

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

Редакционный совет

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

Содержание

■ От редакции

А.С. Неред, А.Б. Блудов, Я.А. Щипахина, Н.В. Кочергина. Патологические переломы позвонков..... 3

■ Саркомы костей

В.В. Тепляков, А.А. Шапошников, П.С. Сергеев, А.О. Ахов, Я.А. Ли, А.В. Лазукин, Д.В. Барышникова. Частота востребованности хирургического компонента в комплексном лечении метастатического поражения костей 16

Д.И. Софронов, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, В.Е. Каллистов, А.А. Тарарыкова, М.Д. Алиев. Хирургическое лечение опухолей крестцово-подвздошной локализации без нарушения целостности тазового кольца 29

А.В. Назаренко, С.А. Тер-Арутюнянц. Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) в лечении первичных и метастатических поражений костей 36

А.И. Хасанов, Р.М. Бекмирзаев, Д.А. Нишинов. Лечебный патоморфоз как показатель эффективности комплексного лечения в сочетании с внутриартериальной химиотерапией при неэпителиальных злокачественных опухолях верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух..... 45

А.В. Соколовский, В.А. Соколовский, М.Д. Алиев. Использование ультразвукового экстрактора костного цемента при удалении поломанной полимерной ножки эндопротеза 51

■ Опухоли кожи

А.С. Вихрова, К.В. Орлова, И.В. Самойленко, Г.Ю. Харкевич, Л.В. Демидов. Переносимость высокодозной иммунотерапии интерфероном альфа-2b у больных меланомой кожи 56

Л.Х. Мухаматгалеева, З.А. Афанасьева, Г.А. Усманова. Определение белка S-100B и его диагностическая значимость при меланоме кожи.... 65

■ Реконструктивная хирургия

В.Ю. Ивашков, В.А. Соболевский, Ю.С. Егоров. Современные аспекты оперативного лечения лимфатических отеков верхних конечностей у пациентов после комплексного лечения рака молочной железы ... 70

■ Кунсткамера

Д.А. Буров, Я.А. Божченко, А.А. Тарарыкова, Б.Ю. Бохян. Первично-множественная меланома кожи. Клинический случай 76

■ Хроника научной жизни

Конгрессы, конференции, форумы 81

■ Для авторов

Требования к оформлению рукописей..... 83

Учредители

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗРФ

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
Наталья Королева

Отдел реализации и подписки
Ольга Пентюхова

Художественно-технические редакторы
Лидия Вязьмина,
Наталья Осокина

Корректор
Мария Козлова

Отдел рекламы:
Тел./факс 8 (499) 724-39-02,
тел. 8 (495) 335-08-14
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 208
Эл. почта: pharmpr@com2com.ru

© ФГБНУ «Российский онкологический научный
центр им. Н.Н. Блохина»

© Восточно-Европейская Группа
по Изучению Сарком

© ООО «Фармарус Принт Медиа»

Подписка на 2-е полугодие 2015 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

<i>Nered A.S., Bludov A.B., Schipahina Y.A., Kochergina N.V.</i> Pathological vertebral fractures	3
--	---

■ Bone Tumors

<i>Teplyakov V.V., Shaposhnikov A.A., Sergeev P.S., Akhov A.O., Li Y.A., Lazukin A.V., Baryshnikova D.V.</i> Demand of surgical component in complex treatment metastatic bone disease	16
<i>Sofronov D.I., Musaev E.R., Sushentsov E.A., Kallistov V.E., Tararikova A.A., Aliev M.D.</i> Pelvic ring sparing surgery of tumors of the sacroiliac joint	29
<i>Nasarenko A.V., Ter-Arutyunants S.A.</i> Stereotactic radiation therapy (SRT) in the treatment of primary and metastatic bone lesions	36
<i>Khasanov A.I., Bekmirzayev R.M., Nishonov D.A.</i> Pathomorphosis as a prognostic indicator of complex treatment with combination of intra-arterial chemotherapy in non-epithelial malignant tumors of the maxilla, nasal cavity and paranasal sinuses	45
<i>Sokolovsky A.V., Sokolovsky V.A., Aliev M.D.</i> Application of bone cement ultrasonic extractor in removing the broken polymer stems	51

■ Skin Tumors

<i>Vichrova A.S., Orlova K.V., Samoylenko I.V., Kharkevich G.Yu., Demidov L.V.</i> Tolerability of high-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma	56
<i>Mukhamatgaleeva L.Kh., Afanaseva Z.A., Usmanova G.A.</i> S-100B Protein and its diagnostic value in melanoma	65

■ Reconstruction surgery

<i>Ivashkov V.Ju., Sobolevsky V.A., Egorov Ju.S.</i> Modern aspects of surgical treatment of upper limb lymphedema in patients after combined treatment of breast cancer	70
---	----

■ Rear clinical cases

<i>Burov D.A., Bozhenko Y.A., Tararikova A.A., Bokhyan B.U.</i> Primary multiple melanoma. Case report	76
---	----

■ Chronicles

Congresses, Conferences	81
-------------------------------	----

■ For Authors

Instructions for Authors	83
--------------------------------	----

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ ПОЗВОНКОВ

А.С. Неред, А.Б. Блудов, Я.А. Щипахина, Н.В. Кочергина

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

Ключевые слова: патологические переломы позвонков, остеопороз, метастатическое поражение, лучевая диагностика патологических переломов позвонков

Представлен обзор литературы, посвященный эпидемиологии, классификации и лучевой диагностике патологических переломов позвонков. Основными причинами патологических переломов позвонков являются остеопороз и опухолевое поражение. Развитие методов лечения данной патологии требует точной дифференциальной диагностики этиологии перелома лучевыми методами. Наиболее информативным методом в дифференциальной диагностике патологических переломов является магнитно-резонансная томография.

Эпидемиология

Большинство патологических компрессионных переломов позвонков имеют доброкачественную природу и обусловлены остеопорозом [1]. При этом их распространенность увеличивается с возрастом и коррелирует со снижением минеральной плотности костной ткани. Считается, что к 80-летнему возрасту у 40% женщин и 20% мужчин выявляются патологические переломы позвонков. Наличие одной вертебральной деформации увеличивает риск последующих переломов в 5 раз [2]. Как правило, к компрессионной деформации приводит неадекватная травма (например, падение с высоты собственного роста), однако в случаях выраженного остеопороза переломы могут возникнуть на фоне нормальной физиологической активности (сгибании, разгибании, кашле), а в ряде случаев и спонтанно [3]. Выделяют два типа остеопороза: первичный (85%) и вторичный (15%). По степени распространенности остеопороза в скелете выделяют генерализованную и локализованную формы. Последняя форма более характерна для костей конечностей. Его причиной могут быть длительная иммобилизация, дистонический синдром [4] или в ряде случаев терапевтическое воздействие, такое как лучевая терапия [5]. Около 60% переломов позвонков при остеопорозе не сопровождаются клиническими симптомами [6]. Однако как клинически проявляющиеся, так и бессимптомные деформации тел позвонков сопряжены с осложнениями и повышенной смертностью, которая увеличивается на 15% по сравнению с группой больных без патологических переломов [7]. Сни-

жение физической функциональной активности и социальная изоляция отражаются на качестве жизни пациентов и значительно усложняют период реабилитации [8].

Второй по частоте причиной развития патологических переломов позвонков является опухолевое поражение. По данным некоторых авторов, наиболее часто в кости метастазирует рак молочной железы (72%), предстательной железы (87%), щитовидной железы (50%), легкого (31%) и почки (37%). Таким образом, более 80% злокачественных опухолей метастазируют в кости [9, 10]. При этом до 39% метастазов в скелет локализуются в позвоночнике, и они могут также приводить к патологическим переломам [6]. Наибольшей склонностью к метастазированию в осевой скелет обладают рак молочной железы и рак предстательной железы [11]. Поражение костной системы при миеломной болезни встречается в 70–95% случаев [12]. При этом нередко данное заболевание манифестирует патологическими переломами, и частота их встречаемости достигает 60% [13]. Первичная неходжкинская лимфома (НХЛ) кости встречается в клинической практике крайне редко, составляя от 3 до 27,1% [14–19] всех первичных НХЛ кости и приблизительно от 0,1 до 6,5% [20–24] всех НХЛ. Метастатическая лимфома позвоночника более распространена, однако четких данных о ее распространенности в литературе не представлено. По данным одних авторов, частота развития компрессии спинного мозга при НХЛ позвоночника чрезвычайно мала [15], в то время как другие исследователи представили данные о 50% встречаемости этого осложнения [22].

Компрессия спинного мозга обусловлена метастазами рака молочной железы, предстательной железы, легкого в 15–20% случаев (для каждой нозологии), а метастазами рака почки и поражением позвоночника при лимфоме и миеломной болез-

Адрес для корреспонденции

А.С. Неред

E-mail: yzamogilnaya@gmail.com

ни — в 5–10% [25]. У 20% больных онкологическое заболевание манифестировало неврологическим дефицитом вследствие метастатического поражения позвоночника. Стоит отметить, что частота параплегии, вызванной опухолевым поражением, составляет 8,5 на 100 000 населения и превышает таковую при травме позвоночника (3–5 на 100 000) [26].

Классификации переломов позвонков

Первые попытки разработать классификацию патологических переломов позвонков были приняты более 80 лет назад, что стало возможно только с появлением рентгенографии. Основная трудность в создании исчерпывающей классификации заключалась в том, что в отличие от переломов длинных трубчатых костей поражение позвоночника имеет тенденцию прогрессировать, приводя к нарастанию деформации. По мере развития методов визуализации стали разрабатываться классификации, направленные на оценку нестабильности позвоночного столба. Так возникла концепция двух колонн, предложенная Holdsworth [27], а затем, с появлением рентгеновской компьютерной томографии, и трех колонн, разработанная в 1980-х годах Denis [28].

