

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
академик РАН М.Д. Алиев**

**Главный редактор
профессор В.А. Горбунова**

**Научный редактор
профессор Н.И. Переводчикова**

**Заместители главного редактора
А.А. Феденко, Б.Ю. Бохян**

**Ответственный секретарь
Е.А. Сушенцов**

Редакционная коллегия

О.А. Анурова <i>канд. мед. наук</i>	И.Р. Сафин <i>канд. мед. наук</i>
О.П. Близинок <i>д-р. мед. наук</i>	Э.Р. Мусаев <i>д-р мед. наук, проф.</i>
Я.В. Вишневская <i>канд. мед. наук</i>	Б.Е. Полоцкий <i>д-р мед. наук, проф.</i>
А.М. Гарин <i>д-р мед. наук, проф.</i>	В.А. Соболевский <i>д-р мед. наук, проф.</i>
Г.И. Губина <i>канд. мед. наук</i>	В.А. Соколовский <i>д-р мед. наук</i>
Б.И. Долгушин <i>д-р мед. наук, проф. академик РАН</i>	Е.В. Степанова <i>д-р биол. наук</i>
Д.В. Нисиченко <i>канд. мед. наук</i>	Д.Л. Строяковский <i>канд. мед. наук</i>
А.И. Карселадзе <i>д-р мед. наук, проф.</i>	В.В. Тепляков <i>д-р мед. наук, проф.</i>
М.Р. Личиницер <i>д-р мед. наук, проф., академик РАН</i>	С.И. Ткачев <i>д-р мед. наук, проф.</i>
А.Б. Лукьянченко <i>д-р мед. наук, проф.</i>	Е.М. Трещалина <i>д-р мед. наук, проф.</i>
	С.А. Тюляндин <i>д-р мед. наук, проф.</i>
	Т.К. Харатишвили <i>д-р мед. наук, проф.</i>

Редакционный совет

Д.А. Алиев <i>(Азербайджан)</i>	Н.Е. Кушлинский <i>(Москва)</i>
А.Т. Амирасланов <i>(Азербайджан)</i>	А.Ф. Лазарев <i>(Барнаул)</i>
С.Х. Атаев <i>(Туркмения)</i>	Г.М. Манихас <i>(Санкт-Петербург)</i>
Р.О. Гагуа <i>(Грузия)</i>	А.Н. Махсон <i>(Москва)</i>
А.М. Галстян <i>(Армения)</i>	В.М. Моисеенко <i>(Санкт-Петербург)</i>
Г.И. Гафтон <i>(Санкт-Петербург)</i>	С.Н. Наврузов <i>(Узбекистан)</i>
В.В. Дворниченко <i>(Иркутск)</i>	Г.А. Серикбаев <i>(Казахстан)</i>
А.Г. Дедков <i>(Украина)</i>	И.В. Поддубная <i>(Москва)</i>
Л.В. Демидов <i>(Москва)</i>	В.Г. Поляков <i>(Москва)</i>
Д.З. Закирходжаев <i>(Таджикистан)</i>	Ю.Н. Соловьев <i>(Москва)</i>
И.В. Залуцкий <i>(Беларусь)</i>	Г.А. Франк <i>(Москва)</i>
И.Б. Зборовская <i>(Москва)</i>	Р.Ш. Хасанов <i>(Казань)</i>
З.Г. Кадагидзе <i>(Москва)</i>	Е.Ц. Чойнзонов <i>(Томск)</i>
Б.Б. Султангазиева <i>(Киргизия)</i>	И.Б. Щепотин <i>(Украина)</i>
Б.И. Копнин <i>(Москва)</i>	Ю.В. Шишкин <i>(Москва)</i>

Содержание

■ От редакции

И.В. Цыганова, О.А. Анурова, Н.Н. Мазуренко. Мутации онкогенов в меланоме кожи различной локализации..... 3

■ Саркомы костей

В.А. Соболевский, Ю.Ю. Диков, Э.П. Межецкий. Клинический пример реконструкции жесткого каркаса грудной стенки с помощью системы Synthes Matrix RIB у больного массивной хондросаркомой 7

А.И. Радченко, А.Г. Жуковец, Ю.М. Богдаев. Результаты хирургического лечения патологических переломов длинных трубчатых костей у пациенток, страдающих раком молочной железы..... 11

Д.В. Рогожин, Д.М. Коновалов, А.Г. Талалаев, В.Ю. Рошин, Н.А. Большаков, М.В. Тихонова, А.Н. Ремизов. Центральная остеосаркома с низким злокачественным потенциалом. Обзор литературы..... 16

П.И. Балаев, С.В. Люлин, И.А. Мещерягина. Малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении больных с метастатическим поражением позвоночника..... 22

А.Д. Рыжков, Л.П. Яковлева, М.А. Кропотов, В.А. Соболевский, Ю.Ю. Диков, В.Ю. Ивашков, Р.Б. Азимова, С.В. Ширяев. Применение однофотонной эмиссионной томографии для оценки жизнеспособности ревааскуляризованных аутотрансплантатов при хирургической реконструкции нижней челюсти..... 26

■ Опухоли кожи

Т.К. Харатишвили, Н.С. Петроченко, Ю.В. Буйденко, М.Д. Алиев. Сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности метода изолированной перфузии конечностей с гипертермией у больных с меланомой кожи конечностей..... 34

Л.В. Пузырева, В.Д. Конченко, Л.М. Далабаева. Новообразование кожи у больного ВИЧ-инфекцией..... 41

■ Саркомы мягких тканей

М.И. Давыдов, Э.Р. Чарчян, С.С. Герасимов, М.М. Давыдов, А.А. Скворцов, Б.А. Аксельрод, А.А. Феденко, И.А. Дадыев. Хирургическое лечение больного ангиосаркомой правого предсердия (Клиническое наблюдение)..... 44

А.Д. Каприн, А.Б. Рябов, В.М. Хомяков, В.В. Черемисов, В.Э. Хороненко, В.И. Чиссов, Н.Н. Волченко, И.В. Колобаев, А.В. Чайка, Д.О. Трунов, А.В. Иванов, А.К. Кострыгин, Д.М. Пугаев, А.Н. Стецюк. Результаты хирургического лечения пациентов с местнораспространенными забрюшинными опухолями, вовлекающими нижнюю полую вену..... 48

■ Педитрическая онкология

Д.Б. Хестанов, Э.Р. Сенжапова, О.М. Романцова, В.В. Кочиева, А.З. Дзампаев, М.Д. Алиев. Лечение синовиальной саркомы у пациентов детского возраста..... 60

■ Хроника научной жизни

Конгрессы, конференции, форумы 67

■ Для авторов

Требования к оформлению рукописей..... 69

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

Отдел реализации и подписки
Ольга Пентюхова

Художественно-технический редактор
Лидия Вязьмина

Корректор
Мария Козлова

Отдел рекламы:
Тел./факс 8 (499) 724-39-02
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

Отдел реализации и подписки:
Тел. 8 (499) 724-39-02
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

Адрес редакции:
117342, Москва,
Профсоюзная ул., д. 69, офис 1013
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 2017 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

Tsyganova I.V., Anurova O.A., Mazurenko N.N. Oncogene mutations in cutaneous melanomas of different origin 3

■ Bone Tumors

Sobolevsky V.A., Dikov Y.Y., Mezheritskiy E.P. Clinical review of thoracic wall reconstruction using Synthes Matrix RIB after massive chondrosarcoma removal 7

Radchenko A.I., Zhukovec A.G., Bogdaev Ju.M. Treatment results of pathological fractures of the long bones in patients with breast cancer 11

Rogozhin D.V., Konovalov D.M., Talalaev A.G., Roschin V.Yu., Bolshakov N.A., Tikhonova M.V., Remizov A.N. Low-grade central osteosarcoma. Review 16

Balayev P.I., Lyulin S.V., Mescheryagina I.A. Minimally invasive surgical techniques in the treatment of metastatic lesions in the spinal column 22

Rizhkov A.D., Yakovleva L.P., Kropotov M.A., Sobolevsky V.A., Dikov Yu.Yu., Ivashkov V.Yu., Azimova R.B., Shiriaev S.V. Single-photon emission tomography in postoperative control of mandible reconstructive surgery..... 26

■ Tumors of the skin

Kharatishvili T.K., Petrochenko N.S., Buydenok Y.V., Aliev M.D. Clinical efficacy and safety of isolated limb perfusion with hyperthermia. Comparative study in patients with limb melanoma 34

Puzyreva L.V., Konchenko V.D., Dalabayeva L.M. Skin neoplasm on patient with HIV infection..... 41

■ Soft tissue sarcomas

Davydov M.I., Charchyan E.R., Gerasimov S.S., Davydov M.M., Skvortsov A.A., Akselrod B.A., Fedenko A.A., Dadyev I.A. Surgical treatment of patients with angiosarcoma of right atrium (Case report) 44

Kaprin A.D., Riabov A.B., Chomiakov V.M., Cheremisov V.V., Horonenko V.E., Chissov V.I., Volchenko N.N., Kolobaev I.V., Chaika A.V., Trunov D.O., Ivanov A.V., Kostrogin A.K., Pugaev D.M., Stecuk A.M. Surgical treatment of retroperitoneal tumors involving vena cava inferior..... 48

■ Pediatric oncology

Khestanov D.B., Senzhapova E.R., Romantsova O.M., Kochieva V.V., Dzampaev A.Z., Aliev M.D. The treatment of children with synovial sarcoma 60

■ Chronicles

Congresses, Conferences 67

■ For Authors

Instructions for Authors 69

УДК 616-006.81.04

МУТАЦИИ ОНКОГЕНОВ В МЕЛАНОМЕ КОЖИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

И.В. Цыганова, О.А. Анурова, Н.Н. Мазуренко

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

Ключевые слова: меланома кожи, локализация и гистологический тип клеток меланомы, мутации BRAF, NRAS, KIT

Меланома — наиболее злокачественное заболевание кожи, которое отличается клинической и молекулярной гетерогенностью. Основная роль в патогенезе меланомы кожи принадлежит MAPK-сигнальному пути, гиперактивация которого в первую очередь происходит вследствие мутации BRAF и NRAS. Цель работы состояла в анализе мутаций онкогенов в 96 образцах меланомы кожи различной локализации. Мутации BRAF выявлены в 60,4%, NRAS в 15,6% и KIT 1% опухолей, большинство из которых были метастазы меланомы. Частота мутаций BRAF значительно выше в образцах меланомы туловища и конечностей (69%), чем в случаях меланомы лица и головы (44%), подверженных хроническому УФ-облучению. Мутации NRAS чаще выявлялись в опухолях на лице (33%), а также нижних конечностях (28%), чем в меланомах туловища. Мутация BRAF обнаружена у 70% пациентов моложе 40 лет, тогда как средний возраст пациентов с мутацией NRAS составил 62 года. Большинство меланом кожи имеют эпителиоидный фенотип, и в них частота мутаций BRAF и NRAS выше, чем в веретенчатых и невоидных меланомах. При сравнении частоты мутаций онкогенов в меланомах кожи с различной пигментацией, а также в поверхностно-распространяющихся и меланомах с узловым ростом существенных отличий не обнаружено. Таким образом, мутации BRAF и NRAS ассоциированы с локализацией, гистологическим типом опухоли и возрастом пациентов.

В последнее время достигнуты значительные успехи в понимании молекулярных механизмов возникновения и развития меланомы и наметился реальный прогресс в лечении пациентов с метастатической меланомой. Улучшение результатов лечения стало возможным благодаря применению таргетной терапии, блокирующей основные сигнальные пути [1, 2].

В патогенез меланомы вовлечены онкогены и гены-супрессоры, входящие в состав различных сигнальных каскадов. Основная роль в патогенезе меланомы кожи принадлежит MAPK-сигнальному пути (RAS/RAF/MEK/ERK) — ключевому регулятору клеточной пролиферации, дифференцировки, выживания и метастазирования. Гиперактивация MAPK-сигнального пути в меланоме кожи в первую очередь происходит вследствие мутации генов BRAF и NRAS [1–3]. Клинико-патологические характеристики меланом с мутациями BRAF и NRAS различаются [4, 5]. Активирующие мутации протеинкиназы BRAF характерны для меланомы кожи, не подверженной хроническому ультрафиолетовому

облучению, тогда как мутации ГТФ-азы NRAS чаще встречаются в образцах меланомы на участках кожи с повреждениями, вызванными хронической инсоляцией. Частота мутантного NRAS выше в акральной меланоме и меланоме слизистых оболочек, а также во врожденных меланоцитарных невусах с повышенным риском трансформации в меланому [6]. Мутации гена KIT не встречаются одновременно с мутациями NRAS или BRAF. Мутации рецептора KIT, обладающего тирозинкиназной активностью, являются специфичными для акральной меланомы и меланомы слизистых оболочек, а в меланоме кожи встречаются в 2% случаев на участках тела, подверженных хроническому солнечному облучению и повреждению [3, 7].

Тестирование мутаций онкогенов BRAF, NRAS и KIT в первичных опухолях или метастазах меланомы крайне важно для выбора тактики лечения больных и для определения мишеней таргетной терапии с целью назначения препаратов [1, 2]. Для лечения меланомы с 2011 г. разрешен к применению вемурафениб, блокирующий димеризацию протеинкиназы BRAF с мутацией V600E, а с 2014 г. дабрафениб, который ингибирует BRAF, блокируя АТФ-связывающий сайт киназного домена BRAF с мутацией V600E/K [1, 2]. Вемурафениб и дабрафениб, ингибируя мутантную протеинкиназу BRAF, блокируют

Адрес для корреспонденции

Наталья Николаевна Мазуренко
E-mail: nmazurenko@mail.ru

МАРК-сигнальный путь, предотвращая фосфорилирование протеинкиназ MEK и ERK [1–3].

Ввиду того, что ингибирование RAS белков пока невозможно и поскольку при мутациях NRAS клетки меланомы для передачи сигнала используют преимущественно не BRAF, а CRAF [8], для лечения метастатической меланомы с мутацией NRAS наиболее обещающим является применение препаратов, ингибирующих MEK (траметиниб, биниметиниб, кобиметиниб) [1, 2, 6, 9]. В последнее время наилучшие результаты при лечении метастатической меланомы кожи получают при комбинированном применении препаратов, ингибирующих BRAF и MEK (дабрафениб + траметиниб или вемурафениб + кобиметиниб) [10].

В случае мутации рецепторной тирозинкиназы KIT эффект имеет применение тирозинкиназных ингибиторов иматиниба, десатиниба, нилотиниба [1, 2, 7].

В настоящей работе проведен анализ мутаций генов *BRAF*, *NRAS* и *KIT* в образцах первичной и метастатической меланомы кожи с целью определения чувствительности к препаратам таргетной терапии. Представляло интерес сопоставление генетических данных с некоторыми клинико-морфологическими характеристиками пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены препараты первичной либо метастатической меланомы кожи от 96 пациентов, получавших лечение в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России в 2013–2016 гг. Морфологическая характеристика и гистологическая верификация опухолевой ткани проведены в отделении патологической анатомии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Препараты ДНК получали из опухолевых клеток, собранных в результате макродиссекции депарафинизированных срезов опухо-

левых биопсий. Анализ мутаций онкогенов *BRAF*, *NRAS* и *KIT* проводили в ПЦП с последующим секвенированием ПЦП-продуктов на ABI PRISM 3100-Avant с помощью реактивов ABI PRISM® BigDye™ Terminator Vol.3.1 [11].

Результаты и обсуждение

В исследование включены образцы меланомы кожи от 93 пациентов и 3 случая акральной меланомы. Точная локализация первичной опухоли была известна для 68% пациентов: в 32% случаев первичная локализация меланомы осталась неизвестна (см. таблицу). У 30 пациентов была меланома туловища (спины, груди и передней брюшной стенки), у 23 – меланома конечностей и 9 человек имели меланому кожи лица или шеи. Большинство исследованных образцов представляли собой метастазы меланомы чаще всего в лимфоузлы, легкие, кожу, печень, мягкие ткани, головной мозг. Препараты первичной меланомы поступили только от 15 пациентов, 10 из которых были моложе 40 лет.

Среди пациентов было 47 (49%) мужчин и 49 женщин. Возраст пациентов варьировал от 14 до 84 лет, исключение составил мальчик в возрасте 4 мес с меланозитозом и меланомой на фоне врожденного невуса. Данные о наличии предшествовавшего меланоме невуса имелись в 15 случаях.

Анализ мутаций в 93 образцах меланомы кожи выявил мутации BRAF в 60,4%, NRAS в 15,6% и KIT в 1% случаев (см. таблицу). В образцах метастазов меланомы без известного первичного очага частота мутаций онкогенов отличалась незначительно (BRAF 54,8% и NRAS 9,7%), что подтверждает поставленный диагноз метастаза меланомы кожи.

Наиболее высокая частота мутаций BRAF выявлена в образцах меланомы туловища (80%) и верхних и нижних конечностей (13 из 23; 56,5%). Если суммировать эти данные, то мутации BRAF выявлены в

Таблица. Частота мутаций в меланоме кожи различной локализации

Образцы ткани	Количество	Частота мутаций			
		BRAF	NRAS	KIT	WT
Всего	96	58 (60,4%)	15 (15,6%)	1 (1%)	22 (22,9%)
Меланома кожи	93	58 (62,3%)	13 (14%)	1 (0,5%)	21 (22,6%)
Меланома кожи спины	25	20 (80%)	1 (4%)	0	4 (16%)
Меланома кожи груди, брюшной стенки	5	4 (80%)	0	0	1 (20%)
Меланома кожи лица, шеи, головы	9	4 (44,4%)	3 (33,3%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)
Меланома кожи верхних конечностей	9	8 (88,8%)	1 (11,2%)	0	0
Меланома кожи нижних конечностей	14	5 (35,7%)	4 (28,6%)	0	5 (35,7%)
Метастазы меланомы без известного первичного очага	31	17 (54,8%)	3 (9,7%)	0	11 (35,4%)
Акральная меланома	3	0	2		1

69,8% (37 из 53) случаев меланомы кожи на участках тела, закрытых для хронического ультрафиолетового облучения, что согласуется с данными литературы. Однако любопытно, что частота мутации BRAF в образцах меланомы верхних конечностей составила 88,8%, хотя мутации BRAF обнаружены в 5 из 8 случаев меланомы кисти и предплечья, которые часто открыты для инсоляции. В то же время частота мутаций BRAF в образцах меланомы нижних конечностей всего 35,7%, возможно, из-за того, что большинство меланом расположено на голени. В 9 образцах меланомы на открытых участках кожи лица и головы мутации BRAF обнаружены только в 44% случаев.

В 93,5% меланомы кожи обнаружена мутация в экзоне 15 *BRAF* в кодоне 600: с1799 T>A (GTG>GAG), приводящая к замене валина на глутаминовую кислоту (V600E) на уровне белка BRAF. Помимо V600E обнаружены 3 опухоли с заменой валина на лизин в кодоне 600 (V600K), две меланомы с мутацией в кодоне 601 – замена лизина на глутаминовую кислоту (K601E) и одна меланома с мутацией в кодоне 597 – замена лейцина на глутамин (L597Q). Известно, что при редких мутациях D594V, L597R/S/Q, K601E активность протеинкиназы BRAF составляет лишь 30% от активности фермента с мутацией V600E [1, 3].

Мутации NRAS выявлены в 17% случаев меланомы кожи. Частота мутаций в опухолях на закрытых для хронического ультрафиолетового облучения участках кожи туловища и конечностей составляет 11,3%, при этом мутации выявлены в 3 случаях меланомы голени. В образцах меланомы на лице мутации NRAS выявлены в 33,3% (см. таблицу). Подавляющее число мутаций (86,6%) локализованы в 3-м экзоне NRAS. Наиболее распространены замены Q61K/R (глутамин на лизин и аргинин, реже на лейцин Q61L). Помимо этого в 2 случаях первичной меланомы кожи выявлены мутации во 2-м экзоне *NRAS* в кодоне G12C (замена глицина на цистеин). Мутации во 2-м экзоне гена *NRAS* находят на ранних стадиях заболевания, и поэтому считается, что они вовлечены в инициацию меланомы. Мутации в 3-м экзоне *NRAS* обнаруживают на более поздних этапах, и скорее всего они участвуют в метастазировании меланомы [6].

Мутация *KIT* обнаружена только в одном случае у пациентки с меланомой кожи нижней губы и привела к замене V559A в регуляторном домене рецептора KIT.

При изучении мутантного статуса акральной меланомы в 2 из 3 случаев выявлены мутации NRAS, мутации BRAF отсутствовали (см. таблицу). Мутации в 11-, 13- и 17-м экзонах *KIT* также не обнаружены, хотя, по литературным данным, мутации KIT характерны для акральной меланомы [7].

Представлялось интересным проанализировать частоту мутаций онкогенов в меланомах в зависимости от возраста пациента. Наибольшая частота мутаций BRAF (70%) наблюдалась в возрастной группе до 40 лет (14 из 20). Напротив, все пациенты с мутациями NRAS были старше 50 лет, средний возраст пациентов с меланомой кожи – 62 года, а с акральной меланомой – 72 года. Исключение составил мальчик в возрасте 4 мес с меланоцитозом и меланомой кожи шеи, возникшей вследствие трансформации врожденного невуса.

В 15 случаях меланомы, возникшей на фоне невуса, отмечается высокая частота мутаций BRAF (11 из 15; 73%) и NRAS (3 из 15; 20%). Как известно, значительная часть меланом кожи возникает при трансформации предсуществующих доброкачественных меланоцитарных невусов, многие из которых содержат мутантные BRAF или NRAS. Невусы могут десятилетиями оставаться без изменений, для их малигнизации нужны дополнительные генетические нарушения, в частности, активация PI3K-AKT-mTOR пути либо инактивация гена-супрессора *CDKN2A/p16^{INK4a}* [12]. Очевидно, для прогрессии невуса в меланому потребовались дополнительные события: у ряда молодых людей 16–35 лет причиной трансформации невуса могло быть избыточное ультрафиолетовое облучение, у 50-летнего ликвидатора чернобыльской аварии – радиоактивное облучение. У трех пожилых людей меланомы возникли на фоне диспластического невуса. Нередко прогрессия невуса может быть следствием травмирования, в том числе и одеждой.

У подавляющего числа пациентов меланома кожи пигментирована, и только у 21% пациентов меланома беспигментная или малопигментная. Нами не выявлено существенных различий в частоте мутации BRAF (61%) и NRAS (11%) в беспигментных и пигментированных меланомах. Известно, что узловые формы меланомы с вертикальным типом роста характеризуются высокой агрессивностью. Результаты анализа мутаций BRAF и NRAS (65 и 15% соответственно) в образцах узловой меланомы показали, что частота мутаций BRAF и NRAS в узловых и меланомах с поверхностно распространенным ростом существенно не различается.

Был также проанализирован спектр мутаций онкогенов в образцах меланомы кожи с различными гистологическими характеристиками. Эпителиоидноклеточные меланомы и меланомы со смешанным фенотипом встречались значительно чаще (70%), чем веретенноклеточные и невоидноклеточные. При этом частота мутаций BRAF и NRAS (67 и 23%) выше в эпителиоидноклеточных меланомах, чем в веретенноклеточных и невоидноклеточных, большинство из которых содержали BRAF и NRAS дикого типа. Возможно, мутантный статус коррелирует с гистологическим типом меланомы, однако это

предположение требует дополнительного исследования большей выборки меланомы кожи.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что мутантный статус меланомы кожи различается в зависимости от локализации опухоли, возраста пациента и ассоциирован с определенным гистологическим типом опухолевых клеток. Полученные результаты важны для выбора тактики лечения различных вариантов меланомы и используются для назначения препаратов таргетной терапии. Меланомы с мутацией V600E/K BRAF чувствительны к ингибиторам вемурафенибу и дабрафенибу [1, 2, 9, 10], тогда как меланомы с мутацией L597Q или K601E нечувствительны к ингибиторам BRAF, но отвечают на терапию при использовании ингибитора MEK траметиниба [13]. При мутациях NRAS также возможно назначение ингибиторов MEK (траметиниб, биниметиниб, кобиметиниб). Наличие в меланоме кожи мутации в 11-м экзоне KIT указывает на чувствительность опухоли к тирозинкиназному ингибитору иматинибу.

**Работа выполнена при поддержке гранта
Российского научного фонда (№ 14-35-00107).**

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуренко Н.Н. Генетические особенности и маркеры меланомы кожи. Молекулярный канцерогенез. Под ред. Красильникова М.А., Зборовской И.Б. М., 2016, с. 253-273.
2. Rajkumar S., Watson I.R. Molecular characterization of cutaneous melanoma: creating a framework for targeted and immune therapies. *British J. Cancer.* 2016, v. 115, No. 2, p. 145-155.

3. Bello D.M., Ariyan C.E., Carvajal R.D. Melanoma mutagenesis and aberrant cell signaling. *Cancer Control.* 2013, v. 20, No. 4, p. 261-281.
4. Platz A., Egyhazi S., Ringborg U., Hansson J. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Molecular Oncology.* 2008, v. 1, No. 4, p. 395-405.
5. Ellenhorst J., Greene V.R., Ekmekcioglu S. et al. Clinical correlations of NRAS and BRAF mutations in primary human melanoma. *Clinical Cancer Research.* 2011, v. 17, No. 2, p. 229-235.
6. Fedorenko I.V., Gibney G.T., Keiran S.M. NRAS mutant melanoma: biological behavior and future strategies for therapeutic management. *Oncogene.* 2013, v. 32, No. 25, p. 3009-3018.
7. Beadling C., Jacobson-Dunlop E., Hodi F.S. et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin. Cancer Res.* 2008, v. 14, No. 21, p. 6821-6828.
8. Dumaz N. Mechanism of RAF isoform switching induced by oncogenic RAS in melanoma. *Small GTPases.* 2011, v. 2, No. 5, p. 289-292.
9. Grimaldi A.M., Simeone E., Festino L. et al. Novel mechanisms and therapeutic approaches in melanoma: targeting the MAPK pathway. *Discovery Medicine.* 2015, v. 19, No. 107, p. 455-461.
10. Larkin J., Ascierto P.A., Dreno B. et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF – mutated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2014, v. 371, No. 20, p. 1867-1876.
11. Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В., Лушникова А.А. и соавт. Спектр мутаций онкогенов различается в субтипах меланомы кожи. *Молекулярная биология.* 2015, т. 59, № 6, с.1022-1029.
12. Vredeveld L.C., Possik P.A., Smit M.A. et al. Abrogation of BRAFV600E-induced senescence by PI3K pathway activation contributes to melanomagenesis. *Genes Dev.* 2012, v. 26, No. 10, p. 1055-1069.
13. Bowyer S.E., Rao A.D., Lyle M. et al. Activity of trametinib in K601E and L597Q BRAF mutation-positive metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2014, v. 24, No. 5, p. 504-508.

Статья поступила 17.10.2016 г., принята к печати 07.11.2016 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

ONCOGENE MUTATIONS IN CUTANEOUS MELANOMAS OF DIFFERENT ORIGIN

Tsyganova I.V., Anurova O.A., Mazurenko N.N.

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

Key words: cutaneous melanoma, melanoma body site and histologic type, BRAF, NRAS, KIT mutations

Melanoma is the most lethal malignancy of skin, which is characterized with clinical and molecular heterogeneity. The main role in melanoma carcinogenesis belongs to mitogen-activated protein kinase MAPK signaling pathway, which is hyperactivated mostly due to BRAF and NRAS mutations. Aim of the study was the analysis of oncogene mutations in melanomas of different origin. BRAF mutations were found in 60,4%, NRAS in 15,6% and KIT in 1% of tumor samples, most of which were regional metastases. The frequency of BRAF mutations were higher in tumors developed on trunk and extremities (69%), then in melanomas located on face and head with chronic UV exposure (44%). NRAS mutations were more common in melanomas on face (33%) and low extremities (28%), then in tumors on trunk. BRAF mutations were found in 70% of patients younger 40 years while the median age for the group of patients with NRAS mutations was 62 years. There were no differences in frequency of oncogene mutations observed in pigmented and amelanotic tumors, as well as superficial spreading and nodal melanomas. Cutaneous melanomas have prevalently epithelioid phenotype and BRAF и NRAS mutation frequencies in epithelioid melanomas were higher than in spindle cell and nevoid ones. Thus BRAF и NRAS mutations are associated with location of primary melanoma, histologic type of tumor and age of patients.

УДК 616-006.66

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР РЕКОНСТРУКЦИИ ЖЕСТКОГО КАРКАСА ГРУДНОЙ СТЕНКИ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ SYNTHES MATRIX RIB У БОЛЬНОГО МАССИВНОЙ ХОНДРОСАРКОМОЙ

В.А. Соболевский, Ю.Ю. Диков, Э.П. Межецкий

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

Ключевые слова: опухоли грудной стенки, хондросаркома, саркома кости, реконструктивная хирургия

Представлен успешный опыт лечения пациента с обширной местнораспространенной опухолью грудной стенки. Описан метод реконструкции комбинированного дефекта грудной стенки с помощью перемещенного торакодорзального лоскута и пластины Synthes Matrix RIB. Хороший онкологический и функциональный результат подтверждает целесообразность хирургического лечения подобных пациентов и свидетельствует об эффективности использованного метода реконструкции.

Лечение пациентов с местнораспространенными костными опухолями грудной стенки представляет сложную клиническую задачу. В онкологии поражать ребра и грудину могут хондросаркома, остеосаркома, фибросаркома, ретикулосаркома, параостальная саркома, саркома Юинга. Возможно также вторичное поражение путем метастазирования или прорастания опухолей грудной полости, а также радиоиндуцированные саркомы после лучевой терапии рака молочной железы.

Хондросаркома – это злокачественная опухоль хрящевого строения, которая практически не чувствительна к лучевой и лекарственной терапии. Единственный способ радикального лечения местнораспространенных опухолей грудной стенки является хирургическое лечение с резекцией ребер и грудины. При удалении обширных опухолей грудной стенки неизбежно возникает обширный дефект кожи и мягких тканей, и нарушается костный каркас грудной стенки. В результате этого происходит пролабирование тканей грудной полости в зоне дефекта, появляется патологическое парадоксальное дыхание и, как следствие, дыхательная недостаточность. Заместить столь обширный дефект местными тканями не представляется возможным. Появляется

задача такой реконструкции образовавшегося дефекта, которая позволила бы восстановить каркас грудной клетки, обеспечивающий адекватное дыхание, защиту легких, сердца и магистральных сосудов от инфекции и повреждения опилами костных структур и, по возможности, эстетический эффект. Травматичность и сложность подобных операций часто приводит к отказам в хирургическом лечении и обрекает данную группу пациентов на гибель от прогрессирования опухоли, в том числе сдавления ею жизненно-важных органов.

Основываясь на данных многочисленных авторов, дефекты до 100 см² не требуют реконструкции каркаса грудной клетки [1]. Показаниями к реконструкции жесткого каркаса грудной стенки с использованием алломатериалов являются: тотальный или субтотальный (до 50% площади) дефект грудины, комбинированные дефекты грудины и ребер и обширные дефекты ребер (более 3 ребер) [2–4].

На сегодняшний день нет «золотого стандарта», который бы регламентировал, при какой локализации и размере какими материалами необходимо выполнять реконструировать каркас грудной стенки. Также необходимо понимать, что грудная клетка – это подвижный орган, и металлореконструкция всех резецированных ребер или их излишне жесткая фиксация неизбежно приведет к ригидности грудной стенки и тяжелой некурабельной рестриктивной дыхательной недостаточности.

В нашей клинике использовали много разных способов и материалов для закрытия дефектов груд-

Адрес для корреспонденции

В.А. Соболевский
E-mail: soboli1968@mail.ru

ной стенки. Для реконструкции жесткого каркаса применяли:

- пластины GoreTex;
- проленовую сетку + костный цемент (SANDWICH);
- сосудистые протезы + костный цемент + спицы;
- титановые пластины (системы STRATOS, SYNTHES).

Каждый из них обладает преимуществами и недостатками, которые в свою очередь заставляют хирурга искать наиболее эффективные, удобные, универсальные материалы и методики.

Пластина GoreTex позволяет герметизировать плевральную полость, однако не обеспечивает должной жесткости конструкции. Комбинации проленовой сетки или сосудистых протезов с костным цементом не нашли широкого применения, так как образуют достаточно громоздкую конструкцию и не всегда обеспечивают прочную фиксацию костных опилов. К тому же большое количество синтетических материалов повышает риск инфекционных осложнений. Наборы титановых реконструктивных пластин содержат комплект заранее смоделированных пластин и универсальных пластин, которые могут быть установлены в 2 плоскостях, исходя из формы грудной клетки. К ним прилагается набор инструментов для установки и моделирования.

Система STRATOS пока не сертифицирована в Российской Федерации. Максимальная длина конструкции может составлять 33 см. При этом полезная длина 23 см. Конструкцию фиксируют путем обжима «усов» вокруг опилов ребра, для чего необходимо дополнительное выделение зоны прикрепления. Следует помнить, что в процессе установки существует риск ранения межреберной артерии или повреждения париетальной плевры. Нет возможности фиксировать данную пластину к грудине, поэтому при обширных дефектах требуется выделение ребра с противоположной стороны грудной клетки, что увеличивает травматичность операции.

Пластины Synthes Matrix RIB широко используются в травматологии и реконструктивной хирургии. Первое их клиническое использование относится к 2011–2012 гг. Впервые в России эти пластины были использованы в травматологии в 2014 г. [5]. В литературе описаны единичные случаи их применения в онкологии для реконструкции каркаса грудной клетки [6–8].

Основное назначение систем Titanium Sternal и Matrix RIB – фиксация отломков ребер и грудины при травмах различного характера. Система себя зарекомендовала как прочная, достаточно простая в использовании. В ней предусмотрены системы безопасной фиксации пластин. Кроме того, пластинам Matrix RIB придана анатомическая форма, что

позволяет во время операции ее не деформировать вообще или при необходимости лишь незначительно изгибать.

Максимальная длина пластины около 24 см, при этом полезная длина может колебаться от 16 до 24 см при условии ее фиксации на 4 или 2 винта с каждой стороны. Фиксируют пластины на опилах ребер или грудине самоблокирующимися винтами различной длины. Для фиксации используют не менее 3 винтов с каждой стороны пластины. Это обеспечивает прочную фиксацию без риска ослабления винтов, а титан придает необходимую жесткость и не вызывает реакций отторжения.

Представляем клинический пример пациента с обширной хондросаркомой грудной стенки, оперированного с применением такой системы. Больной Р., 38 лет, в 2014 г. после травмы впервые самостоятельно обнаружил образование в области IV ребра. В январе 2016 г. отметил интенсивный рост опухоли. По месту жительства была выполнена биопсия и по результатам гистологического исследования поставлен диагноз «хондросаркома G2 IV ребра справа», назначено лекарственное лечение по схеме: цисплатин 150 мг + доксорубин 120 мг. Проведено 2 курса с отрицательной динамикой (рис. 1). Направлен в РОНЦ им. Н.Н. Блохина для определения дальнейшей тактики лечения.



Рис. 1. Внешний вид больного в двух проекциях

При обследовании в РОНЦ на КТ (рис. 2) определяется массивная опухоль передних отделов IV ребра справа размером 16,4×16,3×15,8 см с массивным внекостным компонентом. Опухолевый узел распространяется на ткани грудной стенки (без признаков инфильтрации кожи) и пролабирует в плевральную полость, смещая паренхиму легкого без четкой границы между ними. Опухоль прилежит к парамедиастинальной плевре на уровне ушка правого предсердия.

Выполнена операция в объеме: резекция 3-, 4- и 5-го ребер справа и краевая резекция грудины с замещением дефекта торакодорзальным лоскутом и пластиной Matrix RIB (рис. 3, 4).

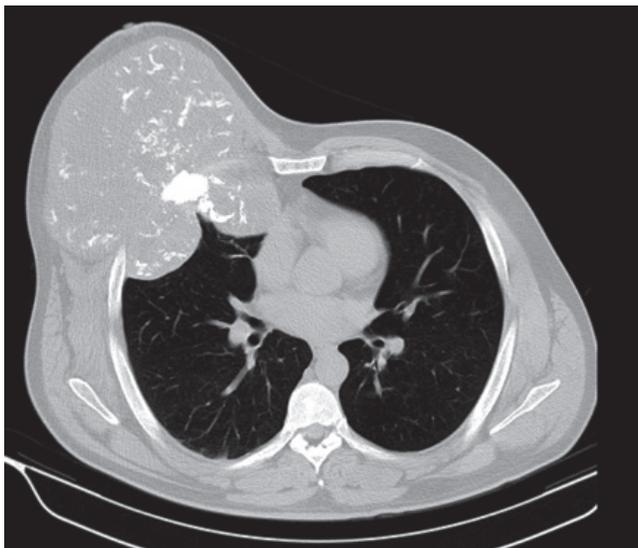


Рис. 2. Компьютерная томография



Рис. 3. Предоперационная разметка разреза и резекции кожи

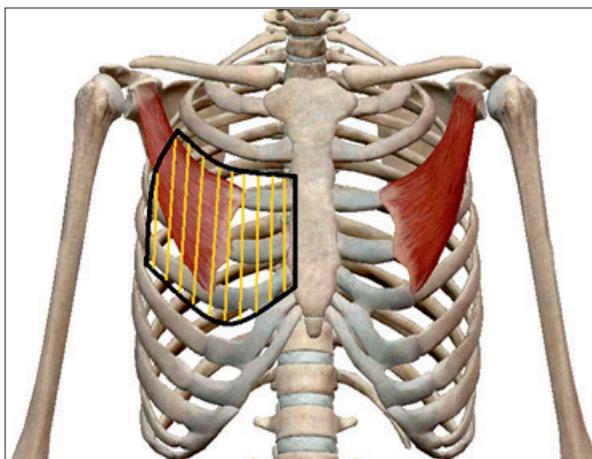


Рис. 4. Схема резекции грудной стенки

Первым этапом операции выделен мышечный торакодорзальный лоскут и ротирован в аксиллярную область. Далее выполнено удаление опухоли с резекцией 3-, 4- и 5-го ребер и краевой резекцией

грудины с прилежащей париетальной плеврой.

К опилу 4-го ребра и к грудины универсальная пластина Matrix RIB фиксирована самоблокирующимися винтами длиной 8 мм по 4 винта с каждой стороны (рис. 5).

