводы, Литература. В разделе «Введение» должны быть четко сформулированы задачи исследования. В разделе «Материалы и методы» следует:

1) Описать дизайн исследования:

— Указать тип исследования (например: одномоментное, «случай-контроль», проспективное).

— Назвать популяцию, из которой набирались выборка. Если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них.

— Перечислить критерии включения и исключения наблюдений. Если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно.

— Разъяснить способ разбиения выборки на группы.

— В случае применения рандомизации назвать ее метод.

2) Давать описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами.

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

4) Указать, какая величина уровня значимости (p) принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»).

В разделе «Результаты» следует:

1) Расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и среднееквадратическое отклонение ($M \pm s$)»; «медиана и квартили $Me [Q_1; Q_3]$ »).

Внимание! Стандартную ошибку среднего (m) в качестве описательной статистики использовать не следует.

2) Приводить число наблюдений для каждого описываемого признака в каждой группе, как в тексте, так и в таблицах и рисунках. Также в таблицах и рисунках (либо их заголовках) необходимо указывать, какие описательные статистики на них представлены.

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

4) При использовании параметрических методов статистического анализа (например, Т-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

5) При исследовании **эффективности диагностических методов** следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

6) При исследовании **эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики)** необходимо приводить результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

Раздел «Выводы» должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в

результате статистического анализа данных. Выводы должны соответствовать сформулированным задачам работы.

В списке литературы желательно указывать не более 15 источников.

Обзоры

Обзоры (общий объем — до 23 страниц): включают название статьи и Ф.И.О. авторов на русском и английском языках, название учреждения на русском и английском языках, ключевые слова на русском и английском языках, **резюме на русском и английском языках**. Список литературы не должен превышать 20% общего объема текста.

Лекции

Лекции (общий объем — до 23 страниц): возможен произвольный стиль изложения; название и Ф.И.О. авторов, ключевые слова и **резюме** следует **представлять** на русском и английском языках. Требования к иллюстративному материалу — такие же как для оригинальных статей. При желании авторов к лекции прилагается список литературы с обязательными ссылками в тексте по приведенным выше правилам. Список литературы к тексту лекций не должен превышать 10 наименований из числа основополагающих работ, доступных широкому кругу читателей.

Описание случаев из практики

Данные материалы должны содержать не более пяти страниц печатного текста и не более трех таблиц или рисунков.

Письма в редакцию, относящиеся к опубликованному в журнале материалам, не должны превышать одной печатной страницы, включая не более одной таблицы или рисунка.

Параметры электронных версий

Электронная версия должна содержать только информацию, относящуюся к данной работе.

Для записи текста и иллюстраций, графиков, таблиц используйте гибкие диски 3,5", CD-ROM или Zip-диски. Допускается сжатие информации в формате zip.

Электронный носитель должен сопровождаться следующей информацией: первой строкой укажите краткое название Вашей статьи, затем Ваши имя и фамилию, затем почтовый и электронный адреса, а также номера контактных телефонов. Далее укажите программное обеспечение, в котором выполнена работа.

Формат электронной версии текста:

MS Word 97/98/2000/XP.

Рукописи авторам не возвращаются. **Материалы, не отвечающие данным требованиям, к публикации не принимаются.**

Адрес для отправки материалов:

Ответственному секретарю редакции
Софронову Денису Игоревичу
115478, Москва, Каширское шоссе, 24
Тел.: 8-926-900-56-15, 8-916-928-63-02
E-mail: crcspine@rambler.ru

Пример оформления работ

Молекулярно-биологические маркеры в сыворотке крови больных первичными опухолями костей

Н.Е. Кушлинский, И.В. Бабкина, Ю.Н. Соловьев, И.В. Булычева, Г.Н. Мачак, М.Д. Алиев

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: FGF-1, FGF-2, эндостатин, опухоли костей, сыворотка крови

Molecular-biology markers in the serum of patients with primary bone tumors

Kushlinsky N.E., Babkina I.V., Soloviev Yu.N., Bulicheva I.V., Machak G.N., Aliev M.D.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: FGF-1, FGF-2, endostatin, bone tumors, serum

ЛИТЕРАТУРА

1. Bodo M., Lilli C., Bellucci C. et al. Basic fibroblast growth factor autocrine loop controls human osteosarcoma phenotyping and differentiation. *Molecular Medicine*. 2002, v. 8, No. 7, p. 393-404.

2. Powers C.J., McLeskey S.W., Wellstein A. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocrine-Related Cancer*. 2000, v. 11, p. 165-197.

3. Valta M.P., Hentunen T., Qu Q. et al. Regulation of osteoblast differentiation: a novel function for fibroblast growth factor 8. *Endocrinology*. 2006, v. 147, No. 5, p. 2171-2182.

10. Киселев С.М., Луценко С.В., Северин С.Е., Северин Е.С. Ингибиторы опухолевого ангиогенеза. *Биохимия*. 2003, т. 68, № 5, с. 611-631.

11. Луценко С.В., Киселев С.М., Фельдман Н.Б., Северин С.Е. Молекулярные механизмы ангиогенеза в физиологических и патологических процессах. В кн.: «Введение в молекулярную медицину» Под ред. М.А. Пальцева. М., «Медицина». 2004, с. 446-495.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Оформить подписку на 1-е полугодие 2018 г.
на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» Вы можете:

- 1 — на почте в объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ» 1-й том, индекс 13157
- 2 — в издательстве, начиная с любого номера. В год выходит 4 номера журнала.

Оформить подписку в издательстве можно следующим образом:

1. Заполните формуляр подписчика и банковскую форму.
 2. Вырежьте и оплатите квитанцию в любом отделении СБЕРБАНКА России.
 3. Копию квитанции об оплате и формуляр подписчика перешлите нам удобным для Вас способом:
1. По почте. Адрес редакции: 117246, Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 7, офис 6.
 2. По электронной почте. farmarus@com2com.ru, pharmprg@com2com.ru

Стоимость 1 экземпляра журнала — 300 руб.,
годовой подписки — 1200 руб.



Формуляр подписчика

САРКОМЫ КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

Фамилия

Имя

Отчество

Адрес доставки Почтовый индекс:

Адрес:

Контактный телефон с кодом города:



Извещение

ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»
117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69
ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,
р/с 40702810438110108377, к/с 30101810400000000225,
Публичное акционерное общество «Сбербанк России», 117997, Москва, ул. Вавилова, д. 19

Подписка на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

Кассир



ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»
117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69
ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,
р/с 40702810438110108377, к/с 30101810400000000225,
Публичное акционерное общество «Сбербанк России», 117997, Москва, ул. Вавилова, д. 19

Подписка на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

Квитанция

Кассир