Следующая классификация, наиболее активно применяемая в настоящее время, классификация Ассоциации ортопедов (АО), является результатом 10-летней работы, которая заключалась в анализе 1445 случаев переломов позвонков [29]. Данная классификация основана на патоморфологических характеристиках повреждений и механической модели подъемного крана. Таким образом, исходя из направления силы воздействия, выделено три основных типа повреждения: тип А — компрессия тела позвонка; тип В — повреждение передних и задних элементов за счет растяжения; тип С — повреждение передних и задних элементов за счет ротации и поступательного движения. Более детальная морфологическая оценка относит каждое конкретное повреждение в группу и далее в подгруппу, что позволяет классифицировать практически любой перелом.

Стоит отметить, что данная классификация предназначена для оценки повреждений с уровня Th1 по L5. Повреждения шейных позвонков по ней не классифицируются. Исходя из выделенных типов переломов, можно сделать вывод, что данная классификация нацелена преимущественно на оценку травматических переломов. Деформациям другой этиологии уделено мало внимания.

Существует более упрощенная классификация переломов, которая охватывает повреждения тел позвонков при интактном заднем комплексе и оценивает только вид деформации. В нее включены: передняя, задняя, боковая клиновидная деформации (высота одного из краев ниже противоположного), двояковогнутая деформация или «рыбий позвонок» (высота центральной части снижена

по сравнению с краевыми отделами), уплощение или «crush»-деформация (равномерное снижение высоты всех отделов тела позвонка). Возможно сочетание каких-либо вышеперечисленных видов деформаций. Значительное снижение высоты тела позвонка именуется «vertebrae plana». В норме высота задних отделов каждого нижележащего позвонка больше предыдущего на 1–3 мм, и снижение высоты более 4 мм по сравнению со смежным позвонком считается переломом [30, 31].

Genant с соавторами была предложена еще одна классификация патологических деформаций, которая оценивает степень снижения высоты тел Th4–L4 позвонков по сравнению со смежными уровнями [32] (рис. 1). Согласно ей, выделяют 4 степени:

- Степень 0 — перелома нет.
- Степень 1 — «слабый» перелом (снижение высоты тела на 20–25% по сравнению со смежным неизмененным позвонком).
- Степень 2 — «средний» перелом (снижение высоты тела на 25–40% по сравнению со смежным неизмененным позвонком).
- Степень 3 — «тяжелый» перелом (снижение высоты тела более 40% по сравнению со смежным неизмененным позвонком).

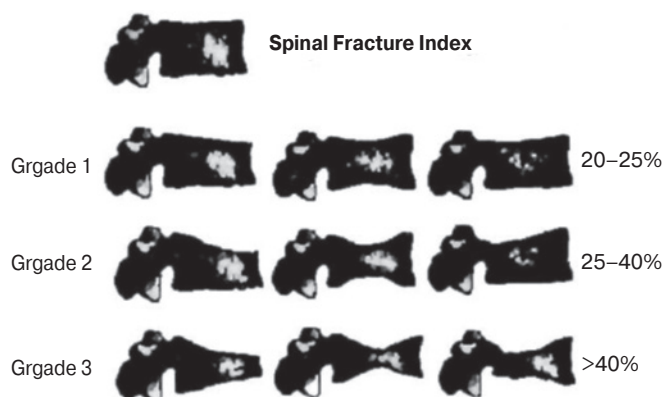


Рис. 1. Классификация переломов по Genant et al.

«Спинальный индекс переломов» рассчитывается как отношение суммы всех степеней деформаций тел позвонков к общему количеству выявленных деформаций. Данный индекс признан более достоверным, чем стандартное морфометрическое исследование, и широко используется клиницистами, занимающимися остеопорозом. Необходимо отметить, что и в данной классификации повреждения шейных позвонков не учитываются. Вероятнее всего, это связано с ориентированием данной системы на оценку «остеопорозных» переломов, возникающих преимущественно в грудном и поясничном отделах позвоночника.

Ни одна из вышеприведенных классификаций не характеризует особенности патологических переломов позвонков при опухолевой патологии.

Методы лучевой диагностики

С развитием как хирургических, так и консервативных методов лечения онкологических заболеваний и появлением возможности продления жизни пациентов даже с IV стадией болезни возросла необходимость в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков. Основным толчком к этому послужило появление магнитно-резонансной томографии и ее активное освоение для решения различных диагностических задач. Первые работы, посвященные дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков, опубликованы преимущественно в конце 1980-х годов [33].

Бесспорно, «золотым стандартом» для выбора метода лечения онкологического заболевания является морфологическое подтверждение диагноза, и в настоящее время разработано множество методик получения гистологического материала. Однако с помощью методов лучевой диагностики можно не только предположить злокачественный или доброкачественный характер перелома, но и высказаться о типе опухоли. Это позволяет клиницисту оптимизировать план обследования пациента для ускорения постановки правильного диагноза и начала лечения. В ряде случаев методы лучевой диагностики позволяют отказаться от выполнения биопсии позвонка в пользу динамического наблюдения.

Рентгенография

Рентгенография была первым методом лучевой диагностики, с помощью которого выявляли патологические переломы позвонков. Однако с учетом современных требований информативность этого метода для дифференциальной диагностики патологических переломов позвонков существенно ограничена. Очаг литической деструкции может быть выявлен при рентгенологическом исследовании, если его размер более 1 см в диаметре, а плотность костной ткани в указанном очаге снижена не менее чем на 50%. В связи с этим ложноотрицательные результаты наблюдаются в 40% случаев [34]. Риск развития патологического перелома возникает при поражении 50% и более тела позвонка [35]. Наличие перелома еще больше затрудняет выявление «истинной» костной деструкции. Поскольку рентгенологический метод не во всех случаях способен четко определить перестройку костной структуры, были выработаны косвенные признаки «злокачественного» перелома. Локализация перелома выше Th7-позвонка в большей степени свидетельствует об опухолевом характере перелома [36]. Ряд других авторов считают уровень патологического перелома ненадежным критерием его этиологии [37]. Другим признаком злокачественного характера перелома является тип деформации позвонка. Считается, что для «опухолевого» перелома характерна за-

дня клиновидная деформация, в то время как для «остеопорозного» — передняя клиновидная или деформация по типу «рыбьего» позвонка [36]. Еще один симптом, предполагающий доброкачественную этиологию перелома, предложен Maldegue с соавторами в 1978 г. [38]. Он характеризуется скоплением газа внутри тела поломанного позвонка («внутрипозвонковый вакуум-симптом») и коррелирует с ишемическими нарушениями, которые препятствуют репаративным процессам.

В 1986 г. группой авторов проведена работа, в которой основным дифференциально-диагностическим критерием этиологии перелома являлся вид деформации замыкательных пластин тел позвонков. Для «остеопорозных» переломов характерен диффузно-вогнутый вид деформации как верхней, так и нижней замыкательной пластин. Это обусловлено равномерным снижением минеральной плотности костной ткани всего позвонка и распределением осевой нагрузки. Для переломов на фоне опухолевого поражения характерен как диффузно-, так и фокально-угловой вид деформации замыкательных пластин. Такой вид деформации, вероятнее всего, связан с локальным субхондральным обеднением костной ткани за счет метастатического поражения. Как отмечают сами авторы, проведенное исследование имело ряд недостатков, связанных с анализом рентгенологического исследования трупных позвоночных столбов, которое не в полной мере соответствует данным, получаемым в повседневной клинической практике [37].

Ряд опухолевых процессов, например, миелома, могут сопровождаться остеопорозом, а некоторые виды противоопухолевого лечения (гормонотерапия) способны приводить к его развитию. В связи с этим метод рентгеновской абсорбциометрии, активно используемый для определения степени остеопороза, нельзя считать пригодным для дифференциальной диагностики патологических переломов позвонков. Он отражает только снижение минеральной плотности костной ткани у конкретного пациента по сравнению с его возрастной группой, но не позволяет выявить причину этого процесса.

Таким образом, стандартную рентгенографию следует в большей степени рассматривать как метод скрининга для выявления переломов позвонков с последующей уточняющей диагностикой с помощью более информативных методов исследования.

Рентгеновская компьютерная томография

Диагностические возможности рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) значительно превосходят стандартную рентгенографию в первую очередь за счет отсутствия суммации изображения. Как показывали сравнительные исследования, рентгенография чаще ошибочно выявляет разрушение коркового слоя передней, задней стенок и ножек позвонка, чем компьютерная томография (73; 67;

85% против 15; 46; 15% соответственно). Авторы связывают полученные при рентгенографии результаты с ошибочной интерпретацией костных отломков как проявление костной деструкции, в то время как при КТ-исследовании оба данных признака четко дифференцируются между собой [39].

По данным Laredo и соавторов, нарушение структуры губчатой кости тел позвонков выявляется с помощью РКТ при «доброкачественных» переломах в 29% случаев и является менее характерным симптомом злокачественности, чем разрушение кортикального слоя [40]. В исследовании Sattari и соавторов частота деструкции губчатой кости при «остеопорозных» переломах достигает 100% [39]. Наличие внескостного компонента считается характерным признаком опухолевого поражения кости. Однако Laredo отмечает, что наличие паравертебрального внескостного компонента не является абсолютным симптомом злокачественности процесса и может наблюдаться при «доброкачественных» переломах, однако в этом случае его толщина не должна превышать 1 см [40]. В подтверждение этим результатам Sattari с соавторами приводят данные о частоте встречаемости внескостного компонента при «остеопорозных» переломах, распространяющегося преимущественно внутриканально, в 23% случаев [39]. Другими важными критериями доброкачественности процесса являются линии перелома как губчатой, так и кортикальной кости, а также смещение костных отломков в позвоночный канал [39, 40]. Так же как при стандартной рентгенографии, «внутрипозвонковый вакуум-симптом» в большей степени свидетельствует о доброкачественном характере перелома с развитием остеонекроза тела пологого позвонка [41].