Поверх пластины плевральная полость герметизи-

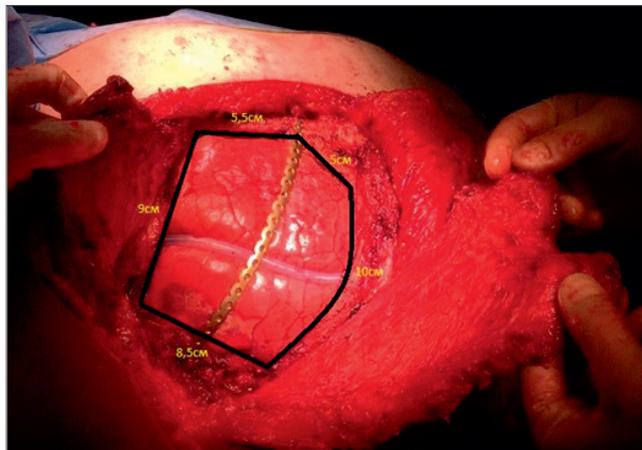


Рис. 5. Дефект грудной стенки после удаления опухоли и перемещенный торакодорзальный лоскут

рована путем подшивания к межреберным промежуткам перемещенного мышечного торакодорзального лоскута с оставшейся частью большой грудной мышцы к межреберным промежуткам. Время операции составило 3 ч 20 мин, кровопотеря 150 мл.

Гистологическое заключение: органокомплекс, представленный фрагментами 3 ребер и грудины с прилежащими опухолевыми массами, а также лоскутом кожи, площадью 13×4 см. Общие размеры препарата 23×20×18 см. Края резекции без элементов опухолевого роста. Опухоль представлена хрящевой тканью дольчатого строения с умеренно выраженной ядерной атипией и низкой митотической активностью. Заключение: рентгеноморфологическая картина соответствует хондросаркоме ребер G2.

Рентгенологическое исследование после операции (16-е сутки) (рис. 6): передние отрезки 3–5-го ребер справа не определяются – резецированы, дефект грудной стенки замещен металлической пластиной, укрепленной 4 винтами к заднему отрезку 4-го ребра и 4 винтами к нижней трети тела грудины. Костных деструктивных изменений не выявлено.

Больной был экстубирован сразу после операции. Послеоперационный период протекал гладко. Рана зажила первичным натяжением. Плевральный дренаж удален на 3-и сутки. Пациент выписан из стационара на 14-е сутки после операции под динамическое наблюдение без явлений дыхательной недостаточности.

Таким образом, замещение обширных дефектов грудной стенки с использованием реконструктивных пластин Synthes Matrix RIB позволяет обеспечить прочную фиксацию костных отломков. Система достаточно проста в использовании, а пластины



Рис. 6. Рентгенологическое исследование на 3-и сутки после операции

легко моделируются по форме дефекта. Для того чтобы избежать проблем с заживлением, требуется дополнительное укрытие алломатериалов хорошо кровоснабжаемыми тканями — в данном случае широчайшей мышцей спины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нохрин А.В., Чеботарь А.В., Друкин Э.Я., Карасева Н.А. Особенности хирургического лечения местнораспространенных опухолей грудной стенки с поражением грудины. 2012 г.
2. Anterior Chest Wall Resection and Reconstruction Gaetano Rocco, MD 2013 г.
3. Жеравин А.А., Гонтер В.Э., Анисеня И.И., Гарбуков Е.Ю., Жамгарян Г.С., Богоутдинова А.В. Реконструкция грудной стенки с использованием никелида титана у онкологических больных. 2015.
4. Илюшин А.Л. Методы хирургической реконструкции при злокачественных опухолях грудной стенки. 2009.
5. Пушкин С.Ю., Корымасов Е.А., Беньян А.С., Камеев И.Р. Первый опыт применения пластин Matrix RIB при травматической деформации грудной клетки. 2014.
6. Recent and Future Developments in Chest Wall Reconstruction Calvin S.H. Ng, BSc, MD, FRCS (CTh), FCCP, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, PR China.
7. Chest wall reconstruction after resection of a chest wall sarcoma by osteosynthesis with the titanium Matrix RIB (Synthes) system L. Marleen Boerma, MD, a Mike Bemelman, MD, and Thijs van Dalen, MD, PhD, a Utrecht, The Netherlands.
8. Angela De Palma, Francesco Sollitto, Domenico Loizzi, Francesco Di Gennaro, Daniele Scarascia, Annalisa Carlucci, Giuseppe Giudice, Andrea Armenio, Rossana Ludovico, Michele Loizzi. Chest wall stabilization and reconstruction: short and long-term results 5 years after the introduction of a new titanium platessystem. 2016.

Статья поступила 24.10.2016 г., принята к печати 07.11.2016 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

CLINICAL REVIEW OF THORACIC WALL RECONSTRUCTION USING SYNTHES MATRIX RIB AFTER MASSIVE CHONDROSARCOMA REMOVAL

Sobolevsky V.A., Dikov Y.Y., Mezhetskiy E.P.

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

Key words: thoracic wall tumors, chondrosarcoma, bone sarcoma, reconstructive surgery

In this article we show the successful experience of surgical treatment of widespread massive recurrent chondrosarcoma of the thoracic wall. Reconstruction of the combined defect was performed with latissimus dorsi flap and Synthes Matrix RIB titanium plate. Good oncological and functional result show benefits of radical surgical treatment with proper these reconstructive methods.

УДК 616-006.66

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОК, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.И. Радченко, А.Г. Жуковец, Ю.М. Богдаев

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

Ключевые слова: рак молочной железы, патологический перелом, длинные трубчатые кости, хирургическое лечение

Цель работы. Проанализировать результаты хирургического лечения патологических переломов длинных трубчатых костей у пациенток, страдающих раком молочной железы.

Методы. В ретроспективное исследование были включены 22 пациентки, которым было проведено хирургическое лечение по поводу патологических переломов длинных трубчатых костей. Использовались интрамедуллярный и на- костный остеосинтез (53,8%), эндопротезирование (46,2%).

Результаты. Общая 1- и 3-летняя выживаемость составила 66,2 и 36% соответственно (медиана выживаемости – 16,6 мес). Висцеральные метастазы статистически значимо негативно влияют на выживаемость ($p=0,011$). Частота послеоперационных осложнений составила 27,3%. Хирургическое лечение позволило статистически значимо улучшить функцию конечности и качество жизни пациенток ($p=0,005$).

Выводы. Активное хирургическое лечение пациенток с патологическими переломами длинных трубчатых костей, обусловленных метастазами рака молочной железы, позволяет улучшить качество жизни, получить удовлетворительный функциональный результат и создать условия для проведения специального лечения.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой нозологической формой опухоли среди злокачественных новообразований у женщин. В Республике Беларусь в 2012 г. частота злокачественных новообразований молочной железы среди женского населения составила 17,7%, среди трудоспособного возраста – 24,1% [1]. По литературным данным, на момент установления диагноза рака молочной железы у 5–6% женщин выявляется метастатическое поражение костей скелета [2]. При аутопсии метастазы в костях скелета выявляются в 65–75% случаев, что сопоставимо с частотой выявления метастазов в легких [3]. Характер костных метастазов рака молочной железы преимущественно литический, что и обуславливает развитие метастаз-ассоциированных осложнений (МАО), таких как болевой синдром, патологические переломы, гиперкальци-

емия, компрессия спинного мозга. В исследовании Jensen и соавт. (2011) частота развития МАО среди пациенток, у которых диагностировались костные метастазы, составила 46,7%, медиана времени развития МАО от момента выявления поражения скелета – 8,4 мес [4].

Наиболее тяжелым осложнением метастатического поражения скелета является развитие патологического перелома, который не только ухудшает качество жизни, затрудняет проведение адекватного системного лечения, но и негативно влияет на выживаемость. Отмечено, что у пациентов с патологическими переломами риск смерти увеличивается на 32% [5], а вероятность развития второго костного осложнения увеличивается в 2 раза после возникновения первого [3].

В настоящее время в лечении симптомных костных метастазов РМЖ с успехом применяются лучевая терапия и химиотерапевтическое лечение. Широкое использование бисфосфонатов позволяет снизить риск МАО, а также увеличить время до их развития [6, 7]. В исследовании Hortobagyi и соавт. (1998) было установлено, что применение бисфос-

Адрес для корреспонденции

А.И. Радченко

E-mail: aradchenko@mail.ru

фонатов на 60% снижает риск развития патологического перелома, на 45% – необходимость облучения метастатических очагов и на 52% – необходимость хирургического вмешательства [8].

Лучевая терапия позволяет устранять болевой синдром, связанный с метастазами в костях, у 20–45% пациентов [9, 10]. Тем не менее после облучения в 5% случаев в последующем развивается патологический перелом облученной кости [11]. Что касается радионуклидной терапии, то она снижает болевой синдром у 37–80% пациентов [12, 13].

Таким образом, современные консервативные методы лечения костных метастазов рака молочной железы достаточно эффективны в большинстве случаев. Однако у 17% пациенток с метастазами РМЖ в костях скелета в последующем развиваются МАО, требующие хирургического вмешательства [14].

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные о 22 пациентках с установленным диагнозом рак молочной железы (I стадия – 2; II стадия – 13; III стадия – 5; IV стадия – 2), которым в период с 2003 по 2015 г. было выполнено хирургическое лечение по поводу патологических переломов длинных трубчатых костей. Средний возраст пациенток составил 56,7 года (диапазон: 39–69 лет). Минимальный период наблюдения после паллиативного хирургического лечения – 11 мес.

Время с момента установления диагноза рака молочной железы до выявления костных метастазов варьировало от 0 до 215 мес (средние сроки – 45 мес; медиана – 31,8 мес). Одиночный костный метастаз был выявлен в 1 случае. У 15 из 22 пациенток поражение трубчатых костей сочеталось с метастазами в губчатых костях (кости таза, позвонки). У трех пациенток на момент развития патологического перелома диагностированы метастазы в печени, у двух – в печени и легких. У одной пациентки солитарное поражение диафиза бедренной кости сочеталось с метастазом в головной мозг.

Наиболее часто течение заболевания осложнялось развитием патологического перелома бедренной кости (рис. 1).

В 6 (27,3%) случаях патологический перелом развился в течение первого года, в 12 (54,5%) случаях в сроки от 1 до 5 лет и в 3 (13,6%) наблюдениях в сроки от 5 до 10 лет после выявления первичной опухоли. Среднее время от момента выявления костных метастазов в длинных трубчатых костях до развития перелома составило 4,4 мес (медиана – 1 мес).

Химио-гормональное лечение в связи с выявлением костных метастазов до выполнения хирургического вмешательства получили 8 пациенток. В 5 (22,7%) наблюдениях перелом развился на фоне проводимого специального лечения.

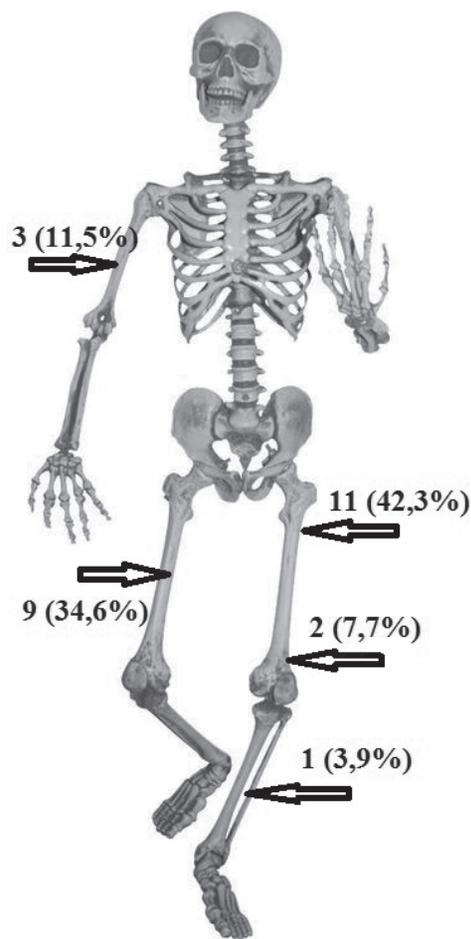


Рис. 1. Локализация метастатических очагов в длинных трубчатых костях

Перед хирургическим лечением 10 (45,5%) пациенткам проводилась дистанционная лучевая терапия (РОД 4 Гр/СОД 28 Гр – 6 пациенток; СОД/РОД 8 Гр – 4 пациентки) на метастатический очаг в трубчатой кости. Трем пациенткам после интрамедуллярного остеосинтеза проводилась ЛТ (РОД/СОД 8 Гр) на зону перелома с противоопухолевой целью и для создания условий консолидации перелома. Химио-гормональное лечение в послеоперационном периоде проводилось 19 пациенткам. Лечение было начато в среднем через 16 дней после хирургического вмешательства.

Выбор оперативного вмешательства основывался на локализации метастатического очага, степени деструкции кости, распространенности опухолевого процесса. Интрамедуллярный остеосинтез выполнен в 13 случаях, накостный остеосинтез – в 1 случае, эндопротезирование тазобедренного сустава – в 11 случаях, эндопротезирование коленного сустава – в 1 случае (табл. 1).

В рамках исследования изучали влияние на показатели выживаемости возраста пациенток, распространенности опухолевого процесса, гормонального и Her-2new статуса опухоли, характера хирургическо-

Таблица 1. Структура выполненных органосохраняющих хирургических вмешательств

Локализация	Интрамедуллярный остеосинтез	Эндопротезирование	Всего
Бедренная кость	10	12	22
в/3	1	10	11
с/3	8	1	9
н/3	1	1	2
Плечевая кость	3	0	3
Б/берцовая кость	1	0	1
Итого	14	12	26

го вмешательства, применения в до- и послеоперационном периоде химио- и лучевой терапии.

Функциональный результат оценивался не ранее, чем спустя 3 мес, по общепринятой международной шкале MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score). При сумме баллов от 12 до 17 функциональный результат расценивается как удовлетворительный, от 18 до 23 баллов – хороший, свыше 24 – отличный.

Качество жизни наших пациентов оценивалось с помощью русифицированного опросника EORTC QOL-30. Он является валидным в отношении онкологических пациентов и применялся в ряде исследований, посвященных хирургическому лечению костных метастазов [19].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Показатели выживаемости рассчитывались методом Kaplan–Meier. Статистическая значимость влияния различных факторов на выживаемость оценивалась с помощью теста log-rank ($p < 0,05$).

Результаты

В результате выполненных хирургических вмешательств по поводу патологического перелома восстановить функцию конечности удалось у 19 (86,4%) из 22 пациенток.

Местные послеоперационные осложнения развились в 6 (27,3%) наблюдениях. В одном случае в раннем послеоперационном периоде развилось перипротезное нагноение с вывихом бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава, что потребовало в последующем его открытого вправления. Перелом и миграция фиксирующей конструкции имели место в 5 (19,2%) наблюдениях в сроки от 1,5 до 6 мес. Одной из этих пациенток было выполнено повторное хирургическое вмешательство в объеме резекции верхней трети бедренной кости, удаления интрамедуллярного гвоздя и эндопротезирования. В остальных случаях лечение осложнений проводилось консервативно.

Медиана выживаемости всех пациенток с момента операции составила 16,6 мес, однолетняя

общая выживаемость – $66,2 \pm 10,4\%$, двухгодичная – $47,3 \pm 11,3\%$, трехгодичная – $36 \pm 11,9\%$ (рис. 2).

При анализе влияния различных факторов на выживаемость установлено, что наиболее значимым критерием является наличие висцеральных метастазов ($p = 0,011$) (рис. 3).

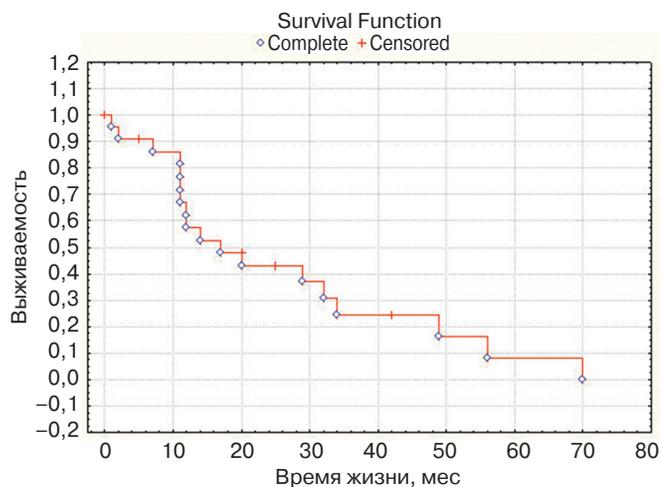


Рис. 2. Выживаемость пациенток с патологическими переломами длинных трубчатых костей, обусловленными метастазами рака молочной железы

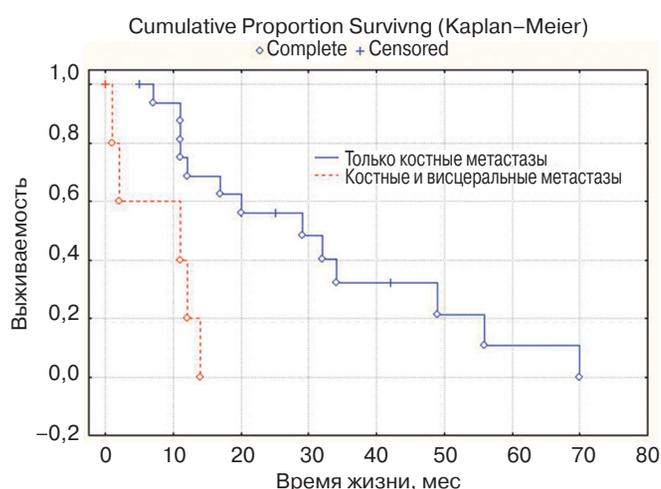


Рис. 3. Выживаемость пациенток в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Так, медиана выживаемости пациенток с наличием висцеральных метастазов с момента операции составила 4,5 мес. Один год (14 мес) пережила только 1 пациентка с висцеральными метастазами в печени. Медиана выживаемости пациенток при отсутствии висцеральных метастазов составила 34,7 мес, а 1-, 2-, 3-летняя выживаемость – $78,1 \pm 10,3$, $60,7 \pm 12,6$, $46,1 \pm 14,2\%$ соответственно.

При оценке роли других факторов статистически значимых различий выявлено не было. Однако это может быть связано с недостаточной представительностью выборки пациенток.

При оценке результатов анкетирования по опроснику QLQ-C30 и шкале MSTS было установлено,

что хирургическое лечение позволило статистически значимо улучшить как функцию конечности, так и качество жизни пациенток (табл. 2).

Таблица 2. Оценка функции конечности и качества жизни пациенток до и спустя 3 мес после хирургического вмешательства

	Шкала MSTS		Опросник QLQ-C30	
	До	Через 3 мес	До	Через 3 мес
		21,3%	48,3%	83,4
Значение p (Т-критерий)	0,005		0,005	

Из 22 пациенток у 3 не удалось уменьшить степень выраженности болевого синдрома и восстановить опорность конечности. В целом функциональный результат через 3 мес после хирургического лечения расценивался как удовлетворительный (средний показатель по шкале MSTS составил 48,3%). При этом на качество жизни и функциональный результат операции оказывали статистически значимое влияние два фактора: вид операции и проведение предоперационной лучевой терапии. Так, пациентки, которым выполнялась резекция пораженного сегмента кости с эндопротезированием, имели лучшую функцию конечности в сравнении с остеосинтезом ($p=0,034$). В группе пациенток, которым выполнялся остеосинтез, функциональный результат оказался хуже, если перед операцией проводилась ЛТ ($p=0,031$).

Обсуждение

Исследуемая группа пациенток является достаточно гетерогенной по степени распространенности опухолевого процесса и наличию резервов специального противоопухолевого лечения, что определило в целом относительно невысокие показатели выживаемости (медиана 16,6 мес). Между тем медиана выживаемости пациенток при отсутствии экстраскелетных метастазов составила 34,7 мес, что в целом сопоставимо с данными литературы [15, 16].

Как показало исследование, патологические переломы при метастазах рака молочной железы в трубчатых костях скелета развиваются преимущественно в течение первого года после их выявления (среднее время развития перелома $10,6 \pm 3,1$ мес, медиана — 4,5 мес). В связи с этим представляется целесообразным более тщательный, целенаправленный мониторинг состояния метастазов в длинных трубчатых костях, несущих значительную осевую нагрузку, даже при проведении в целом эффективного комплексного лечения, с целью своевременного выполнения превентивных хирургических вмешательств, поскольку патологический перелом является негативным прогностическим признаком и существенно снижает выживаемость. Так, в ис-

следованиях Вауег и соавт. (1995) было установлено, что медиана выживаемости пациентов с патологическим переломом составила 10 мес, что оказалось значительно ниже в сравнении с пациентами, у которых перелома не было, — 25 мес [17].

Вид хирургического лечения по поводу патологического перелома в нашем исследовании не оказал статистически значимого влияния на выживаемость, однако функциональный исход операций существенно хуже при выполнении остеосинтеза. Наряду с этим на функциональный результат в группе остеосинтеза негативное влияние оказало проведение лучевой терапии на костный метастаз до момента развития патологического перелома.

Таким образом, при принятии решения о выполнении остеосинтеза, который может рассматриваться как самостоятельный и конкурирующий метод восстановления опороспособности конечности при патологических переломах у пациенток с костными метастазами РМЖ, следует учитывать не только сроки ожидаемой продолжительности жизни, но потенциальную возможность последующей консолидации перелома на фоне специального лечения [18].

Выводы

1. Хирургическое лечение патологических переломов является эффективным методом, позволяющим повысить качество жизни пациенток с костными метастазами РМЖ, создать условия для проведения своевременного специального лечения и получить хорошие функциональные результаты.
2. При ранее проведенной лучевой терапии предпочтительным вариантом лечения патологического перелома является резекция пораженного сегмента кости с эндопротезированием.
3. Наличие висцеральных метастазов рака молочной железы при патологических переломах трубчатых костей является независимым прогностически неблагоприятным фактором.

ЛИТЕРАТУРА

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний. Минск: РНПЦ ОМР. 2013, 124 с.
2. Sogaard K.K., Cronin Fenton D.P., Pedersen L. et al. Survival in Danish patients with breast cancer and inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2008, v. 14, p. 519-525.
3. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin. Cancer Res.* 2006, v. 12, p. 6243-6249.
4. Jensen A.O., Jacobsen J.B., Norgaard M. et al. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer.* 2011, v. 11, p. 329-338.
5. Saad F., Lipton A., Cook R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer.* 2007, v. 110 (8), p. 1860-1867.
6. Lipton A., Theriault R.L., Hortobagyi G.N. et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative

- treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases. *Cancer*. 2000, v. 88, p. 1082-1090.
7. Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Lipton A. et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate, Protocol 19, Aredia Breast Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1998, v. 16, p. 2038-2044.
 8. Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Porter L. et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N. Engl. J. Med.* 1996, v. 335, p. 1785-1791.
 9. Hird et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three canadian cancer centers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009, v. 75, p. 193-197.
 10. Hamouda et al. Single versus conventional fractionated radiotherapy in the palliation of painful bone metastases. *Gulf. J. Oncolog.* 2007, v. 1, p. 35-41.
 11. Hartsell et al. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J. Nat. Cancer Inst.* 2005, v. 97, p. 798-804.
 12. Liepe et al. A comparative study of ¹⁸⁸Re-HEDP, ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁵³Sm-EDTMP and ⁸⁹Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl. Med. Commun.* 2007, v. 28, p. 623-630.
 13. Liepe et al. Systemic radionuclide therapy in pain palliation. *Am. J. Hosp. Palliat. Care.* 2005, v. 22, p. 457-464.
 14. Wedin R., Bauer H.C., Rutqvist L.E. Surgical treatment for skeletal breast cancer metastases: a population-based study of 641 patients. *Cancer*. 2001, v. 92 (2), p. 257-262.
 15. Choi B.S., Robins H.I. Primary disease resection in metastatic breast cancer improves survival. *J. Clin. Oncol.* 2007, v. 25 (5), p. 603-604.
 16. Jubelirer S.J., Wilson R., Summers L., Richardson S. Prognostic factors determining survival in breast cancer patients presenting with metastatic disease. *W. V. Med. J.* 1990, v. 86 (1), p. 7-9.
 17. Bauer H.C., Wedin R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. *Acta Orthop. Scand.* 1995, v. 66, p. 143-146.
 18. Тепляков В.В., Амирасланов А.Т., Карпенко В.Ю. с соавт. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости. *Вопросы онкологии*. 2005, № 3, с. 377-381.
 19. Sukirtha T. et al. Quality of life measurement in bone metastases: a literature review. *Journal of pain research*. 2008, v. 1, p. 49-58.

Статья поступила 19.10.2016 г., принята к печати 07.11.2016 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

TREATMENT RESULTS OF PATHOLOGICAL FRACTURES OF THE LONG BONES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Radchenko A.I., Zhukovec A.G., Bogdaev Ju.M.

N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Key words: breast cancer, pathological fracture, long bones, surgical treatment

Background. To analyze results of surgical treatment of pathological fractures in patients with long bones metastasis from breast cancer.

Methods. 22 patients with pathological fractures of the long bones were analyzed retrospectively. Methods of bone reconstruction were intramedullary and plate osteosynthesis (53,8%), arthroplasty (46,2%).

Results. The overall survival was 66,2% at 1 year and 36,0% at 3 years (the mean survival time was 16,6 months). Visceral metastases have exerted statistically significant negative impact on survival ($p=0,011$). The complication rate after surgery was 27,3%. Quality of life and extremity function were significantly improved after surgical treatment ($p=0,005$).

Conclusions. Active surgical treatment of long bone pathological fractures in patients with breast cancer allows to improve quality of life, get good functional results and make conditions for special treatment.

УДК 616.71-006-089.23

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ОСТЕОСАРКОМА С НИЗКИМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.В. Рогожин^{1,2}, Д.М. Коновалов^{1,2}, А.Г. Талалаев^{1,2}, В.Ю. Рошин^{1,2}, Н.А. Большаков², М.В. Тихонова², А.Н. Ремизов²

¹ ФГБУ «Российская детская клиническая больница», г. Москва

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», г. Москва

Ключевые слова: центральная остеосаркома с низким злокачественным потенциалом, фиброзная дисплазия, десмопластическая фиброма, дифференциальная диагностика

Центральная остеосаркома с низким потенциалом злокачественности — это интрамедуллярная злокачественная опухоль костей (составляет порядка 1% среди всех остеосарком), состоящая из веретеновидных неопластических клеток с наличием костного компонента (остеоида или костной ткани). Локализуется чаще всего в длинных трубчатых костях с преобладанием в дистальной части бедренной кости и проксимальной части большеберцовой кости. Может локально рецидивировать, подвергаться дедифференцировке или метастазировать после хирургического лечения. В некоторых случаях представляет сложности в дифференциальной диагностике с фиброзной дисплазией и десмопластической фибромой. Имеет хороший прогноз.

Центральная остеосаркома с низким потенциалом злокачественности (ЦОНПЗ) (Low-grade central osteosarcoma) — это интрамедуллярная злокачественная опухоль костей, состоящая из веретеновидных неопластических клеток с наличием костного компонента (остеоида или костной ткани) [1–3]. Часто используются следующие синонимы: интрамедуллярная (внутрикостная) остеосаркома с низким потенциалом злокачественности или хорошо дифференцированная интрамедуллярная остеосаркома [4]. Термин «остеосаркома с низким потенциалом злокачественности» применим также в отношении параостальной остеосаркомы, возникающей на поверхности кости.

Впервые ЦОНПЗ была описана в 1977 г. [5] как необычный, но при этом хорошо узнаваемый вариант остеосаркомы.

Данная опухоль встречается редко, составляя порядка 1% в структуре всех остеосарком с приблизительно равным гендерным распределением. Некоторые авторы пишут о незначительном преобладании женщин в сравнении с мужчинами [8].

Адрес для корреспонденции

Дмитрий Викторович Рогожин
E-mail: Pathol.777@mail.ru

Опухоль чаще регистрируется в возрастной группе от 20 до 50 лет, хотя описаны случаи возникновения и в других возрастных группах, в том числе у детей и подростков. На нашем материале с 2009 г. по сентябрь 2016 г. среди 156 случаев остеосарком у детей и подростков ЦОНПЗ встретилась у 3 (0,65%) пациентов. Возраст больных был 12, 14 и 16 лет с поражением нижней челюсти, большеберцовой и бедренной кости соответственно, то есть в подростковой возрастной группе, что согласуется с данными других авторов.

Опухоль может поражать любые кости скелета. Однако типичной локализацией ЦОНПЗ являются метафизы или метафизарно-диафизарные зоны длинных трубчатых костей [4], составляя более 80% всех ЦОНПЗ. На первом месте по частоте поражения стоит бедренная кость, затем следует большеберцовая. Опухоль располагается интрамедуллярно. Описаны редкие случаи поражения плоских костей скелета [8] и ребер [9]. Есть сообщение о возникновении остеосаркомы с низким потенциалом злокачественности в мягких тканях голени (экстраскелетная локализация) [7]. Richard Boyle и соавт. [11] описывают редкое наблюдение мультифокального поражения при ЦОНПЗ.

Одним из постоянных клинических проявлений ЦОНПЗ является боль в области поражения,

иногда в течение нескольких месяцев и даже до 5 лет [6]. В некоторых случаях отмечается увеличение объема конечности с пальпируемым образованием (порядка 10% случаев). Иногда опухоль обнаруживается случайно в ходе обследования в результате других причин (травма и т. д.), в таких наблюдениях патологический процесс протекает бессимптомно. Патологический перелом при ЦОМПЗ встречается редко, в наших наблюдениях зарегистрирован в 1 из 3 случаев.

При рентгенологическом исследовании опухоль может напоминать локально агрессивный доброкачественный патологический процесс. Располагается медуллярно в виде литического очага, часто септированного, с неравномерно распределяющимися участками «облаковидного» инфильтрата за счет продукции костного компонента (рис. 1, 2). Границы



Рис. 1. ЦОМПЗ дистального метафиза плечевой кости. В проекции опухоли определяется неравномерно распределяющийся «облаковидный» инфильтрат, очаговое разрушение кортикального слоя, границы опухоли нечеткие. Преобладают остеосклеротические изменения. На отдельных участках видна периостальная реакция



Рис. 2. ЦОМПЗ дистального метафиза и диафиза бедренной кости. Опухоль с нечеткими границами, преобладанием литических изменений. Присутствует мягкотканый компонент опухоли. Признаки патологического перелома

опухоли, как правило, нечеткие. Опухоль может распространяться на кортикальный слой кости с очагами разрушения последнего, деформировать кость и нарушать ее нормальные анатомические размеры. В некоторых случаях присутствует перифокальный мягкотканый компонент, при этом основной объем опухоли остается в костномозговом канале. Иногда отмечается периостальная реакция пластинчатого типа, может встречаться козырек Кодман. При МРТ-исследовании интенсивность сигнала зависит от степени минерализации опухоли (костный компонент). Чаще всего в режиме T1 регистрируется низкий сигнал, а в режиме T2 сигнал может носить гетерогенный характер. При интерпретации данных лучевой диагностики и МРТ-исследования следует помнить, что подобные характеристики могут частично присутствовать при фиброзной дисплазии, десмопластической фиброме, неоссифицирующей

фиброме, остеобластоме и аневризмальной костной кисте [15].

В процессе планирования диагностической биопсии следует иметь в виду, что для гистологического исследования желательно брать не только саму ткань опухоли, но также ткань опухоли на границе с прилежащими неизмененными тканями. Данное обстоятельство позволит выявить инвазивный характер роста при ЦОНПЗ (крайне важный диагностический признак).

При макроскопическом исследовании ткань опухоли плотной консистенции, серовато-розового цвета. Вид на распиле может быть неоднородный за счет сочетания мягкотканного и костного компонентов и неравномерного их распределения. Кортикальный слой пораженной кости может быть изъеденным, истонченным. В 80% случаев обнаруживается поражение надкостницы. В 40% случаев можно отметить распространение опухоли в прилежащие мягкие ткани. Размеры опухоли могут варьировать в значительных пределах, от 2 до 25 см. Менее 10% ЦОНПЗ имеют наибольший размер менее 5 см [6].

При гистологическом исследовании опухоль состоит из вытянутых фибробластоподобных веретенновидных неопластических клеток, местами с хорошо различимым коллагенизированным межклеточным матриксом (рис. 3). Клеточность может варьировать в разных полях зрения. Признаки кле-

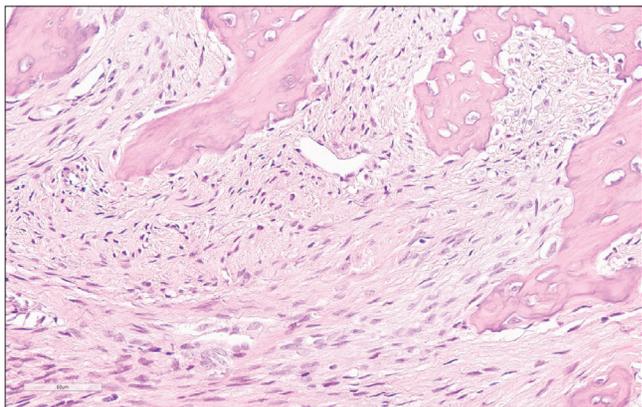


Рис. 3. Ткань опухоли состоит из вытянутых клеток с минимальными признаками клеточной атипии. Митотическая активность низкая или отсутствует. Островки неопластического костного компонента. Гематоксилин и эозин, $\times 350$

точной атипии чаще всего минимально выражены. Митотическая активность отсутствует или низкая, обычно насчитывается не более 1–4 митозов на 10 полей зрения при увеличении микроскопа $\times 400$, причем патологические формы, как правило, не выявляются. Количество костного компонента (остеоида) может быть разным, в том числе в пределах одной опухоли. В части опухолей обнаруживаются только небольшие (lace-like) депозиты остеоида, что значительно затрудняет диагностику ЦОНПЗ. В таких случаях для более достоверного выявления

остеоида может быть использована окраска по Массон (рис. 4). Обычно выявляются многочисленные тонкие костные трабекулы неправильной изогнутой

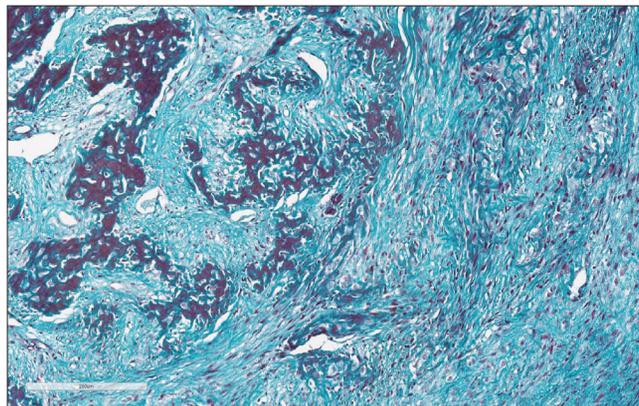


Рис. 4. Ткань опухоли. Среди веретенноклеточного фиброзного компонента видны депозиты неопластического остеоида (зеленовато-красного цвета), формирующие структуры неправильной формы. Окраска по Массон, $\times 160$

формы среди веретенноклеточного компонента. При таком паттерне опухоль может имитировать фиброзную дисплазию. В части случаев удается обнаружить параллельно расположенные костные трабекулы, между которыми располагается веретенноклеточный компонент, что напоминает по гистологическому строению параостальную остеосаркому. При этом опухоль растет инвазивно, заполняя межбалочные пространства, и разрушает предсуществующие костные трабекулы, что в части случаев имитирует картину «неопластического костного компонента».

В редких случаях может встречаться дедифференцировка ЦОНПЗ. Вероятность трансформации в high-grade саркому, по данным разных источников, варьирует от 10 до 38%, причем временной промежуток до момента трансформации был от 1 года до 20 лет, с медианой в 5,5 года [11]. Данное событие характеризуется возникновением второго компонента опухоли, в большинстве случаев аналогичного по гистологическому строению классической остеосаркомы (high-grade). Чаще всего граница между двумя компонентами четкая, без каких-либо вариантов промежуточного перехода одной опухоли в другую [10]. Некоторые авторы считают, что появление очагов high-grade саркомы в ЦОНПЗ не имеет ничего общего с классической остеосаркомой, а является непосредственным отражением дедифференцировки (по аналогии с другими дедифференцированными опухолями) [13].

Иммуногистохимическое исследование выявляет позитивную реакцию клеток опухоли с антителами к cdk4 и MDM2 более чем в 90% случаев (рис. 5). Выявление экспрессии данных маркеров является достаточно убедительным и свидетельствует в пользу ЦОНПЗ. В сложных диагностических случаях (трудности в выявлении cdk4 и MDM2 при имму-

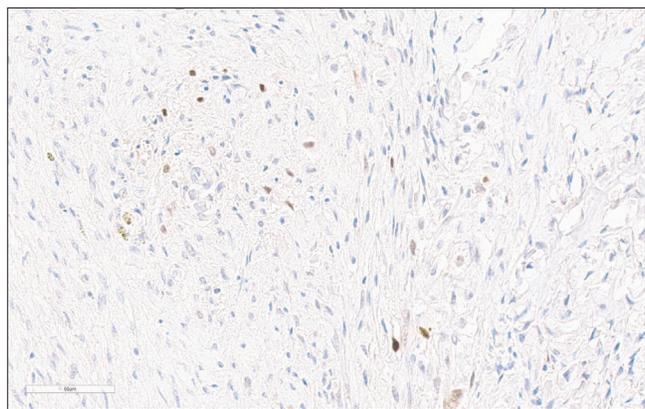


Рис. 5. Часть клеток опухоли с позитивной ядерной реакцией с MDM2, $\times 400$

ногистохимическом исследовании) рекомендуется определение амплификации вышеуказанных генов (*FISH* или *RT-PCR*) [6]. В комплексной иммуногистохимической панели для дифференциальной диагностики ЦОНПЗ от других новообразований желательнее использовать антитело к SATB2 (позитивная

реакция указывает на наличие остеобластической дифференцировки клеток). Однако данный маркер не является высокоспецифичным только для остеосарком и может выявляться и при других опухолях, в том числе доброкачественных (фиброзная дисплазия). Следует предостеречь, что использование агрессивных кислотных сред в процессе декальцинации биопсийного материала может повлечь снижение или полную утрату иммунореактивности и привести к ложноотрицательным результатам.

Дифференциальная диагностика должна проводиться прежде всего с фиброзной дисплазией и десмопластической фибромой (см. таблицу) [16]. Следует особо отметить, что при исследовании малых объемов диагностических биопсий дифференциальный диагноз может вызывать большие затруднения из-за сходства гистологического строения ЦОНПЗ с другими фиброзно-костными поражениями (в частности, фиброзной дисплазией).

Фиброзная дисплазия встречается чаще, чем ЦОНПЗ, и в более младшей возрастной категории. При лучевой диагностике очага поражения не вы-

Таблица. Дифференциальная диагностика между ЦОНПЗ, фиброзной дисплазией и десмопластической фибромой

	ЦОНПЗ	Фиброзная дисплазия	Десмопластическая фиброма
Клинические проявления	Характерна боль, иногда увеличение объема	Увеличение объема	Увеличение объема
Локализация в трубчатых костях	Интрамедуллярно, метафиз и/или диафиз	Интрамедуллярно, метафиз и/или диафиз	Чаще эксцентрично, любая локализация
Мультифокальное поражение	Не характерно	1/8–1/10 часть, мультифокальное поражение	Не характерно
Патологический очаг на рентгенограмме	От литического до склеротического, «облаковидный» инфильтрат	Характерен вид «матового стекла»	Литический очаг, может быть септированность
Границы	Чаще нечеткие	Четкие	Чаще четкие
Кортикальный слой	Как минимум фокально разрушен	Может быть истончен местами	Может быть истончен местами или фокально разрушен
Периостальная реакция	Чаще присутствует, пластинчатая или козырек Кодман	Редко, неактивная, в виде ободка	Может встречаться
Вовлеченность прилежащих мягких тканей	В 40% случаев	Нет	Может встречаться
Гистологическая картина	Два компонента: веретенноклеточный и костный (остеоид)	Два компонента: веретенноклеточный (фиброзный) и костный (трабекулы причудливой формы)	Только гипоклеточный веретенноклеточный компонент
Иммуногистохимия	cdk4+, MDM2+, SATB2+	Cdk4–, MDM2–, SATB2+/-	Cdk4–, MDM2–, SATB2–, b-catenin+/-
Генетические поломки	Амплификация генов <i>cdk4</i> и <i>MDM2</i>	Мутация <i>GNAS1</i> гена	Может встречаться трисомия 8, трисомия 20 пар хромосом
Прогноз	Хороший при отсутствии дедифференцировки в high-grade саркому и радикальном хирургическом лечении	Хороший, лечение хирургическое, возможна длительная консервативная терапия	Хороший при радикальном хирургическом лечении

является признаков локальной агрессивности (четкие границы, нет разрушения кортикального слоя кости, часто не выявляется периостальная реакция). Для фиброзной дисплазии характерен вид так называемого «матового стекла». При гистологическом исследовании фиброзная дисплазия может быть очень трудно различима от ЦОМПЗ. Однако при ней никогда не выявляются признаки инвазивного роста (четкие границы, в структуре опухоли нет предсуществующих костных трабекул пластинчатого строения), нет римминга из остеобластических клеток по периферии трабекул [12] (рис. 6). Фиброз-

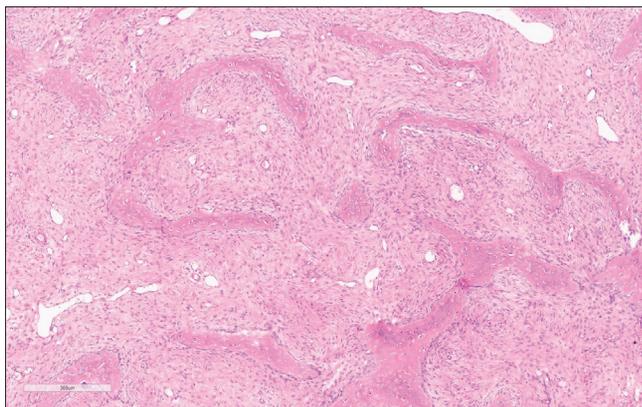


Рис. 6. Фиброзная дисплазия. Фиброзный компонент представлен вытянутыми фибробластоподобными клетками, без признаков митотической активности. Костный компонент в виде «незрелых» трабекул причудливой формы. Гематоксилин и эозин, $\times 80$

ный компонент в случаях фиброзной дисплазии негативен к *cdk4* и *MDM2* при иммуногистохимическом исследовании. Для фиброзной дисплазии характерна мутация *GNAS1* гена.

Десмопластическая фиброма является аналогом агрессивного фиброматоза мягких тканей. Границы поражения также могут быть нечеткими, в некоторых случаях может отмечаться локальное разрушение кортикального слоя с вовлечением в патологический процесс прилежащих мягких тканей. Однако при гистологическом исследовании опухоль гипоклеточная, состоит из вытянутых клеток, хорошо выражен коллагенизированный межклеточный матрикс, не выявляется неопластический костный компонент, как при ЦОМПЗ (рис. 7). При иммуногистохимическом исследовании часто обнаруживается ядерная реакция с *b-catenin* (рис. 8) (реже, чем в фиброматозе мягких тканей), а также не выявляются реакции с антителами к *cdk4* и *MDM2* [17].

Морфологические изменения при ЦОМПЗ могут быть неотличимы от таковых при параостальной остеосаркоме. Однако последняя относится к поверхностным поражениям костей.

В отличие от классической остеосаркомы ЦОМПЗ имеет характерный цитогенетический профиль и характеризуется наличием одной или более

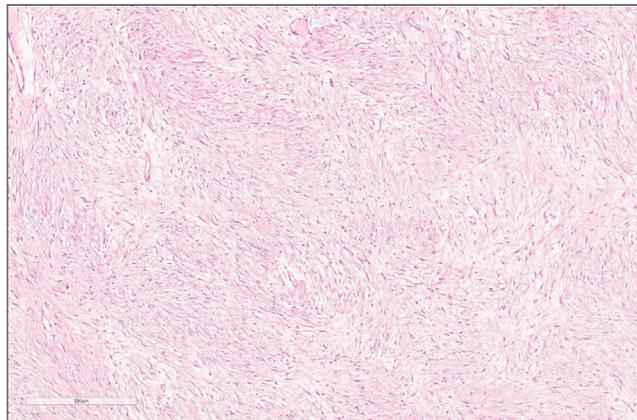


Рис. 7. Десмопластическая фиброма. Состоит из веретеновидных клеток с хорошо выраженным коллагенизированным межклеточным матриксом. Гематоксилин и эозин, $\times 100$

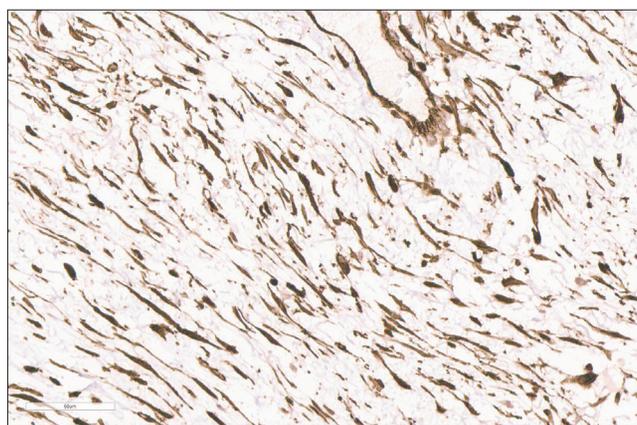


Рис. 8. Десмопластическая фиброма. Позитивная реакция с антителом к *b-catenin*, $\times 400$

добавочной кольцевидной хромосомы, которая чаще всего является единственной аберрацией. Кариотип, как правило, околодиплоидный (модальное число хромосом около 46). Кольцевая 12-я хромосома состоит из амплифицированного материала региона *q13–15*. Потенциальными таргетными генами данного участка являются *cdk4* (*cyclin-dependent kinase 4 gene*) и *MDM2* (*murine double minute 2 gene*), которые амплифицированы более чем в 85% случаев. Аналогичные генетические аномалии выявляются и в других опухолях, таких как параостальная остеосаркома и атипичная липоматозная опухоль. Подобные поломки описаны и в классической остеосаркоме, составляя не более 10% в составе комплексных генетических аберраций.

ЦОМПЗ характеризуется относительно хорошим прогнозом (5-летняя выживаемость 90%, 10-летняя – 85%) в сравнении с классической (конвенциональной) остеосаркомой [11, 14]. Поэтому применяются только хирургические методы лечения. При нерадикальном иссечении (кюретаж или краевая резекция) очень высока вероятность локального рецидива с увеличением вероятности

трансформации в high-grade саркому [15]. Как правило, курсы химиотерапии необходимы только в случаях дедифференцировки или при обнаружении очагов классической остеосаркомы. Есть исследования, показывающие, что, если объемная доля high-grade саркомы в пределах ЦОНПЗ менее 50%, таким пациентам можно не проводить химиотерапию при условии радикального хирургического лечения, и данное обстоятельство существенно не влияет на прогноз заболевания [13].

Выводы

1. ЦОНПЗ является редким вариантом остеосарком, составляя порядка 1% в их структуре.

2. В диагностике ЦОНПЗ необходим мультидисциплинарный подход с обязательным анализом и сопоставлением клинической информации, данных лучевых методов диагностики и патоморфологического исследования.

3. При иммуногистохимическом исследовании для ЦОНПЗ характерна экспрессия маркеров cdk4 и MDM2, что подтверждается обнаружением амплификации соответствующих генов (*FISH* или *RT-PCR*).

4. Для ЦОНПЗ характерен благоприятный прогноз при условии радикального хирургического лечения и отсутствия очагов дедифференцировки.

ЛИТЕРАТУРА

- Picci P., Manfrini M., Fabbri N., Gambarotti M., Vanel D. Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions. The Rizzoli Case Archive. 2014, p. 181-184.
- Christopher D.M. Fletcher, Julia A. Bridge, Pancras C.W. Hogendoorn, Fredrik Mertens. WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. 4th ed. 2013, p. 281-282.
- Krishnan Unni K., Carrie Y. Inwards. Dahlin's Bone Tumors. 2010, p. 144-145.
- Petur Nielsen G., Andrew E. Rosenberg, Vikram Deshpande, Francis J. Hornicek, Susan V. Kattapuram, Daniel I. Rosenthal. Diagnostic Pathology Bone. 2013, p. 22-25.
- Unni K.K., Dahlin D.C., McLeod R.A., Pritchard D.J. Intraosseous well-differentiated osteosarcoma. Cancer. 1977, v. 40 (3), p. 1337-1347.

- Fiona Bonar S.. Central low-grade osteosarcoma: a diagnostic challenge. Skeletal. Radiol. 2012, v. 41, p. 365-367. DOI 10.1007/s00256-012-1359-8.
- Kyoji Okada, Hiroki Ito, Naohisa Miyakoshi, Masato Sageshima, Jun Nishida, Eiji Itoi. A low-grade extraskeletal osteosarcoma. Skeletal. Radiol. 2003, v. 32, p. 165-169. DOI 10.1007/s00256-002-0589-6.
- Kelli J. Andresen, Murali Sundaram, K. Krishnan Unni, Franklin H. Sim. Imaging features of low-grade central osteosarcoma of the long bones and pelvis. Skeletal. Radiol. 2004, v. 33, p. 373-379. DOI 10.1007/s00256-004-0796-4.
- Takehiko Yamaguchi, Kazuhiko Shimizu, Yasumori Koguchi, Koichi Saotome, Yoshihiko Ueda. Low-grade central osteosarcoma of the rib. Skeletal. Radiol. 2005, v. 34, p. 490-493. DOI 10.1007/s00256-004-0875-6.
- Samuel Kenan, Daniel T. Ginat, German C. Steiner. Dedifferentiated high-grade osteosarcoma originating from low-grade central osteosarcoma of the fibula. Skeletal. Radiol. 2007, v. 36, p. 347-351. DOI 10.1007/s00256-006-0123-3.
- Richard Boyle, Bruno Giuffre, S. Fiona Bonar. Multifocal low-grade central osteosarcoma: a rare case. Skeletal. Radiol. 2016, v. 45, p. 997-1006. DOI 10.1007/s00256-016-2384-9.
- Peter G. Bullough. Orthopaedic Pathology. Mosby Elsevier, 2010, p. 385.
- Alberto Righi, Anna Paioli, Angelo Paolo Dei Tos, Marco Gambarotti, Emanuela Palmerini, Manuela Cesari, Emanuela Marchesi, Davide Maria Donati, Piero Picci and Stefano Ferrari. High-grade focal areas in low-grade central osteosarcoma: high-grade or still low-grade osteosarcoma? Clin. Sarcoma Res. 2015, v. 5, p. 23. DOI 10.1186/s13569-015-0038-7.
- Kjetil Berner, Tom Borge Johannesen, and Øyvind S. Bruland. Clinical Epidemiology of Low-Grade and Dedifferentiated Osteosarcoma in Norway during 1975 and 2009. Hindawi Publishing Corporation Sarcoma Volume. 2015, Article ID 917679, p. 9.
- Malhas A.M., Sumathi V.P., James S.L., Menna C., Carter S.R., Tillman R.M., Jeys L., Grimer R.J. Low-Grade Central Osteosarcoma: A Difficult Condition to Diagnose. Hindawi Publishing Corporation Sarcoma Volume. 2012, Article ID 764796, p. 7. DOI:10.1155/2012/764796.
- Haris S. Vasiliadis, Christina Arnaoutoglou, Sotiris Plakoutsis, Michalis Doukas, Anna Batistatou, Theodoros A. Xenakis. Low-grade central osteosarcoma of distal femur, resembling fibrous dysplasia. World J. Orthop. 2013, v. 4 (4), p. 327-332. DOI: 10.5312/wjo.v4.i4.327.
- Woods T.R., Cohen D.M., Islam M.N., Rawal Y., Bhattacharyya I. Desmoplastic Fibroma of the Mandible: A Series of Three Cases and Review of Literature. Head and Neck Pathol. 2015, v. 9, p. 196-204. DOI 10.1007/s12105-014-0561-5.

Статья поступила 25.10.2016 г., принята к печати 07.11.2016 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

LOW-GRADE CENTRAL OSTEOSARCOMA. REVIEW

Rogozhin D.V.^{1,2}, Konovalov D.M.^{1,2}, Talalaev A.G.^{1,2}, Roschin V.Yu.^{1,2}, Bolshakov N.A.², Tikhonova M.V.², Remizov A.N.²

¹ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow

² Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Key words: low-grade central osteosarcoma, fibrous dysplasia, desmoplastic fibroma, differential diagnostic

Low-grade central osteosarcoma is a rare subtype of intramedullary osteosarcoma (approximately 1% of all osteosarcomas) that characterized histologically by a spindle cell proliferation associated with trabecular bone formation, and is usually located in the long bones with a predilection for the distal femur and proximal tibia. It has the potential to recur, dedifferentiate, and metastasize subsequent to surgical treatment. Sometimes it is difficult to make a diagnosis and differentiate it with fibrous dysplasia and desmoplastic fibroma. In such cases, careful radiological interpretation is helpful. This tumor usually carries a good prognosis.

УДК 616-006.34

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЗВОНОЧНИКА

П.И. Балаев², С.В. Люлин¹, И.А. Мещерягина¹¹ ФГБУ «РНЦ ВТО им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава РФ, г. Курган² ГБУ Курганский областной онкологический диспансер*Ключевые слова:* позвоночник, метастазы, малоинвазивные

Мы располагаем опытом локального лечения 24 пациентов с метастазами злокачественных опухолей в позвоночник с применением малоинвазивных хирургических вмешательств. Технологии вертебропластики, торакоскопических вмешательств и транскутанной фиксации позвоночника позволяют достигать декомпрессии и стабилизации пораженных отделов.

Метастатическое поражение костей является одной из главных причин снижения качества жизни у пациентов с онкопатологией в стадии генерализации процесса. Позвоночник является основной мишенью при костных метастазах [2, 4]. Экстрадуральные метастатические опухоли составляют 95% всех костных опухолей позвоночника и преимущественно локализируются в его грудном отделе – до 70%. Это обусловлено гематогенным путем метастазирования большинства злокачественных новообразований, хорошим кровоснабжением тел позвонков и протяженностью отделов позвоночного столба.

Главными клиническими проявлениями при метастазах в позвоночник являются: патологический перелом тел позвонков, нестабильность в пораженном сегменте позвоночника, компрессия спинного мозга, болевой синдром. Указанные клинические проявления обуславливают значительное снижение качества жизни данной категории больных. Задачами лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника являются сохранение функции спинного мозга, уменьшение интенсивности боли, восстановление или предупреждение возникновение нарушения опорной функции позвоночника.

Объем лечебных мероприятий определяется функциональным статусом пациента и ожидаемой

продолжительностью жизни. Средний срок жизни больных с метастатическим поражением позвоночника составляет 16 мес при условии своевременного выявления прогрессирования болезни и начала лечения [4]. Учитывая тяжесть состояния пациентов данной группы, прогноз течения заболевания, паллиативный характер выполняемой операции, предпочтение отдается малоинвазивным вмешательствам как легче переносимым, обладающим меньшим числом осложнений и позволяющим добиться функционального результата в более короткие сроки [2, 4]. К малоинвазивным методам лечения при метастазах в позвоночник относятся вертебропластика, торакоскопические вмешательства на передних отделах тел грудных позвонков, транскутанная стабилизация пораженных сегментов [1–10].

Цель работы: определить эффективность малоинвазивных хирургических вмешательств при метастазах злокачественных опухолей в позвоночник.

Материалы и методы. Мы располагаем опытом локального лечения 24 пациентов с метастатическим поражением позвоночного столба. Мужчин было 9 (57,1%), женщин – 15 (42,8%). Средний возраст пациентов составил 51 год. Диагноз «рак легкого» был установлен у 6 (25%), рак предстательной железы – у 5 (20,8%), рак молочной железы – у 6 (25%), рак щитовидной железы – у 2 (8,3%), рак почки – у 2 (8,3%), рак мочевого пузыря – у 1 (4,2%) и злокачественная лимфома – у 2 (8,3%). У 10 (41,7%) пациентов метастатический процесс в позвоночнике выявлен при первичном обращении к онкологу. У 14 (58,3%) больных метастазы в

Адрес для корреспонденции

Павел Иванович Балаев
E-mail: balaev_p@mail.ru

позвоночник были выявлены в процессе лечения первичного очага и динамического наблюдения. Все пациенты проходили стандартное обследование, согласно клиническим рекомендациям по лечению больных с метастатическим поражением позвоночника [2], включавшее сбор жалоб и анамнеза, общее объективное исследование и лабораторные методы диагностики. При инструментальных методах обследования проводились КТ органов грудной клетки и брюшной полости, РКТ и МРТ позвоночника, ОФЭКТ, прицельная рентгенография пораженного сегмента. На основании полученных данных оценивались болевой синдром (шкалы VAS, Watkins), неврологический статус (шкала Frankel), качество жизни и ухода за собой (шкала Karnofski). Для оценки прогноза для жизни при планировании оперативного вмешательства определялся индекс Tokuhashi. Данный показатель позволил оценить предполагаемую продолжительность жизни пациентов. Пациенты отбирались на хирургический этап лечения при условии продолжительности жизни 1 год и более. Для оценки нестабильности использовалась шкала SINS (Spine Instability Neoplastic Score) [2]. На момент обращения у 3 (12,5%) пациентов имелись нарушения функции тазовых органов и нижний вялый умеренный парапарез. У 21 (87,5%) пациента признаки неврологического дефицита отсутствовали, что соответствовало баллу E по Frankel.

При оценке рентгенологических данных исследования у всех больных имелся патологический перелом тела позвонка с нестабильностью, причем у 12 (50%) больных метастазы в позвоночник имелись на двух уровнях. Компрессия спинного мозга имела у 15 (62,5%) пациентов. У всех поступивших на лечение пациентов был болевой синдром с преобладанием выраженного в 70,8% случаев. Все больные нуждались в обезболивании. Большинству из них требовалось комбинированное обезболивание в связи с неэффективностью стандартного (70,8%).

Основным показанием к хирургическому вмешательству было наличие нестабильного характера патологического перелома (более 50% тела позвонка, вовлечение в процесс ножек дуг, суставов), прогрессирование деструкции позвонка, наличие вертебро-медуллярного конфликта, выраженный болевой синдром на фоне нестабильности позвоночника. 18 (75%) пациентам выполнена малоинвазивная транскутанная погружная транспедикулярная фиксация с установкой винтов в тела позвонков выше и ниже уровня поражения. При этом у 5 (20,8%) больных погружная транспедикулярная фиксация произведена на двух уровнях, у 12 (50%) больных вторым этапом – торакоскопическая корпорэктомия с применением видеоассистенции Viton выполнена с целью декомпрессии и стабилизации передних отделов, у 7 (29,2%) – межтеловой дефект заполнен сетчатым имплантом «Mesh», у 5 (20,8%) – воспол-

нение межтеловой дефекта осуществлено костным цементом. 4 (16,7%) пациенткам выполнена корпорэктомия в поясничном отделе из внебрюшинного доступа с восполнением межтеловой дефекта костным цементом.

Все пациенты после хирургического этапа получали системное лечение в зависимости от результатов гистологического исследования. В послеоперационном периоде больные проходили плановые контрольные обследования согласно общим онкологическим рекомендациям.

Результаты. Средний по группе балл по шкале VAS после лечения составил 3,4 (7,3 – до лечения). Максимальная интенсивность болевого синдрома до манипуляций составляла 9 баллов, после лечения – 5 баллов. Оценка противоболевого эффекта по Watkins показала, что 13 (54,2%) больных отказались от обезболивания. При оценке изменения повседневной активности пациентов достигнуто полное восстановление активности у 12 (50%) человек в группе. При сравнении изменения неврологического статуса у большинства (n=15; 62,5%) больных динамики не отмечено (Frankel E). У 1 пациентки отмечена регрессия неврологического дефицита с уровня глубокого парапареза (Frankel B) до уровня умеренного (Frankel D). Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS-IBM 17.0. Данные были представлены как средние значения \pm стандартное отклонение. Для сравнения непрерывных переменных использовали t-критерий Стьюдента. Учитывались значения p ниже 0,05.

Средний период наблюдения составил 13,6 мес (диапазон 8–24 мес). Продолжительность пребывания в стационаре $12,54 \pm 2,25$ дня (p<0,05). Объем интраоперационной кровопотери отмечен от 50 до 1800 мл и в среднем составил 499 мл (p<0,05). Среднее время оперативного вмешательства от 2 ч 9 мин $\pm 0,35$ (p<0,05). Флюороскопические экспозиции были необходимы при транспедикулярной фиксации и межтеловой спондилодезе (8,2).

Летальности в стационаре данной категории больных не было, что указывает на меньшую интраоперационную травму ткани. Отмечен один случай мальпозиции транспедикулярного винта в теле LV на пораженной стороне медиально, которая была исправлена интраоперационно (ликвореи не выявлено). Был еще один случай нарушения тазовых органов в виде пареза кишечника и мочевого пузыря, который был разрешен в раннем послеоперационном периоде консервативно. Послеоперационные МРТ/КТ не выявили каких-либо компрессий дурального мешка и манжеток корешков. Средний период наблюдения данных пациентов с начала выявления заболевания в ГБУ «Курганский областной онкологический диспансер» составил 40,2 мес (диапазон 18–56 мес). Среднее процентное изменение

в ODI (индекс инвалидизации) было $67,77 \pm 32,25$. Все пациенты в исследовании были мобилизованы на следующий день; пациенты были выписаны под наблюдение онколога, не было ни одного случая нестабильности в конце периода наблюдения.

Клинический пример. Больной Ф., 56 лет, поступил в клинику с диагнозом: патологический (метастатический) компрессионный перелом Th XI с компрессией спинного мозга, очаги деструкции (mts) в Th VIII. Нижний парапарез, гипералгический болевой синдром. При обследовании пациента у онколога установлен диагноз: периферический рак правого легкого, 4-я ст. (T2NxM1) Mts в Th VIII, Th XI с патологическим переломом и компрессией спинного мозга (рис. 1 а, б).

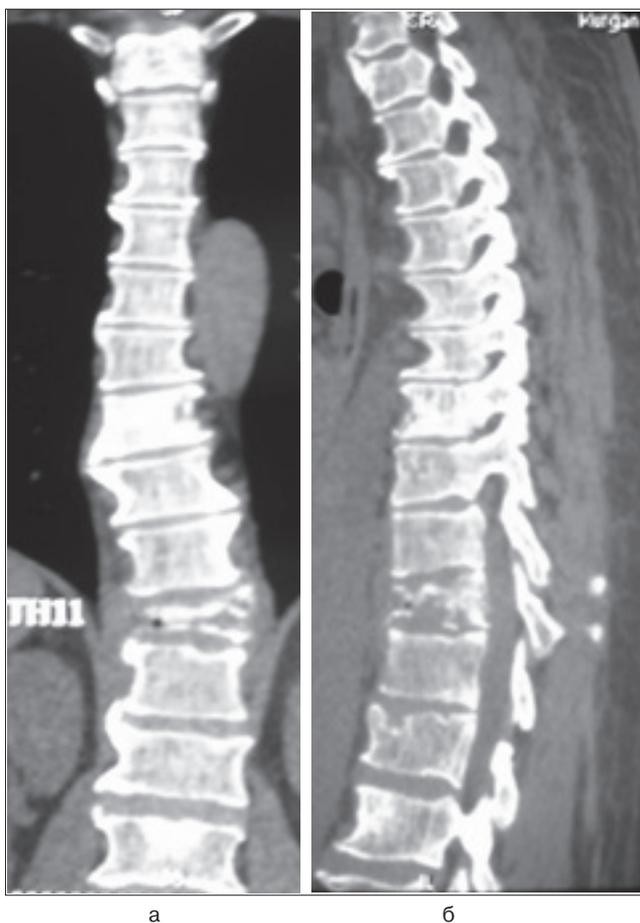


Рис. 1 а, б. Компьютерные томограммы больного Ф., 56 лет. Патологический (метастатический) перелом Th XI с компрессией спинного мозга, метастаз в Th VIII

Учитывая клиническую картину, наличие показаний к декомпрессивно-стабилизирующему оперативному вмешательству на позвоночнике, выполнено 20.01.2016 г. трехэтапное в одну сессию декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство с фиксацией позвоночника дорсальными имплантами под ЭТН, длительность оперативного вмешательства 4 ч 50 мин, объем интраоперационной

кровопотери 300 мл, длительность пребывания в стационаре 16 сут.

I этап: декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство с задней инструментальной фиксацией Th IX–L1 позвонков системой ВТПФ.

II этап: вертебропластика Th VIII PCD Vertaplex.

III этап: эндоскопическое трансторакальное удаление mts Th XI справа, декомпрессия спинного мозга, заполнение образовавшегося дефекта цементной системой Vertaplex (рис. 2 а, б).

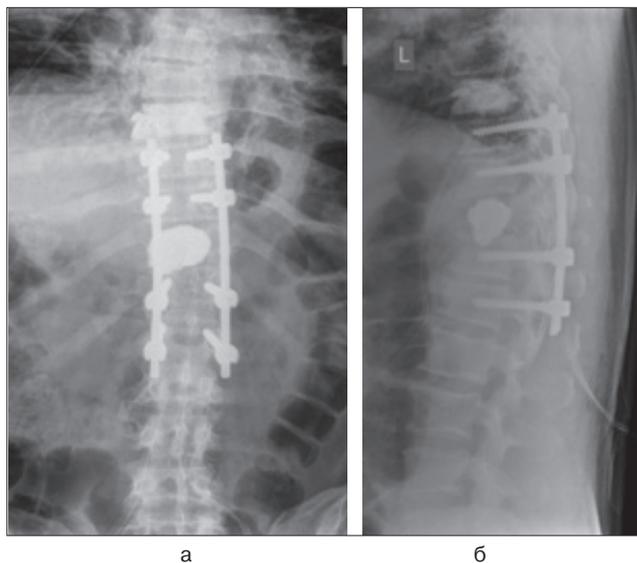


Рис. 2 а, б. Рентгенограммы больного Ф., 56 лет, после декомпрессии и стабилизации с задней инструментальной фиксацией Th IX–L1 позвонков системой внутренней транспедикулярной фиксации, вертебропластики Th VIII, видеоторакоскопического удаления метастаза Th XI справа, декомпрессии спинного мозга, прямой вертебропластики Th XI

Послеоперационное течение гладкое, рана зажила первичным натяжением. Болевой синдром регрессировал. Имеется умеренная парестезия в коже нижних конечностей. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования препарата подтвердили диагноз плоскоклеточного рака легкого. Больному назначена полихимиотерапия. В настоящее время проходит лечение.

Обсуждение. Пациенты с поражением позвоночного столба метастазами злокачественных новообразований требуют хирургической поддержки различного объема, которая облегчает тяжесть состояния. При этом основными задачами являются предотвращение патологических переломов и лечение возможных неврологических и ортопедических осложнений, купирование болевого синдрома. В настоящее время широкое клиническое использование получили малоинвазивные вмешательства. Основными преимуществами малоинвазивных манипуляций являются: небольшая операционная травма, достоверно доказанные меньшая смертность, число осложнений в сравнении с открытыми

операциями, более короткий восстановительный период, меньшая стоимость проводимого лечения [1, 2, 4]. Данная процедура позволяет значительно уменьшить болевой синдром, активизировать пациента уже на вторые сутки после операции и начать планируемую противоопухолевую терапию в более ранние сроки по сравнению с открытыми операциями. Малоинвазивные вмешательства характеризуются меньшей хирургической летальностью и числом послеоперационных осложнений [1, 2, 4, 11]. В ряду малоинвазивных вмешательств активно развиваются вертебропластика, торакоскопические резекции тел грудных позвонков, транскutánная стабилизация позвоночника [1–9]. Данные оперативные вмешательства носят паллиативный характер, они не влияют на выживаемость, однако могут значительно улучшать качество жизни пациентов [12]. Необходимо дальнейшее исследование их эффективности и отработка показаний к применению.

Заключение. Малоинвазивные хирургические вмешательства при метастазах в позвоночник существенно улучшают состояние пациентов. После их проведения отмечается выраженная регрессия болевого синдрома и увеличивается повседневная активность, что улучшает качество жизни. При ожидаемой продолжительности жизни более 1 года и положительном эффекте от проводимого противоопухолевого лечения проведение малоинвазивных декомпрессивно-стабилизирующих операций является методом выбора, так как позволяет купировать клинические проявления поражения позвоночника у широкого круга пациентов и поддерживать у них функциональную активность длительное время. Это позволяет добиться удовлетворительной реабилитации, социальной адаптации, повысить приверженность больных к проводимому специальному противоопухолевому лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуша А.О., Шевелев И.Н., Аристов С.О. Торакоскопические операции при патологии позвоночника. Хирургия позвоночника. 2007, № 1, с. 29–34.
2. Клинические рекомендации по лечению пациентов с метастатическим поражением позвоночника. Ассоциация нейрохирургов России. Методические рекомендации. М., 2016, с. 1–20.
3. Тепляков В.В., Алиев М.Д. Руководство по онкологии. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2008, гл. 43, с. 680–693.
4. Тепляков В.В., Шапошников А.А., Сергеев П.С., Ахов А.О., Ли Я.А., Лазукин А.В., Барышникова Д.В. Частота востребованности хирургического компонента в комплексном лечении метастатического поражения костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016, № 1, с. 16–28.
5. Mack M.J. et al. Application of thoracoscopy for diseases of the spine. Ann. Thorac. Surg. 1993, v. 56, p. 736–738.
6. Atasoy S., Noonan D.P., Benhimane S., Navab N., Yang G.Z. A global approach for automatic fibroscopic video mosaicking in minimally invasive diagnosis. Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv. 2008, v. 11 (pt. 1), p. 850–857.
7. Hernández-Mier Y., Blondel W.C., Daul C., Wolf D., Guillemin F. Fast construction of panoramic images for cystoscopic exploration. Comput. Med. Imaging Graph. 2010, v. 34 (7), p. 579–592.
8. Niemeyer T., Freeman B.J., Grevitt M.P., Webb J.K. Anterior thoracoscopic surgery followed by posterior instrumentation and fusion in spinal deformity. Eur. Spine J. 2000, v. 9, No. 6, p. 499–504.
9. Penne J. et al. Time-of-flight 3-D endoscopy. Proc. MICCAI. 2009, p. 467–474.
10. Salvi J., Fernandez S., Pribanic T., Llado X. A state of the art in structured light patterns for surface profilometry. Patter. Recognition. 2010, v. 43 (8), p. 2666–2680.
11. Schwab F.J., Smith V., Farcy J.P. Endoscopic thoracoplasty and anterior spinal release in scoliotic deformity. Bull. Hosp. Jt. Dis. 2000, v. 59, No. 1, p. 27–32.
12. Zhi Q., Cooperstock J.R. Toward dynamic image mosaicking generation with robustness to parallax. IEEE Trans. Image. Process. 2012, v. 21 (1), p. 366–378.

Статья поступила 15.09.2016 г., принята к печати 07.11.2016 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

MINIMALLY INVASIVE SURGICAL TECHNIQUES IN THE TREATMENT OF METASTATIC LESIONS IN THE SPINAL COLUMN

Balayev P.I.², Lyulin S.V.¹, Mescheryagina I.A.¹

¹ FSBI «RISC RTO of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Kurgan

² SBI Kurgan Regional Oncological Hospital

Key words: spine, metastases, minimally invasive

We have experience of local treatment of 24 patients with metastases of malignant tumors to the spine by using minimally invasive surgical techniques. Technology of vertebroplasty, thoracoscopic intervention, and transcutaneous spinal fixation allowed to perform decompression and stabilization of the affected metastatic segment minimally invasive.

УДК 616-006.34

ПРИМЕНЕНИЕ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ РЕВАСКУЛЯРИЗИРОВАННЫХ АУТОТРАНСПЛАНТАТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

А.Д. Рыжков, Л.П. Яковлева, М.А. Кропотов, В.А. Соболевский, Ю.Ю. Диков, В.Ю. Ивашков, Р.Б. Азимова, С.В. Ширяев

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

Ключевые слова: опухоли нижней челюсти, рак слизистой оболочки полости рта, радиоизотопное сканирование, реконструкция нижней челюсти, реваккуляризованные аутотрансплантаты

На основании результатов анализа собственного клинического материала произведен анализ эффективности однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ/КТ) нижней челюсти с мечеными фосфонатами в оценке состояния костных лоскутов при реконструкции нижней челюсти реваккуляризованными аутотрансплантатами.

Актуальность исследования. Необходимость выполнения сегментарной резекции нижней челюсти в онкологии возникает при распространенных злокачественных опухолях слизистой оболочки полости рта и первичных опухолях нижней челюсти. Сегментарная резекция нижней челюсти, выполняемая в таких случаях, приводит к нарушению непрерывности нижнечелюстной дуги и, как следствие, к нарушению функций жевания, глотания, речи, а также выраженным эстетическим нарушениям и деформации нижней зоны лица, что в свою очередь требует одномоментной хирургической реабилитации пациентов [1]. Основными требованиями к реконструктивным методам в онкологии являются надежность реконструкции, необходимость замещения протяженных костных и мягкотканых дефектов, а также возможность своевременного проведения специфического химио- и лучевого лечения. Конечной целью выполнения реконструктивной операции является наиболее полная медицинская и социальная реабилитация пациента [2]. Обилие существующих методик реконструкции и особенности пациентов с онкологическими заболеваниями

делают вопрос выбора оптимального метода восстановления нижней челюсти достаточно сложным. Определение вида реконструкции основывается не только на характере и протяженности дефекта, но и на оценке онкологического прогноза заболевания, и на современном этапе оптимальными для этих целей являются трансплантаты с включением гребня подвздошной кости и малоберцовой кости.

Подавляющее большинство авторов сходятся во мнении о необходимости одномоментной реконструкции любых возникающих нижнечелюстных дефектов. Это позволяет улучшить качество жизни пациентов и повышает радикальность оперативного вмешательства в связи с тем, что у хирурга имеется возможность выполнения адекватной резекции пораженных тканей без ущерба для дальнейшей реабилитации пациента, что снижает количество рецидивов заболевания [3, 4].

В настоящее время применение реваккуляризованных костных трансплантатов является методом выбора для реконструкции нижней челюсти в случае предшествующей лучевой терапии, значительном дефекте мягких тканей и нижней челюсти, особенно в подбородочном отделе. Сложные дефекты нижней челюсти и прилегающих мягких тканей могут быть надежно восстановлены кровоснабжаемой костью и кожей, делая ненужным использование второго мягкотканного лоскута.

Адрес для корреспонденции

Лилия Павловна Яковлева
E-mail: lpopkova@mail.ru

Пересаженный аутотрансплантат приживается в течение 8 нед, образуя прочный монолит с прилегающей естественной нижнечелюстной костью, даже у облученных пациентов. Пересадка кровоснабжаемого лоскута в условиях постлучевых изменений в окружающих тканях является общепризнанным оптимальным методом закрытия дефекта после удаления опухоли. В связи с тем, что после удаления опухоли полости рта зачастую образуются комбинированные дефекты (то есть дефект слизистой оболочки, мышц диафрагмы рта и костный дефект в виде сегментарной резекции нижней челюсти), для реконструкции используются комбинированные костно-мышечно-кожные трансплантаты. При образовании лишь костно-мышечного дефекта без недостатка слизистой оболочки используются костные трансплантаты без включения кожной площадки.

В послеоперационном периоде у хирургов возникает необходимость четкого контроля за состоянием костного трансплантата с оценкой его жизнеспособности и состоятельности микрохирургических анастомозов. Вопрос о состоянии трансплантатов при замещении дефектов нижней челюсти решался разными авторами в основном путем клинических наблюдений, рентгенологических и морфологических исследований репаративных процессов в костной ткани после пересадки различных по характеру и виду трансплантатов [5].

При комбинированном характере трансплантата, когда кожный фрагмент подшивается к краям дефекта слизистой оболочки в полости рта, у клинициста есть возможность оценки его жизнеспособности по его кожной части: цвету кожи, сосудистой реакции кожи. Эти признаки позволяют достаточно адекватно оценивать недоступные для визуальной оценки мышечную и костную часть перемещенного трансплантата и эффективность работы анастомозов. В случае когда реконструкция нижней челюсти выполнена без выкраивания кожи, точно оценить состояние пересаженной костной ткани достаточно сложно. В данной ситуации непосредственную помощь может оказать радиоизотопное исследование костной системы с целью выявления тканевого метаболизма трансплантата, находящегося в непосредственной зависимости от наличия кровоснабжения [6].