Проведение РКТ только в аксиальной проекции без выполнения мультипланарных реконструкций имеет ряд ограничений для выявления переломов позвонков [42, 43]. По данным Chan с соавторами [44], последующая мультипланарная реконструкция позволяет выявить переломы позвонков, не диагностированные при аксиальной РКТ грудной и брюшной полостей, в 45% случаев. При этом компьютерная томография не всегда способна ответить на вопрос об этиологии перелома, так как не отражает состояние костного мозга. Подобные сложности могут возникнуть в случае сочетанных процессов, например, таких как диффузно-поротическая форма миеломной болезни, при которой остеопороз обусловлен самим опухолевым процессом.

Магнитно-резонансная томография, методика магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастированием, методика диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии

Возможности определения этиологии патологических переломов позвонков существенно расши-

рились с появлением в арсенале лучевых диагностов магнитно-резонансной томографии. Активное ее освоение шло параллельно с развитием хирургического и консервативного методов лечения, позволяющих повысить выживаемость больных с опухолевым поражением позвонков.

В 1989 г. Yuh и соавторы представили первые данные об информативности МРТ для дифференциальной диагностики патологических переломов позвонков [34]. Авторы выделили три категории изменения МР-сигнала в T1 ВИ. Они отметили, что для «остеопорозных» переломов характерно либо отсутствие изменения сигнала, либо неполное замещение нормального МР-сигнала тела позвонка пониженным с четкими ровными контурами. Что касается переломов на фоне метастатического поражения, то в их случае отмечается тотальное замещение нормального МР-сигнала костного мозга тела позвонка пониженным в T1 ВИ. При этом точность МРТ в дифференциальной диагностике «доброкачественных» и «метастатических» переломов достигала 94%. Также к критериям злокачественности перелома авторы отнесли наличие метастазов в других позвонках и вовлечение заднего комплекса в патологический процесс. По мнению авторов, паравертебральные массы не являлись убедительным признаком злокачественности. При злокачественных переломах не встречались формирование костных отломков тела позвонка и вовлечение межпозвонкового диска, которые характерны для доброкачественных переломов.

В 1990 г. группа исследователей во главе с Baker впервые проанализировала возможности режима подавления сигнала от жировой ткани STIR (short time inversion recovery) для дифференциальной диагностики патологических переломов позвонков [45]. Авторы отметили важность данного протокола исследования не только для дифференциальной диагностики этиологии перелома, но и для определения его давности.

Обобщая полученные данные, можно выделить следующие характеристики:

«Доброкачественный перелом»

- Характер изменения МР-сигнала зависит от давности перелома.
- При «свежем» переломе линейная зона пониженного МР-сигнала в T1 ВИ, смежная с полуманной замыкательной пластиной [46, 47] (рис. 2).
- В T2 ВИ при «свежем» переломе позвонка, как правило, изоинтенсивен прилежащему неизмененному позвонку [46].
- Может определяться линия перелома [48].
- При постконтрастном T1 ВИ отмечается контрастирование тела пологого позвонка таким образом, что он становится изоинтенсивным смежному неизмененному позвонку — симптом «возвращения к нормальной интенсивности» [46].

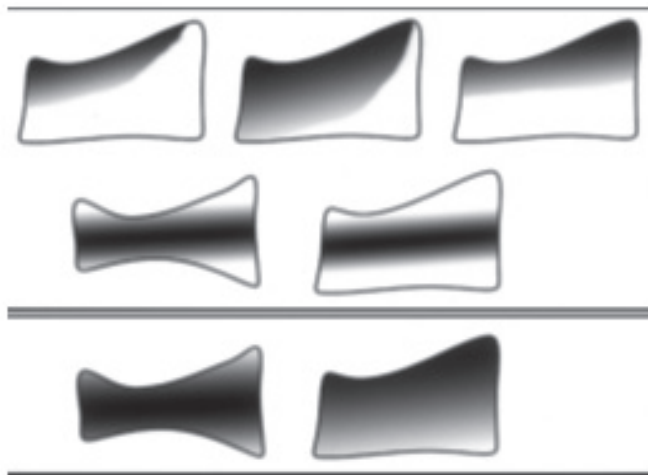


Рис. 2. Схематическое изображение различных форм изменения МР-сигнала в Т1 ВИ при «доброкачественных переломах»

- Внутрипозвонковый вакуум-симптом и внутрипозвонковое скопление жидкости — признаки остеонекроза тела позвонка, развитие которого коррелирует со степенью снижения его высоты [49, 50].

- Смещение костных отломков в позвоночный канал — чувствительность — 100%, специфичность — 16% [46].

- Отсутствие паравертебрального внекостного компонента и вовлечения в процесс заднего комплекса.

- При «старом» переломе МР-сигнал костного мозга не изменен [33, 45, 51].

«Злокачественный перелом»

- Полное замещение нормального МР-сигнала костного мозга диффузно пониженным МР-сигналом в Т1 ВИ в 77–88% случаев [33, 46, 47, 51, 52].

- Отмечается негетерогенное повышенное накопление контрастного вещества в пораженной зоне, особенно в режимах с подавлением сигнала от жировой ткани [46, 53].

- Наличие внекостного компонента: чувствительность — 80%, специфичность — 100% [46].

- Выпуклая задняя стенка тела позвонка: чувствительность — 70%, специфичность — 100% [46].

- Вовлечение в процесс ножек позвонка: чувствительность — 80%, специфичность — 94% [46].

Множественность патологических переломов не всегда свидетельствует о характере перелома, так как у одного пациента могут встречаться как доброкачественные, так и злокачественные переломы. По данным Токарь Т.Ю. [54], чувствительность и специфичность МРТ с использованием вышеописанных признаков составляла 97 и 94% соответственно.

Несмотря на то что стандартная магнитно-резонансная томография позволяет определять этиологию перелома в большинстве случаев, диагностические ошибки, отмеченные многими авторами, возникали при острых и подострых переломах с тотальным замещением нормального МР-сигнала

костного мозга пониженным в Т1 ВИ [55, 56] и повышенным в Т2 ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Это подвигло исследователей на поиск дополнительных путей уточняющей диагностики. Такой методикой стала магнитно-резонансная томография с динамическим контрастированием (МРТ-ДК). Данная методика позволяет оценить характер васкуляризации в различных участках опухоли, что коррелирует с наличием «живой» опухолевой ткани при патоморфологическом исследовании [57, 58]. В физиологических основах динамического контрастирования лежат характер кровоснабжения опухоли, количество и проницаемость стенки капилляров, а также объем и состав межклеточного пространства [59].

Особый интерес представляет анализ быстро и интенсивно контрастируемых участков позвонка с патологическим переломом по сравнению с магистральной артерией. Раннее и интенсивное контрастирование будет отмечаться в тканях с более выраженной васкуляризацией и высокой проницаемостью капилляров. При построении графика накопления/выведения КВ этот процесс отображается быстрым прогрессивным подъемом «кривой» с достижением пика, где наклон или «крутизна кривой» отражает скорость накопления КВ.

Впервые в клинической практике эту методику применили Erlemann и соавторы в 1989 г. [62]. Они выявили, что зоны неопухолевой ткани в процессе динамического исследования контрастируются значительно медленнее и менее интенсивно, чем высоко васкуляризованная опухолевая ткань.

В 1995–2000 гг. группа исследователей во главе с Van der Woude [60, 61, 63, 64] стала применять ультрабыстрые протоколы при проведении МРТ-ДК. Ими была разработана методика качественного и количественного анализа получаемых данных, которая изначально применялась в диагностике и оценке эффекта лечения первичных костных опухолей, а затем и сарком мягких тканей [58, 59, 65–69].

Применение МРТ-ДК при опухолевом поражении позвоночника несколько запоздало. В первую очередь это объясняется невозможностью провести адекватное гистотопографическое исследование выявленных патологических процессов в позвоночнике. Другая причина, ограничивающая использование данной методики, заключается в структурных особенностях костной ткани в зависимости от пола и возраста. Позвоночник является одной из основных локализаций костного мозга. Он в большей степени, чем остальные кости, подвержен возрастным изменениям за счет осевой нагрузки, и атеросклероз и другие возраст-ассоциированные факторы влияют на перфузию костного мозга, следовательно, и на ремоделирование костной ткани. В своем исследовании Chen с соавторами показали достоверное снижение перфузии костного мозга нижнегрудных