Целью исследования являлось определение эффективности однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ/КТ) нижней челюсти с мечеными фосфонатами в оценке состояния костных лоскутов при реконструкции нижней челюсти реvascularизированными аутотрансплантатами.

Методы. В основу статьи положены клинические наблюдения за 19 пациентами с диагнозом рака слизистой оболочки полости рта и первичными опухолями нижней челюсти, проходившими лечение в РОНЦ в 2011–2014 гг. Наибольшее количество

наблюдений составили пациенты с комбинированными дефектами полости рта, протяженностью костного дефекта до 10 см, с обширным опухолевым поражением слизистой оболочки в области дна полости рта с распространением на тело или ветвь нижней челюсти.

Всем пациентам выполнялось хирургическое лечение, включающее сегментарную резекцию нижней, а в одном наблюдении верхней челюсти и одномоментную реконструкцию дефекта кости и мягких тканей полости рта с использованием свободных реvascularизированных трансплантатов.

Перед началом лечения для оценки распространенности опухолевого процесса всем пациентам производили визуальный осмотр, морфологическое подтверждение диагноза (биопсия опухоли), ортопантограмму, КТ и МРТ челюстно-лицевой области, рентгенологическое исследование легких, УЗИ периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости.

На основании данных обследования для каждого пациента индивидуально обосновывали алгоритм лечения и метод реконструкции. На этапе планирования операции выполняли разметку забираемого аутотрансплантата по стандартным анатомическим ориентирам, а также оценку состояния сосудов донорской зоны с помощью ультразвуковой доплерографии на портативном аппарате Sonosite.

После выполнения хирургического вмешательства с одномоментной реконструкцией в послеоперационном периоде одним из основных вопросов, определяющих успех выполненной операции, является жизнеспособность трансплантата, в связи с чем своевременный контроль над состоянием кровоснабжения костного трансплантата является крайне важным и достаточно легко осуществимым при наличии комбинированного реvascularизированного лоскута с использованием как костного фрагмента, так и кожного компонента пересаженного аутотрансплантата. При этом достаточно объективную информацию о состоянии костного компонента можно получить лишь по клинической оценке состояния кожного фрагмента. При положительной сосудистой реакции кожной площадки лоскута есть все основания полагать, что кровоснабжение костного фрагмента также удовлетворительное. Когда при восстановлении костного дефекта не используется кожный фрагмент трансплантата либо при оценке состояния кожного фрагмента у нас есть подозрения о несостоятельности его кровоснабжения, которое может быть изолированным либо сочетаться с нарушением кровоснабжения и в костном компоненте, клиницисту необходимо объективное исследование, которое позволит четко оценить непосредственное состояние кровоснабжения костного фрагмента лоскута и соответственно правильно скоординировать свою лечебную тактику.

Для получения данной информации мы начали использовать ОФЭКТ/КТ области головы и шеи. Это исследование проводится в 2 этапа. Первым этапом является получение сцинтиграфического изображения всего тела посредством работы аппарата в режиме «whole body» или статического изображения исследуемого уровня тела (рис. 2, 3, 5).

Вторым этапом проводится ОФЭКТ/КТ, получение эмиссионных радионуклидных и трансмиссионных рентгеновских томограмм исследуемого уровня тела и совмещенных изображений (fusion) (рис. 1, 4, 6).

При выполнении исследований на комбинированной ОФЭКТ/КТ системе Simbia T2 фирмы Siemens (низкоэнергетичной) с 2-срезовой конфигурацией КТ задается толщина среза 5 мм, шаг

спирали – 1,5 мм, размер фокусного пятна согласно IAS 60 360 0,8×0,4 мм/8°, 0,8×0,7 мм/8°. Параметры матрицы: 128×128, 64 угловые позиции при вращении детекторов, время записи на один угол вращения 10–30 с.

Для обработки изображения выполняется коррекция ослабления. В зависимости от визуализируемого органа или ткани проводится выбор соответствующего фильтра В 30 или В 60. Интерпретация результатов исследования проводится в соответствующем органном окне.

В наших наблюдениях из 19 пациентов у 16 был использован малоберцовый комбинированный лоскут, у 2 пациентов – гребень подвздошной кости и в 1 случае – лопаточный лоскут.

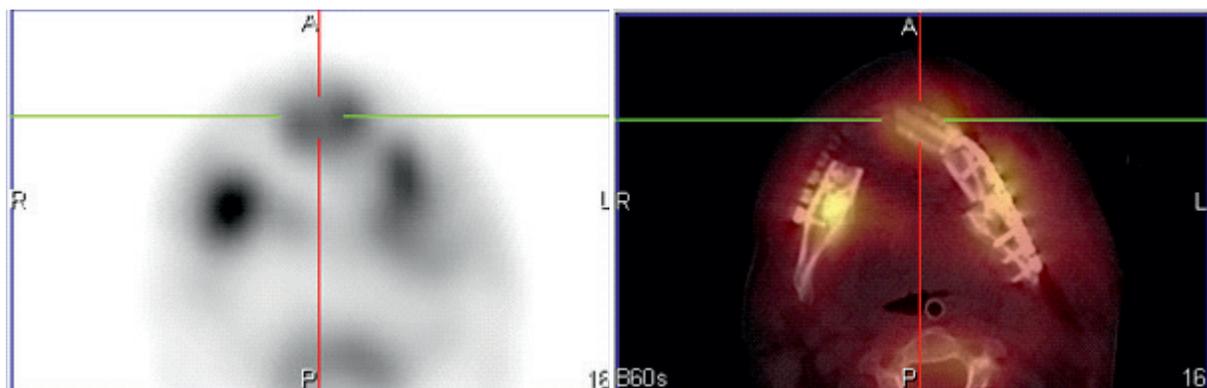


Рис. 1. Пациентка М., 5-е сутки после сегментарной резекции нижней челюсти с пластикой ревааскуляризованным малоберцовым аутооттрансплантатом. На эмиссионной томограмме отмечается хорошее кровоснабжение в области центральной части трансплантата со снижением кровотока в латеральных отделах лоскута (область остеотомий). Клинически у пациентки отмечалось нарушение кровотока в кожной части трансплантата

Рис. 2. Пациентка М. На фоне образования послеоперационной гематомы на шее и тромбоза анастомозов при сцинтиграфии отмечалось отсутствие кровоснабжения в костном фрагменте аутооттрансплантата. После удаления гематомы и восстановления кровотока кровоснабжение было полностью восстановлено с сохранением жизнеспособности аутооттрансплантата. Рана зажила первичным натяжением с полным восстановлением непрерывности нижней челюсти. На остеосканограмме отмечается повышение накопления РФП в проекции нижней челюсти



В подавляющем числе случаев (17 пациентов, 89%) при проведении контрольного исследования (как правило, на 4–5-е сутки) отмечалось повышенное накопление РФП в области установленного трансплантата, что указывало на наличие его кровоснабжения и соответствовало клинической ситуации. Из них у 3 пациентов оценить состояние костного фрагмента трансплантата по состоянию кожной площадки не представлялось возможным из-за полного или частичного некроза кожной части лоскута. При проведении радиоизотопного сканирования и ОФЭКТ/КТ у этих пациентов на сцинтиграммах отмечалось отсутствие аккумуляции радиофармпрепарата (РФП) в тех или иных отделах трансплантата, указывающее на отсутствие признаков кровотока либо его снижение в отдельных фрагментах лоскута.

В результате проведенного лечения отмечено сохранение жизнеспособности костно-мышечного фрагмента аутооттрансплантата. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с полностью восстановленной целостностью дуги нижней челюсти.

Для наглядной демонстрации примера удачной реконструктивно-пластической операции по вос-

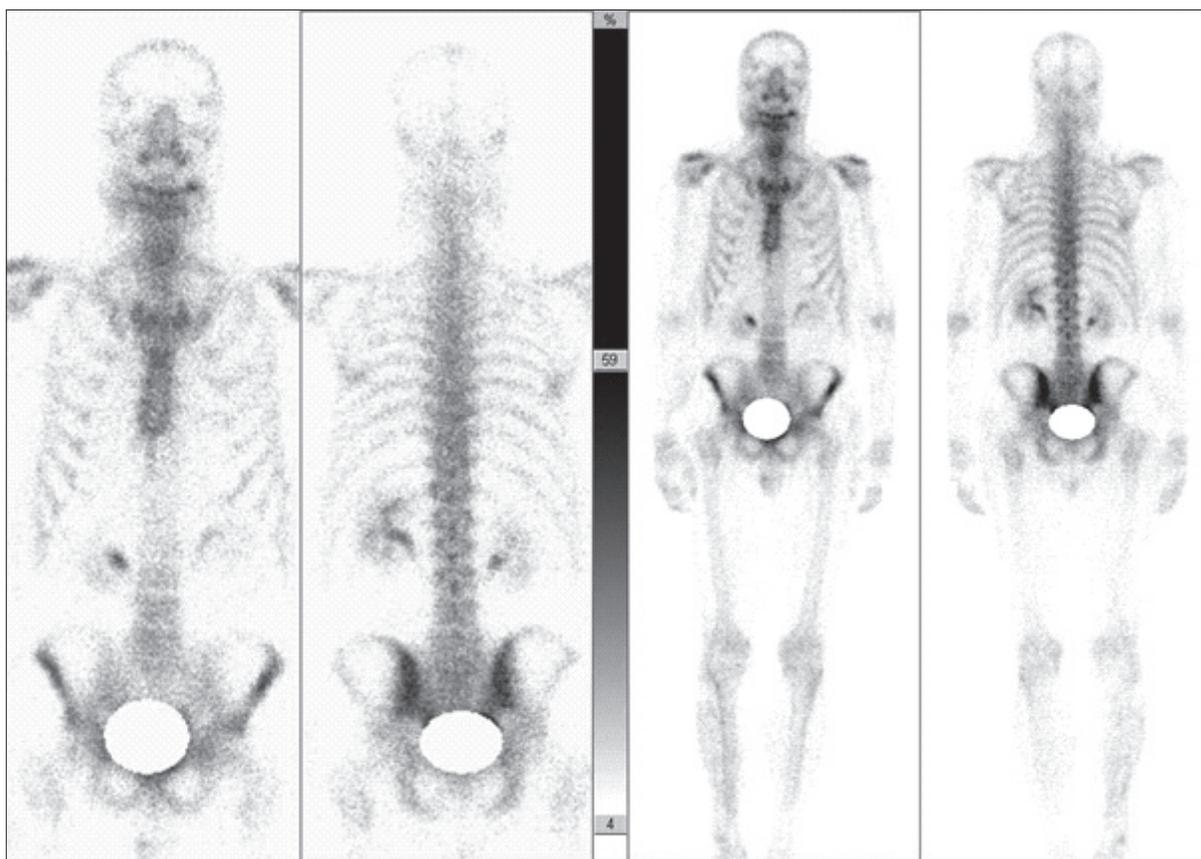


Рис. 3. Пациент Т. Состояние после реконструкции нижней челюсти реvascularизированным малоберцовым трансплантатом с использованием костно-кожно-мышечного компонента. По данным радиоизотопного сканирования отмечается накопление РФП в нижней челюсти, что косвенно указывает на наличие признаков кровоснабжения в мягкотканном лоскуте. Прицельный снимок не дает возможности дифференцировать накопление РФП в мягких тканях и кости

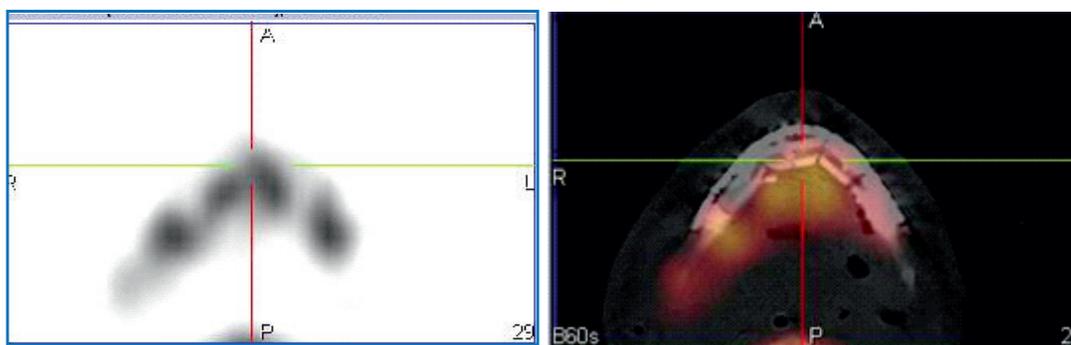


Рис. 4. Пациент Т. При выполнении ОФЭКТ/КТ у того же пациента было выявлено накопление РФП в костном фрагменте трансплантата, указывающее на его адекватное кровоснабжение. Рана зажила первичным натяжением с полным восстановлением непрерывности тела нижней челюсти

становлению тела нижней челюсти на значительном протяжении с применением малоберцового комбинированного трансплантата, выполненной по поводу распространенной остеогенной саркомы нижней челюсти, приводим клинические данные пациентки С., 60 лет, обратившейся в РОНЦ по поводу поражения тела нижней челюсти (рис. 7–12).

Пациентке была выполнена операция по удалению остеогенной саркомы нижней челюсти в виде сегментарной резекции нижней челюсти с

резекцией тканей дна полости рта и прилегающих отделов щеки с одномоментной реконструкцией дефекта комбинированным малоберцовым ауто-трансплантатом на микрососудистых анастомозах с фиксацией трансплантата на всем протяжении реконструктивной титановой пластиной.

Из всех наблюдений в 2 случаях после реконструкции тела нижней челюсти в послеоперационном периоде клинически отмечалась несостоятельность сосудистых анастомозов вследствие тромбоза,

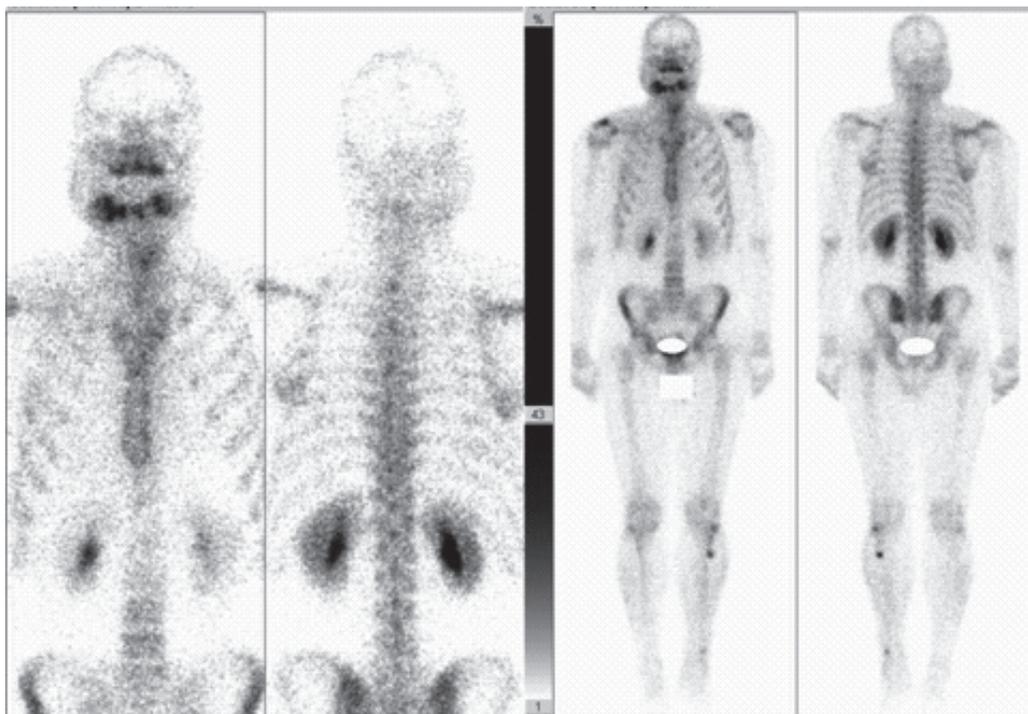


Рис. 5. Пациент П. Состояние после выполнения реконструкции нижней челюсти с пластикой малоберцовым ауто трансплантатом. При выполнении обзорного сканирования скелета определяется повышенное накопление РФП в проекции нижней челюсти. Участок гипераккумуляции РФП в проксимальной трети левой голени указывает на место забора ауто трансплантата

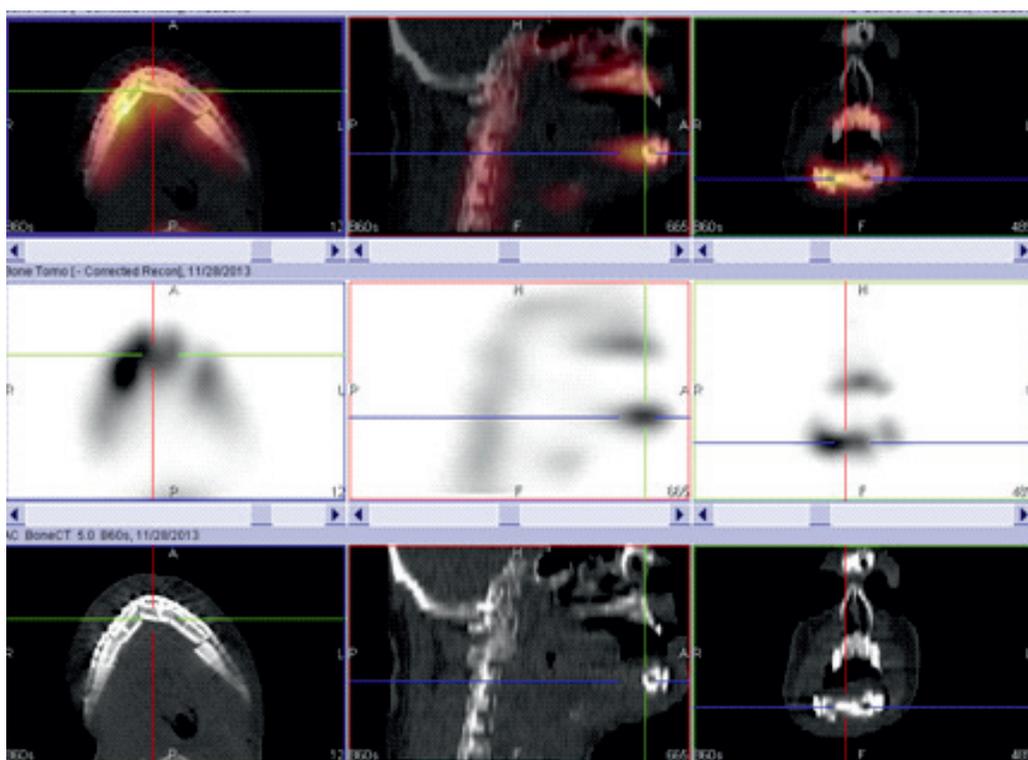


Рис. 6. Пациент П. При выполнении ОФЭКТ/КТ у того же пациента определяется повышенное накопление РФП в области установленного трансплантата. В левом сегменте трансплантата накопление РФП снижено, прослеживается в зонах, прилегающих к центральному сегменту трансплантата и к опилу нижней челюсти. В послеоперационном периоде рана зажила первичным натяжением, без осложнений с полным восстановлением непрерывности тела нижней челюсти



Рис. 7. Пациентка С. Общий вид и вид опухоли со стороны полости рта. Имеется деформация контуров лица за счет наличия массивной опухоли, локализуемой в теле нижней челюсти слева. Опухоль «раздувает» и деформирует тело нижней челюсти слева на большом протяжении

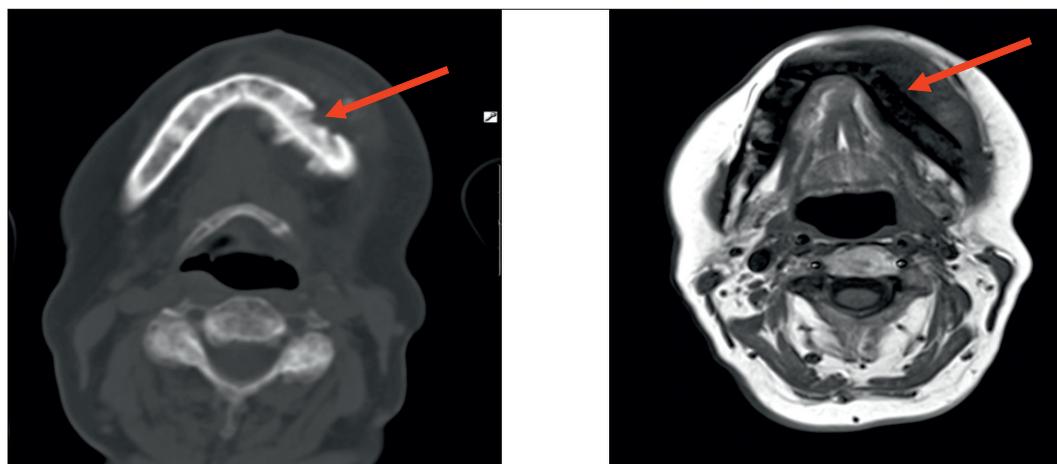


Рис. 8. Пациентка С. Данные компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Выявлено поражение тела нижней челюсти слева. Гистологическая форма – остеогенная саркома

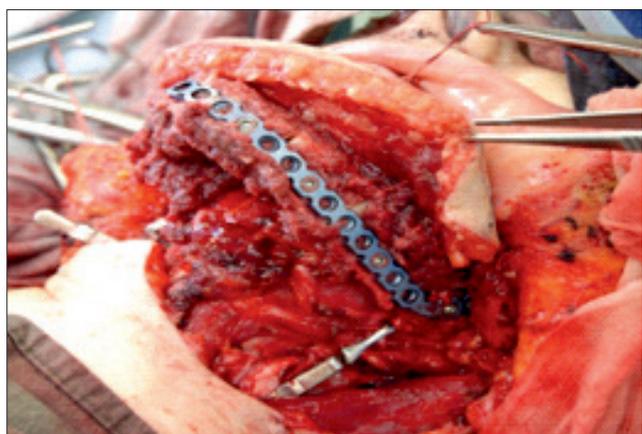


Рис. 9. Пациентка С. Вид адаптированного в полости рта малоберцового трансплантата. Непрерывность нижней челюсти восстановлена, наложены микрососудистые анастомозы, сформированный костный фрагмент аутотрансплантата зафиксирован титановой пластиной

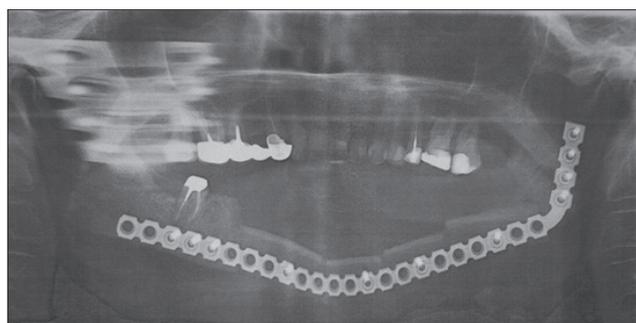


Рис. 10. Пациентка С. Ортопантограмма той же пациентки в послеоперационном периоде. Восстановлена непрерывность тела нижней челюсти с фиксацией на титановую пластину

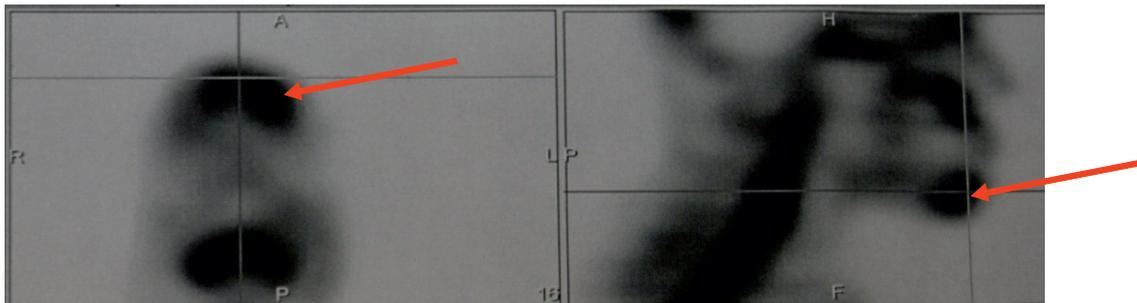


Рис. 11. Пациентка С. При выполнении радиоизотопного исследования отмечается гипераккумуляция РФП в перемещенном аутотрансплантате, что свидетельствует об адекватном кровоснабжении и жизнеспособности последнего



Рис. 12. Пациентка С. Окончательный вид после реконструкции нижней челюсти

приведшая к некрозу аутотрансплантата. На рис. 13 приведен пример, когда у пациента на 3-и сутки после сегментарной резекции нижней челюсти с тканями дна полости рта и пластикой реvascularизированным подвздошным аутотрансплантатом

появились признаки недостаточности кровоснабжения лоскута.

На основании клинических данных и данных ОФЭКТ/КТ пациенту было произведено удаление некротизировавшегося аутотрансплантата с повторной пластикой дефекта перемещенным кожно-мышечным лоскутом без восстановления непрерывности тела нижней челюсти.

Из приведенных в таблице сравнительных данных по эффективности стандартного сканирования скелета и ОФЭКТ/КТ видно, что при выполнении последнего мы можем получать достоверную информацию о состоянии кровоснабжения в трансплантате. На основании этого можно с уверенностью высказать о том, что использование ОФЭКТ/КТ дает значительные преимущества в сравнении со стандартным сканированием скелета. В то же время выполнение сканирования костей скелета является необходимой предварительной процедурой для поиска функциональных и органических изменений в костной системе.

Заключение. Анализ результатов выполненных исследований в сопоставлении с клиническими данными и результатами лечения дает возможность говорить о высокой диагностической эффективности ОФЭКТ/КТ костной системы в диагностике кровоснабжения реvascularизированных трансплантатов при реконструкции костных дефектов нижней и средней зоны лица. Исследование дает

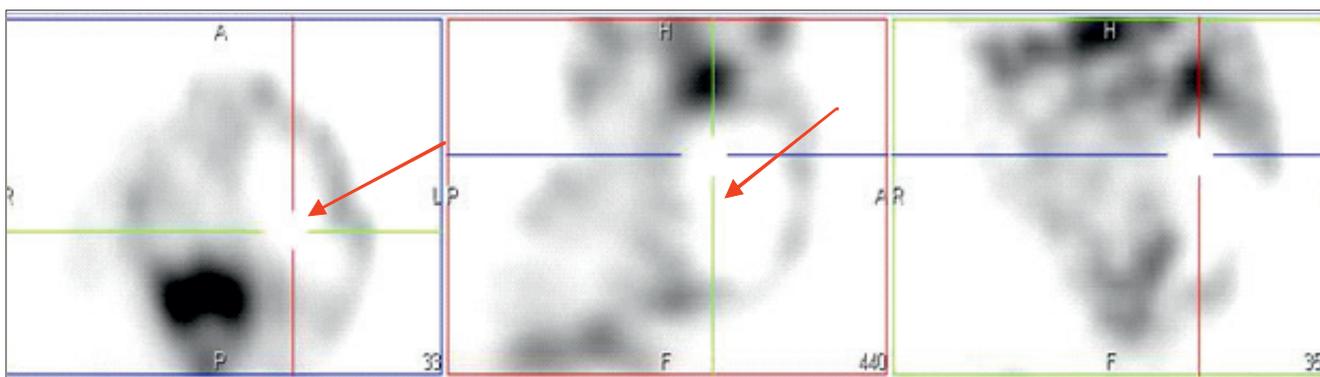


Рис. 13. Пациент В. При выполнении ОФЭКТ/КТ определяется отсутствие накопления РФП в области установленного трансплантата и в подлежащих мягких тканях щеки, свидетельствующее об отсутствии кровотока в исследуемой области

Таблица. Оценка кровоснабжения трансплантата по данным радиоизотопного сканирования и ОФЭКТ/КТ

Метод	Наличие кровоснабжения	Отсутствие кровоснабжения	Сомнительные результаты	Ошибочный результат	Достоверность, %
Сканирование	10	1	5	3	57,9
ОФЭКТ/КТ	17	2	0	0	100

возможность адекватного контроля и оценки эффективности кровотока и жизнеспособности перемещенных свободных костных трансплантатов, может быть рекомендовано для использования в послеоперационном контроле за данной категорией пациентов, дает дополнительную возможность хирургу правильно интерпретировать клиническую ситуацию, особенно в раннем послеоперационном периоде, и своевременно реагировать на возникшие проблемы, избегая тем самым развития тяжелых токсических и некротических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матякин Е.Г. Реконструктивная пластическая хирургия при опухолях головы и шеи. Опухоли головы и шеи: Европейская школа онкологов. М., 1993.
2. Неробеев А.И. Восстановление тканей головы и шеи сложными артериализированными лоскутами. М., «Медицина», 1988.
3. Неробеев А.И., Вербо Е.В., Караян А.С., Дробот Г.В. Замещение дефектов нижней зоны лица после удаления новообразований нижней челюсти. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 1997, № 3, с. 24-31.
4. Уваров А.А. Органосохраняющие методы лечения местнораспространенного рака орофарингеальной области: Дисс. д-ра мед. наук. М., 1997.
5. Malizos K.N., Soucacos P.N., Vragalas V., Dailiana Z.H., Schina I., Fotopoulos Ant Angiol. Three phase bone scanning and digital arteriograms for monitoring vascularized fibular grafts in femoral head necrosis. 1995, v. 14 (3), p. 319-326. PMID: 8919254. Similar articles.
6. Blood-pool SPECT in addition to bone SPECT in the viability assessment in mandibular reconstruction. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2014, v. 18 (4), p. 587-592.

Статья поступила 11.09.2016 г., принята к печати 07.11.2016 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

SINGLE-PHOTON EMISSION TOMOGRAPHY IN POSTOPERATIVE CONTROL OF MANDIBLE RECONSTRUCTIVE SURGERY

Rizhkov A.D., Yakovleva L.P., Kropotov M.A., Sobolevsky V.A., Dikov Yu.Yu., Ivashkov V.Yu., Azimova R.B., Shiriaev S.V.

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

Key words: oral cancer, tumors of mandible, radioisotope scanning, single-photon emission tomography, reconstructive surgery, revascularized autotransplants

The article contain information about of effectiveness of the radioisotope scanning and single-photon emission tomography in postoperative control of mandible reconstructive surgery based on our clinical care.

УДК 616-006.081.04

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДА ИЗОЛИРОВАННОЙ ПЕРФУЗИИ КОНЕЧНОСТЕЙ С ГИПЕРТЕРМИЕЙ У БОЛЬНЫХ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ КОНЕЧНОСТЕЙ

Т.К. Харатишвили, Н.С. Петроченко, Ю.В. Буйденко, М.Д. Алиев

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

Ключевые слова: меланома, изолированная регионарная перфузия, химиотерапия, выживаемость, токсичность

Цель исследования. Оценка эффективности лечения пациентов с меланомой кожи конечностей с помощью изолированной химиотерапевтической перфузии в условиях гипертермии.

Материалы и методы. Выполнен анализ результатов лечения 41 пациента с диссеминированной меланомой кожи нижней конечности, которые были разделены на 2 группы: основная группа — 24 пациента, получившие лечение с применением изолированной регионарной перфузии (ИРП) мелфалана (в дозе 10 мг/л объема для нижней конечности); группа сравнения — 17 пациентов, в лечении которых были использованы стандартные методы с выполнением калечащей операции. При ИРП использовали оригинальную методику мониторинга уровня поступления химиопрепарата в системный кровоток.

Результаты. Установлено, что применение процедуры изолированной регионарной перфузии при местно-диссеминированной меланоме кожи конечности способствует значимому повышению выживаемости больных: общая двухлетняя выживаемость достигает 91,7% по сравнению с 53,8% при использовании стандартных методов лечения. Локальная токсичность, связанная с проведением изолированной регионарной перфузии конечности, в большинстве случаев не превышала I и II степени по шкале Wieberdink. Системная токсичность не превышала I–II степени по шкале СТС, что подтверждает удовлетворительную безопасность применения данного метода в лечении онкологических заболеваний.

Заключение. Метод изолированной регионарной перфузии конечности является клинически эффективным и безопасным при лечении местно-диссеминированной меланомы кожи конечностей, его использование позволяет снизить частоту развития рецидивов заболевания и избежать выполнения ампутиационного хирургического вмешательства.

Введение. Несмотря на то что меланома в структуре злокачественных заболеваний кожи составляет всего лишь 10%, заболеванию присуще агрессивное течение, что обуславливает 80% случаев летальных исходов вследствие новообразований кожи [1, 2]. Причиной агрессивности меланомы является быстрое прогрессирование в виде появления множественных метастазов как в отдаленных органах и в регионарных лимфоузлах, так и появления сателлитных метастазов в коже и мягких тканях вблизи первичной опухоли. В ряде случаев сателлиты в коже и мягких тканях проявляются без генерализации процесса. Появление транзиторных

региональных метастазов у больных меланомой сопровождается рядом клинических проявлений и существенно снижает качество жизни пациента [1, 3].

Единственным методом лечения, который позволяет устранить симптомы и функциональные нарушения, связанные с заболеванием, является хирургическое удаление метастазов [4]. Однако у части пациентов с местнораспространенной меланомой развиваются крупные метастазы (более 5–10 очагов) или нейроваскулярные поражения конечности, что делает хирургическое вмешательство невозможным [5].

В качестве одного из методов выбора лечения нерезектабельной местнораспространенной меланомы конечностей рассматривают в настоящее время изолированную перфузию конечности (ИПК). В течение последних десятилетий появились сообщения в литературе, посвященные оценке его

Адрес для корреспонденции

Н.С. Петроченко

E-mail: petrochenko_nikolayy@rambler.ru

клинической эффективности и безопасности [6, 7]. Однако небольшое количество проведенных рандомизированных клинических исследований (РК), а также отсутствие в работах контрольных групп и сообщений, в которых приводились бы результаты сравнения применения этого метода с альтернативными подходами, свидетельствуют о низком уровне доказательности его эффективности. Работы отечественных авторов по сравнительному изучению этого метода практически отсутствуют.

Цель исследования: оценка эффективности лечения пациентов с меланомой кожи конечностей с помощью изолированной химиотерапевтической перфузии в условиях гипертермии.

Материалы и методы. Выполнен анализ результатов лечения 41 пациента (в возрасте от 25 до 62 лет) с диссеминированной меланомой кожи конечностей, прошедших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 2010 по 2014 г.

Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа — 24 пациента (19 женщин и 5 мужчин), получившие лечение с применением изолированной регионарной перфузии; группа сравнения — 17 пациентов (5 мужчин и 12 женщин), в лечении которых были использованы стандартные методы.

Всем больным было проведено полное клиническое обследование и гистологическая верификация болезни.

В исследование не включали пациентов с первичной меланомой. На момент включения больных в исследовательскую группу прогрессирование заболевания отмечалось только в виде местного распространения в пределах одной анатомической зоны. Также были включены пациенты с поражением в регионарных лимфатических узлах. Только в одном случае у пациентки был выявлен метастаз меланомы в мягкие ткани нижней конечности из не выявленного первичного очага. Таким образом, стадия заболевания была вариабельна: в исследование были включены пациенты как с первой стадией и явлениями дальнейшего прогрессирования, так и с четвертой стадией заболевания.

Прогрессирование заболевания отмечалось в виде местной диссеминации процесса. Следует отметить, что опухоль в нашем исследовании располагалась только в нижней конечности, и это не являлось предметом селективного отбора в данной группе.

У всех больных основной группы наблюдались явления прогрессирования: у 3 — локальный рецидив, у 2 — рецидив и метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, у 5 пациентов — транзиторные метастазы, у 2 больных — рецидивы и транзиторные метастазы, у 7 больных — транзиторные метастазы и поражение регионарных лимфоузлов, в 4 случаях — метастазы в мягкие ткани конечностей, у 1 пациента — первичная опухоль и метастазы в регионарные лимфоузлы.

У всех 24 пациентов опухолевое поражение локализовалось в области нижней конечности. Всем больным первоначально было проведено специальное лечение, из них 18 (75%) пациентам было выполнено оперативное лечение с последующей лекарственной терапией, 9 (37,5%) пациентам ранее была выполнена операция Дюкена.

Всем больным была выполнена изолированная регионарная перфузия (ИРП) с использованием мелфалана. В 8 (33,3%) случаях ИРП конечности проводилась без проведения дополнительного хирургического лечения.

В группе сравнения у 16 из 17 больных ранее неоднократно выполнялись хирургические вмешательства по поводу рецидивов опухоли, первичного очага и метастазов. Один пациент из этой группы был включен в исследование изначально с диссеминированной меланомой в виде наличия первичного очага, сателлитов и метастазов в регионарных лимфоузлах. 11 (64,7%) больных данной группы ранее получали комбинированное лечение с применением различных режимов ПХТ.

Дозу цитостатика мелфалана определяли из расчета 10 мг/л объема для нижней конечности. Объем конечности рассчитывали на основе данных об измерении окружности конечности в отдельных точках либо путем погружения конечности в сосуд с жидкостью и измерения объема вытесняемой жидкости. Максимальная доза мелфалана при перфузии нижней конечности составила 140 мг.

Для перфузии создавали замкнутый контур, в который включены конечность, оксигенатор, перфузионный насос и датчики (рис. 1).

Дооперационный этап лечения включал в себя подготовку оборудования к процедуре и подготовку больного к операции.

Хирургический этап заключался в канюлизации магистральных сосудов конечностей с формированием замкнутого контура. Интраоперационно выделяли магистральные артерию и вену, проксимальнее опухолевого поражения. Производилась их канюлизация и подключение к аппарату искусственного кровообращения. Первичный объем заполняли перфузионной жидкостью, которая состояла из 2 л гепаринизированного 0,9% раствора NaCl. Для предотвращения сброса цитостатика в общий кровоток на основание конечности накладывали жгут.