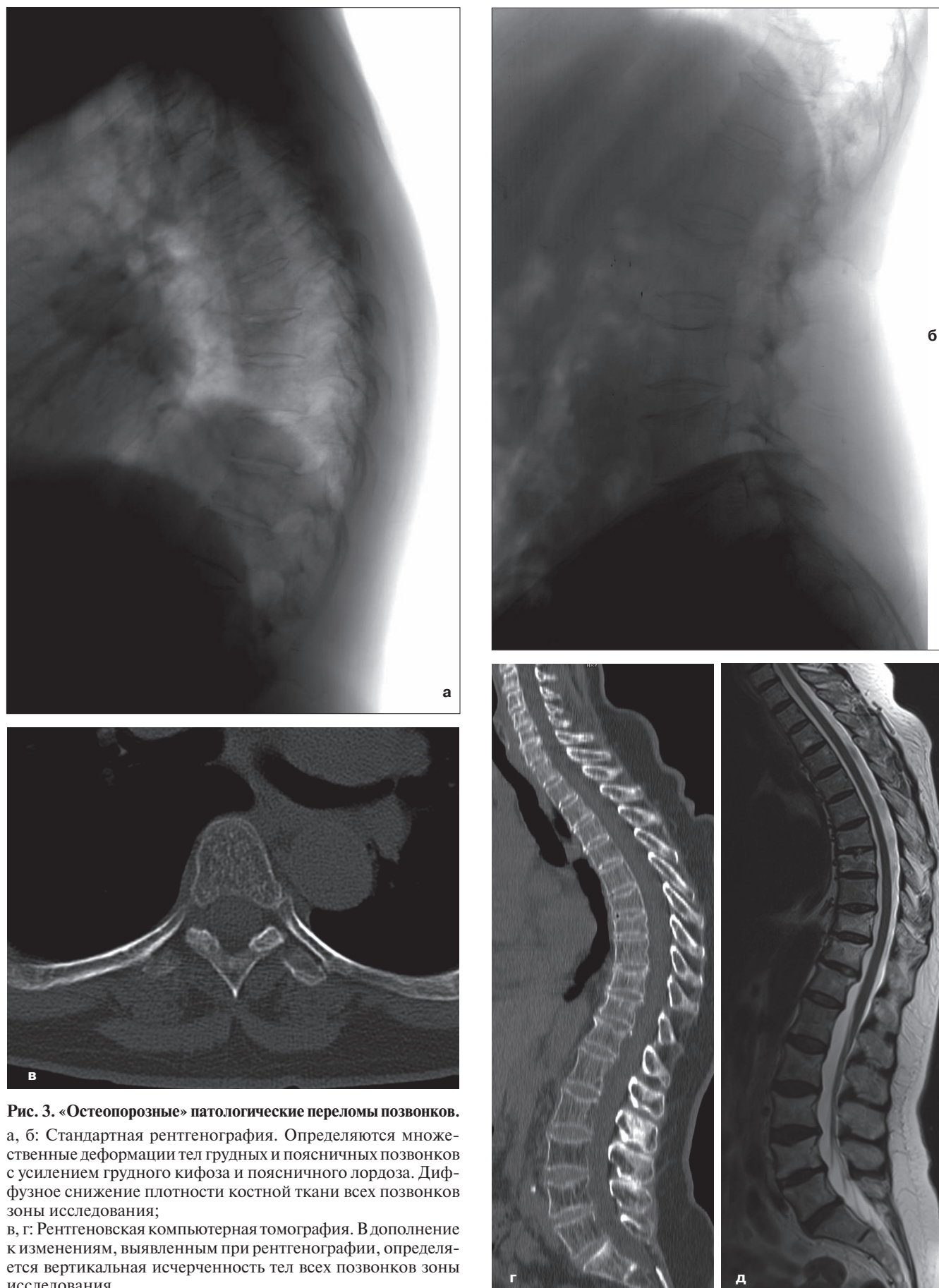


Рис. 3. «Остеопорозные» патологические переломы позвонков.

а, б: Стандартная рентгенография. Определяются множественные деформации тел грудных и поясничных позвонков с усилением грудного кифоза и поясничного лордоза. Диффузное снижение плотности костной ткани всех позвонков зоны исследования;

в, г: Рентгеновская компьютерная томография. В дополнение к изменениям, выявленным при рентгенографии, определяется вертикальная исчерченность тел всех позвонков зоны исследования



Рис. 3. «Остеопорозные» патологические переломы позвонков. д—ж: Стандартная магнитно-резонансная томография. Определяется тотальный отек костного мозга тела Th10-позвонка и линейный субкортикальный отек тел Th11-, Th12-позвонков без признаков очагового поражения. Остальные деформированные позвонки без признаков отека костного мозга. Признаков опухолевого процесса не выявлено

и поясничных позвонков на 62,4% у людей старше 50 лет. При этом еще более значима зависимость снижения перфузии от пола: у мужчин старше 50 лет — 33,5%, у женщин старше 50 лет — 79,4% [70]. Savvopoulou et al. выявили влияние на перфузию костного мозга не только возраста и пола, но и уровня сегмента позвоночника [71]. Чем выше уровень зоны интереса, тем выше параметры перфузии. Shih и соавторы отметили уменьшение перфузионных параметров по мере снижения минеральной плотности костной ткани [72]. Учитывая множество факторов, влияющих на перфузию костного мозга, правильная оценка патологических изменений в позвоночнике существенно усложняется.

Впервые попытку дифференциальной диагностики патологических переломов позвонков с помощью МРТ-ДК предприняли Chen с соавторами в 2002 г., однако их результаты были неоднозначны и основывались преимущественно на типе кривой накопления/выведения КВ [73]. В 2005 г. группой

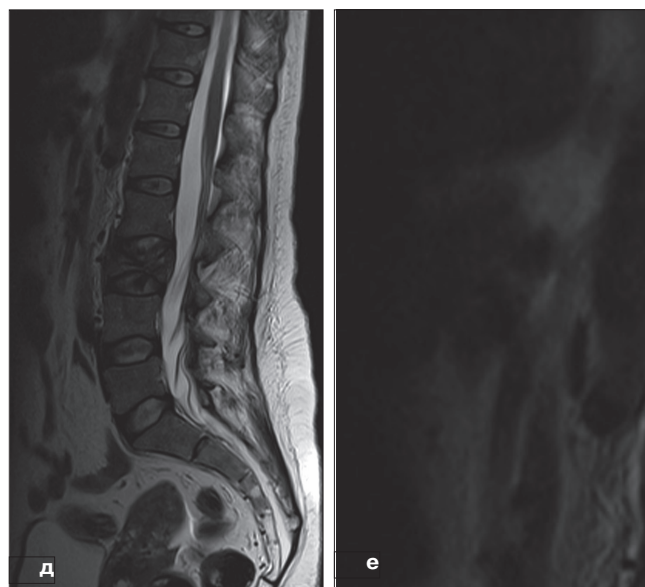
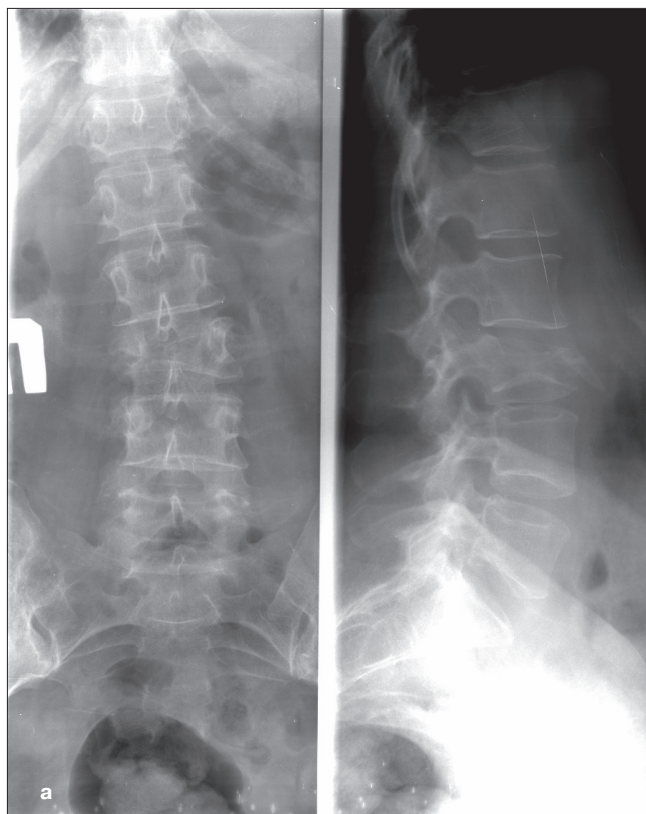
авторов во главе с Tokuda проведен анализ 34 пациентов с 48 патологическими переломами позвонков. В отличие от результатов Chen выявлены достоверные различия в количественных значениях перфузионных параметров (максимального накопления и «крутизны» кривой) между «остеопорозным» и «опухолевым» переломами, в то время как графический тип кривой оказался недостаточно специфичен [74]. Противоречивость данных Chen и Tokuda может быть связана с различной «давностью» переломов позвонков в этих исследованиях.

Важным аспектом применения МРТ-ДК является возможность прогнозирования развития и дальнейшего течения переломов позвонков. В 2002 г. Scherer с соавторами были представлены данные о способности МРТ-ДК выявлять позвонки с высоким риском компрессии при миеломной болезни [75]. Чем выше интенсивность накопления КВ, тем выше риск перелома. Как предполагают исследователи, это обусловлено прямой зависимостью между степенью васкуляризации опухоли и активной продукцией остеокласт-индуцирующих факторов патологическими плазматическими клетками. В работе Kanchiku и соавторов представлены данные о возможности предсказывать дальнейшее снижение высоты тела компримированного позвонка при остеопорозе. В этом случае наоборот, чем больше площадь слабо- или неаваскуляризованного участка, тем выше риск дальнейшей компрессии тела позвонка [76].

Поскольку при опухолевом поражении позвоночника нередко отсутствует возможность проведения полноценного морфологического исследования, возрастает актуальность адекватной оценки эффективности проведенного лечения методами лучевой диагностики. В связи с этим МРТ-ДК приобретает еще большую значимость, особенно при опухолях гематологической природы, где основным критерием является состояние кровотока костного мозга. В период с 2002 по 2010 г. [77–80] проведен ряд исследований, выявивших достоверное снижение параметров перфузии костного мозга при ответе на лечение.

Таким образом, за последние пятнадцать лет множество исследований доказали эффективность МРТ-ДК для решения различных диагностических задач. Преимущество этой методики заключается в том, что она позволяет одновременно оценивать структурные и функциональные изменения в опухоли, используя как качественные, так и количественные параметры. На сегодняшний день это одна из самых эффективных методик в определении «живой» опухолевой ткани.

Другой многообещающей методикой в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков, по данным литературы, является диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ). Физи-



ческие принципы данной методики были описаны в 1965 г. Stejskal и Tanner [81]. Они основаны на регистрации изменения характера броуновского движения молекул воды при различных патологических процессах. Первоначально ДВ-МРТ применялась для диагностики ишемических нарушений головного мозга, однако впоследствии данная методика нашла свое применение и при патологии опухолей опорно-двигательного аппарата. Причем основной целью являлось выявление зон некроза для оценки эффективности проведенного лечения [82–87]. О роли этой методики в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков в литературе представлены достаточно противоречивые сведения. В 1998 и 2001 гг. Вауг и соавторы продемонстрировали первые данные о возможности определения этиологии переломов позвонков с помощью ДВ-МРТ [88, 89]. Однако в то же время были опубликованы результаты исследования, в котором авторы не выявили значимого преимущества данной методики перед стандартной МРТ [90]. Другие исследователи отмечают, что при доброкачественных переломах ИКД имеет высокие значения, что позволяет дифференцировать их от злокачественных [91, 92]. В противовес этим результатам Maeda и соавторы в своей работе высказали сомнения в возможности дифференциальной диагностики патологических переломов позвонков даже с помощью количественной обработки полученных данных [93]. На сегодняшний день не существует однозначного мнения о роли данной методики в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков и ее преимуществе перед стандартной МРТ.

Методы ядерной медицины

Планарная остеосцинтиграфия (ОСГ) является признанным методом скрининга метастазов в кости [94], что обусловлено его относительной дешевизной и широкой доступностью. В основе метода лежит включение тропного к костной ткани РФП в минеральный обмен с последующей регистрацией

его распределения и накопления в скелете за счет гамма-излучения изотопа, входящего в состав препарата. Несмотря на высокую (95%) чувствительность ОСГ, позволяющую выявлять изменения в минеральном обмене, специфичность метода составляет всего 40% [95]. Это связано с тем, что повышение активности остеобластов может быть вызвано не только метастатическим поражением, но и травмой, воспалительным процессом или грубыми дистрофическими изменениями.

В литературе представлены крайне скудные сведения о роли ОСГ в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков. Ряд авторов высказывались о возможности выявления «остеопорозных» переломов, а также определения их давности с помощью ОСГ с ^{99m}Tc -MDP [96–99]. В дальнейшем стали проводить исследования других РФП для дифференциальной диагностики патологических переломов позвонков. Так, Buyukdereli и соавторы в 2006 г. представили результаты сравнительного анализа ^{99m}Tc -MDP и ^{99m}Tc -MIBI. Они показали, что при использовании ^{99m}Tc -MDP определялась его аккумуляция в 92% травматических переломов и 100% метастатических очагов, в то время как ^{99m}Tc -MIBI не накапливался в позвонках с травматическими переломами, но избирательно аккумуляировался в 73% метастазов [100]. Применение ^{201}Tl -хлорида не давало преимуществ в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков из-за низкой чувствительности – 28,6% [101].

Более перспективным методом для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных переломов представляется однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Анализ, проведенный Tokuda и соавторами, не выявил достоверных различий в значениях чувствительности (85%) и специфичности (58%) ОФЭКТ и МРТ в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков в тех случаях, когда отмечалось полное замещение нормального МР-сигнала костного мозга патологическим [102].

В настоящее время большой интерес вызывает метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Он основан на использовании различных агентов (моносахаридов, жирных кислот, аминокислот, гормонов, антител, пептидов и т. д.), меченных позитрон-излучающими радиоизотопами, тропных к тем или иным органам, системам или процессам. Наиболее широко для дифференциальной ПЭТ-диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей в целом и опухолей опорно-двигательного аппарата в частности применяется ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ). Это связано с усиленным в отличие от нормальных клеток метабо-

Рис. 4. Опухолевый патологический перелом позвонка.

а: Стандартная рентгенография. Определяется патологический перелом 3-й степени тела L3-позвонка с боковой деформацией. Высказать о характере деструкции в теле указанного позвонка затруднительно. В других позвонках определяются множественные зоны литической деструкции; б–г: Рентгеновская компьютерная томография. В дополнение к изменениям, выявленным при рентгенографии, в теле L3-позвонка определяется смешанная деструкция с преобладанием литического компонента с разрушением коркового слоя и формированием внекостного компонента. В остальных позвонках выявляются множественные зоны литической деструкции; д–з: Стандартная магнитно-резонансная томография. Определяется тотальное поражение тела L3-позвонка опухолью неоднородной солидной структуры. Множественные очаги в других позвонках зоны исследования

лизмом глюкозы пролиферирующими опухолевыми клетками [103]. Возможность дифференциальной диагностики этиологии переломов позвонков основывается на том предположении, что в отличие от «опухолевых» доброкачественные переломы не будут значительно накапливать ^{18}F -ФДГ [104–107]. Группа авторов во главе с Bredella определила значения стандартизированного уровня накопления (standardized uptake value – SUV) ^{18}F -ФДГ для доброкачественных и злокачественных переломов: $3,99 \pm 1,52$ – для злокачественных и $1,94 \pm 0,97$ для доброкачественных. При этом чувствительность и специфичность метода в данном исследовании составили 83 и 86% соответственно [108].

Отдельно следует отметить методику ПЭТ/КТ в режиме исследования всего тела, которая представляет тандем двух методов: анатомо-топографического и функционального, что позволяет не только оценить метаболическую активность процесса, но и выявить структурные особенности патологических изменений. В литературе нами найдены лишь единичные работы, посвященные данной методике для дифференциальной диагностики патологических переломов позвонков. Так, Cho и соавторы предлагают использовать данную методику только как уточняющую в тех случаях, когда данных МРТ с контрастированием недостаточно для постановки правильного диагноза, поскольку диагностическая точность ПЭТ/КТ и МРТ сопоставимы между собой [109].

Заключение

С развитием возможностей хирургического и терапевтического лечения опухолевого поражения позвоночника возросла необходимость в своевременной и правильной дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков, имеющих различную этиологию.

Особое место занимают пациенты с уже подтвержденным онкологическим диагнозом, у которых необходимо исключить метастатическое поражение костной системы.

Стандартная рентгенография представляет собой в большей степени скрининговый метод, поскольку выявляемые ею основные критерии дифференциальной диагностики имеют чаще лишь косвенный характер. Для РКТ разработаны более четкие дифференциально-диагностические признаки патологических переломов позвонков, однако без мультипланарных реконструкций эффективность их выявления существенно снижается. С появлением в клинической практике МРТ диагностические возможности определения этиологии переломов позвонков существенно возросли, разработаны четкие дифференциально-диагностические критерии, что в большинстве случаев позволяет высказаться о характере перелома. Для выявления «живой» опухолевой ткани и оценки эффектив-

ности лечения различных опухолей в настоящее время разработана методика МРТ-ДК. Эта методика представляет перспективной для дифференциальной диагностики переломов позвонков, однако этому направлению посвящены лишь единичные работы, и многие аспекты ее применения изучены недостаточно. Другой перспективной методикой является ДВ-МРТ, однако результаты исследований с ее использованием оказались весьма противоречивы. В публикациях, посвященных методам ядерной медицины, превалируют данные об информативности ПЭТ, однако в сравнении с МРТ существенного преимущества этого метода не выявлено. Анализ информативности сцинтиграфии с использованием различных РФП не выявил решающей роли данного метода в дифференциальной диагностике переломов позвонков. Среди последних работ уделяется внимание позитронно-эмиссионной томографии, особенно совмещенной с РКТ (ПЭТ-РКТ). Однако с учетом небольшого количества проведенных исследований однозначно высказаться о преимуществах или недостатках данного метода в сравнении с вышеописанными на настоящий момент затруднительно.

Следует отметить, что ни один из современных методов лучевой диагностики не способен во всех случаях правильно оценить этиологию патологических переломов позвонков. Для наиболее точной дифференциальной диагностики этиологии патологических переломов позвонков необходимо применять комплексный подход, сочетая методы лучевой диагностики и ядерной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Flemming D.J. et al. Primary tumors of the spine. *Semin. Musculoskelet Radiol.* 2000, No. 4 (3), p. 299–320.
2. Grampp S. et al. Radiologic diagnosis of osteoporosis. Current methods and perspectives. *Radiol. Clin. North Am.* 1993, No. 35 (1), p. 1133–1145.
3. Guglielmi G., Muscarella S., Bazzocchi A. Integrated imaging approach to osteoporosis: state-of-the-art review and update. *Radiographics.* 2011, No. 31, p. 1343–1364.
4. Guglielmi G., Muscarella S., Leone A. et al. Imaging of metabolic bone diseases. *Radiol. Clin. North Am.* 2008, No. 46 (4), p. 735–754.
5. Noël-Savina E., Descourt R. Osteoporotic vertebral compression fractures: a rare complication of radiotherapy in a patient with lung cancer. *Clinical Imaging.* 2013, No. 37, p. 390–392.
6. Peloschek P., Grampp S. Vertebral fractures and osteoporosis. In: Cassar-Pullicino V., Imhof H. *Spinal Trauma. An Imaging Approach.* Thieme Stuttgart. 2006, p. 206.
7. Cooper C., O'Neil T., Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. *Bone.* 1993, No. 14, p. 89–97.
8. Fink N. et al. Disability after clinical fracture in postmenopausal women with low bone density: the fracture intervention trial (FIT). *Osteoporos Int.* 2003, No. 14 (1), p. 69–76.
9. Alcalay M., Azais I., Brigeon B. et al. Strategy for identifying primary malignancies with inaugural bone metastases. *Revue du Rhumatisme.* 1995, No. 62 (10), p. 632–642.
10. Brage M.E., Simon M.A. Evaluation, prognosis, and medical treatment considerations of metastatic bone tumors. *Orthopedics.* 1992, No. 15 (5), p. 589–596.