Принципиально важным в связи с тем, что используются большие дозы химиопрепарата, являлся контроль возможной утечки химиопрепарата из конечности в системный кровоток. Для этого отслеживали увеличение количества имитатора токсического химиопрепарата вне изолированной конечности с помощью того или иного радиоактивного индикатора. В качестве такого имитатора обычно использовали радиофармпрепарат (РФП) на основе альбумина, меченного ^{99m}Tc. У больно-

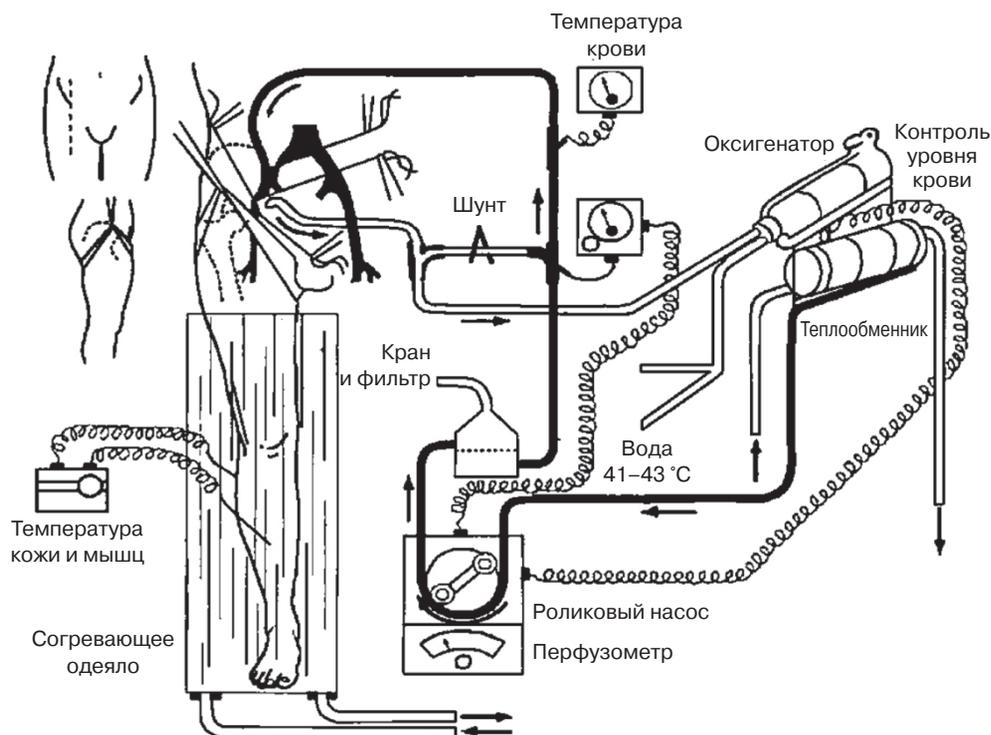


Рис. 1. Схема выполнения изолированной перфузии конечности

го накануне операции производили отбор 50 мл крови, центрифугировали, после чего оставшиеся форменные элементы заливали элюатом ^{99m}Tc и инкубировали определенное время. При операции полученный раствор вводили в аппарат искусственного кровообращения.

Для получения не покидающего кровеносную систему радиоактивного индикатора в РОНЦ им. Н.Н. Блохина была разработана и впервые в России внедрена в клиническую практику методика мечения ^{99m}Tc *in vivo* эритроцитов. Для этого коллимированным сцинтилляционным детектором проводили измерение скорости счета от радиоактивности в двух флаконах с ^{99m}Tc , полученных в лаборатории радионуклидной диагностики. В одном из них активность ^{99m}Tc составляла 80–100 МБк, в другом – 8–12 МБк ^{99m}Tc . Коллимированный детектор калибровали по скорости импульсов, при этом откалиброванный детектор передвижного специализированного радиометра ISOMED-2166 (Дрезден, Германия) устанавливали в проекции сердца больного в 10–30 см от поверхности тела.

В начале операции в общую циркуляцию внутривенно вводили раствор нерадиоактивного пирфотеха, который создает хелатирующую оболочку на эритроцитах. Введенный ^{99m}Tc присоединялся к образуемому хелату, таким образом происходило мечение эритроцитов *in vivo*, которое не препятствовало газообмену.

После окончательной изоляции конечности (наложение жгута) РФП ^{99m}Tc -пертехнетат из пер-

вого флакона вводили в перфузионный контур, осуществляли измерение скорости счета «подсветки» от радиоактивности в конечности. Далее РФП ^{99m}Tc -пертехнетат из второго флакона вводили в системный кровоток, измеряли скорость счета.

Уровень утечки РФП – имитатора химиопрепарата – автоматически рассчитывали компьютером по простой формуле. Сохранение среднего значения уровня утечки по данным нескольких радиометрических измерений свидетельствовало о стабильной изоляции кровотока и о возможности введения химиопрепарата в аппарат искусственного кровообращения (АИК). Далее в ходе перфузии осуществлялось автоматическое измерение скорости счета с интервалом 20 с: стабильное увеличение скорости счета свидетельствовало об утечке РФП из конечности (рис. 2). После этого начинали введение химиопрепарата в контур АИК.

С целью обеспечения адекватного газообмена и прогонки перфузата по всей системе замкнутого контура, а также для проверки всех составляющих системы сначала проводили перфузию только перфузионной жидкостью без химиопрепарата. Данный этап позволял произвести гепаринизацию сосудистого русла изолированной системы и предотвращал развитие тромбозов в мелких капиллярах.

Далее осуществляли перфузию цитостатиками. Вводили мелфалан в дозе 10 мг/л для нижней конечности, длительность перфузии составила 60 мин, скорость перфузии – 35–40 мл/л объема конечности в минуту при температуре 39–40 °С.

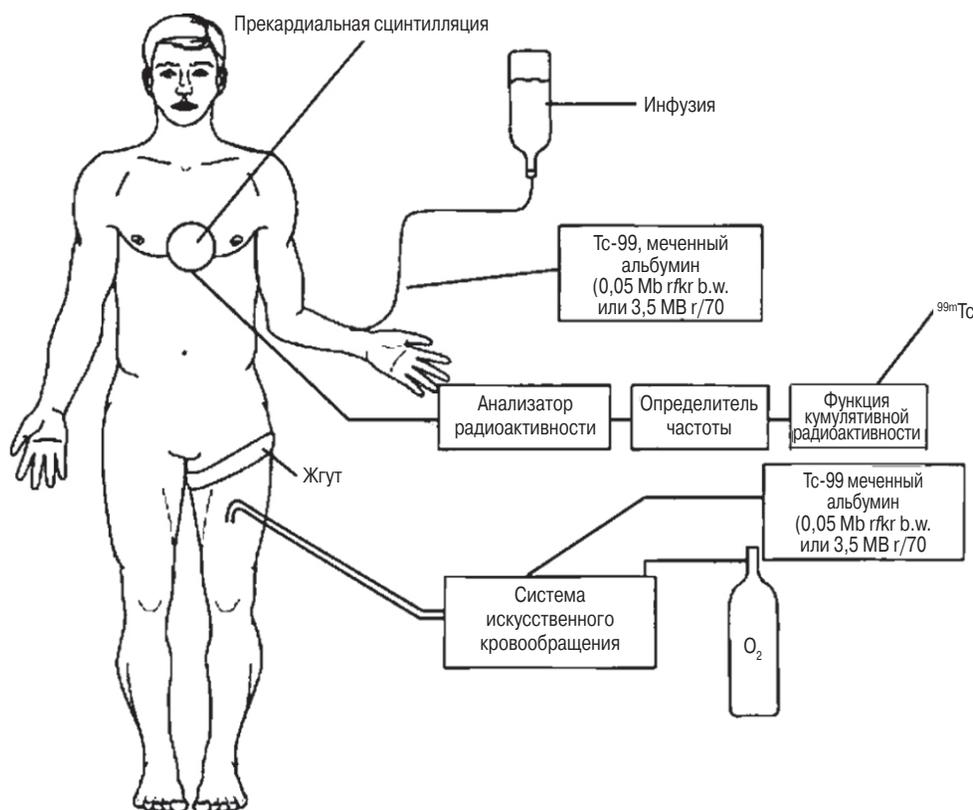


Рис. 2. Схема контроля утечки РФП

По окончании процедуры перфузии кровь с перфузионной жидкостью в замкнутой системе собирали в резервуар. В изолированный контур, не меняя скорости перфузии, одновременно добавляли растворы для отмывания в объеме 3–6 л для нижней конечности. Длительность этапа отмывания в среднем составляла около 20 мин. Критерием прекращения отмывания являлось изменение цвета циркулирующей жидкости в контуре с «красной» до «белой». В дальнейшем проводилось извлечение канюль из магистральных сосудов и восстановление целостности сосудистой стенки. Операция завершалась дренированием и ушиванием раны.

Системную токсичность выполненной процедуры оценивали в первую очередь по изменениям показателей крови. Было установлено, что токсичность ИРП не отличалась от таковой при проведении полихимиотерапии по стандартным схемам.

После проведения ИРП через 2–3 нед все больные были подвергнуты тщательному объективному и лабораторно-инструментальному осмотру. Локальный контроль проводили при помощи ультразвукового исследования пораженного участка конечности и зоны регионарного метастазирования и МРТ сегмента конечности, пораженного опухолью.

Статистическую обработку полученных данных оценивали с помощью пакета программ Statistica 10.0. Выживаемость пациентов оценивали по методу

Kaplan–Meier, различия выживаемости в группах определяли с помощью log-rank-теста.

Результаты исследования. В основной группе больных средний срок наблюдения безрецидивной выживаемости составил 24,5 мес, медиана безрецидивной выживаемости была на уровне 22 мес.

Прогрессирование в виде рецидивов и/или метастазов выявлено у 10 (41,7%) больных этой группы в срок от 5 до 14 мес. Это значение было сопоставимо с результатами ведущих европейских клиник.

Метастазы были выявлены у 5 (22,7%) больных основной группы в срок от 5 до 9 мес, из них метастазы в печень в 2 случаях и по одному случаю метастазирования в кости скелета, в легкие и забрюшинные лимфоузлы.

В контрольной группе 13 (76,4%) из 17 пациентов получили комбинированное лечение в виде хирургических вмешательств и ПХТ. 9 больным была выполнена ампутация. В 3 случаях больным проводилась только паллиативная химиотерапия ввиду быстрого прогрессирования заболевания.

На рис. 3 представлены данные о выживаемости пациентов с местно-диссеминированной меланомой кожи конечностей, получивших лечение с применением методики изолированной регионарной перфузии и без применения данной методики. Сравнение показало, что 2-летняя выживаемость пациентов, получивших лечение с применением изолированной перфузии, составила 91,7%, в группе

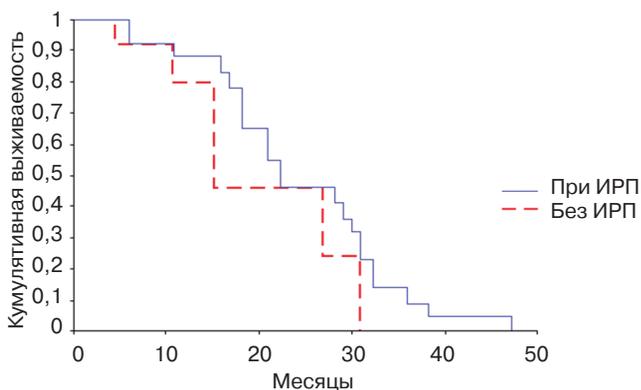


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость пациентов с местно-диссеминированной меланомой кожи конечностей при использовании различных методов лечения

сравнения значение данного показателя было на уровне 53,8%, то есть значимо ниже ($p=0,0243$) при сравнении по long-rank test.

Анализ данных о безопасности применения этого метода лечения показал, что локальная токсичность, связанная с проведением ИРП конечности, в большинстве случаев не превышала I и II степени по шкале Wieberdink. Системная токсичность не превышала I–II степень по шкале СТС.

Заключение. В рамках настоящего исследования были проанализированы результаты лечения больных с местно-диссеминированной меланомой кожи конечностей, получивших различные виды лечения. Большинство пациентов были обречены на выполнение калечащих операций, если бы им не была выполнена изолированная регионарная перфузия. Результатом лечения явилась возможность сохранения конечности и как следствие улучшение качества жизни больных. На рис. 4 представлен частичный ответ на ИРП с мелфаланом.



Рис. 4. Частичный ответ через 3 нед после ИРП

Установлено, что при использовании метода ИРП значимо возрастает выживаемость больных с местно-диссеминированной меланомой кожи конечностей. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов, в исследованиях которых были продемонстрированы высокая частота локального ответа и высокая вероятность сохранения конечности.

Результаты исследования качества жизни пациентов после ИРП показывают, что его уровень выше, чем в общей популяции пациентов с меланомой [8].

Имеются сообщения об эффективности применения метода в комплексе с хирургическим лечением опухоли. Так, в исследование Olofsson B.R. (2014) были включены 69 пациентов (с 1981 по 1989 г.) с первым транзиторным рецидивом, которые случайным образом были распределены в группы – группу широкой резекции (ШР, $n=36$) или группу ШР в сочетании с адьювантной ИРП (ШР + ИРП, $n=33$). Данные о 25-летнем наблюдении и выживаемости были получены из Шведского регистра причин смерти. Авторами было установлено, что в группе ШР+ИРП от меланомы погибли 20 (61%) человек по сравнению с 26 (72%) пациентами в группе ШР ($p=0,31$). Средняя выживаемость составила 95 мес для группы ШР+ИРП и 38 мес для группы ШР, то есть различие составило почти 5 лет, хотя эти различия были статистически незначимыми ($p=0,24$) [9].

По мнению Hoekstra H.J. и соавт. (2014), показания к лечению транзиторных метастазов меланомы в конечности с помощью изолированной перфузии конечности до сих пор не определены окончательно. Авторы проанализировали опыт применения ИРП с мелфаланом (М-ИРП) и фактором некроза опухоли с мелфаланом (ФМ-ИРП) при транзиторных метастазах меланомы. С 1991 по 2012 г. ИРП была проведена 60 пациентам. Пациентам с малыми транзиторными метастазами проводили М-ИРП (10–13 мг мелфалана на литр объема конечности), а пациентам с распространенным процессом проводилась ФМ-ИРП (1–4 мг ФНО). В итоге было проведено 19 М-ИРП и 41 ФМ-ИРП. В исследовании наблюдались 36 пациентов со стадией IIIВ, 31 – со стадией IIIВ и один пациент со стадией IV. Общая частота ответа составила 90%; полный ответ был отмечен в 27 (45%) случаях, частичный ответ – в 27 (45%) случаях, в 3 (5%) случаях ответ не получен. После М-ИРП полный ответ развился у 6 (32%) пациентов, а после ФМ-ИРП – у 21 (51%; $p=0,124$). У более молодых пациентов (менее 65 лет) частота полного ответа составила 69%, в группе старшего возраста его уровень был 29% ($p=0,003$). Авторы сделали вывод, что М-ИРП является методом выбора при транзиторных метастазах, однако если речь заходит о распространенном процессе, следует применять ФМ-ИРП [10].

Следует отметить, что до настоящего времени не было продемонстрировано влияния на общую выживаемость пациентов с меланомой ни для одного метода локального лечения этой опухоли. Было показано, что при использовании ИРП средняя пятилетняя выживаемость без признаков заболевания составляет 39%, хотя сравнительных исследований в этом аспекте до настоящего времени проведено не было. При этом исследователи подчеркивают, что

у пациентов, подвергшихся ИРП, была нерезектабельная опухоль с большей опухолевой нагрузкой и изначально худшим прогнозом [2, 9].

Исследование, проведенное в Австралии, показало, что пациенты, которым проводилась ИРП, гораздо реже страдали от токсических поражений конечности, при этом было зарегистрировано лишь одно долгосрочное осложнение – специфический венозный застой. Общая частота токсических осложнений при ИРП была относительно низкой (в 75% случаев оценена как 1-я или 2-я степень по шкале Wieberdink). При оценке общих исходов (n=20) после финального эпизода ИРП токсический профиль (степень 1, 5%; степень 2, 75%; степень 3, 10%; степень 4, 10%) значительно не отличался от результатов независимого анализа эпизодов ИРП. Это указывает на то, что токсичность ИРП не изменяется в зависимости от числа процедур и не зависит от этого числа. Средний период наблюдения после первичной ИРП составил 15,9 (2,7–121,4) мес, тем самым показывая, что этот метод может дать хорошие долгосрочные результаты. После завершения курса ИРП частота клинического ответа составила 70%, при этом полный ответ развился в 35% случаев, а частичный ответ пришелся на долю оставшихся 35% случаев. Заболевание стабилизировалось у 20% пациентов и продолжило прогрессировать у 10% [11].

В крупнейшее исследование, посвященное ИРП (Sydney Melanoma Unit), были включены 185 пациентов. По результатам этого исследования общая частота ответа составила 84% (полный ответ развился в 38%, частичный ответ – в 46% случаев). После повторных сеансов ИРП (n=48) общая частота ответа составила 83% (полный ответ наблюдался в 23% случаев, а частичный ответ – в 60%) [12].

Несмотря на то что ИРП – это в первую очередь метод локальной терапии пораженной меланомой конечности, ее применение в терапии с высокой частотой сопровождается значительным улучшением показателей выживаемости. Исследователи предполагают, что это, возможно, свидетельствует о происходящих в организме процессах иммуномодуляции вследствие «аутовакцинации», развивающейся в результате некроза опухоли, вызванной ИРП [13].

Анализируя сведения о безопасности метода при лечении меланомы, следует отметить, что ИРП редко сопровождается тяжелыми проявлениями местной или системной токсичности, хотя отмечаются легкие проявления токсичности. В целом применение метода позволяет избежать системных токсических явлений, связанных с химиотерапией, что было подтверждено и результатами нашего исследования.

Таким образом, проведенное нами исследование показало высокую эффективность предложенного метода в качестве альтернативы ампутации и экзар-

тикуляции конечностей. Полученные результаты свидетельствуют о дальнейших перспективах применения процедуры изолированной регионарной перфузии у больных с местно-распространенными онкологическими заболеваниями, для лечения которых исчерпаны возможности применения стандартных методов лечения.

Выводы

1. Метод изолированной регионарной перфузии конечности является клинически эффективным и безопасным при лечении местно-диссеминированной меланоме кожи конечностей, его использование позволяет снизить частоту развития рецидивов заболевания и избежать выполнения ампутационного хирургического вмешательства.

2. Применение процедуры изолированной регионарной перфузии при местно-диссеминированной меланоме кожи конечности способствует значимому повышению выживаемости больных: общая двухлетняя выживаемость достигает 91,7% по сравнению с 53,8% при использовании стандартных методов лечения.

3. Локальная токсичность, связанная с проведением изолированной регионарной перфузии конечности, в большинстве случаев не превышала I и II степени по шкале Wieberdink. Системная токсичность не превышала I–II степень по шкале СТС, что подтверждает удовлетворительную безопасность применения данного метода в лечении онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Alexander H.R., Fraker D.L., Bartlett D.L. et al. Analysis of factors influencing outcome in patients with in-transit malignant melanoma undergo isolated limb perfusion using modern treatment parameters. *J. Clin. Oncol.* 2010, v. 28, p. 114-118.
- Coventry B.J., Ashdown M.L. Complete clinical responses to cancer therapy caused by multiple divergent approaches: a repeating theme lost in translation. *Cancer Manag. Res.* 2012, v. 4, p. 137-149.
- Dong X.D., Tyler D., Jonson J.L. et al. Analysis of prognosis and disease progression after local recurrence of melanoma. *Cancer.* 2000, v. 88, p. 1063-1071.
- Vrouenraets B.C., Hart G.A., Eggermont A.M. et al. Relation between limb toxicity and treatment outcomes after isolated limb perfusion for recurrent melanoma. *J. Am. Coll. Surg.* 1999, v. 188, p. 522-530.
- Rossi C.R., Foletto M., Mocellin S. et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor- α and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2004, v. 11, p. 173-177.
- Moreno-Ramirez D., de la Cruz-Merino L., Ferrandiz L. et al. Study on a treatment of locally advanced melanoma. *Actas. Dermosifiliogr.* 2009, v. 100, p. 767-779.
- Thompson J.F., Hersey P., Wachter E. Chemoablation of metastatic melanoma using intralesional rose bengal. *Melanoma Res.* 2008, v. 18, p. 405-411.

8. Noorda E.M., van Kreijl R.H., Vrouenraets B.C. et al. The health-related quality of life of long-term survivors of melanoma treated with isolated limb perfusion. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007, v. 33, p. 776-782.
9. Olofsson Bagge R., Mattsson J., Hafstrom L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities long-term follow-up of a randomized trial. *Int. J. Hyperthermia.* 2014, v. 30 (5), p. 295-298.
10. Hoekstra H.J., Veerman K., van Ginkel R.J. Isolated limb perfusion for in-transit melanoma metastases: melphalan or TNF-melphalan perfusion? *J. Surg. Oncol.* 2014, v. 109 (4), p. 338-347.
11. Giles M.H., Coventry B.J. Isolated limb infusion chemotherapy for melanoma: an overview of early experience at the Adelaide Melanoma Unit. *Cancer Manag. Res.* 2013, v. 20 (5), p. 243-249.
12. Kroon H.M., Moncrieff M., Kam P.C., Thompson J.F. Outcomes following isolated limb infusion for melanoma. A 14-year experience. *Ann. Surg. Oncol.* 2008, v. 15, p. 3003-3013.
13. Coventry B.J., Kroon H.M., Giles M.H. et al. Australian multi-center experience outside of the Sydney Melanoma Unit of isolated limb infusion chemotherapy for melanoma. *J. Surg. Oncol.* 2014, v. 109 (8), p. 780-785.

Статья поступила 20.10.2016 г., принята к печати 07.11.2016 г.
Рекомендована к публикации В.В. Тепляковым

CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF ISOLATED LIMB PERFUSION WITH HYPERTHERMIA. COMPARATIVE STUDY IN PATIENTS WITH LIMB MELANOMA

Kharatishvili T.K., Petrochenko N.S., Buydenok Y.V., Aliev M.D.

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

Key words: melanoma, isolated regional perfusion, chemotherapy, survival, toxicity

Aim. Assessment of the effectiveness of patients with melanoma limbs treatment using the isolated perfusion chemotherapy in the conditions of hyperthermia.

Methods. It performed the analysis of 41 patients with lower extremity of disseminated melanoma treatment results. Patients were divided into 2 groups: main group – 24 patients received treatment with an isolated regional perfusion (PRI), melphalan (10 mg/l volume of the lower limbs); comparison group – 17 patients are treated with conventional methods with the implementation of mutilation were used. When the PRI used the original methodology for monitoring chemotherapy income levels in the systemic circulation.

Results. It was found that the application of the procedure of isolated regional perfusion for locally disseminated melanoma of the skin contributes to significant increase in survival of patients: the overall two-year survival rate was up to 91,7% compared to 53,8% with standard treatment. Local toxicity associated with carrying out the isolated limb perfusion was regional, in most cases did not exceed grade I and II on the extent Wieberdink scale. No cases of systemic toxicity of grade I–II CTC scale were observed, confirming the satisfactory safety of this method in the treatment of cancer.

Conclusion. Method of isolated regional limb perfusion is clinically effective and safe in the treatment of locally disseminated melanoma of the skinlimbs, its use can reduce the incidence of recurrence of the disease and avoid performing the amputation surgery.

НОВООБРАЗОВАНИЕ КОЖИ У БОЛЬНОГО ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Л.В. Пузырева¹, В.Д. Конченко², Л.М. Далабаева²

¹ ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Омск

² БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Д.М. Далматова», Омск

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, рак волосяного фолликула, ВИЧ-неассоциированные опухоли

В работе описаны проявления и динамика развития ВИЧ-неассоциированной опухоли. У 35-летнего пациента с ВИЧ-инфекцией наблюдалось динамичное и агрессивное развитие рака волосяного фолликула на фоне отсутствия лечения высокоактивными антиретровирусными препаратами.

В период массового распространения эпидемии ВИЧ-инфекции [1–3] одной из причин летального исхода являются злокачественные новообразования [4], которые встречаются в 9–30% случаев [5, 6]. Известно, что в популяции ВИЧ-инфицированных людей увеличивается количество диагностируемых злокачественных опухолей, как ВИЧ-ассоциированных, так и ВИЧ-неассоциированных, которые сопровождаются иммуносупрессией, высокой вирусной нагрузкой, характеризуются поздней диагностикой инфекционного и онкологического процессов [7]. Риск увеличения развития саркомы Капоши у больных с ВИЧ-инфекцией увеличивается в 545 раз, неходжкинских лимфом – в 24,6 раза, рака прямой кишки – в 8,2 раза, лейкоза – в 2,4 раза, рака легких – в 1,9 раза по сравнению с риском для населения в целом [8]. Ведущим фактором, снижающим развитие онкозаболеваний у ВИЧ-инфицированных, является своевременное применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [9]. Однако, по мнению других авторов, проведение ВААРТ существенно не влияет на продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных больных с онкологическими заболеваниями [7].

Новообразования кожи являются самой распространенной в мире онкологической патологией [10]. При изучении источников литературы в основном описаны случаи рака кожи у ВИЧ-негативных больных и крайне мало при ВИЧ-инфекции. В связи с этим мы решили описать яркий клинический случай рака кожи у больного с ВИЧ-инфекцией.

Пациент А., 1980 г.р., житель г. Омска. ВИЧ-инфекция была выявлена в ноябре 2009 г. при случайном обращении за медицинской помощью. Заражение ВИЧ-инфекцией произошло половым путем. При обследовании в ноябре 2015 г. уровень CD4⁺ лимфоцитов составлял 9%, 26 кл/мкл. Уровень вирусной нагрузки составил 334 732 копий/мл. Пациент начал прием ВААРТ с 02.2016 г.: зидовудин/ламивудин, лопинавир+ритонавир. В июне прием препаратов прекратил самовольно.

В августе случайно ударился лбом об дверной косяк. Сформировалась гематома. С 05.09.2015 по 11.09.2015 г. находился на лечении в отделении гнойной хирургии. Проводилась антибактериальная, инфузионная терапия, полуспиртовые компрессы. В ходе проводимой терапии и динамического наблюдения отмечалась положительная динамика. Локально: в области лба инфильтрат до 5 см, умеренно болезненный при пальпации. Симптом флюктуации отрицательный. Был выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение и наблюдение у хирурга по месту жительства.

В дальнейшем образование в области лба увеличилось в размерах, и пациент обратился за консультацией к врачу-онкологу. С 19.11.2015 по 11.12.2015 г. находился на лечении в хирургическом отделении Клинического онкологического диспансера. При проведении МСКТ черепа от 19.11.2015 г.: в мягких тканях лобной области справа инфильтрат 54×25 мм, кзади от образования деструкция лобной кости на протяжении 8 мм с пристеночным утолщением слизистой лобных пазух. 20.11.2015 г. была произведена биопсия лобной области, гистологически определена пиломатрикскарцинома (рак волосяного фолликула). 08.12.2015 г. обсужден на консилиуме, где был выставлен диагноз: ЗНО кожи лобной области, St:4; T4, N:ХМ:1, клиническая группа:

Адрес для корреспонденции

Лариса Владимировна Пузырева
E-mail: puzirevalv@mail.ru

4. Учитывая распространение опухолевого процесса и морфологию опухоли, специальные виды лечения не показаны (рис. 1). В дальнейшем 11.12.2015 г.



Рис. 1. Фото пациента с диагностированным раком волосяного фолликула в прямой проекции от 20.12.2015 г.

пациент был переведен в Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Инфекционную клиническую больницу № 1 им. Д.М. Далматова» для решения вопроса о лечении ВИЧ-инфекции. Пациенту была проведена иммунограмма, по результатам которой уровень CD4⁺ лимфоцитов составил 4%, 13 кл/мкл. Уровень вирусной нагрузки составил 1 992 232 копий/мл. Было начато лечение зидовудин/ламивудин, лопинавир+ритонавир. ЭКГ от 12.12.2015 г., рентгенография органов грудной клетки от 12.12.2015 г. – без патологических изменений. УЗИ абдоминальное от 13.12.2015 г.: увеличены лимфатические узлы брюшной полости до 14–18 мм. МТS печени. Был выписан 25.12.2015 г. на амбулаторное лечение. Диагноз основной: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, прогрессирование на фоне отсутствия ВААРТ. Вторичные заболевания: пиломатрикскарцинома кожи лобной области, St:4; T4, N:XM:1, клиническая группа: 4. Сопутствующий: анемия легкой степени (рис. 1, 2).

В Российской Федерации (РФ) отмечается устойчивая тенденция роста заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО). В 2014 г. распространенность ЗНО населения России достигла 2252,4 на 100 тыс. населения [11]. В структуре онкологических заболеваний ЗНО кожи находится на первом месте среди всей злокачественной патологии, и в настоящее время эпидемиологическая ситуация по ЗНО кожи в РФ характеризуется неуклонным ростом [12, 13]. В 2014 г. в РФ заболеваемость раком кожи, по грубым подсчетам, составила 48,72, а в Сибирском федеральном округе (СФО) – 47,1 на 100 тыс. населения [11]. При этом заболеваемость мужского населения выше, чем женского. В РФ в 2014 г. заболеваемость раком мужчин составила 38,69, в СФО – 36,86 на 100 тыс. населения [11].



Рис. 2. Фото пациента с диагностированным раком волосяного фолликула в боковой проекции от 20.12.2015 г.

Во многих источниках литературы указывается о частой верификации рака кожи у людей в возрасте после 50 лет [13–15], провоцирующими причинами которого являются экзогенные факторы, такие как ультрафиолетовое и радиоактивное излучение, а также эндогенные (этнические) [16, 17].

В описанном нами клиническом случае больной был мужского пола, но молодого возраста – 35 лет, при этом имеется четкая связь возникновения новообразования лба после травмы. Вероятнее всего, это объясняется наличием ВИЧ-инфекции у наблюдаемого больного; в литературе же чаще описаны случаи ЗНО у ВИЧ-негативных лиц.

Анализируя источники литературы, было выявлено наличие минимальной информации по раку волосяного фолликула, так как эта нозология встречается очень редко в отличие от, например, базальноклеточного рака, меланомы кожи [13, 17].

Запущенные случаи рака кожи в равной степени обусловлены как поздним обращением пациентов к врачу (49,5%), так и врачебными ошибками (50,5%) в клинической диагностике на доонкологическом амбулаторно-поликлиническом этапе диагностического маршрута больных [18]. В описанном нами случае сложно судить о причине позднего выявления. Пациент при наличии гематомы обратился к хирургу, при этом из выписки было понятно, какое лечение было проведено. На данном этапе либо не возникло сомнений в правильном диагнозе и остороженности на онкопатологию, и развитие опухоли произошло позже, либо было невнимательное обследование больного.

Скорость развития опухоли зависит от многих факторов: от агрессивности раковых клеток, пораженного органа, физического, термического и иного воздействия, пола, наличия сопутствующей

патологии и массы других [18, 19]. В данном случае мы можем утверждать, что рак волосяного фолликула был точно верифицирован через 2 мес от начала обращения за медицинской помощью, а фактором, стимулирующим рост опухоли, — наличие ВИЧ-инфекции с выраженным иммунодефицитом при отсутствии ВААРТ.

Таким образом, существуют проблемы, требующие решения со стороны служб, занимающихся вопросами ВИЧ-инфекции и онкологии. Недостаточная выявляемость злокачественных новообразований среди больных с ВИЧ-инфекцией, особенно ВИЧ-неассоциированных неоплазий, объясняется низким уровнем профессиональной компетентности специалистов. Выявление неоплазий у ВИЧ-инфицированных людей преимущественно на поздних стадиях инфекционного и онкологического процессов свидетельствует о необходимости совершенствования организационных подходов к диспансерному наблюдению пациентов, обучению врачей-инфекционистов основным вопросам онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Татаринцева М.П., Гапоненко Г.Е. Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в Омске за период с 1991 по 2009 год. Туберкулез и болезни легких. 2011, № 8, с. 23-26.
2. Довгополок Е.С., Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В., Тюменцев А.Т., Левахина Л.И. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 году. ЖМЭИ. 2016, № 2, с. 37-41.
3. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Ситникова С.В., Радул В.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Омской области с 1996 по 2013 г. Медицинский альманах. 2014, № 2 (32), с. 62-64.
4. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Назарова О.И., Антипова Т.В., Фурсевич Л.Н., Зеленев А.В., Мусин М.А., Балабохина М.В., Вербанов А.В. Основные клинические причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных в Омской области в 2012–2015 годах. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016, т. 8, № 3, с. 59-64.
5. Crum-Cianflone N., Hullsiek K.H., Marconi V. et al. Trends in the incidence of cancers among HIV infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. AIDS. 2009, v. 23, p. 41-50.
6. Engels E.A., Biggar R.J., Hall H.I. et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. Int. J. Cancer. 2008, v. 123, p. 187-194.
7. Рассохин В.В., Леонова О.Н., Пантелеева О.В., Смирнова Н.Л., Фоменкова Н.В., Загдын З.М., Беляков Н.А. Частота

и характер онкологических заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией до и на фоне применения высокоактивной антиретровирусной терапии. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012, т. 4, № 4, с. 34-43.

8. Hoffmann C., Rockstroh J.K. HIV 2009 A Textbook — free available. Hamburg: Medizin Focus Verlag. 2009, 670 p.
9. Burgi A., Brodine S., Wegner S. et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non AIDS defining cancers among human immunodeficiency virus infected individuals. Cancer. 2005, v. 104, p. 1505-1511.
10. Кудрина М.И., Насникова И.Ю., Макаренко Л.А., Маркина Н.Ю., Калистов В.Е. Неинвазивная диагностика рака кожи. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010, № 3, с. 49-53.
11. Злокачественные новообразования России в 2014 году. Заболеваемость и смертность. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2016, 250 с.
12. Кубанова А.А., Мартынов А.А. Место злокачественных новообразований кожи в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации. Организация здравоохранения, профилактика. 2007, № 6, с. 19-24.
13. Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи): атлас, под общ. ред. проф. Н.В. Кунгурова. Екатеринбург: Издательско-полиграфическое предприятие «Макс-Инфо». 2016, 168 с.
14. Семешко О.Г. ВИЧ-инфекция и риск развития злокачественных опухолей. Новая наука: Стратегии и векторы развития. 2016, № 1-3 (58), с. 48-51.
15. Малишевская Н.П., Бакуров Е.В., Берзин С.А., Снигирев В.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями кожи в Свердловской области и медико-социальные последствия поздней диагностики. Уральский медицинский журнал. 2011, № 8 (86), с. 29-35.
16. Cicarma E., Porojnicu A.C., Lagunova Z. et al. Sun and sun beds: inducers of vitamin D and skin cancer. Anticancer Research. 2009, No. 29, p. 3495-3500.
17. Рукша Т.Г., Аксененко М.Б., Гырылова С.Н. Злокачественные новообразования кожи: анализ заболеваемости в Красноярском крае, проблемы профилактики и совершенствования ранней диагностики. Вестник дерматологии и венерологии. 2010, № 4, с. 4-9.
18. Кунгуров Н.В., Малишевская Н.П., Кохан М.М., Игликов В.А. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика. Курган: Зауралье, 2010, 232 с.
19. Кряжев Д.А., Кожевникова В.В., Кочергин А.В., Зеленина Л.В., Анализ канцерогенного риска здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха и заболеваемость злокачественными новообразованиями кожи. Альманах молодой науки. 2015, № 4, с. 3-6.

Статья поступила 10.10.2016 г., принята к печати 07.11.2016 г.

Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

SKIN NEOPLASM ON PATIENT WITH HIV INFECTION

Puzyreva L.V.¹, Konchenko V.D.², Dalabayeva L.M.²

¹ FGBOU IN the Omsk State Medical University of the Ministry of Health the Russian Federation, Omsk, Russia

² BUZOO «An Infectious Hospital No. 1 of D.M. Dalmatov», Omsk, Russia

Key words: HIV infection, cancer of a hair follicle, HIV-not associated tumors

Implications and dynamics of development of HIV-not associated tumor are described in this article. 35 year old patient with HIV infection had dynamic and aggressive development of cancer of a hair follicle without highly active antiviral drugs.

УДК 616-006.3.04

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО АНГИОСАРКОМОЙ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

М.И. Давыдов¹, Э.Р. Чарчян², С.С. Герасимов¹, М.М. Давыдов¹, А.А. Скворцов²,
Б.А. Аксельрод², А.А. Феденко¹, И.А. Дадыев¹

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

² ФГБНУ «РНЦХ им. Б.В. Петровского» РАН, г. Москва

Ключевые слова: первичная саркома сердца, хирургическое лечение, предоперационная химиотерапия

Первичные злокачественные опухоли сердца встречаются крайне редко. Из-за низкой эффективности консервативного противоопухолевого лечения на сегодняшний день единственным радикальным методом лечения остается хирургический. Целью данной публикации стала демонстрация радикального хирургического лечения больного ангиосаркомой правого предсердия после эффективной предоперационной химиотерапии.

Первичные злокачественные опухоли сердца встречаются крайне редко и чаще представлены саркомой. Согласно литературным данным, частота выявления первичной саркомы сердца не превышает 1% среди всех других форм сарком. Характерным является молодой возраст пациентов и крайне агрессивное течение заболевания. На протяжении многих лет единственным радикальным методом лечения остается хирургический. Однако отдаленные результаты лечения этой группы пациентов по-прежнему остаются неудовлетворительными, что в первую очередь связано с частым выявлением распространенных неоперабельных форм опухоли и низкой эффективностью консервативных методов лечения. По суммарным данным литературы, медиана выживаемости после противоопухолевого лечения больных первичной саркомой сердца не превышает 6–12 мес [1–6, 8].

Публикации последних лет указывают на возможность улучшения отдаленных результатов лечения больных первичной саркомой сердца путем проведения мультимодального лечения, включающего в себя радикальную операцию, пред- и послеоперационную химиотерапию, а в ряде случаев и лучевую терапию. Однако малое число представленных в литературе наблюдений не позволяет сделать окончательные выводы [7, 9].

Адрес для корреспонденции

Сергей Семенович Герасимов
E-mail: s_gerasimov@list.ru

Целью данной публикации стала демонстрация клинического наблюдения радикального хирургического лечения больного ангиосаркомой правого предсердия после проведенной предоперационной химиотерапии.