11. Tyrrell P., Cassar-Pullichino V., Lalam R., Tins B. Bone Metastasis 1: Spine. In: Davies A., Sundaram M., James S. Imaging of bone tumors and tumor-like lesions. Springer. 2009, p. 461-462.
12. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat. Rev.* 2001, No. 27, p. 165-176.
13. Lecouvet F., Malghem J., Michaux L. et al. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part II. Assessment of fracture risk with MR imaging of spinal bone marrow. *Radiology.* 1997, No. 204, p. 201-205.
14. Beal K., Allen L., Yahalom J. Primary bone lymphoma: treatment results and prognostic factors with long-term follow-up of 82 patients. *Cancer.* 2006, No. 106, p. 2652-2656.
15. Ramadan K.M., Shenker T., Sehn L.H. et al. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. *Ann. Oncol.* 2007, No. 18, p. 129-135.
16. Barbieri E., Cammelli S., Mauro F. et al. Primary NHL of the bone: treatment and analysis of prognostic factors for Stage I and Stage II. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, No. 59, p. 760-764.
17. Adams H., Tzankov A., d'Hondt S. et al. Primary diffuse large B-cell lymphomas of the bone: prognostic relevance of protein expression and clinical factors. *Hum. Pathol.* 2008, No. 39, p. 1323-1330.
18. Yuste A.L., Segura A., Lopez-Tendero P. et al. Primary lymphoma of bone: a clinico-pathological review and analysis of prognostic factors. *Leuk. Lymphoma.* 2004, No. 45, p. 853-855.
19. Zinzani P.L., Carrillo G., Ascani S. et al. Primary bone lymphoma: experience with 52 patients. *Haematologica.* 2003, No. 88, p. 280-285.
20. Salvati M., Cervoni L., Artico M. et al. Primary spinal epidural non-Hodgkin's lymphomas: a clinical study. *Surg. Neurol.* 1996, No. 46, p. 339-344.
21. Lim C., Chong B.K. Spinal epidural non-Hodgkin's lymphoma: case reports of three patients presenting with spinal cord compression. *Singapore Med. J.* 1996, No. 37, p. 497-500.
22. Vanneuville B., Janssens A., Lemmerling M. et al. Non-Hodgkin's lymphoma presenting with spinal involvement. *Ann. Rheum. Dis.* 2000, No. 59, p. 12-14.
23. Oviatt D.L., Kirshner H.S., Stein R.S. Successful chemotherapeutic treatment of epidural compression in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1982, No. 49, p. 2446-2448.
24. Monnard V., Sun A., Epelbaum R. et al. Primary spinal epidural lymphoma: patients' profile, outcome, and prognostic factors: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006, No. 65, p. 817-823.
25. Levack P., Graham J., Collie D. et al. Don't wait for the sensory level – listen to the symptoms: a prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. *Scottish Cord Compression Study Group. R. Coll Radiol.* 2002, No. 14, p. 472-480.
26. Sundaresan S.N., Krol G., DiGiacinto G.V., Hughes J.E.O. Metastatic tumors of the spine. In: Sundaresan S.N., Schmidek H.H., Schiller A.L. et al., eds. *Tumors of the Spine. Diagnosis and Clinical Management.* Philadelphia: WB Saunders. 1990, p. 279-304.
27. Holdsworth F.W. Fractures, dislocations and fracture-dislocations of the spine. *J. Bone Joint. Surg.* 1963, No. 45-B, p. 6-20.
28. Denis F. The three-column spine and its significance in the classification of the acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine.* 1983, No. 8, p. 817-831.
29. Magerl M., Aebi M., Gertzbein S.D. et al. A Comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. *Eur. Spine J.* 1994, No. 3, p. 184-201.
30. Hurxthal L.M. Measurement of anterior vertebral compressions and biconcave vertebrae. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 1968, No. 103, p. 635-644.
31. Lunt M., Ismail A.A., Felsenberg D. et al. Defining incident vertebral deformities in population studies: a comparison of morphometric criteria. *Osteoporos Int.* 2002, No. 13, p. 809-815.
32. Genant H.K., Wu C.Y., van Kuijk C. et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J. Bone Miner. Res.* 1993, No. 8, p. 1137-1148.
33. Yuh W.T. et al. Vertebral compression fractures: distinction between benign and malignant cases with MRI imaging. *Radiology.* 1989, No. 172 (1), p. 215-218.
34. Salvo N., Christakis M., Rubenstein J. et al. The role of plain radiographs in management of bone metastases. *Journal of Palliative Medicine.* 2009, No. 12 (2), p. 195-198.
35. Rosenthal D.I. Radiologic diagnosis of bone metastasis. *Cancer.* 1997, No. 80 (8), p. 1595-1607.
36. Link T., Guglielmi G., van Kuijk C. et al. Radiologic assessment of osteoporotic vertebral fractures: diagnostic and prognostic implications. *Eur. Radiol.* 2005, No. 15, p. 1521-1532.
37. Sartoris D., Clopton P., Nemcek A. et al. Vertebral body collapse in focal and diffuse disease: patterns of pathologic processes. *Radiology.* 1986, No. 160, p. 479-483.
38. Baudouin E., Maldague M.D., Henry M. et al. The intra-vertebral vacuum cleft: a sign of ischemic vertebral collapse. *Radiology.* 1978, No. 129, p. 23-29.
39. Sattari A., Quillard A., Laredo J.D. Benign nontraumatic osteolytic vertebral collapse simulating malignancy. *Eur. Radiology.* 2008, No. 18, p. 631-638.
40. Laredo J.D., Lakhdari K., Bellache L. et al. Acute vertebral collapse: CT findings in benign and malignant nontraumatic cases. *Radiology.* 1995, No. 194, p. 41-48.
41. Stabler A., Schneider P., Link T.M. et al. Intravertebral vacuum phenomenon following fractures: CT study on frequency and etiology. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1999, No. 23, p. 976-980.
42. Woo E.K., Mansoubi H., Alyas F. Incidental vertebral fractures on multidetector CT images of the chest: prevalence and recognition. *Clin. Radiol.* 2008, No. 63, p. 160-164.
43. Williams A.L., Al-Busaidi A., Sparrow P.J. et al. Under-reporting of osteoporotic vertebral fractures on computed tomography. *Eur. J. Radiol.* 2009, No. 69, p. 179-183.
44. Chan P.L., Reddy T., Milne D., Bolland M.J. Incidental vertebral fractures on computed tomography. *N. Z. Med. J.* 2012, No. 125 (1350), p. 45-50.
45. Baker L., Goodman S., Perkash I. et al. Benign versus pathologic compression fractures of vertebral bodies: assessment with conventional spin echo, chemical shift, and STIR MR imaging. *Radiology.* 1990, No. 174, p. 495-502.
46. Cuenod C.A., Laredo J.D., Chevret S. et al. Acute vertebral collapse due to osteoporosis or malignancy: appearance on unenhanced and gadolinium-enhanced MR images. *Radiology.* 1996, No. 199, p. 541-549.
47. Mouloupoulos L.A., Yoshimitsu K., Johnston D.A. et al. MR prediction of benign and malignant vertebral compression fractures. *J. Magn. Reson. Imaging.* 1996, No. 6, p. 667-674.
48. Palmer W.E., Suri R., Kattapuram S.V. Benign versus malignant vertebral collapse: value of a fracture line on MR images. *Radiology.* 1999, No. 213 (Suppl. P), p. 293.
49. Baur A., Stabler A., Arbogast S. et al. Acute osteoporotic and neoplastic vertebral compression fractures: fluid sign at MR imaging. *Radiology.* 2002, No. 225, p. 730-735.
50. Malghem J., Maldague B., Labaisse M.A. et al. Intravertebral vacuum cleft: changes in content after supine positioning. *Radiology.* 1993, No. 187, p. 483-487.
51. Rupp R.E., Ebraheim N.A., Coombs R.J. Magnetic resonance imaging differentiation of compression spine fractures or vertebral lesions caused by osteoporosis or tumor. *Spine.* 1995, No. 20, p. 2499-2504.

52. An H.S., Andreshak T.G., Nguyen C. et al. Can we distinguish between benign versus malignant compression fractures of the spine by magnetic resonance imaging? *Spine*. 1995, No. 20, p. 1776-1782.
53. Shih T.T., Huang K.M., Li Y.W. Solitary vertebral collapse: distinction between benign and malignant causes using MR patterns. *J. Magn. Reson. Imaging*. 1999, No. 9, p. 635-642.
54. Токарь Т.Ю. Магнитно-резонансная томография в комплексной диагностике острых патологических переломов позвонков на основе алгоритмического подхода. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Воронеж, 2009, 20 с.
55. Tan S.B., Kozak J.A., Mawad M.E. The limitations of magnetic resonance imaging in the diagnosis of pathologic vertebral fractures. *Spine*. 1991, No. 16, p. 919-923.
56. Frager D., Elkin C., Swerdlow M., Bloch S. Subacute osteoporotic compression fracture: misleading magnetic resonance appearance. *Skeletal. Radiol*. 1988, No. 17, p. 123-126.
57. Hayes C., Padhani A.R., Leach M.O. et al. Assessing changes in tumor vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *NMR Biomed*. 2002, No. 15, p. 154-163.
58. Verstraete K.L., De Deene Y., Roels H. et al. Benign and malignant musculoskeletal lesions: dynamic contrast-enhanced MRI – parametric «firstpass» images depict tissue vascularization and perfusion. *Radiology*. 1994, No. 192, p. 835-843.
59. Verstraete K.L., van der Woude H.J., Hogendoorn P.C.W. et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of musculoskeletal tumors: basic principles and clinical applications. *J. Magn. Reson. Imaging*. 1996, No. 6, p. 311-321.
60. Van der Woude H.J., Bloem J.L., Hogendoorn P.C.W. Preoperative evaluation and monitoring chemotherapy in patients with high-grade osteogenic and Ewing's sarcoma: review of current imaging modalities. *Skeletal. Radiol*. 1998, No. 27, p. 57-71.
61. Van der Woude H.J., Bloem J.L., Verstraete K.L. et al. Osteosarcoma and Ewing's sarcoma after neoadjuvant chemotherapy: value of dynamic MRI in detecting viable tumor before surgery. *AJR*. 1995, No. 165, p. 593-598.
62. Erlemann R., Reiser M.F., Peters P.E. et al. Musculoskeletal neoplasm: static and dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1989, No. 171, p. 767-773.
63. Van der Woude H.J., Bloem J.L., Pope T.L. Jr. Magnetic resonance imaging of the musculoskeletal system, part 9. Primary tumors. *Clin. Orthop*. 1998, No. 347, p. 272-286.
64. Van der Woude H.J., Egmont-Petersen M. Contrast enhanced magnetic resonance imaging of bone marrow. *Semin. Musculoskelet. Radiol*. 2001, No. 5, p. 21-33.
65. Van Rijswijk C.S., Geirnaerd M.J., Hogendoorn P.C. et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging in monitoring response to isolated limb perfusion in high-grade soft tissue sarcoma: initial results. *Eur. Radiol*. 2003, No. 13 (8), p. 1849-1858.
66. Verstraete K.L., Vanzieleghem B., De Deene Y. et al. Static, dynamic and first-pass MRI of musculoskeletal lesions using gadodiamide injection. *Acta Radiol*. 1995, No. 36 (1), p. 27-36.
67. Shapeero L.G., Vanel D. MR imaging in the follow-up evaluation of aggressive soft tissue tumors. *Semin. Musculoskelet. Radiol*. 1999, No. 3 (2), p. 197-205.
68. Van der Woude H.J., Verstraete K.L., Hogendoorn P.C.W. et al. Musculoskeletal tumors: does fast contrast-enhanced subtraction MR imaging contribute to the characterization? *Radiology*. 1998, No. 208, p. 821-828.
69. Van Rijswijk C.S., Geirnaerd M.J., Hogendoorn P.C. et al. Soft tissue tumors: value of static and dynamic gadopentetate-dimeglumine-enhanced MRI in prediction of malignancy. *Radiology*. 2004, No. 233, p. 493-502.
70. Chen W.T., Shih T.T., Chen R.C. et al. Vertebral bone marrow perfusion evaluated with dynamic contrast-enhanced MR imaging: significance of aging and sex. *Radiology*. 2001, No. 220, p. 213-218.
71. Savvopoulou V., Maris T.G., Vlahos L., Mouloupoulos L.A. Differences in perfusion parameters between upper and lower lumbar vertebral segments with dynamic contrast-enhanced MRI (DCE MRI). *Eur. Radiol*. 2008, No. 18, p. 1876-1883.
72. Shih T.T., Liu H.C., Chang C.J. et al. Correlation of MR lumbar spine bone marrow perfusion with bone mineral density in female subjects. *Radiology*. 2004, No. 233, p. 121-128.
73. Chen W.T., Shih T.T., Chen R.C. et al. Blood perfusion of vertebral lesions evaluated with gadolinium-enhanced dynamic MRI: in comparison with compression fracture and metastasis. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2002, No. 15, p. 308-314.
74. Tokuda O., Hayashi N., Taguchi K., Matsunaga N. Dynamic contrast-enhanced perfusion MR imaging of diseased vertebrae: analysis of three parameters and the distribution of the time-intensity curve patterns. *Skeletal. Radiol*. 2005, No. 34, p. 632-638.
75. Scherer A., Wittsack H.J., Strupp C. et al. Vertebral fractures in multiple myeloma: first results of assessment of fracture risk using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Ann. Hematol*. 2002, No. 81, p. 517-521.
76. Kanchiku T., Taguchi T., Toyoda K., Fujii K. et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of osteoporotic vertebral fracture. *Spine*. 2003, No. 28 (22), p. 2522-2526.
77. Mouloupoulos L.A., Maris T.G., Papanikolaou N. et al. Detection of malignant bone marrow involvement with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Annals of Oncology*. 2003, No. 14, p. 152-158.
78. Rahmouni A., Montazel J.L., Divine M. et al. Bone marrow with diffuse tumor infiltration in patients with lymphoproliferative diseases: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003, No. 229, p. 710-717.
79. Zha Y., Li M., Yang J. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of diffuse spinal bone marrow infiltration in patients with hematological malignancies. *Korean J. Radiol*. 2010, No. 11, p. 187-194.
80. Hillengass J., Wasser K., Delorme S. et al. Lumbar bone marrow microcirculation measurements from dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging is a predictor of event-free survival in progressive multiple myeloma. *Clin. Cancer Res*. 2007, No. 3 (2), p. 475-481.
81. Stejskal E.O.T., Spin J.E. Diffusion measurements: spin echoes in the presence of time-dependent field gradient. *Journal of Chemical Physics*. 1965, No. 42, p. 5.
82. Chenevert T.L., Meyer C.R., Moffat B.A. et al. Diffusion MRI: a new strategy for assessment of cancer therapeutic efficacy. *Mol. Imaging*. 2002, No. 1 (4), p. 336-343.
83. De Keyser F., Vandecaveye V., Thoney H. et al. Dynamic contrast enhanced and diffusion-weighted MRI for early detection of tumoral changes in single-dose and fractionated radiotherapy: evaluation in a rat rhabdomyosarcoma model. *Eur. Radiol*. 2009, No. 19 (11), p. 2663-2671.
84. Ross B.D., Moffat B.A., Lawrence T.S. et al. Evaluation of cancer therapy using diffusion magnetic resonance imaging. *Mol. Cancer Ther*. 2003, No. 2 (6), p. 581-587.
85. Schnapauff D., Zeile M., Niederhagen M.B. et al. Diffusion-weighted echo-planar magnetic resonance imaging for assessment of tumor cellularity in patients with soft tissue sarcomas. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2009, No. 29 (6), p. 1355-1359.
86. Uhl M., Saueressig U., Koehler G. et al. Evaluation of tumor necrosis during chemotherapy with diffusion-weighted MR imaging: preliminary results in osteosarcomas. *Pediatr. Radiol*. 2006, No. 36 (12), p. 1306-1311.
87. Baur A., Stabler A., Bruning R. et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology*. 1998, No. 207, p. 349-356.
88. Baur A., Huber A., Ertl-Wagner B. et al. Diagnostic value of increased diffusion weighting of a steady state free precession

- sequence for differentiating acute benign osteoporotic fractures from pathologic vertebral compression fractures. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2001, No. 22, p. 366-372.
89. Castillo M., Arbelaez A., Smith J.K., Fisher L.L. Diffusion-weighted MR imaging offers no advantage over routine non-contrast MR imaging in the detection of vertebral metastases. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2000, No. 21, p. 948-953.
 90. Zhou X.J., Leeds N.E., McKinnon G.C., Kumar A.J. Characterization of benign and metastatic vertebral compression fractures with quantitative diffusion MR imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2002, No. 23, p. 165-170.
 91. Chan J.H., Peh W.C., Tsui E.Y. et al. Acute vertebral body compression fractures: discrimination between benign and malignant causes using apparent diffusion coefficients. *Br. J. Radiol.* 2002, No. 75 (891), p. 207-214.
 92. Herneth A.M., Philipp M.O., Naude J. et al. Vertebral metastases: assessment with apparent diffusion coefficient. *Radiology.* 2002, No. 225 (3), p. 889-894.
 93. Maeda M., Sakuma M., Maier S.E., Takeda K. Quantitative assessment of diffusion abnormalities in benign and malignant vertebral compression fractures by line scan diffusion-weighted imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2003, No. 181 (5), p. 1203-1209.
 94. Savelli G. et al. Bone scintigraphy and the added value of the SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *QJ Nucl. Med.* 2001, No. 45 (1), p. 27-37.
 95. Fogelman I., Carr D.H. Comparison for bone scanning and radiology in metabolic bone. *J. Nucl. Med.* 1979, No. 20 (5), p. 602.
 96. Fogelman I. Bone scanning in osteoporosis: the role of the bone scan and photon absorptiometry. In: Freeman L., ed. *Nuclear medicine annual*. New York, NY: Raven. 1990, p. 1-35.
 97. Kolb F., Morita E., Rodvien R. Insufficiency fractures of the pelvis in severe osteoporosis (abstr.). *Bone Miner Res.* 1992 - 17 (suppl. 1), p. 298.
 98. Ryan P.J., Evans P., Gibson T., Fogelman I. Osteoporosis and chronic back pain: a study with SPECT bone scintigraphy. *Bone Miner Res.* 1992, No. 7, p. 1455-1459.
 99. Matin P. The appearance of bone scans following fractures, including immediate and long term studies. *J. Nucl. Med.* 1979, No. 20, p. 1227-1231.
 100. Buyukdereli G., Ermin T., Kara O., Kibar M. Tc-99m MIBI uptake in traumatic vertebral fractures and metastatic vertebral lesions: comparison with Tc-99m MDP. *Adv. Ther.* 2006, No. 23 (1), p. 33-38.
 101. Thariat J., Toubreau M., Ornetti P. et al. Sensitivity and specificity of thallium-201 scintigraphy for the diagnosis of malignant vertebral fractures. *Eur. J. Radiol.* 2004, No. 51 (3), p. 274-278.
 102. Tokuda O., Harada Y., Ueda T. et al. Malignant versus benign vertebral compression fractures: can we use bone SPECT as a substitute for MR imaging? *Nucl. Med. Commun.* 2011, No. 32 (3), p. 192-198.
 103. Knapp E.L., Kransdorf M.J., Letson G.D. Diagnostic imaging update: soft tissue sarcomas. *Cancer control.* 2005, No. 12 (1), p. 22-26.
 104. Dehdashti F., Siegel B.E., Griffeth L.K. et al. Benign versus malignant intraosseous lesions: discrimination by means of PET with 2-[F-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology.* 1996, No. 200 (1), p. 243-247.
 105. Glaspy J.A., Hawkins R., Hoh C.K., Phelps M.E. Use of positron emission tomography in oncology. *Oncology (Williston Park).* 1993, No. (7), p. 41-46, 49-50.
 106. Schmitz A., Risse J.H., Textor J. et al. FDG-PET findings of vertebral compression fractures in osteoporosis: preliminary results. *Osteoporos Int.* 2002, No. 13 (9), p. 755-761.
 107. Shon I.H., Fogelman I. F-18 FDG positron emission tomography and benign fractures. *Clin. Nucl. Med.* 2003, No. 28 (3), p. 171-175.
 108. Bredella M., Essary B., Torriani M. et al. Use of FDG-PET in differentiating benign from malignant compression fractures. *Skeletal. Radiol.* 2008, No. 37, p. 405-413.
 109. Cho W., Chang U. Comparison of MR imaging and FDG-PET/CT in the differential diagnosis of benign and malignant vertebral compression fractures. *J. Neurosurg. Spine.* 2011, No. 14, p. 177-183.