Больной К., 33 лет, в мае 2015 г. впервые отметил повышение температуры тела до 38 °С, появление пульсирующей боли в области шеи и за грудиной при физической нагрузке, повышение систолического артериального давления до 140 мм рт. ст. При обследовании по месту жительства в г. Арзамас по данным эхоКГ выявлен перикардит. При дообследовании в больнице № 5 Нижнего Новгорода по данным эхоКГ и КТ органов грудной клетки заподозрена опухоль правого предсердия. Произведена пункция и дренирование полости перикарда 14.05.2015 г., а 28.05.2015 г. предпринята попытка хирургического лечения. После торакотомии справа, перикардотомии выявлена опухоль до 8 см в диаметре, исходящая из миокарда. Операция была ограничена биопсией опухоли. При гистологическом исследовании биопсийного материала получены данные за ангиосаркому, больной направлен в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Под наблюдением ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ больной находится с июня 2015 г. При обследовании в поликлинике, по данным эхоКГ от 14.07.2015 г., в полости правого предсердия визуализировалось гиперэхогенное образование с четкими контурами (59×44 мм), плотно прилегающее к внутренней боковой поверхности правого предсердия, неподвижное, возможно, прорастаю-

щее в стенку предсердия, нельзя было исключить прорастание в правый желудочек, при этом ушко правого предсердия не визуализировалось. Фракция выброса левого желудочка была сохранена, нарушений локальной сократимости миокарда не выявлено, среднее давление в легочной артерии в пределах нормы, в полости перикарда незначительное количество жидкости. При ЭКГ от 08.07.2015 г. ритм синусовый, ЧСС 70 в 1 мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

По данным МРТ сердца от 13.07.2015 г. и КТ ангиографии сердца и коронарных артерий от 16.07.2015 г., в полости перикарда по переднему правому контуру сердца определялась опухоль, интимно прилежащая и деформирующая правое предсердие, атриовентрикулярную борозду, приточный отдел правого желудочка со смещением и сдавлением правой коронарной артерии (сужение просвета в с/3 в месте прилегания к образованию 30%) без признаков прорастания в просвет артерии. Опухоль была неоднородной структуры с наличием участков мягкотканной и жидкостной плотностей с нечеткими верхним и латеральным контурами размерами 62×66×73 мм. На уровне ушка правого предсердия образование распространялось в верхнюю долю правого легкого. Передняя стенка правого желудочка на уровне приточного отдела четко не дифференцировалась от образования (нельзя исключить прорастание). Заключение: КТ- и МРТ-картина интраперикардального объемного образования с выраженной деформацией правого предсердия и желудочка с вовлечением в процесс верхней доли правого легкого с сужением просвета правой коронарной артерии на уровне средней трети.

При ИГХ исследовании (№ 24115 от 30.06.2015 г.) готовых препаратов опухоль имела строение ангиосаркомы G3.

По данным УЗИ шеи, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ головного мозга с в/в усилением и скенирования скелета отдаленные метастазы не выявлены.

Учитывая сомнительную операбельность из-за возможного врастания опухоли в правый желудочек сердца, принято решение начать лечение с проведения химиотерапии. С августа по ноябрь 2015 г. больному проведено 3 курса химиотерапии с включением гемцитабина в дозе 900 мг/м² в 1-й и 8-й дни и доцетаксела 100 мг/м² в 8-й день на фоне поддержки колониестимулирующими факторами с 9-го по 19-й дни. При контрольном обследовании по данным КТ-ангиографии отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли на 1,5 см. Однако из-за развития гепатотоксичности от дальнейшего проведения химиотерапии решено воздержаться. После восстановления показателей биохимического анализа крови больной был госпитализирован в торакальное отделение РОНЦ им. Н.Н. Блохина для хирургического лечения.

При поступлении в торакальное отделение общее состояние больного расценивалось как удовлетворительное, жалоб не предъявлял.

При осмотре кожные покровы и видимые слизистые были обычной окраски и влажности. Периферические лимфоузлы не увеличены и не изменены. Грудная клетка нормостенической формы, при пальпации безболезненная. В легких дыхание проводилось во все отделы без хрипов. При осмотре области сердца без особенностей, сердечный толчок не определялся, границы сердца были в пределах нормы, тоны приглушены, пульс 85 ударов в 1 мин удовлетворительного наполнения. АД 140/80 мм рт. ст. Живот обычной формы, не вздут, при пальпации мягкий и безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не увеличены. Региструм: слизистая гладкая, предстательная железа не увеличена, однородная, мягкоэластичной консистенции. Симптомы Пастернацкого отрицательные с обеих сторон.

Из анамнеза жизни: пациент на протяжении 15 лет работал контролером отдела качества на заводе. Наличие профессиональной вредности и прочих неблагоприятных факторов на протяжении всей трудовой деятельности отрицал. Не женат. Курил на протяжении 13 лет по 10 сигарет в день, алкоголем не злоупотреблял. Наличие онкологических заболеваний у родственников отрицал.

Данные инструментальных методов обследования

При КТ-ангиографии органов грудной клетки по передне-правому контуру сердца сохранялась опухоль 5,2×4,4×5,5 см округлой формы, неоднородной мягкотканной структуры с участками пониженной плотности, накапливающая контрастный препарат преимущественно по периферии. Опухоль прилежала к правому предсердию и правому желудочку сердца, деформируя их, на отдельных участках четкая граница с их стенками не определялась — нельзя исключить врастание (рис. 1).

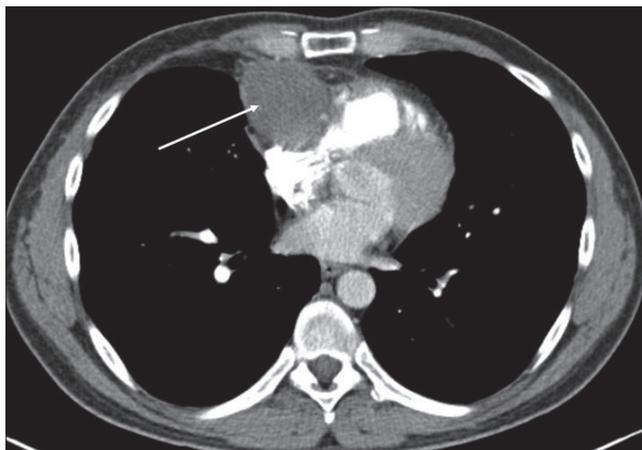


Рис. 1. КТ-ангиография органов грудной клетки — ангиосаркома правого предсердия

Правая коронарная артерия была сужена и деформирована, проходила по задней поверхности опухоли и огибала ее. При коронарографии отмечено кровоснабжение опухоли из бассейна правой коронарной артерии (рис. 2).

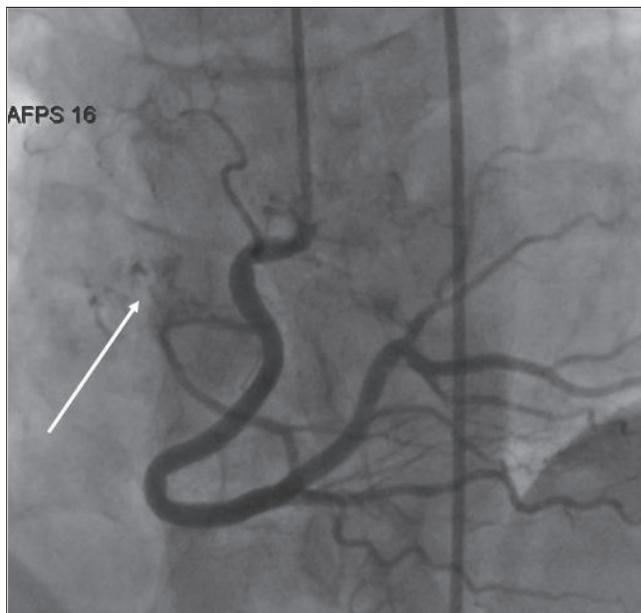


Рис. 2. По данным коронарографии опухоль кровоснабжалась из бассейна правой коронарной артерии

Больной оперирован 09.06.2016 г. После полной продольной стернотомии и перикардиотомии отмечен выраженный спаечный процесс в полости перикарда. Спайки рассечены острым путем. При ревизии в полости перикарда определялась опухоль до 5 см в диаметре, исходящая из правого предсердия и врастающая в перикард. Вростания опухоли в легкое не выявлено. Произведена канюляция дуги аорты, верхней и нижней полых вен. Параллельно осуществлялся забор аутовены левой голени для выполнения аортокоронарного шунтирования. Операция проводилась в условиях ИК с применением кровяной кардиopleгии и гипотермии с общим охлаждением пациента до 33 °С. После полной остановки сердечной деятельности полость правого предсердия была вскрыта через правое ушко. При ревизии вовлечения в опухолевый процесс трикуспидального клапана не выявлено. Произведено радикальное удаление опухоли с резекцией стенки правого предсердия и частично правого желудочка с пластикой ксеноперикардом (рис. 3).

В связи с существующим высоким риском нарушения кровотока по правой коронарной артерии после удаления опухоли с резекцией правых отделов сердца выполнено аортокоронарное шунтирование правой коронарной артерии. Сердечный ритм восстановился самостоятельно. Произведена деканюляция, гепарин дезактивирован введением протамина сульфата (рис. 4).

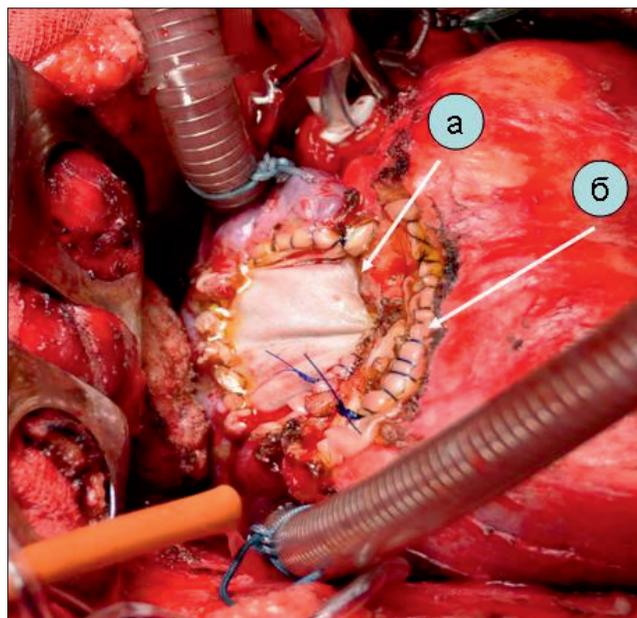


Рис. 3. Операционная рана после резекции и пластики стенки правого предсердия (а) и правого желудочка ксеноперикардом (б)

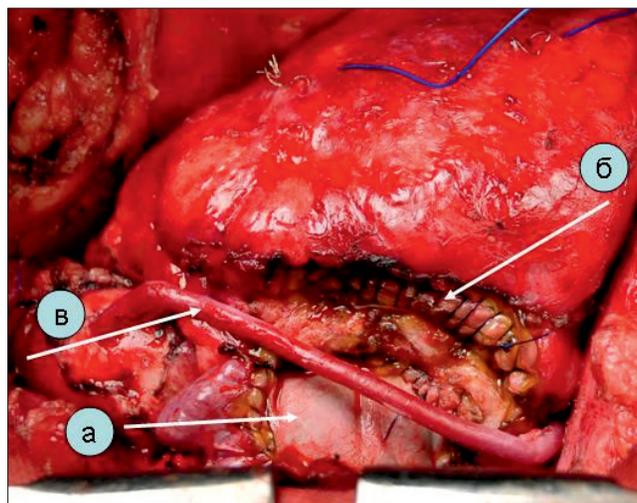


Рис. 4. Операционная рана после резекции и пластики стенки правого предсердия (а) и правого желудочка (б), аортокоронарного шунтирования правой коронарной артерии (в)

В дальнейшем произведено удаление опухоли с резекцией перикарда (рис. 5).

Длительность операции составила 4,5 ч, кровопотеря – 2,5 л, длительность ИК – 1 ч 20 мин, время ишемии миокарда – 1 ч.

При гистологическом исследовании удаленного препарата (исследование № 22702 от 09.06.2016 г.) опухоль имела строение ангиосаркомы с признаками обширных некротических изменений опухолевой ткани, что соответствовало III степени терапевтического патоморфоза (рис. 6).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной экстубирован на 1-е сутки после операции, переведен в профильное отделение из реанимации на 4-е сутки после хирургического лечения.

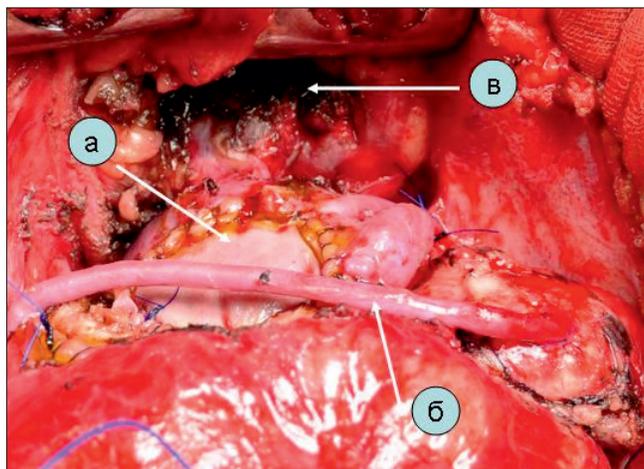


Рис. 5. Окончательный вид операционной раны: а – область резекции и пластики правого предсердия; б – аортокоронарный шунт; в – ложе удаленной опухоли с резекцией перикарда

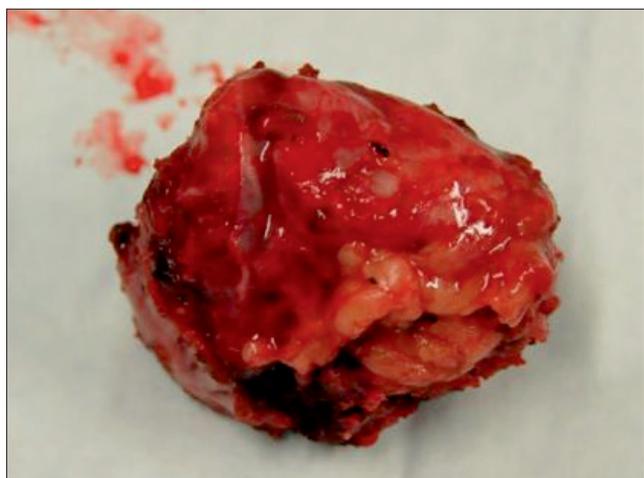


Рис. 6. Удаленный препарат

По данным эхоКГ, выполненной на 14-е сутки послеоперационного периода, клапаны сердца интактны, полости сердца не расширены, гипертрофии миокарда левого желудочка нет, умеренный гипокинез в передне-перегородочных сегментах левого желудочка, фракция выброса левого желудочка

составляла 75% (по Тейхольцу). Среднее давление в легочной артерии в пределах нормы.

В удовлетворительном состоянии пациент был выписан из клиники на 17-е сутки после операции.

В отдаленные сроки больной наблюдается в удовлетворительном состоянии без признаков прогрессирования опухоли более 3 мес. При этом в адьювантном режиме пациенту проведено 3 курса химиотерапии с включением доксорубина в дозе 75 мг/м².

Таким образом, радикальное хирургическое лечение и выраженный лечебный патоморфоз III степени после проведенной химиотерапии позволяет рассчитывать на благоприятные отдаленные результаты лечения пациента, страдающего ангиосаркомой сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Малашенков А.И., Кавсадзе В.Э., Серов Р.А. Кардионкология. Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. М., 2003, 251 с.
2. Петровский Б.В., Константинов Б.А., Нечаенко М.А. Первичные опухоли сердца. Издательство «Медицина». М., 1997, 152 с.
3. Черняев А.Л., Самсонова М.В., Авдеев С.Н., Иванов А.Л., Поминальня В.М. Ангиосаркома правого предсердия. Клиническая и экспериментальная морфология. 2015, № 2, с. 29-34.
4. Blackmon S.H., Reardon M.J. Surgical Treatment of Primary Cardiac Sarcomas. Tex. Heart Inst. J. 2009, v. 36 (5), p. 451-452.
5. Elbardissi A.W., Dearani J.A., Daly R.C., Mullany C.J., Orszulak T.A., Puga F.J., Schaff H.V. Survival after resection of primary cardiac tumors. A 48-year experience. Circulation. 2008, Sep 30;118(14 Suppl): S7-15.
6. Hamidi M., Moody J. S., Weigel T. L., Kozak K.R. Primary Cardiac Sarcoma. Ann. Thorac. Surg. 2010, v. 90 (1), p. 176-181.
7. Mayer F., Aebert H., Rudert M., Konigsrainer A., Horger M., Kanz L., Bamberg M., Ziemer G., Hartmann J.T. Primary malignant sarcomas of the heart and great vessels in adult patients – a single-center experience. The Oncologist. 2007, v. 12, No. 9, p. 1134-1142.
8. Putnam J.B., Sweeney M.S., Colon R., Lanza L.A., Frazier O.H., Cooley D.A. Primary cardiac sarcomas. Ann. Thorac. Surg. 1991, v. 51 (6), p. 906-910.
9. Shapira O.M., Korach A., Izhar U., Koler T., Wald O., Ayman M., Erez E., Blackmon S.H., Reardon M.J. Radical multidisciplinary approach to primary cardiac sarcomas. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2013, v. 44, No. 2, p. 330-337.

Статья поступила 08.10.2016 г., принята к печати 07.11.2016 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH ANGIOSARCOMA OF RIGHT ATRIUM (CASE REPORT)

Davydov M.I.¹, Charchyan E.R.², Gerasimov S.S.¹, Davydov M.M.¹, Skvortsov A.A.², Akselrod B.A.², Fedenko A.A.¹, Dadyev I.A.¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

²Petrovsky National Research Center for Surgery, Moscow

Key words: primary cardiac sarcoma, surgical management, neoadjuvant chemotherapy

Primary malignant tumors of the human heart are the extremely rare pathology. Because of the low efficiency of the conservative antitumor treatment, currently, only surgery is the one method of the sufficiently radical treatment. The goal of this publication to demonstrate the radical surgery of the right atrium angiogenic sarcoma after effective neoadjuvant chemotherapy.

УДК 616-006.39

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ ЗАБРЮШИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ, ВОВЛЕКАЮЩИМИ НИЖНЮЮ ПОЛУЮ ВЕНУ

А.Д. Каприн¹, А.Б. Рябов¹, В.М. Хомяков¹, В.В. Черемисов¹, В.Э. Хороненко¹, В.И. Чиссов², Н.Н. Волченко¹, И.В. Колобаев¹, А.В. Чайка¹, Д.О. Трунов³, А.В. Иванов¹, А.К. Кострыгин¹, Д.М. Пугаев¹, А.Н. Стецюк¹

¹МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава РФ, г. Москва

²Кафедра онкологии и радиотерапии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

³Морозовская детская городская клиническая больница, г. Москва

Ключевые слова: неорганный забрюшинный опухоль, резекция нижней полой вены, реконструкция

Цель. Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с неорганными забрюшинными опухолями, вовлекающими нижнюю полую вену (НПВ).

Материалы и методы. С 2010 по 2016 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена резекции НПВ при местнораспространенных забрюшинных опухолях выполнены у 18 больных. У 9 больных опухоли были представлены лейомиосаркомой, у 4 – липосаркомой, у 2 – интраабдоминальной десмоидной опухолью и нейробластомой, у 1 – гастроинтестинальной стромальной опухолью (ГИСО). У всех пациентов отмечалось вовлечение НПВ на уровне выше или ниже почечных сосудов.

Результаты. У всех оперированных больных удалось обеспечить хирургический клиренс (R0) по стенке НПВ. Восьми пациентам выполнены краевые резекции НПВ, 8 – сегментарные резекции. У 3 больных проведено протезирование НПВ, у 5 реконструкция не потребовалась в связи с хорошо развитой коллатеральной сетью. Послеоперационные осложнения развились у 4 больных, при этом 1 больная скончалась. Сроки наблюдения за пациентами составили от 6 до 76 мес (медиана – 14 мес). Трое (18,7%) больных умерли от прогрессирования заболевания в сроки от 18 до 76 мес. Остальные живы, без признаков прогрессирования. Медиана общей и безрецидивной выживаемости не достигнута.

Заключение. Вовлечение в патологический процесс НПВ является показанием к выполнению ее резекции с различными вариантами реконструкции. Резекции НПВ не сопровождаются высоким уровнем осложнений и летальности. Внедрение методик сосудистой хирургии позволит значительно расширить возможности хирургического лечения пациентов с забрюшинными опухолями.

Введение

Неорганные забрюшинные опухоли (НЗО) представляют редкую гетерогенную группу неэпителиальных новообразований, развивающихся из мягких тканей забрюшинного пространства. Частота НЗО составляет 0,2–0,3% среди всех опухолей человека [1]. По данным Американского канцер-регистра, заболеваемость составляет 1,8–5 на 100 000 населения. Ежегодно выявляют 11 930 новых случаев заболевания.

Адрес для корреспонденции

А.Д. Каприн
E-mail: doctorcheremisov@yandex.ru

Несмотря на заметные успехи хирургии забрюшинных опухолей, частота радикальных и условно радикальных операций колеблется от 43 до 95% , при этом остается достаточно высокой (до 10%) доля эксплоративных вмешательств, а частота рецидивов заболевания после удаления опухоли превышает 50% [2–4].

По данным клиники Мейо (США), более чем в 35% случаев оперативные вмешательства по поводу местнораспространенных забрюшинных опухолей сопровождаются нефрэктомией, 21% – резекцией толстой кишки, 10% – резекцией магистральных сосудов [5].

Основной причиной отказа от радикального хирургического лечения является связь опухоли с органами брюшной полости (50%) и магистральными

ми сосудами (40%), в том числе – с нижней полую веной (НПВ) [5, 6].

По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, при достаточно частом вовлечении в патологический процесс магистрального сосуда (подвздошные сосуды, нижняя полая вена) частота истинной инвазии его стенки при плановом морфологическом заключении не превышает 10% [7]. При этом аналогичной статистики, касающейся частоты вовлечения крупных сосудов в зависимости от гистологической принадлежности опухоли, в отечественной и зарубежной литературе не существует, что, по-видимому, связано с разнородностью морфологических типов опухолей и небольшими сериями наблюдений, которыми располагают в том числе и ведущие клиники с внушительным опытом лечения подобных пациентов.

До недавнего времени вовлечение в патологический процесс нижней полую вену при местнораспространенной забрюшинной опухоли считалось противопоказанием к хирургическому лечению. Многие авторы связывали это с высоким операционным риском при сомнительном онкологическом прогнозе [8–10].

Тем не менее в нашем институте накоплен определенный опыт выполнения операций при местнораспространенных забрюшинных опухолях с резекцией нижней полую вены.

Материалы и методы

В торакоабдоминальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2010 по 2016 г. резекции НПВ при местнораспространенных забрюшинных опухолях выполнены у 16 больных. Из них 5 (31%) мужчин и 11 (69%) женщин в возрасте от 25 до 72 лет. Средний возраст – 48 лет. Кроме этого, в рамках реализации детской онкологической программы в плане межцентрового сотрудничества в условиях Морозовской детской ГКБ (г. Москвы) были оперированы двое детей, четырех и шести лет.

Всем пациентам проведен полный комплекс диагностических мероприятий, связанных с оценкой распространенности патологического процесса и соматического статуса, включающий: ультразвуковое исследование, спиральную компьютерную томографию с контрастированием, внутривенную урографию и морфологическую верификацию процесса посредством трепанбиопсии опухоли под ультразвуковым контролем с последующим иммуногистохимическим исследованием, а также общеклиническое обследование.

Для более детальной оценки степени вовлечения нижней полую вены и изучения архитектоники ворот почек и венозных сплетений забрюшинного пространства использовалось 3D-моделирование КТ-изображений.

По данным проведенного обследования, у 9 больных опухоли были представлены лейомиосаркомой

(G1–G3), у 4 – липосаркомой, у 2 – интраабдоминальной десмоидной опухолью и у 1 больной – местнораспространенной гастроинтестинальной стромальной опухолью (ГИСО). У 2 детей опухоли представляли забрюшинную нейробластому.

У 8 больных лейомиосаркомы были представлены одноузловыми образованиями диаметром от 8 до 14 см, преимущественно локализующимися в правых отделах забрюшинного пространства, вовлекающие вторично или исходящие из стенки нижней полую вены на уровне инфраренального и ренокавального сегментов. По некоторым данным, 7% лейомиосарком забрюшинного пространства развиваются из стенки нижней полую вены [7].

У 1 больной 23 лет имела место многоузловая массивная лейомиосаркома размером более 20 см, вовлекающая чревный ствол, стенку НПВ на уровне супраренального сегмента, двенадцатиперстную кишку, поджелудочную железу, желудок. Опухоль пролабировала в обе плевральные полости с вовлечением пищевода, перикарда и обоих легких.

Липосаркомы (4) представляли многоузловые образования размерами от 8 до 16 см, локализующиеся в правых отделах забрюшинного пространства, вовлекающие супраренальный, каваренальный и инфраренальный сегменты НПВ.

Забрюшинные десмоидные фибромы (2) находились ниже почечных сосудов, вовлекали нижнюю полую и правые подвздошные вены. У 1 пациентки 33 лет имело место вовлечение правого мочеточника с блоком почки.

У 1 пациентки массивная забрюшинная гастроинтестинальная стромальная опухоль вовлекала двенадцатиперстную кишку, головку поджелудочной железы, правую почку, нижнюю полую вену и почечные сосуды с обеих сторон.

У 2 детей, оперированных в Морозовской детской больнице по поводу забрюшинных нейробластом, опухоли локализовались в правых отделах брюшной полости, вовлекали НПВ от уровня каваренального сегмента.

Основные характеристики больных представлены в табл. 1.

Результаты

У всех (100%) оперированных больных удалось обеспечить хирургический клиренс (R0) по проксимальному и дистальному краям резекции НПВ. У 1 больной с десмоидной фибромой забрюшинного пространства выполнено циторедуктивное оперативное вмешательство (R2) вследствие выраженного инфильтративного роста опухоли без четких границ с неизменными тканями. У 1 больной с массивной забрюшинной лейомиосаркомой, распространяющейся в плевральные полости и средостение, также был выявлен положительный «циркулярный» край (R1) после мультिवисцеральной резекции.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Характеристика		n
Возраст (взрослые), годы		25–72 (48 лет)
Возраст (дети), годы		2 и 4
Пол	М	5
	Ж	13
Размер опухоли, см		8–20 (14,5)
Гистологическая структура	Лейомиосаркома	9
	Липосаркома	4
	Интраабдоминальный десмоид	2
	Нейробластома	2
	GIST	1
Grade	I	6
	II	1
	III	2
Всего		18

Объем операции у данной пациентки составил проксимальную субтотальную резекцию желудка с резекцией пищевода, дистальную резекцию поджелудочной железы, спленэктомию, левостороннюю адrenaлэктомию, краевую резекцию нижней полой вены, резекцию диафрагмы, перикарда и нижних долей обоих легких (табл. 2).

Таблица 2. Радикализм операции (R)

Радикализм операции	Хирургический край по стенке НПВ (%)	Циркулярный хирургический край (%)
R0	16 (100%)	14 (87,5%)
R1	0	1 (6%)
R2	0	1 (6%)
Всего	16	16

У 8 больных выполнены краевые резекции первого и второго сегментов НПВ с различными вариантами кавапластики. У 7 – вена ушита, у 1 выполнена имплантация заплаты из фрагмента аутоперикарда, взятого трансдиафрагмально.

Восьми больным выполнены сегментарные резекции первого, второго и третьего сегментов нижней полой вены. Трем – протезирование НПВ синтетическими протезами различного диаметра. У 2 больных операция сопровождалась правосторонней нефрэктомией и правосторонней гемиколэктомией.

У 5 больных резекции инфраренального и кава-ренального сегментов НПВ не потребовали реконструкции в связи с хорошо развитой коллатеральной

сетью. Одной больной этой группы с забрюшинной ДФ в связи с вовлечением в опухоль наружной подвздошной артерии произведена ее резекция с протезированием.

Одной больной с распространенной забрюшинной гастроинтестинальной стромальной опухолью выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция, правосторонняя гемиколэктомия и нефрэктомия с протезированием НПВ, левой почечной вены и имплантацией ее в протез (табл. 3).

Все хирургические вмешательства выполнены в условиях мультимодальной сочетанной анестезии с использованием ингаляционного анестетика севофлурана (севоран) и грудной эпидуральной симпатической блокады. На всем протяжении анестезии и операции осуществлялся непрерывный мониторинг показателей гемодинамики, газообмена и кислотно-основного состояния.

Продолжительность операции варьировала от 230 до 600 мин, в среднем составила 398 мин. Кровопотеря – от 220 до 5500 мл, в среднем – 1475 мл. С целью профилактики осложнений гемотрансфузии и кровосбережения во время операции во всех наблюдениях к работе была подготовлена система реинфузии Cell Saver (Haemonetics, США). Однако в связи с небольшим объемом кровопотери в большинстве случаев использовалась она лишь у 5 пациентов.

Все пациенты были переведены на самостоятельное дыхание и экстубированы в течение первого часа после операции. Среднее время пребывания в отделении реанимации составило 2 дня (от 1 до 4 дней).

Частота развития послеоперационных осложнений составила 25% (4). У 3 пациентов осложнения grade I–IIIa (Clavien-Dindo, 2004) были купированы консервативно. Двум пациентам произведены реоперации по поводу внутрибрюшного кровотечения и спаечной непроходимости. Одна больная (6%) после удаления лейомиосаркомы с циркулярной резекцией нижней полой вены с правосторонней нефрэктомией и краевой резекцией двенадцатиперстной кишки скончалась в результате перитонита на фоне кишечных свищей (табл. 4).

Отдаленные результаты лечения прослежены у 14 (87,5%) из 16 пациентов. Сроки наблюдения составили от 6 до 76 мес (медиана – 14 мес). Трое (18,7%) больных скончались от прогрессирования заболевания в сроки от 18 до 76 мес. У 1 больной после циторедуктивного удаления забрюшинной десмоидной фибромы, несмотря на положительный край резекции (R2), признаков продолженного роста опухоли на фоне гормонотерапии не наблюдается. Срок наблюдения за ней составил 20 мес. Остальные пациенты живы, без признаков прогрессирования. Медиана общей и безрецидивной выживаемости не достигнута.

Таблица 3. Объемы оперативных вмешательств

Вариант резекции НПВ	Отдел НПВ	Сегмент	Резекция органов	Реконструкция	Пациенты (n)
Краевая резекция	Инфраренальный	I	–	Кавапластика (шов)	5
Краевая резекция	Каваренальный	II	ПНЭ*	Кавапластика (шов)	2
Краевая резекция	Каваренальный	II	–	Заплата (перикард)	1
Сегментарная резекция	Инфраренальный Каваренальный Супраренальный	I, II, III	ПНЭ ПГКЭ*	Протезирование НПВ Протезирование ЛПВ* с имплантацией ее в протез	1
Сегментарная резекция	Инфраренальный Каваренальный	I, II	ПНЭ	Протезирование НПВ	2
Сегментарная резекция	Инфраренальный Каваренальный	I, II	–	Без реконструкции	4
Сегментарная резекция	Инфраренальный Каваренальный	I, II	НПА* ПГКЭ	НПВ без реконструкции Протезирование НПА	1

Примечание. ПНЭ* – правосторонняя нефрэктомия; ПГКЭ* – правосторонняя гемиколэктомия; ЛПВ* – левая почечная вена; НПА* – наружная подвздошная артерия.

Таблица 4. Непосредственные результаты (Clavien-Dindo, 2004)

Grade	Осложнение	n	Всего
I	Гастростаз	1 (6%)	1
II	Пристеночный тромбоз НПВ	1 (6%)	1
IIIa	Мочеточниковый свищ	1 (6%)	1
IIIb	Внутрибрюшное кровотечение	1 (6%)	1
IV	Спаечная непроходимость, перфорация тонкой кишки	1 (6%)	1
V	Летальность	1 (6%)	

Клинический пример 1

Больной К., 69 лет. По данным обследования (УЗИ, СКТ), в правых отделах забрюшинного пространства определялось опухолевое образование 60×70×80 мм, интимно связанное со стенкой НПВ на уровне инфраренального сегмента на участке 3 см. Кровоток в просвете вены не изменен. Морфологическое заключение – лейомиосаркома G1. Больной оперирован 09.12.2015 г. На операции отмечено вращение опухоли в стенку НПВ на участке 3 см. Выполнено удаление опухоли с краевой резекцией НПВ. С учетом объема резекции вены (более 30% окружности) решено выполнить пластику фрагментом аутоперикарда, взятого трансдиафрагмально (рис. 1). При плановом морфологическом исследовании – лейомиосаркома G1 с прорастанием всей толщи стенки НПВ на участке 2×3 см. В краях резекции НПВ – без опухолевого роста (R0). В настоящее время пациент наблюдается 6 мес без признаков рецидива и прогрессирования.

Клинический пример 2

Больная Т., 63 года. По данным обследования (УЗИ, КТ, ретроградная урография) выявлено массивное опухолевое образование размерами 150×140×100 мм, локализуемое в правых отделах забрюшинного пространства, интимно связанное с висцеральной поверхностью правой доли печени, вовлекающее правую почку, правые почечные сосуды и НПВ. 12.06.2013 г. выполнено удаление лейомиосаркомы забрюшинного пространства с правосторонней нефрэктомией, резекцией и протезированием инфраренального отдела НПВ (рис. 2). При плановом морфологическом исследовании – лейомиосаркома G2, муфтообразно вовлекающая НПВ. В краях резекции НПВ – без опухолевого роста (R0). Пациентка умерла через 20 мес после операции от прогрессирования заболевания на фоне метастатического поражения легких.

Клинический пример 3

Пациентка М., 59 лет. В 2004 г. оперирована в нашем институте по поводу первичной забрюшинной лейомиосаркомы G1. Данных за вовлечение магистральных сосудов и органов брюшной полости не отмечалось. Опухоль была удалена в пределах здоровых тканей. В июне 2015 г. выявлен рецидив заболевания (r1). По данным обследования (УЗИ, СКТ) – в правых отделах забрюшинного пространства определялась рецидивная опухоль размерами 60×80×60 мм, вовлекающая НПВ на уровне инфраренального сегмента. По данным УЗИ, кровоток в вене значительно редуцирован, имелась расширенная сеть коллатеральных венозных сосудов. 15.06.2015 г. выполнено удаление рецидивной лейомиосаркомы забрюшинного пространства с

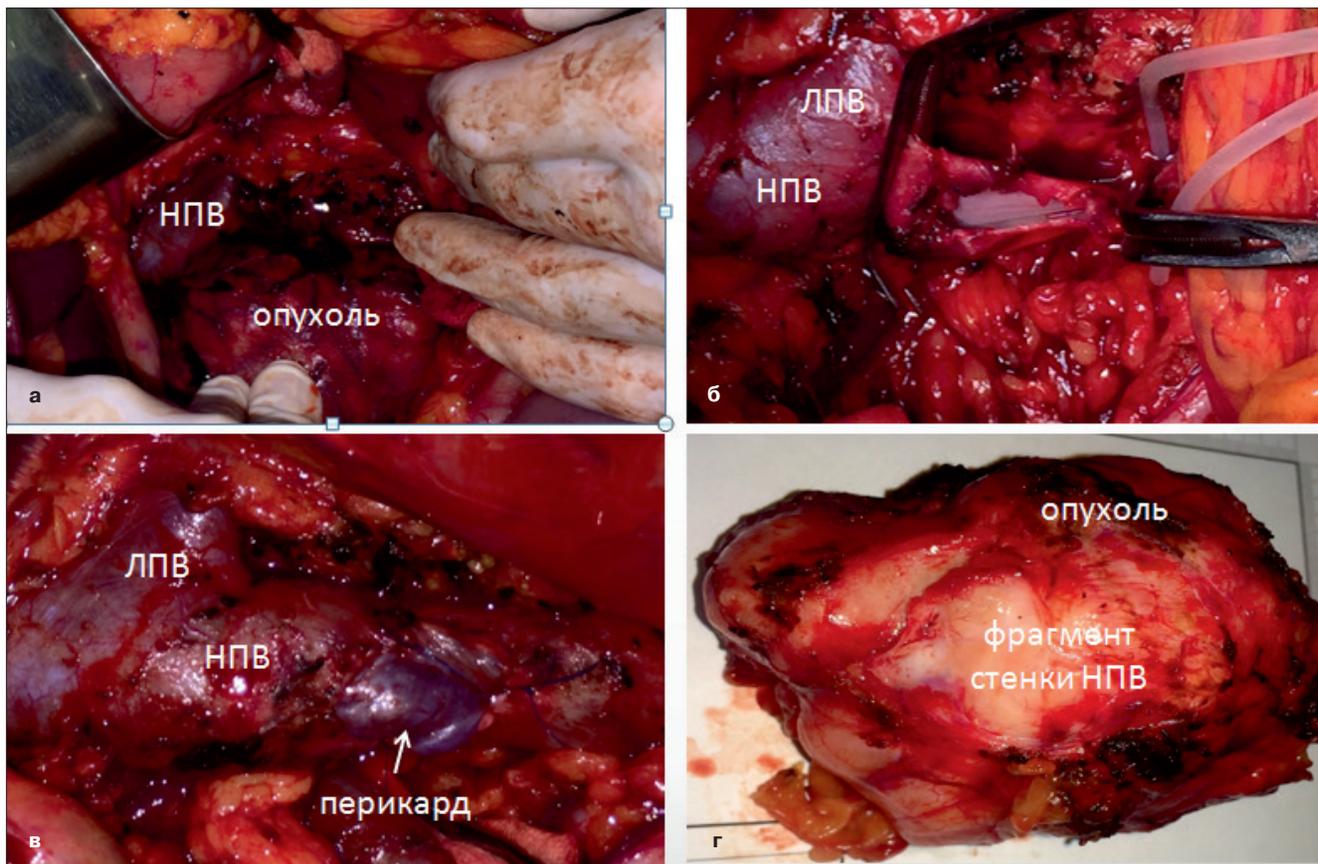


Рис. 1 а. Забрюшинная лейомиосаркома, врастающая в стенку НПВ. Интраоперационное фото; б. Опухоль удалена с краевой резекцией НПВ. НПВ взята на сосудистые зажимы выше и ниже зоны резекции; в. Пластика НПВ фрагментом перикарда; г. Удаленный препарат с фрагментом стенки НПВ

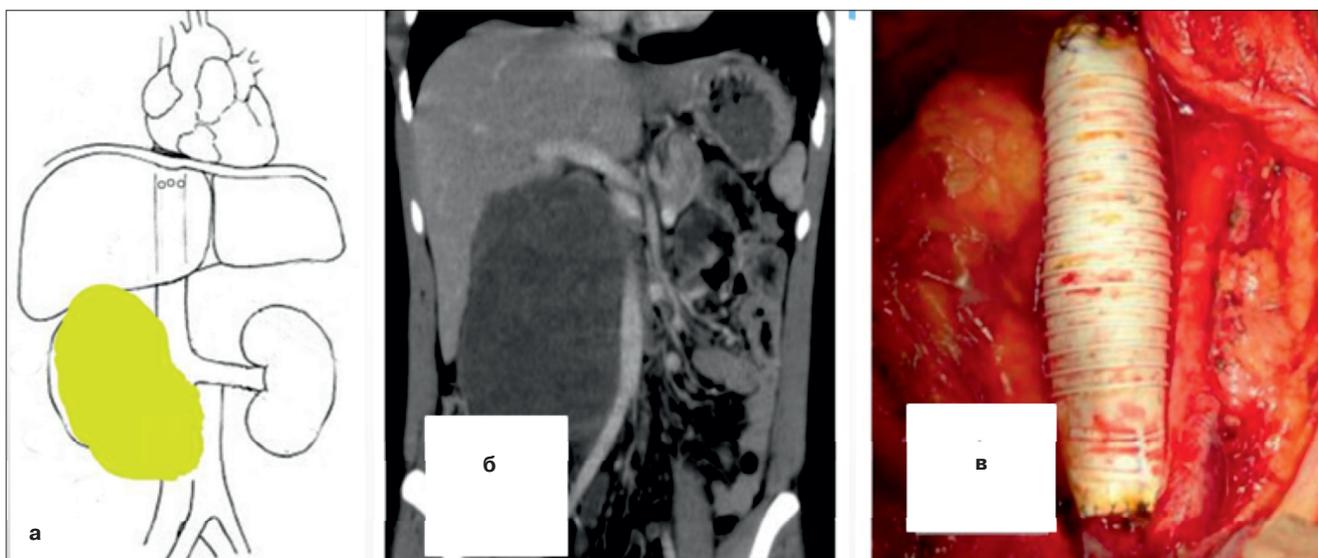


Рис. 2 а. Схема расположения опухоли; б. Компьютерная томография. Опухоль вовлекает правую почку, висцеральную поверхность правой доли печени, нижнюю полую вену; в. Протезирование нижней полой вены (Экофлон 20)

сегментарной резекцией НПВ (рис. 3). Нижняя полая вена пересечена аппаратом Echelon 45 (Ethicon) ниже почечных и проксимальней конfluence подвздошных вен. С учетом редуцированного кровотока реконструкция не выполнялась. Венозная недоста-

точность нижних конечностей в послеоперационном периоде не отмечалась, выписана на 14-е сутки после операции. При плановом морфологическом исследовании – лейомиосаркома G1 с инвазией НПВ на всю толщину стенки, в краях резекции – без

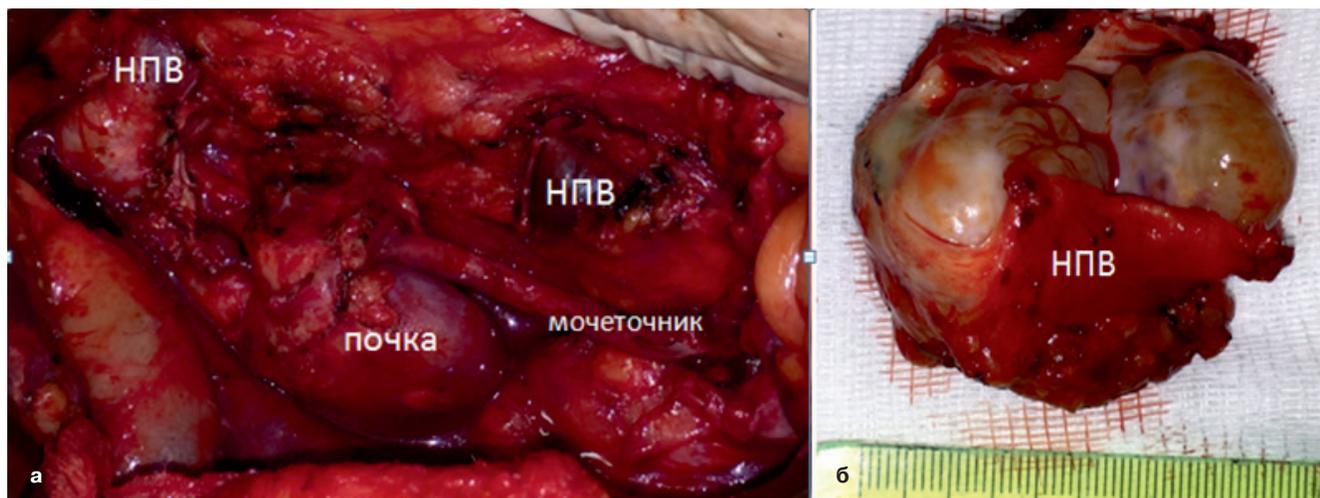


Рис. 3 а. Опухоль удалена с резекцией нижней полую вены. Интраоперационное фото; б. Удаленный препарат. Опухоль в блоке с сегментом нижней полую вены. Отмечается прорастание стенки вены с наличием внутриспросветных опухолевых масс

опухолевого роста. Пациентка наблюдается 14 мес без признаков прогрессирования.

Клинический пример 4

Пациентка Г., 34 года. В сентябре 2014 г. обследовалась в НИИ урологии г. Москвы по поводу предполагаемой почечной колики. Выявлено опухолевое образование забрюшинного пространства с блоком правой почки и тромбозом правой подвздошной вены. 08.09.2014 г. выполнена нефростомия справа. Проведен курс антикоагулянтной терапии с положительным эффектом в виде частичной реканализации просвета вен.

По данным обследования в МНИОИ (СКТ, УЗИ) — в правых отделах забрюшинного пространства выявлено опухолевое образование размерами 75×35×78 мм. Верхний полюс образования определялся выше бифуркации аорты, нижний — на уровне бифуркации общих подвздошных сосудов. Образование на протяжении 35 мм прилежало к стенке нижней полую вены, сдавливая ее просвет до щелевидного, не исключалось прорастание. Отмечалось расширение левой яичниковой вены до 9 мм на всем ее протяжении. По данным экскреторной урографии, определялось значительное расширение чашечно-лоханочной системы правой почки, контрастировался расширенный в верхней трети правый мочеточник.

10.11.2014 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме удаления десмоидной фибромы забрюшинного пространства с резекцией инфраренального сегмента нижней полую вены и подвздошных вен с обеих сторон, резекция правого мочеточника с формированием уретеро-уретероанастомоза. Реконструкция НПВ не проводилась ввиду хорошо выраженного коллатерального кровотока (рис. 4). Ложе опухоли и зоны возможной резидуальной опухолевой ткани маркированы танталовыми скрепками. Операция расценена как циторедуктивная (R2).

Течение послеоперационного периода сопровождалось формированием мочеточниковой фистулы, которая на фоне консервативного лечения закрылась самостоятельно. Признаков венозной недостаточности нижних конечностей не наблюдалось. При контрольной ультразвуковой доплерографии тромбоз вен нижних конечностей не выявлено, отмечалось расширение коллатеральной сети ветвей поясничного венозного сплетения и яичниковых вен. Дренаж из забрюшинного пространства и нефростома удалены. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

По данным планового морфологического исследования — десмоидная фиброма забрюшинного пространства, прорастающая субсерозную основу стенки двенадцатиперстной кишки и мочеточник, адвентицию нижней полую вены, инфильтрирующая стенку подвздошной вены вплоть до интимы. В краях резекции НПВ опухолевого роста не отмечено.

В течение 20 мес пациентка получает гормонотерапию (золадекс 10,8 мг подкожно 1 раз в 12 нед; тамоксифен 40 мг в сутки).

Клинический пример 5

Пациентка Г., 39 лет. По данным обследования (СКТ, УЗИ), опухолевое образование 100×80×90 мм располагалось в правых отделах забрюшинного пространства, вовлекало аорту, НПВ и правые подвздошные сосуды. Морфологическое заключение — ретроперитонеальный фиброматоз. 24.02.2015 г. больная оперирована. Интраоперационно выявлено вовлечение наружной подвздошной артерии справа и правых ободочных сосудов. Выполнено удаление ДФ с правосторонней гемиколэктомией, сегментарной резекцией НПВ и протезированием правой наружной подвздошной артерии (рис. 5). При морфологическом исследовании — десмоидная фиброма, вовлекающая НПВ на половину окружности с подрастанием к адвентиции, подрастание к под-

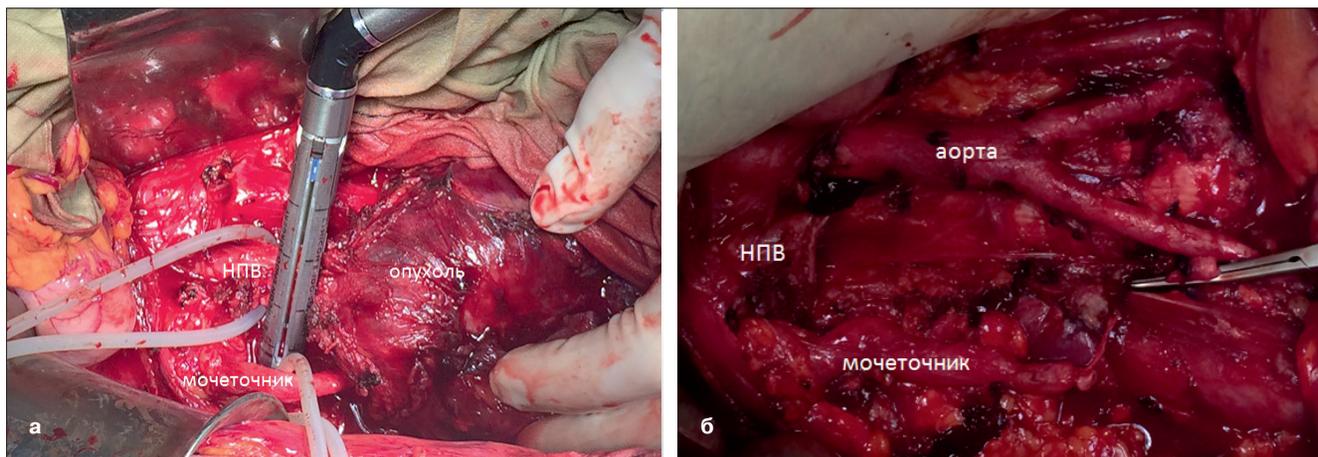


Рис. 4 а. Пересечение нижней полой вены аппаратом Echelon 60 (Ethicon), мочеточник взят на турникет. Интраоперационное фото; **б.** Опухоль удалена с циркулярной резекцией инфраренального сегмента нижней полой вены и фрагментом правого мочеточника; **в.** Сформирован уретероуретероанастомоз. Зоны резидуальной опухолевой ткани маркированы танталовыми скрепками

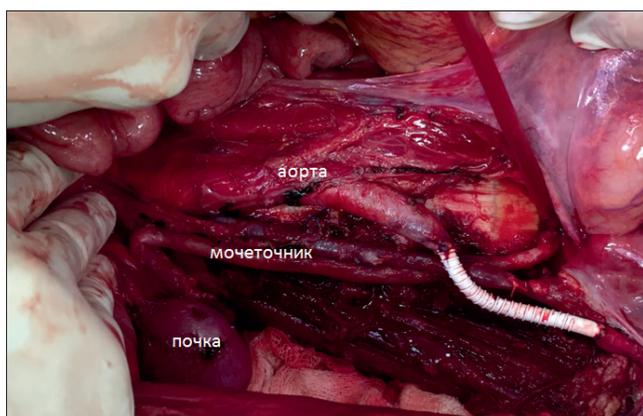
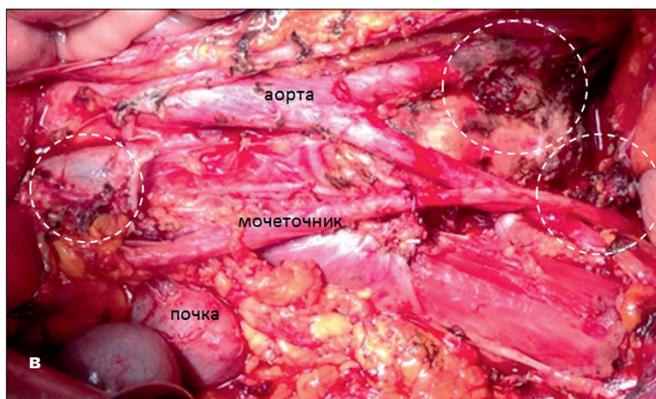


Рис. 5. Опухоль удалена с резекцией НИПВ, резекцией и протезированием правой наружной подвздошной артерии

вздошной артерии. С учетом условно радикального характера операции (R0) дополнительное лечение не назначалось. В настоящее время пациентка наблюдается без признаков рецидива 15 мес.

Клинический пример 6

Пациентка К., 69 лет. Больная по поводу местнораспространенной гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО), вовлекающей желудок, двенадцатиперстную кишку, в течение двух лет получала таргетную терапию препаратом Гливек 40 мг/сут. В 2015 г. на фоне терапии отмечен рост опухоли, в связи с чем 20.04.2015 г. выполнено оперативное

вмешательство. Интраоперационно выявлено массивное многоузловое опухолевое образование 197×180×170 мм, вовлекающее двенадцатиперстную кишку, левую долю печени, ворота правой почки. Нижняя полая вена в опухолевом конгломерате не дифференцировалась. Операция произведена в объеме удаления ГИСО забрюшинного пространства с гастропанкреатодуоденальной резекцией, правосторонней нефрэктомией, резекцией и протезированием НИПВ и левой почечной вены с имплантацией ее в протез (рис. 6). Течение послеоперационного периода – неосложненное. Пациентка наблюдается 13 мес без признаков рецидива и прогрессирования.

Обсуждение

Ключевыми проблемами в хирургии НИПВ считаются высокий риск сверхмассивной кровопотери и тромбоэмболических осложнений, а также сложности реконструкции и развитие венозной недостаточности в послеоперационном периоде.

В последние годы стали появляться публикации, посвященные успешному выполнению операций при забрюшинных опухолях с вовлечением НИПВ, в частности при лейомиосаркомах. Более того, в мире накоплен достаточный опыт подобных вмешательств. Так, по данным сводного регистра, опубликованного Wachtel H. и Gupta M. в 2015 г., из 377 больных с лейомиосаркомой НИПВ было оперировано 73,4%. У 61,5% больных выполнена резекция

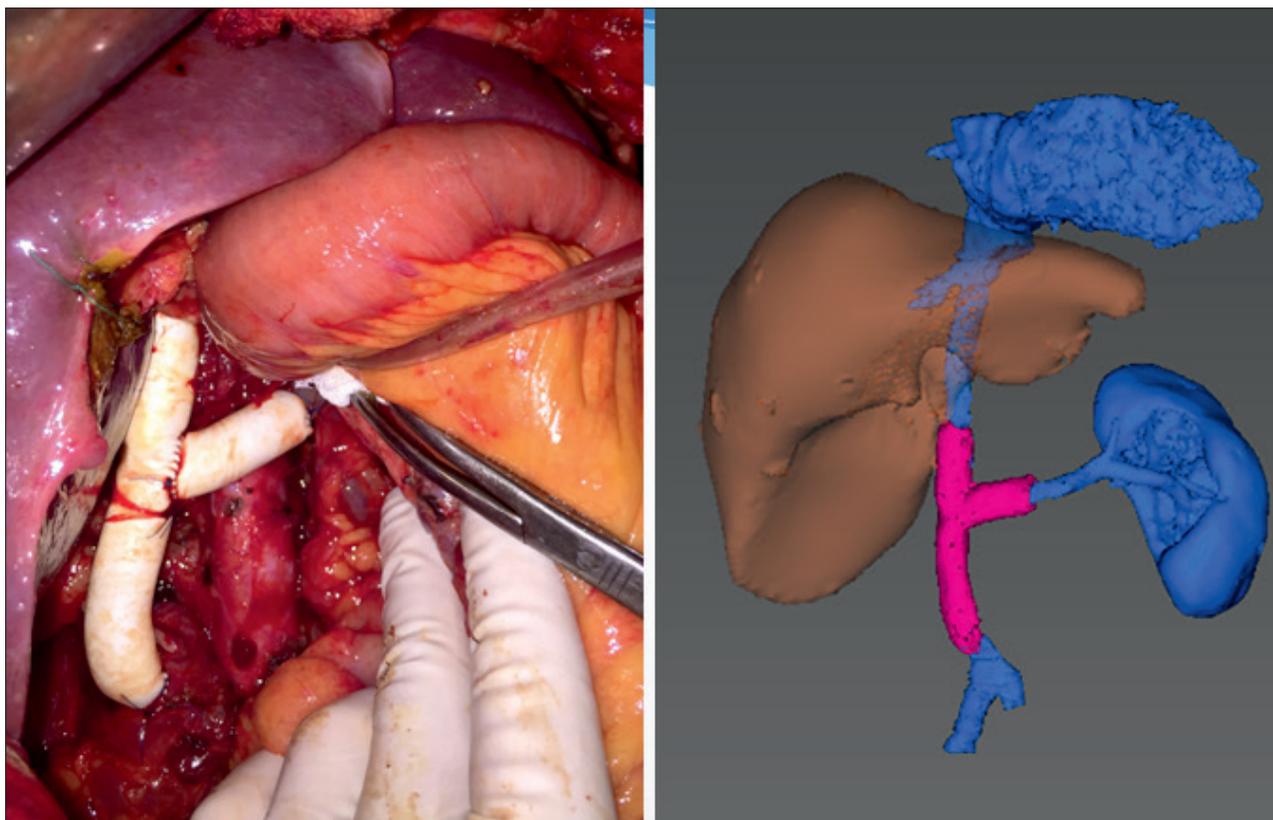


Рис. 6 а. Протезирование НПВ и левой почечной вены с имплантацией ее в протез. Интраоперационное фото; б. Схема протезирования. КТ-реконструкция

R0, у 11,9% – R1, у 10,4% – эксплоративная лапаротомия. 26,6% больных не были оперированы в связи с тяжелым коморбидным статусом. Послеоперационная летальность составила 2,5%, осложнения (G III–IV, Clavien-Dindo) – 5,8% [11, 12].

Несмотря на объединенные данные, опыт отдельных клиник составляет небольшие серии наблюдений. Так, Edouard Kieffer и соавт. из Университетской клиники Парижа (Франция) сообщают о 22 пациентах с лейомиосаркомой НПВ, оперированных с 1974 по 2004 г., которым были выполнены резекции различных отделов в сочетании с нефрэктомией, гемигепатэктомией и различными вариантами реконструкции (протезирование, кавапластика и др.) и без нее (табл. 5).

В нашей стране опытом хирургического лечения пациентов с лейомиосаркомой НПВ обладает РОНЦ им. Н.Н. Блохина. По данным И.С. Стилиди, с 2003 по 2013 г. были оперированы 16 больных. Резекции выполнялись на уровне I, II, III, IV, V сегментов в сочетании с нефрэктомией, гастропанкреатодуоденальной резекцией, гемигепатэктомией. Выполнялись различные варианты реконструкции (рис. 7), в том числе протезирование, у части больных операция не сопровождалась реконструктивным компонентом (см. табл. 5).

МНИОИ им. П.А. Герцена обладает историческим материалом успешного выполнения трех

резекций НПВ у больных забрюшинными саркомами (лейомиосаркома – 2, липосаркома – 1). По данным Виноградова А.Л. и Вашакмадзе Л.А. (1987), 1 больному удалось выполнить циркулярную резекцию инфраренального сегмента НПВ (SI), 2 больным – резекцию каваренального и инфраренального сегментов (SI, II) с левосторонней и правосторонней нефрэктомией (рис. 8). Реконструкцию не выполняли в связи с хорошо развитой сетью венозных коллатералей. Пациенты успешно выписаны без признаков выраженной венозной недостаточности [14].

Таким образом, вопрос вовлечения в патологический процесс НПВ достаточно давно волнует хирургов, занимающихся проблемой забрюшинных опухолей, а попытки выполнения подобных операций не оставляются и по сей день.

Объем резекции нижней полой вены варьирует в зависимости от уровня и степени ее поражения. Краевая резекция НПВ допустима при вовлечении $\leq 30\%$ ее диаметра. При этом выполняют кавапластику при помощи формирования продольного венозного шва или имплантации вставки из аутовены, перикарда или синтетического материала (политетрафторэтилен).

Циркулярные или сегментарные резекции НПВ выполняют при вовлечении $\geq 30\%$ диаметра, после чего формируется кава-кавальный анастомоз при незначительном диастазе либо выполняется протезирование

Таблица 5. Мировой опыт резекций НПВ при саркомах

Автор	Наблюдения (n)	Год	Морфология	Сегмент НПВ	Комб. операции	Реконструкция
Edouard Kieffer и соавт.	22	1979–2004	ЛейомиоСа	II – 3 III, IV – 13 V – 4	НЭ* – 10 ГГЭ* – 10	Без реконструкции – 5 Протезирование – 13 Кавапластика – 1 Интраперикардальное удаление в условиях ИК* – 1
Стилиди И.С. (РОИЦ)	16	2003–2013	ЛейомиоСа	I, II, III, IV, V	НЭ – 8 ГПДР* – 1 ГГЭ* – 1	Без реконструкции – 8 Протезирование – 8 Интраперикардальное удаление – 1
Marco Fiore, Chiara Colombo и соавт.	15	2004–2011	ЛейомиоСа + др.	I, II	–	Краевая резекция – 1 Без реконструкции – 4 Протезирование – 10
Wachtel H., Jackson BM и соавт.	6	2005–2013	ЛейомиоСа	I, II	–	Вставки (перикард, VSM*) – 3 Протезирование – 3
Alkhalili E., Greenbaum A. и соавт.	3	2013–2016	ЛейомиоСа	I, II	НЭ – 2	Кавапластика – 1 Протезирование – 2
Eva K. Zaenkert, Christiane J. Bruns и соавт.	2	2013	ЛейомиоСа	II, III, IV	ПГГЭ – 1	Протезирование – 2
МНИОИ им. П.А. Герцена	18	2016	ЛейомиоСа ЛипоСа ФД GIST Нейробластома	I, II, III	НЭ – 3 ГПДР – 1 ПГКЭ – 2 НПА – 1	Краевая резекция – 8 Без реконструкции – 5 Протезирование – 3

Примечание. VSM* – vena saphena magna.

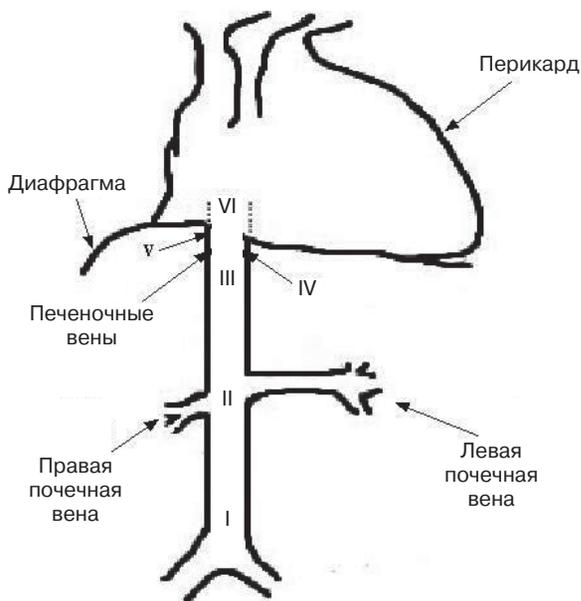


Рис. 7. Сегментарное строение НПВ (И.С. Стилиди, 2011)

(ПТФЭ протезы, венозные графты из VSM*). При наличии адекватного коллатерального венозного кровотока за счет позвоночного и поясничного венозного сплетения допустима перевязка НПВ.

Некоторые авторы сообщают об успешной перевязке левой почечной вены без ее реконструкции. Это возможно при развитом кровотоке в системе надпочечниковой и гонадной вен [13, 15].

При поражении инфраренального или каваренального сегментов (SI, II) выполняют циркулярную резекцию с нефрэктомией (или без нее) на стороне вовлечения почечных сосудов, при условии сохранной функции контралатеральной почки [13, 15].

При вовлечении супраренального сегмента также возможна циркулярная резекция с протезированием или кавапластикой.

Наибольшие сложности представляют вмешательства на гепатокавальном и наддиафрагмальном сегментах НПВ. При вовлечении в патологический процесс печеночных вен требуется их реимплантация либо выполнение гемигепатэктомии на стороне поражения. Распространение опухоли или опухолевого тромба выше диафрагмы до уровня интраперикардального сегмента НПВ диктует необходимость выполнения операции в условиях искусственного кровообращения в специализированной клинике (табл. 6).

Планирование операции при местнораспространенных забрюшинных опухолях имеет первостепенное значение. Все пациенты с подозрением на

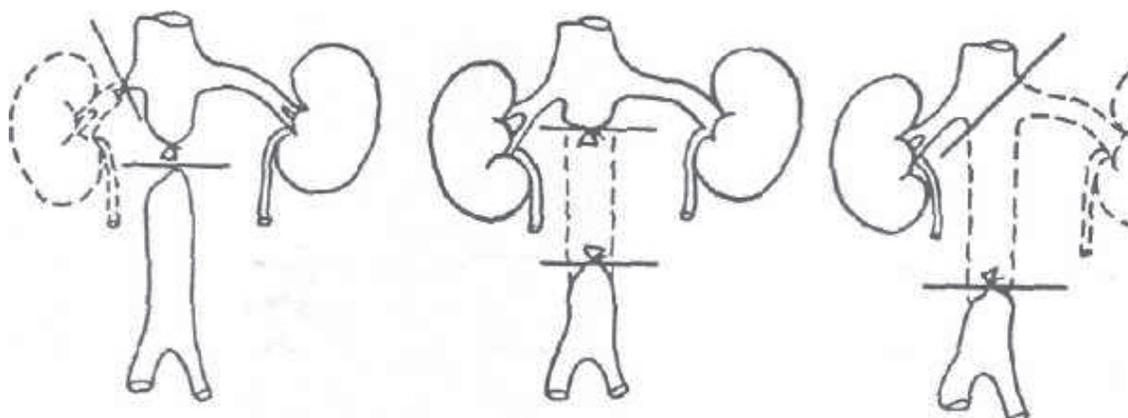


Рис. 8. Циркулярная резекция нижней полую вены. Схема операций (Виноградов А.Л., Вашакмадзе Л.А., МНИОИ им. П.А. Герцена, 1987)

вовлечение в патологический процесс НПВ подвергаются тщательному всестороннему обследованию, включающему помимо изучения коморбидного статуса оценку размеров, локализации опухоли, уровня и степени вовлечения НПВ, кровотока, наличия внутрипросветного опухолевого компонента или тромба, функцию почек и степени компенсации коллатерального кровотока.

Выполняют спиральную компьютерную томографию с контрастированием и 3D-моделированием, ангиографию и ультразвуковое исследование, включая доплерографию (рис. 8 а).

Немаловажным фактором при планировании оперативного вмешательства является оценка необходимости реконструктивного этапа. Так, наличие внутрипросветного опухолевого компонента или тромба, сужение просвета НПВ на 50% и более, а

также замедление или отсутствие линейного кровотока свидетельствуют о значительной редукции кровотока и развитии компенсаторной коллатеральной сети в системе поясничного и позвоночного венозного сплетений. В такой ситуации сегментарная резекция НПВ без реконструкции (перевязка) может быть выполнена относительно безопасно для пациента [13, 15].

Выполнение хирургических вмешательств на НПВ требует не только подготовленной хирургической бригады, имеющей опыт ангиопластики, но и хорошего анестезиологического сопровождения.

Помимо адекватного уровня анестезиологической защиты необходима подготовка пациента к возможной быстрой сверхмассивной кровопотере. Это достигается поддержанием нормоволемии и относительной гипотензии на всех этапах операции

Таблица 6. Особенности вмешательств на различных отделах НПВ

Отдел НПВ	Сегмент	Доступ	Вмешательство на органах (почка, печень, сердце)	ИК	Реконструкция
Инфраренальный	I	ЛТ*	–	–	Перевязка Кавапластика Протезирование
Каваренальный	II	ЛТ	±НЭ	–	Протезирование Имплантация почечной вены Перевязка левой почечной вены
Супраренальный	III	ЛТ	–	–	Кавапластика Протезирование
Гепатокавальный	IV	ЛТ±СТ*	±ГГЭ	±	Протезирование Имплантация печеночных вен
Диафрагмальный	V	ЛТ+СТ	Сердце	+	Протезирование Имплантация печеночных вен
И/перикардиальный	VI	ЛТ+СТ	Сердце	+	Протезирование Имплантация печеночных вен

Примечание. *ЛТ – лапаротомия; СТ – стернотомия.

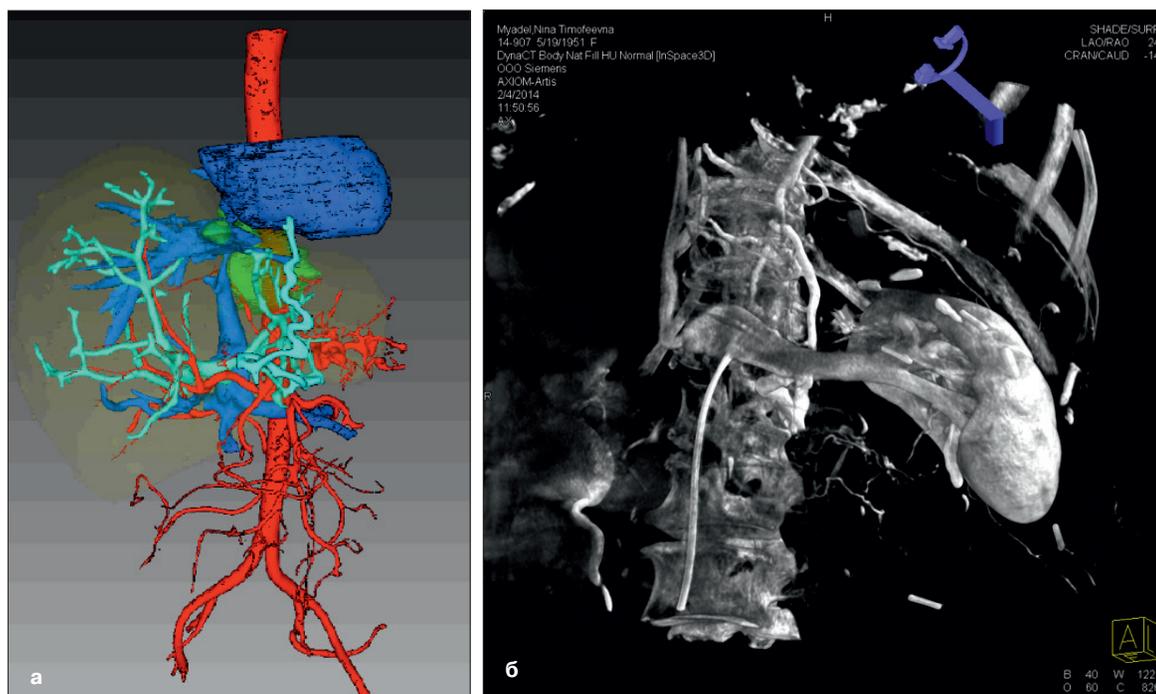


Рис. 8 а. Компьютерная томография с 3D-моделированием; б. Ангиография

и анестезии, а также своевременным возмещением кровопотери не только по объему, но и по качеству.

Подобные операции должны выполнять в высокоспециализированных центрах с адекватным материально-техническим обеспечением.

К особенностям анестезиологического пособия при операциях на НПВ относят проведение целевой инфузионной терапии, осуществление коррекции гемодинамики во время пережатия и пересечения НПВ. Интраоперационная антикоагулянтная терапия проводится при вскрытии просвета и протезировании НПВ по согласованию с хирургом. Кроме того, все операции проводятся с использованием системы для реинфузии аутокрови Cell Saver (Haemonetics) и при достаточном обеспечении компонентами донорской крови в связи с риском массивной кровопотери.

Операции, сопровождающиеся вмешательствами на магистральных сосудах, относят к хирургии высокого риска, в том числе связанного с возможностью развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде, что требует контроля системы гемостаза и, при необходимости, применения антикоагулянтов.

По данным Hicks C.W. и Glebova N.O. из клиники университета Johns Hopkins (Baltimore, USA), в период с 1999 по 2014 г. резекции НПВ были проведены у 56 пациентов по поводу рака почки (51%) и забрюшинной саркомы (22%). Объемы вмешательства на вене были следующими: ушивание – 25%; вставка – 43%; графт – 32%.

Тромбозы глубоких вен (ТГВ) развились у 22% (14), тромбоз глубоких вен – у 9%

(6), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – у 12% (8). При этом медиана до установки диагноза осложнения составила 6 дней (1–37 дней). Клинические проявления отмечены у 57% (отек нижних конечностей – 50%, гемодинамические нарушения – 36%). Летальных исходов не было. Поздние ТЭО в виде отека нижних конечностей и тромбоза графта развились у двух и одного пациента соответственно [13].

Авторы данного исследования пришли к следующим выводам: реконструкция НПВ может быть выполнена относительно безопасно с низкой частотой ТЭО и летальностью. Рутинная антикоагулянтная терапия не гарантирует от развития ТЭО, однако в раннем послеоперационном периоде необходимо проводить УЗ-скрининг, особенно при сегментарных резекциях НПВ [13].

Заключение

Таким образом, вовлечение в патологический процесс НПВ при забрюшинных опухолях является показанием к выполнению ее резекции.

Резекции НПВ не сопровождаются высоким уровнем осложнений (в том числе ТЭО) и летальности при условии полноценного планирования операции в условиях высокоспециализированного центра с адекватным материально-техническим обеспечением [17].

При вовлечении в патологический процесс до 30% окружности НПВ допустима краевая резекция с кавапластикой, в более распространенных случаях показана сегментарная резекция НПВ с различными вариантами реконструкции [16].

Наличие адекватной коллатеральной сети позволяет выполнять циркулярные резекции НПВ без ее реконструкции на уровне ренокавального или инфраренального сегментов.

Дальнейшее внедрение методик сосудистой хирургии позволит значительно расширить возможности хирургического лечения пациентов с забрюшинными опухолями, вовлекающими магистральные сосуды, и улучшить качество оказываемой помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singer S., Maki R.G., O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma. In: DeVita V.T. Jr, Lawrence T.S., Rosenberg S.A. Cancer: principles and practice of oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2011, p. 1533-1577.
2. Стилиди И.С., Губина Г.И., Неред С.Н., Клименков А.А., Сельчук В.И. Непосредственные результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей. Вестн. Московского онкологич. общества. 2006, № 5.
3. Erzen D., Sencar M., Novak J. Retroperitoneal sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana. J. Surg. Oncol. 2005, v. 91 (1), p. 1-9. DOI: 10.1002/jso.20265.
4. Вашакмадзе Л.А., Черемисов В.В., Бутенко А.В. Онкология: национальное руководство под ред. Чиссова В.И., Давыдова М.И. ГЭОТАР-Медиа. 2008, с. 739-748.
5. Gronchi A., Casali P.G., Fiore M. et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. Cancer. 2004, v. 100, p. 2448-2455. DOI: 10.1002/cncr.20269.
6. Lehnert T., Cardona S., Hinz U. et al. Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma: local control and survival. Eur. J. Surg. Oncol. 2009, v. 35, p. 986-993. DOI: 10.1007/s00423-012-0941-9.
7. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.А., Черемисов В.В., Хомяков В.М. Современные подходы и факторы прогноза при первичных и рецидивных неорганных опухолях забрюшинного пространства. Рос. онкологич. журн. 2011, № 3, с. 4-10.
8. Anaya D.A., Lahat G., Liu J. et al. Multifocality in retroperitoneal sarcoma: a prognostic factor critical to surgical decision-making. Ann. Surg. 2009, v. 249, p. 137-142. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181928f2f.
9. Каприн А.Д., Рябов А.Б., Черемисов В.В., Хомяков В.М., Новикова О.В., Кострыгин А.К., Стецюк А.Н. Десмоидная фиброма забрюшинного пространства с вовлечением нижней полой вены и мочеочника. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016, № 3, с. 65-70.
10. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.А., Черемисов В.В., Хомяков В.М. Современные подходы и факторы прогноза при первичных и рецидивных неорганных опухолях забрюшинного пространства. Российский онкологический журнал. 2011, № 3, с. 4-10.
11. Jean Hardwigen, MD, Patrick Baqué, MD, Bernard Crespy, MD, Vincent Moutardier, MD, Jean Robert Delpero, MD, Yves Patrice Le Treut, MD. An of surgery. Vol. 233, No. 2, p. 242-249. Resection of the Inferior Vena Cava for Neoplasms With or Without Prosthetic Replacement: A 14-Patient Series. PMID: PMC1421207.
12. Mingoli A., Cavallaro A., Sapienza P. et al. International registry of inferior vena cava leiomyosarcoma: analysis of a world series on 218 patients. Anticancer Res. 1996, v. 16, p. 3201-3205. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2009.07.111.
13. Wachtel H., Gupta M., Jackson B.M., Kelz R.R., Karakousis G.C., Fraker D.L., Roses R.E. Outcomes after resection of the inferior vena cava: a pooled data analysis of 377 cases. Surg. Oncol. 2015, v. 24 (1), p. 21-27. DOI: 10.4103/0971-5851.180134.
14. Виноградов А.Л., Вашакмадзе Л.А., Никитаев Н.С. Хирургическая тактика при опухолях забрюшинного пространства, связанных с нижней полой веной. Советская медицина. 1987, № 8.
15. William Quinones-Baldrich, Ali Alktaifi, Fritz Eilber, Frederick Eilber. Inferior vena cava resection and reconstruction for retroperitoneal tumor excision. Presented at the Twenty-sixth Annual Meeting of the Western Vascular Society, Kauai, Hawaii, September 17-20, 2011. J. Vasc. Surg. May 2012, v. 55, Issue 5, p. 1386-1393. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2011.11.054.
16. Illuminati G., Calio F., D'Urso A. et al. Prosthetic replacement of the infrahepatic inferior vena cava for leiomyosarcoma. Arch. Surg. 2006, v. 141, p. 919-924. DOI: 10.1001/archsurg.141.9.919.
17. Hicks C.W., Glebova N.O., Piazza K.M., Orion K., Pierorazio P.M., Lum Y.W., Abularrage C.J., Black J.H. 3rd. Risk of venous thromboembolic events following inferior vena cava resection and reconstruction. J. Vasc. Surg. 2016, v. 63 (4), p. 1004-1010.

Статья поступила 10.09.2016 г., принята к печати 07.11.2016 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

SURGICAL TREATMENT OF RETROPERITONEAL TUMORS INVOLVING VENA CAVA INFERIOR

Kaprin A.D., Riabov A.B., Chomiakov V.M., Cheremisov V.V., Horonenko V.E., Chissov V.I., Volchenko N.N., Kolobaev I.V., Chaika A.V., Trunov D.O., Ivanov A.V., Kostrigin A.K., Pugaev D.M., Stecuk A.M.

P.A. Herzen MNOI, Moscow

I.M. Sechenov Moscow state medical university, Moscow

Key words: retroperitoneal tumors, vena cava inferior resection, reconstruction

Aim. Improve the results of surgical treatment of retroperitoneal tumors involving vena cava inferior.

Materials and methods. 18 patients with retroperitoneal tumors underwent vena cava inferior resection at the P.A. Herzen Oncology Institution from 2010 to 2016. Nine patients had leiomyosarcoma, 4 – liposarcoma, 2 – intraabdominal desmoid tumor and neuroblastoma, 1 – gastrointestinal stromal tumor. In all cases we observed involving vena cava inferior upper or below of renal vessels in tumor process.

Results. All patients had R0 surgical margin in vena cava wall. 8 patients were performed marginal resection vena cava and 8 – segmental. 3 patients underwent vena cava prosthesis and five patients were without reconstruction, it was determined good venous collateral system. Early complications developed in 4 patients and one of them died. The mean follow-up was 14 months (from 6 to 76). Three patients died from the disease progression and others are alive without signs of disease.

Conclusion. Involving vena cava inferior in tumor process is not a contraindication for surgical treatment. Complication rate is not high. The use of modern methods of reconstructive surgery allows to extend indication for surgical treatment retroperitoneal tumors.

УДК 616-003.311.03

ЛЕЧЕНИЕ СИНОВИАЛЬНОЙ САРКОМЫ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Д.Б. Хестанов, Э.Р. Сенжапова, О.М. Романцова, В.В. Кочиева, А.З. Дзампаев, М.Д. Алиев
НИИ ДОГ «ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: синовиальная саркома, детская онкология, химиотерапия

В настоящей работе проведен анализ результатов лечения 38 (18 мальчиков и 20 девочек) пациентов, средний возраст $10,5 \pm 3,7$ года, с синовиальной саркомой различной локализации, находившихся на обследовании и получавших лечение в период с 1999 по 2014 г. в условиях НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Результаты терапии оценивались на 31.07.2016 г. Анализируемая группа получила лечение по схеме: полихимиотерапия (ПХТ) препаратами вепезид 100 мг/м^2 в 1–5-й дни, циклофосфан 400 мг/м^2 в 1–5-й дни, карбоплатин 500 мг/м^2 в 4-й день от 4 до 8 курсов; лучевая терапия (ЛТ) на первичный очаг в суммарной очаговой дозе (СОД) $45\text{--}50 \text{ Гр}$, по показаниям – крупнопольное облучение легких в СОД 12 Гр и хирургическое вмешательство в разных объемах, преимущественно органосохраняющего характера. Всем больным проводилась реинфузия субтрансплантационных доз аутологичных периферических стволовых клеток (ПСК). Общая 2-летняя выживаемость пациентов составила $75,6 \pm 10,6\%$, безрецидивная 2-летняя выживаемость – $66,1 \pm 11,3\%$.

Введение

Синовиальная саркома (СС) – опухоль мягких тканей, встречающаяся среди группы опухолей, отличных от рабдомиосаркомы в детском и подростковом возрасте в 4% случаев. По частоте заболеваемости среди детей СС уступает лишь рабдомиосаркоме и чаще всего встречается у пациентов молодого и зрелого возраста (15–35 лет), с незначительным преобладанием у мужчин. Локализация СС в мягких тканях конечностей достигает 80%, в меньшей степени эти опухоли встречаются в области головы и шеи, туловища, забрюшинном пространстве, в области суставов (не более 5%). Также описаны случаи СС в средостении, периферических нервах, коже. Описаны случаи возникновения СС в висцеральных органах: сердце, перикард, глотка, гортань, плевра, легкие, слюнные железы, язык, пищевод, желудок, печень, кишечник, почки, предстательная железа, брыжейка, вульва, конъюнктивы. Возможна и внутрикостная локализация этого злокачественного новообразования [1, 6, 13, 24, 25, 27, 29, 30, 33, 35, 42, 45, 51, 60, 61].

Согласно определению ВОЗ, синовиальная саркома – это мезенхимальная веретенноклеточная опухоль с возможным присутствием тканевого

компонента с эпителиальной дифференцировкой, включая формирование железистых структур, а также с наличием специфической хромосомной транслокации $t(X; 18)(p11q11)$. Впервые термин «синовиальная саркома» появился в работе немецкого врача G. Simon в 1895 г. при описании случая опухолевого заболевания коленного сустава у мужчины зрелого возраста. Спустя 15 лет F. Lejars, H. Rubens-Duval (1910) дали подробную характеристику данной саркомы. В 1944 г. C.D. Haagenson, A.P. Stout, проведя тщательный анализ 104 наблюдений и сформулировав диагностические критерии, представили синовиальную саркому как самостоятельную клинко-морфологическую форму. И наконец, в 1947 г. AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) опубликовали сообщение о 33 случаях СС, в котором было дано детальное клинко-морфологическое описание опухоли с использованием методов лучевой диагностики и морфо-рентгенологических сопоставлений [28].

Вопреки названию СС не исходит из синовиальной ткани. Первоначальная точка зрения о происхождении опухоли из элементов синовиальной оболочки суставов не подтвердилась [44, 54, 58, 60]. На сегодняшний день СС в международной классификации опухолей мягких тканей и костей ВОЗ (2002) фигурирует в группе опухолей с неясной тканевой дифференцировкой. Тем не менее исследования, направленные на выявление гистогенетической сущности СС, продолжают. Так, S. Nagayama и

Адрес для корреспонденции

Денис Борисович Хестанов
E-mail: hestanov@mail.ru

соавт., изучая генетический профиль синовиальной саркомы, выявили схожую экспрессию многочисленных генов этой опухоли с MPNST (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumour – злокачественная опухоль, исходящая из оболочки периферических нервов), что позволило им высказать предположение в пользу нейроэктодермальной природы СС [27, 31, 41, 46, 59].

Типичная картина СС при микроскопическом исследовании – веретеночлестчатая ткань с железистоподобными структурами. Однако гистологическое строение СС отличается вариабельностью. В ткани СС могут наблюдаться структуры типа «елочки», поляризация ядер с формированием палисадных структур, псевдорозетки Гомера–Врайта, массивные фокусы метапластического косте- и хрящобразования, миксоидная строма. Подобное морфологическое разнообразие опухоли отражено в ее многочисленных структурных вариантах. Классификация ВОЗ подразделяет СС на два гистологических субтипа: монофазный веретеночлестчатый и бифазный. При этом бифазный гистологический субтип, по данным D. Betal и соавт., составляет до 2/3 всех случаев СС. В то же время некоторые классификационные схемы включают в себя помимо перечисленных монофазный эпителиальный субтип. В 1997 г. F.M. Enzinger, S.W. Weiss было предложено дополнительно выделить низкодифференцированный гистологический субтип опухоли, составляющий не менее 20% и характеризующийся мелкокруглоклеточной морфологией. Помимо подразделения на гистологические субтипы некоторые авторы разделяют СС на гистологические варианты – кистозный, кальцифицирующий и миксоидный. При верификации СС подобное тканевое многообразие предполагает построение широкого дифференциально-диагностического ряда из новообразований эпителиального и мезенхимального генеза, к которым относятся MPNST, саркома Юинга/PNET, фибросаркома, лейомиосаркома, эпителиоидная саркома, светлоклеточная саркома, диффузный тип теносиновиальной гигантоклеточной опухоли, пальмарный/плантарный фиброматоз, гемангиоперицитомы, саркоматоидная карцинома, карциносаркома, мезотелиома. В большинстве своем синовиальные саркомы относятся к высокозлокачественным саркомам, соответствующим критерию G2 или G3 (система FNCLCC). Для больных СС характерен высокий риск развития рецидивов, метастатического поражения легких, а также лимфатических узлов, костей и плевры, при этом общая 5-летняя выживаемость составляет менее 50%. Необходимость рационального планирования своевременных и эффективных лечебных мероприятий больным СС предопределила востребованность в изучении прогноза СС, в превентивной оценке перспективы развития болезни. С целью поиска дееспособных

прогностических факторов изучались многочисленные характеристики СС [21, 26, 27, 33, 37, 39, 48, 51, 53, 57, 58, 60].

Среди пациентов моложе 20 лет 10-летняя выживаемость составляет около 90%, в то же время у больных старше 40 лет данный показатель достигает лишь 25%. При размере первичного опухолевого узла менее 5 см 5-летняя выживаемость составляет 90%. Если размер первичной опухоли более 5 см, то 5-летняя выживаемость достигает 40%. Неблагоприятными клиническими факторами являются мужской пол, локализация опухоли в мягких тканях нижней конечности, глубокое расположение опухолевого узла в мягких тканях. При локализации СС в проксимальном отделе конечности общая 5-летняя выживаемость ниже, и значительно выше риск возникновения рецидива опухоли по сравнению с локализацией в дистальном отделе – 22 и 3% соответственно [1, 32, 36, 40, 47, 50, 55, 56, 61]. В настоящее время в клинической онкологической практике широко распространены прогностические системы – способы прогнозирования течения СС, построенные на принципе комплексной оценки нескольких характеристик опухоли. Прогностические системы могут включать в себя как однородные характеристики (гистологические), так и характеристики различных методологических подходов (гистологические, клинические, иммуногистохимические). Система, предложенная А.М. Baptista и соавт. (2006), основана на гистологическом анализе опухолевой ткани и подразделяет бифазный субтип СС на две категории – высокозлокачественные и низкоклеточные, общая 5-летняя выживаемость при которых составляет 15 и 71% соответственно [36, 43]. Разделение на категории по системе Baptista осуществляется посредством полуколичественного анализа трех клеточно-тканевых параметров: митотического индекса (МИ), спонтанных некрозов и glandулярности. При численных значениях МИ >5 (подсчет митотических фигур в 10 полях зрения при большом увеличении в участках опухолевой ткани с высокой клеточностью), удельной площади спонтанных некрозов >25% и glandулярности (удельного отношения железистых структур к веретеночлестчатому компоненту) <50% опухоль квалифицируется как высокозлокачественная. Категории низкоклеточных бифазных СС соответствуют таковые со значениями МИ <5, спонтанных некрозов <25%, glandулярности >50% [23]. Согласно прогностической гистологической системе, разработанной В. Skytting и соавт. (1999), использующей количественно-описательные характеристики ткани СС, последние делятся на саркомы с благоприятным прогнозом и саркомы с неблагоприятным прогнозом. Прогностически благоприятными СС являются саркомы со слабой клеточной атипией, МИ <10 и с отсутствием спонтанных некрозов. К саркомам с

неблагоприятным прогнозом относятся СС с выраженной ядерной атипией, высокой клеточностью и с участками сближения ядер опухолевых клеток. Пятилетний безметастатический период при СС с благоприятным прогнозом достигает 83%, при неблагоприятном прогнозе – 31% [1, 15, 49, 52]. Прогностическая система P. Vergh и соавт. (1999) базируется на клинических и гистологическом параметрах СС: возрасте пациента, размере первичной опухоли и наличии/отсутствии участков недифференцированной саркоматозной ткани. При совокупной оценке иммуногистохимической, гистологической и клинической характеристик опухоли, являющихся основой прогностической системы M.J. Heslin и соавт. (1998), включающей в себя Ki-67 (>20%), критерий G (G2, G3) и размер первичной опухоли (>10 см), риск развития метастазов у больных СС в течение 5 лет достигает 60% [1, 22, 34, 38].

Современные воззрения клинических онкологов на тактику лечения больных СМТ, в частности СС, находятся в тесной связи с оценкой прогноза течения данного заболевания. Среди многочисленных характеристик СС, обладающих прогностической ценностью, выделяется ряд признаков с высокой информативностью, способных самостоятельно или в составе прогностических систем корректно оценивать прогноз течения СС. Тем не менее существует необходимость в продолжении поиска надежных факторов прогноза и изучении новых методов его оценки.

Существующее на сегодняшний день множество вариантов лечения детей, страдающих синовиальной саркомой, и разногласия исследователей по этому вопросу свидетельствуют о высокой актуальности данной проблемы и необходимости дальнейшего всестороннего ее изучения.

Материалы и методы

В настоящей работе проведен анализ результатов лечения 38 пациентов с синовиальной саркомой различной локализации, получавших лечение в период с 1999 по 2014 г. в условиях НИИ ДОГ ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Результаты терапии оценивались на 31.07.2016 г.

В период с 1999 по 2014 г. проводилось комплексное лечение детей с саркомами мягких тканей высокой степени риска с применением режима интенсивной химиотерапии по схеме циклофосфан – вепезид – карбоплатин, проводимого с гемопозитической поддержкой периферическими стволовыми клетками на этапе консолидации. Общая схема лечения включала: 4 курса индуктивной химиотерапии; сбор после стимуляции кроветворения Г-КСФ и криоконсервацию периферических стволовых клеток, этап локального контроля первичной опухоли, состоящий из оперативного удаления первичного очага (при наличии технической

возможности данного этапа) и лучевой терапии на первичную опухоль и оставшиеся после индукции метастазы, консолидацию, состоящую из курсов ХТ, аналогичных индукционным, до общего количества курсов, равного восьми. Интенсивная химиотерапия проводилась по схеме: вепезид 100 мг/м² в 1–5-й дни, циклофосфан 400 мг/м² в 1–5-й дни, карбоплатин 500 мг/м² в 4-й день.

В протокол были включены 38 детей в возрасте от 2 до 15 лет с синовиальной саркомой, средний возраст 10,84±3,28 года. Мальчиков было 18, что составило 47,9% общего количества детей, девочек – 20 (52,6%). При световой микроскопии диагноз бифазной синовиальной саркомы диагностирован у 10 (26,3%) пациентов, монофазная синовиальная саркома диагностирована у 24 (63,2%) пациентов, в 4 (10,5%) случаях выявлен низкокодифференцированный вариант, иммуногистохимическое исследование с целью уточнения гистогенеза опухоли выполнялось в 34 (89,4%) случаях. В основной группе у 22 (57,9%) пациентов диагноз был верифицирован методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) при молекулярно-генетическом исследовании с целью выявления характерной транслокации t(X;18), химерного гена SYT – SSX (1 или 2), позволяющий установить диагноз до получения результатов морфологического исследования, поскольку исследование выполняется с мазков-отпечатков при биопсии опухоли в течение 1–2 сут. Первичных больных в основной группе было 28 (73,7%) человек, с рецидивами – 10 (26,3%). Все первичные пациенты стадировались по TNM. Стадия T2bN0M0 отмечена у 14 детей, что составило 36,8% от всей группы, T2bN1M0 у 4 (10,5%) пациентов, T2bN0M1 – 6 (15,8%), TхN1M1 и TхN1M0 отмечались по 2 (5,3%) случая. Чаще всего поражение локализовалось в области нижних конечностей – 20 (52,6%) случаев, в области верхних конечностей – в 3 (15,8%), в области туловища поражение было отмечено в 10 (26,3%) случаях, у 2 пациентов была диагностирована синовиальная саркома малого таза. Средний объем опухоли в основной группе составил 59,8 см³, размеры опухоли, превышавшие 5 см³, были у 26 (68,4%) пациентов (24 первичных, 2 с рецидивом). Не выявлен первичный очаг при наличии метастазов у 4 (10,5%) пациентов. Метастатические очаги на момент постановки диагноза определялись у 16 (42,1%) больных основной группы: у 2 (5,3%) пациентов отмечались множественные метастазы в легких, у 2 (5,3%) – множественное поражение костей и легких, у 2 (5,3%) – поражение региональных лимфоузлов и легких, у 2 (5,3%) – множественное поражение легких и поражение мягких тканей. Метастазы в региональных и отдаленных лимфоузлах отмечались у 16 (21,1%) пациентов. Вышеперечисленное (размеры опухоли, наличие рецидива и метастазов) позволило отнести пациентов основной группы к категории «высокого риска».

Сбор ПСК производился после 2 курсов индуктивной ХТ при отсутствии поражения костного мозга по данным световой микроскопии. Собранный материал (ПСК) подвергался замораживанию в жидком азоте с использованием криоконсерванта ДМСО и хранился в банке костного мозга НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В фазе локального контроля проведено 36 оперативных вмешательств, 2 (5,3%) пациента не были оперированы ввиду невозможности выполнения радикальной операции. Из них: радикальных иссечений опухоли – 28 (73,7%), нерадикальных (опухолевые клетки по краю резекции) – 4 (10,5%), ампутаций и экзартикуляций – 4 (10,5%). Степень лечебного патоморфоза в остаточной опухоли определялась в 26 случаях: 1-я – 8 (30,7%) больных, 2-я степень – 14 (53,8%) больных, 4-я степень – у 4 (15,5%) пациентов. Лучевая терапия на первичный очаг в СОД 45,6–53,2 Гр проведена 34 (89,5%) больным (2 пациентам была проведена только ЛТ, 32 пациентам ЛТ проведена на область ложа удаленной опухоли), 4 (10,5%) ЛТ на первичный очаг не получили ввиду выполненной ампутации и экзартикуляции. Крупнопольное облучение легких в СОД 12 Гр проведено 8 (21,0%) детям с множественными метастазами в легкие. Этап консолидации, состоящий из 4 курсов ПХТ, аналогичных индукционным, проводился с гемопоэтической поддержкой аутологичными ПСК. После каждого курса ПХТ на 7-й день с целью гемопоэтической поддержки проводилась реинфузия ПСК в малых дозах – $CD34^+ = 0,9-1,5 \pm 0,1 \times 10^6$ /кг. Интервал между курсами был от 21 до 27 дней, средний – $26 \pm 0,54$ дня.

Результаты

Эффективность индукции (полный эффект + частичный эффект) была высокой и составила 80% по критериям ВОЗ. Из 22 пациентов с локализованной стадией умерли 4 (18,2%), метастатический рецидив отмечен через 79, 54, 29 и 25 мес. В группе из 16 детей с метастатическим процессом погибли 8 (50%): 2 пациента с поражением лимфоузлов, 2 – с множественными метастазами в легких, 4 – с комбинированными метастазами: легкие + лимфоузлы, легкие + кости в сроки 14, 15, 24 и 9 мес, 6 пациентов от рецидива болезни – метастазы в легкие, 2 пациента – от прогрессирования метастатического процесса в легких и местного рецидива. Живы 8 (50%) пациентов: 2 пациента с метастазами в легкие, при первичном обращении живы в состоянии стабилизации после ПХТ и ЛТ, 2 пациента с локализацией опухоли в области голени и стопы, с метастазами в подколенные и пахово-бедренные лимфоузлы, после комплексного лечения живы с метастатическим рецидивом в легких в состоянии стабилизации после ПХТ, 4 пациента с инициальным поражением пахово-бедренных лимфоузлов, мягких тканей бедра и голени живы без признаков болезни.

В настоящем исследовании проведен анализ общей и безрецидивной выживаемости пациентов с синовиальной саркомой. Оценивая результаты лечения, отмечено, что использование интенсивного режима химиотерапии по схеме ЦВК достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость пациентов с синовиальной саркомой до $66,1 \pm 11,3\%$ (данные статистически достоверны, $p=0,0097$). Общая выживаемость пациентов $75,6 \pm 10,6\%$; $p=0,003$.

Обсуждение

Синовиальная саркома относится к группе редко встречающихся опухолей, требующих обязательной гистологической верификации [10]. Применение тонкоигольной аспирационной биопсии опухоли и молекулярно-генетического исследования в качестве стандартного диагностического метода позволяют в короткие сроки установить диагноз и начать специальное лечение [12]. Прогностическая роль размеров первичной опухоли хорошо изучена многими исследовательскими группами [2, 5, 7–9]. В настоящем исследовании у большинства (68,4%) пациентов размеры первичного опухолевого очага превышали 5 см в наибольшем измерении, средний объем опухоли составил $59,8 \text{ см}^3$, метастазы на момент начала терапии выявлены в 42,1% случаев, что диктовало необходимость включения их в группу неблагоприятного прогноза. Следует отметить, что в 4 случаях у детей с метастатическим поражением локализация первичного очага на момент постановки диагноза не выявлялась визуализирующими методами исследования, что указывает на крайне агрессивный характер опухоли, склонной к метастазированию даже при небольших размерах. Настоящее исследование показало высокую эффективность индуктивной ПХТ в основной группе – 80%, позволившей добиться возможности выполнения органосохраняющего оперативного вмешательства за счет сокращения размеров. Адекватное иссечение опухоли в объеме радикальной резекции или широкой резекции с «чистыми», без опухолевых клеток, краями представляет собой краеугольный камень в лечении данной патологии [17, 19], в настоящем исследовании удалось достичь у 89,5% пациентов, что коррелирует с данными зарубежных коллег [18].

Целесообразность проведения лучевой терапии у больных с синовиальной саркомой в послеоперационном периоде остается предметом научных дискуссий. Мультифакторный анализ показал лучшую безрецидивную выживаемость больных, особенно с большими размерами первичной опухоли, подвергшихся лучевой терапии в послеоперационном периоде, согласно данным [3, 17–19]. Учитывая собственный опыт и опыт зарубежных коллег, мы проводили адьювантную лучевую терапию 84,2% пациентам, лишь 10,5% не получили ЛТ в связи с

выполнением калечащей операции. Не оставляет сомнений в необходимости проведения адъювантной ПХТ принадлежность пациентов нашего исследования к неблагоприятной прогностической группе [4]: возраст — 10 лет, локализация в области туловища и конечностей, размеры первичного очага, превышающие 5 см (T2b), наличие рецидива, регионарных и отдаленных метастазов на момент постановки диагноза. Проанализировав опыт двух десятилетий, педиатры-онкологи Европы пришли к выводу, что полихимиотерапия в лечении детей с синовиальной саркомой играет важную роль в отличие от взрослых пациентов, у которых синовиальная саркома не чувствительна к ПХТ. J.J. Lewis и соавт. (2000) [14], проанализировав 112 случаев синовиальной саркомы у подростков и взрослых, отмечают, что в 11 случаях после только хирургического лечения возникли местные рецидивы и у 43 больных — отдаленные метастазы. Несмотря на адекватное хирургическое лечение, у почти 40% пациентов развились отдаленные метастазы в течение 5 лет после окончания лечения, что, безусловно, указывает на необходимость поиска эффективной системной терапии. M.F. Окси и соавт. (2001) [16] на основании 33-летнего опыта наблюдений полагают, что у пациентов, получающих комплексную терапию, больше надежды на благополучный исход. В группе пациентов с неоперабельной опухолью у 50% детей был получен хороший эффект от предоперационной химиотерапии, позволивший выполнить широкую резекцию. Безрецидивная 5-летняя выживаемость детей с локализованной синовиальной саркомой, получивших комплексное лечение, достигает 44–68% при размерах первичной опухоли более 5 см и выходящей за пределы органа (T2b), то есть у пациентов, относящихся к «высокому риску» [1, 8, 9]. Следует отметить, что основной проблемой, ограничивающей интенсификацию лечения, остается гематологическая токсичность, которая возрастает с увеличением доз химиопрепаратов. Эффективным способом гемопоэтической поддержки следует считать применение субтрансплантационных доз стволовых клеток периферической крови как фактора заместительного лечения в процессе угнетения кроветворения. D.S. Hawkins и соавт. (2002) [11] на примере мультициклового интенсивной химиотерапии с поддержкой периферическими стволовыми клетками показали возможность применения этого метода в лечении больных с IV стадией рабдомиосаркомы, десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли и злокачественной шванномы. Общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость детей с синовиальной саркомой высокой степени риска составила $75,6 \pm 10,6$ и $66,1 \pm 11,3\%$, что не противоречит данным международных исследований, проведенных в аналогичной группе больных [4, 18, 20].

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Н.В. Синовиальная саркома. Оценка прогноза. Сибирский онкологический журнал. 2010, № 1, с. 73–78.
2. Brecht I.B., Ferrari A. et al. Grossly-resected synovial sarcoma treated by the German and Italian Pediatric Soft Tissue Sarcoma Cooperative Groups: discussion on the role of adjuvant therapies. *Pediatr. Blood Cancer*. 2006, v. 46 (1), p. 11–17.
3. Casali P.G., Jost L., Sleijfer S. et al. ESMO Guidelines Working Group. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations. *Ann. Oncol.* 2008, v. 19 (suppl. 2), p. ii89–ii93.
4. Casanova M., Meazza C. et al. Soft-tissue sarcomas of the extremities in patients of pediatric age. *J. Child Orthop.* 2007, v. 1 (3), p. 195–203.
5. Eilber F.C., Brennan M.F., Eilber F.R. et al. Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial sarcoma. *Ann. Surg.* 2007, v. 246, p. 105–113.
6. Ferrari A., Casanova M. et al. Synovial sarcoma: Report of a series of 25 consecutive children from a single institution. *Med. and Pediat. Oncol.* 1999, v. 32 (1), p. 32–37.
7. Ferrari A., Gronchi A., Casanova M. et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer*. 2004, v. 101, p. 627–634.
8. Gofman A., Issakov J. et al. Synovial sarcoma of the extremities and trunk: a long-lasting disease. *Oncol. Rep.* 2007, v. 18 (6), p. 1577–1581.
9. Guadagnolo B.A., Zagars G.K. et al. Long-term outcomes for synovial sarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007, v. 69 (4), p. 1173–1180. Epub 2007 Aug. 6.
10. Hasegawa T., Yamamoto S., Yokoyama R. et al. Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *Cancer*. 2002, v. 95, p. 843–851.
11. Hawkins D., Felgenhauer J. et al. Peripheral blood stem cell support reduces the toxicity of intensive chemotherapy for children and adolescents with metastatic sarcomas. *Cancer*. 2002, v. 95 (6), p. 1356–1365.
12. Kilpatrick S.E., Bergman S. et al. The usefulness of cytogenetic analysis in fine needle aspirates for the histologic subtyping of sarcomas. *Modern Pathology*. 2006, v. 19, p. 815–819.
13. Ladenstein R., Treuner J. et al. Synovial sarcoma of childhood and adolescence. Report of the German CWS-81 study. *Cancer*. 1993, v. 71, p. 3647–3655.
14. Lewis J.J., Antonescu C.R. et al. Synovial Sarcoma: A Multivariate Analysis of Prognostic Factors in 112 Patients with Primary Localized Tumors of the Extremity. *J. Clin. Oncol.* 2000, v. 18 (10), p. 2087–2094.
15. Miser J.S., Pappo A.S., Triche T.J. et al. Other soft tissue sarcomas of childhood. In: Pizzo P.A., Poplack D.G., editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins. 2002, p. 1017–1050.
16. Okcu M.F., Despa S. et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: thirty three years of experience with multimodal therapy. *Med. Pediatr. Oncol.* 2001, v. 37 (2), p. 90–96.
17. Okcu M.F., Munsell M. et al. Synovial sarcoma of childhood and adolescence: a multicenter, multivariate analysis of outcome. *J. Clin. Oncol.* 2003, v. 21 (8), p. 1602–1611.

18. Palmerini E., Staals E.L. et al. Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2009, v. 115 (13), p. 2988-2998.
19. Pisters P.W., Sullivan B.O., Maki R.G. Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2007, v. 25, p. 1003-1008.
20. Ulmer C., Kettelhack C. et al. Synovial sarcoma of the extremities. Results of surgical and multimodal therapy. *Chirurg.* 2003, v. 74 (4), p. 370-374.
21. Weiss S.W., Goldblum J. Malignant soft tissue tumors of uncertain type. In: Weiss S.W., Goldblum J.R., editors. *Enzinger and Weiss soft tissue tumors*. St. Louis, Missouri: CV Mosby. 2001, p. 1483-1571.
22. Aydin O., Ersoz C., Ozbarlas S., Seydaoglu G. Assessment of proliferative activity in soft tissue sarcomas showing PCNA and Ki-67 reactivity immunohistochemically. *Turk. J. Med. Sci.* 2000, v. 30, p. 261-269.
23. Baptista A.M., de Camargo O.P., Croci A.T. et al. Synovial sarcoma of the extremities: prognostic factors for 20 nonmetastatic cases and a new histologic grading system with prognostic significance. *Clinics*. 2006, v. 61 (5), p. 381-386.
24. Billings S.D., Meisner L.F., Cummings O.W., Tejada E. Synovial sarcoma of the upper digestive tract: a report of two cases with demonstration of the X; 18 translocation by fluorescence in situ hybridization. *Mod. Pathol.* 2000, v. 13 (1), p. 68-76.
25. Cormier J.N., Pollock R.E. Soft tissue sarcomas. *Cancer J. Clin.* 2004, v. 54 (94), p. 1-16.
26. Deyrup A.T., Haydon R.C., Huo D. et al. Myoid differentiation and prognosis in adult pleomorphic sarcomas of the extremity. *Cancer*. 2003, v. 98, p. 805-813.
27. Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. eds. *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon, France: IARC Press; World Health Organization Classification of Tumors. 2002, v. 5.
28. Frazier A.A., Franks T.J., Pugatch R.D., Galvin J.R. From the Archives of the AFIP. Pleuropulmonary synovial sarcoma. *Radiographics*. 2006, v. 26 (3), p. 923-941.
29. Gabilondo F., Rodriguez F., Mohar A. et al. Primary synovial sarcoma of the kidney: corroboration with in situ polymerase chain reaction. *Ann. Diagn. Pathol.* 2008, v. 12 (2), p. 134-137.
30. Goto Y., Kawauchi S., Ihara K. et al. The prognosis in spindle-cell sarcoma depends on the expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 and cyclin E. *Cancer Sci.* 2003, v. 94, p. 412-417.
31. Guillou L., Benhattar J., Bonichon F. et al. Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis. *J. Clin. Oncol.* 2004, v. 22, p. 4040-4050.
32. Hajdu S.I., Shiu M.H., Fortner J.G. Tendosynovial sarcoma: a clinical pathological study of 136 cases. *Cancer*. 1977, v. 39, p. 1201-1217.
33. Kawai A., Woodruff J., Healey J.H. et al. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N. Engl. J. Med.* 1998, v. 338, p. 153-160.
34. Kilpatrick S.E., Geisinger K.R., King T.S. et al. Clinicopathologic analysis of HER-2/neu immunoreactivity among various histologic subtypes and grades of osteosarcoma. *Mod. Pathol.* 2001, v. 14, p. 1277-1283.
35. Lee T.J., Chung J.H., Joh J.S. et al. Primary mediastinal synovial sarcoma. *J. Lung Cancer*. 2008, v. 7 (1), p. 29-33.
36. Lewis J.J., Antonescu C.R., Leung D.H.Y. et al. Synovial sarcoma: A multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. *J. Clin. Oncol.* 2000, v. 18, p. 2087-2094.
37. Lopes J.M. Pathogenesis and prognostic parameters in synovial sarcoma. *Rev. Esp. Patol.* 2004, Short course 8, p. 430.
38. Machen S.K., Easley K.A., Goldblum J.R. Synovial sarcoma of the extremities: a clinicopathologic study of 34 cases, including semi-quantitative analysis of spindled, epithelial and poorly differentiated areas. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999, v. 23, p. 268-275.
39. Morrison C., Wakely P.E. Jr., Ashman C.J. et al. Cystic synovial sarcoma. *Ann. Diagn. Pathol.* 2001, v. 5, p. 48-56.
40. Mullen J.R., Zagars G.K. Synovial sarcoma outcome following conservation surgery and radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1994, v. 33, p. 23-30.
41. Nagayama S., Katagiri T., Tsunoda T. et al. Genome-wide analysis of gene expression in synovial sarcomas using a cDNA microarray. *Cancer Res.* 2002, v. 62, p. 5859-5866.
42. Ahmed Q., Tien S.L. et al. Primary pleural synovial sarcoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003, v. 127, p. 85-90.
43. Oda Y., Hashimoto H., Takeshita S., Tsuneyoshi M. The prognostic value of immunohistochemical staining for proliferating cell nuclear antigen in synovial sarcoma. *Cancer*. 1993, v. 72, p. 478-485.
44. Oda Y., Hashimoto H., Tsuneyoshi M., Takeshita S. Survival in synovial sarcoma. A multivariate study of prognostic factors with special emphasis on the comparison between early death and long-term survival. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993, v. 17, p. 35-44.
45. Okcu M.F., Munsell M., Treuner J. et al. Synovial sarcoma of childhood and adolescence: a multicenter, multivariate analysis of outcome. *J. Clin. Oncol.* 2003, v. 21 (8), p. 1602-1611.
46. Rooser B., Willen H., Hugoson A., Rydholm A. Prognostic factors in synovial sarcoma. *Cancer*. 1989, v. 63, p. 2182-2185.
47. Sato O., Wada T., Kawai A. et al. Expression of epidermal growth factor receptor, ERBB2 and KIT in adult soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2005, v. 103, p. 1881-1890.
48. Schmidt D., Thum P., Harms D., Treuner J. Synovial sarcoma in children and adolescents. A report from the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Cancer*. 1991, v. 67, p. 1667-1672.
49. Siegel H.J., Sessions W., Cassillas M.A. Jr. et al. Synovial sarcoma: Clinicopathologic features, treatment, and prognosis. *Orthopedics*. 2007, v. 30, p. 1020-1029.
50. Singer S., Baldini E.H., Demetri G.D. et al. Synovial sarcoma: prognostic significance of tumor size, margin of resection, and mitotic activity for survival. *J. Clin. Oncol.* 1996, v. 14, p. 1201-1208.
51. Skubitz K.M., Dadamo D.R. Sarcoma. *Mayo Clin. Proc.* 2007, v. 82 (11), p. 1409-1432.
52. Skytting B., Meis-Kindblom J.M., Larsson O. et al. Synovial sarcoma – identification of favorable and unfavorable histologic types: a Scandinavian sarcoma group study of 104 cases. *Acta Orthop. Scand.* 1999, v. 70, p. 543-554.
53. Spillane A.J., A'Hern R., Judson I.R. et al. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J. Clin. Oncol.* 2000, v. 18, p. 3794-3803.

54. Spurrell E.L., Fisher C., Thomas J.M., Judson I.R. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Ann. Oncol.* 2005, v. 16, p. 437-444.
55. Thompson R.C. Jr., Garg A., Goswitz J. et al. Synovial sarcoma. Large size predicts poor outcome. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2000, v. 373, p. 18-24.
56. Ueda T., Aozasa K., Tsujimoto M. et al. Prognostic significance of mast cells in soft tissue sarcoma. *Cancer.* 1989, v. 63, p. 1607-1611.
57. Varela-Duran J., Enzinger F.M. Calcifying synovial sarcoma. *Cancer.* 1982, v. 50, p. 345-352.
58. Weiss S.W., Goldblum J.R., Enzinger F.M. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors.* 4-ed. St. Louis: Mosby Co. 2001.
59. Wen P., Prasad M.L. Synovial Sarcoma With Rhabdoid Features. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003, v. 127 (10), p. 1391-1392.
60. White B.E., Kaplan A., Lopez-Terrada D.H. et al. Monophasic synovial sarcoma arising in the vulva. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008, v. 132, p. 698-702.
61. Wright P.H., Sim F.H., Soule E.H., Taylor W.F. Synovial sarcoma. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1982, v. 64, p. 112-122.

Статья поступила 26.10.2016 г., принята к печати 07.11.2016 г.
Рекомендована к публикации Д.В. Нисиченко

THE TREATMENT OF CHILDREN WITH SYNOVIAL SARCOMA

Khestanov D.B., Senzhapova E.R., Romantsova O.M., Kochieva V.V., Dzampaev A.Z., Aliev M.D.

Institute of Paediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin Cancer Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

Key words: synovial sarcoma, pediatric oncology, chemotherapy

Improvement of the results of treatment of synovial sarcoma in children and adolescents is the target of this study. 38 children and adolescents at the mean age of $10,5 \pm 3,7$ years (18 males, 20 females) with synovial sarcoma were treated between 1999 and 2014 years in the Research Institution of Pediatric Oncology in the Russian Cancer Center. Treatment included chemotherapy, radiotherapy and surgical operation. The toxicity of intensive chemotherapy was reduced by support of peripheral blood stem cells in the investigation group of patients. 2-year disease-free survival was $66,1 \pm 11,3\%$, overall 5-year survival $-75,6 \pm 10,6\%$.

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

EESG 8 лет

15–17 июня 2017

Вреденовские чтения

21–23 сентября 2017
С.-Петербург, Россия

Orthopaedics-2017

22–24 сентября 2017
Taiyuan, China

Eurospine 2015

11–13 октября 2017
Dublin, Ireland

CTOS 2017

8–11 ноября 2017
Maui, Hawaii

Конгресс онкологов России

15–17 ноября 2017
Москва

38th SICOT

30 ноября – 2 декабря 2017
Cape Town, South Africa

Поздравляем с Днем Рождения!



А.Б. Лукьянченко
6 июля



В.В. Тепляков
18 июля



А.И. Карсладзе
29 июля



А.А. Феденко
31 июля



Я.В. Вишневская
9 августа



Ю.В. Шишкин
15 августа



А.Ф. Лазарев
21 августа



Н.Е. Кушлинский
31 августа



М.Р. Личиницер
3 сентября



И.В. Залуцкий
5 сентября



С.И. Ткачев
9 сентября



В.Г. Поляков
14 сентября



В.М. Моисеенко
15 сентября



Д.В. Нисиченко
19 сентября

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 среднее квадратическое 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, T-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 *представить* 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 опубликованным 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
Сушенцову Евгению Александровичу
115478, Москва, Каширское шоссе, 24
Тел.: 8 (495) 324-96-49, 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

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, 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, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

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 2017 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: 117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69, оф. 208.
2. По электронной почте. farmarus@com2com.ru, pharmpr@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 3010181040000000225,
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

Кассир

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.



Квитанция

ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»
117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69
ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,
р/с 40702810438110108377, к/с 3010181040000000225,
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

Кассир

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.