Статья поступила 11.02.2016 г., принята к печати 12.03.2016 г.
Рекомендована к публикации А.К. Валиевым

PATHOLOGICAL VERTEBRAL FRACTURES

Nered A.S., Bludov A.B., Schipahina Y.A., Kochergina N.V.

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

Key words: pathological vertebral fractures, osteoporosis, metastatic lesions, radiologic evaluation

The review of the literature is devoted to epidemiology, classification and diagnostic imaging of pathological vertebral fractures (PVF). Osteoporosis and tumor lesion are known as the most common causes of PVF. The development of treatment methods requires accurate differential diagnosis of PVF etiology with diagnostic imaging. MRI represents the highest accuracy in differential diagnosis of PVF.

УДК 616-006.34

ЧАСТОТА ВОСТРЕБОВАННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ

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

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

Ключевые слова: метастазы в кости, патологический перелом, востребованность

Цель работы: оценка востребованности хирургического компонента лечения больных с метастатическим поражением костей.

Материалы и методы. С апреля 2015 по апрель 2016 г. в поликлинике и отделениях РНЦРР был проконсультирован 231 пациент с метастатическим поражением скелета.

Результаты. 74 пациентам выполнено 107 операций. Причем малоинвазивные методы лечения применены 53 (71%) больным из 74, стабилизирующие операции и резекции костей — 21 (29%) пациенту.

Заключение. Процент востребованности ортопедического пособия, включая малоинвазивные методы, у пациентов с метастатическим поражением скелета составляет 35%, а без малоинвазивных — 9%. Значимых осложнений после проведенных оперативных вмешательств по всем группам не отмечено. На фоне проведенного лечения у 66 (89%) из 74 больных отмечалось снижение или полное купирование болевого синдрома, получена положительная динамика неврологического статуса у 8 (66%) из 12 пациентов, улучшение функционального статуса по ECOG у 18 (24%) из 74 больных и MSTs у 7 (70%) из 10 больных.

Литературная справка

Локализации поражения. Поражение костей скелета является третьим по частоте среди отдаленного метастазирования после легких и печени. Среди всех злокачественных опухолей на долю метастатического поражения костей приходится 30%. По данным Robert E. Coleman, в 2006 г. на первом месте по частоте метастатического поражения скелета находится рак молочной железы — 75%, рак предстательной железы — 68%, рак щитовидной железы — 42%, рак легкого — 36%, рак почки — 35%, злокачественные опухоли ЖКТ — 5% [3]. Скандинавская группа по изучению сарком (SSG) проанализировала 1107 пациентов разных нозологических групп (РМЖ — 31%, РПЖ — 17%, РП — 12%, рак легкого — 11%, множественная миелома — 8%) с аппендикулярным метастатическим поражением костей, которым в период с 1999 по 2009 г. было выполнено 1195 операций в объеме сегментарной резекции с эндопротезированием — 46,6% (556/1195) и накостного или интрамедуллярного остеосинтеза — 46,4% (554/1195) [14].

Наиболее частой локализацией метастазов являются позвоночный столб (до 70%), кости таза (до 40%) и трубчатые кости, в частности область тазобедренного сустава — до 25% больных (AJCC 2009 Cancer Staging Manual). В многоцентровом исследовании Colleen M. и соавторов (2012) с солитарными и множественными метастазами в кости скелета был включен 2001 пациент с разными нозологическими формами. У 33,5% поражение наблюдалось в области позвоночного столба, костей таза — у 20%, ребер и грудины — у 15%, нижних конечностей — 14%, верхних конечностей — 10% и костей черепа — у 7,5% больных [8].

Патологические переломы. 35% пациентов на момент первичного обращения имеют риск патологического перелома. Этот факт негативно влияет на ожидаемую продолжительность жизни; так, Ratasvuori M. и соавторы (2013) приводят данные, что только 41% пациентов с патологическим переломом переживает барьер от 6 до 12 мес, от 9 до 29% пациентов при первичном обращении имеют состоявшийся патологический перелом [10]. По результатам анализа 1107 пациентов (SSG) в 74,2% (886) причиной операции послужил патологический перелом [14]. В зависимости от локализации возникают такие осложнения, как нарушение опороспособности конечности, компрессионный

Адрес для корреспонденции

В.В. Тепляков
E-mail: oncolog59@yandex.ru

и болевой синдромы, неврологический дефицит органов и систем.

Лечение. Следует отметить, что лечение костных метастазов должно включать специальную лекарственную терапию, лучевую терапию и иметь комбинированный или комплексный характер. Комбинация консервативного и хирургического лечения направлена на профилактику или стабилизацию состоявшихся патологических переломов, восстановление опороспособности и функции конечности, ликвидацию или снижение интенсивности неврологического дефицита и болевого синдрома, то есть улучшение качества жизни пациентов.

Консервативная иммобилизация конечностей при патологических переломах неэффективна. В настоящее время в хирургическом лечении метастазов в кости широко применяются следующие виды хирургических вмешательств: интрамедуллярный (погружной)/накостный остеосинтез, сегментарная резекция длинной кости с эндопротезированием, вертебропластика/остеопластика, декомпрессивная ламин-/корпор-/вертебрэктомия с транспедикулярной/ламинарной/передней фиксациями и эндопротезированием позвонков, локальная термо- или криоабляция, кюретаж опухоли с реконструкцией костным цементом или алло/ксенопластикой в комбинации с накостным остеосинтезом.

Применение методов остеосинтеза возможно при злокачественных опухолях, высокочувствительных к специальному лечению, таких как рак молочной железы, лимфома, в ряде случаев саркома Юинга, миеломная болезнь [3]. При солитарном или единичном поражении скелета, с учетом факторов прогноза, целесообразно выполнение радикальных операций — вертебрэктомии и резекции длинных костей с эндопротезированием, резекции плоских костей и т. д.

Мы умышленно подробно не останавливаемся на показаниях и противопоказаниях для выполнения вышеуказанных вмешательств, поскольку это отдельная большая тема, требующая детального анализа и критического обсуждения по каждой из существующих методик.

Востребованность хирургического компонента и выживаемость больных с метастатическим поражением скелета после онкоортопедических пособий

По данным Ampil F. и соавторов (2001), однолетняя общая онкологическая выживаемость пациентов с метастазами в кости без оперативного пособия составляет 8–13% [1].

В публикации Malawer и соавторов (1989) приводятся данные о востребованности хирургического компонента лечения лишь у 5–9% пациентов с метастазами в кости. В связи с бурным разви-

ем лекарственной терапии, совершенствованием методов хирургического и лучевого лечения и как следствие — увеличением продолжительности жизни онкологических пациентов, развитием интервенционной хирургии, широким внедрением травматологических и ортопедических методик в онкологию с начала XXI века во всей мировой онкологии резко возрос интерес к возможностям хирургического лечения метастазов в кости.

В период с 2007 по 2014 г. в 5 крупных исследованиях изучен вопрос общей выживаемости после хирургического лечения пациентов с метастазами в кости с разными нозологическими формами. В группах от 101 до 306 больных уровень общей однолетней выживаемости пациентов после ортопедического пособия колебался от 29 до 58,4%, минимальные показатели были в группе пациентов с раком предстательной железы, максимальные — в группе с раком почки соответственно. Максимальная пятилетняя выживаемость, по данным Fottner A. и соавторов (2010), наблюдается у пациентов с метастатическим поражением рака почки и достигает 11,9% [7]. По данным SSG, максимальная общая однолетняя выживаемость пациентов после хирургического лечения аксиллярного скелета составляет 36% [14].

Метастазы рака молочной железы

Rikard Wedin и соавторы (2001) показывают, что востребованность хирургического лечения у пациентов с этой патологией достигает 17% [4]. Аналогичное исследование, проведенное в 2014 г., включало 237 пациентов. У 37 (15,6%) из них было выполнено онкоортопедическое пособие [6]. По данным M. Kuchuk и соавторов (2013), 83% операций выполняется при поражении позвоночного столба [5]. Однолетняя, 3- и 5-летняя выживаемость составляет от 45 до 59%, от 27 до 36% и от 8 до 13% соответственно [11].

Метастазы рака легкого

При обобщении результатов онкоортопедического пособия у пациентов с метастатическим поражением костей раком легкого в 11 ретроспективных исследованиях на популяциях от 70 до 554 пациентов показано, что востребованность хирургического компонента составила от 0 до 14%, в среднем 9%. Общая выживаемость у больных с метастатическим поражением костей при раке легкого, по данным разных авторов, колеблется от 2,5 до 15 мес [5]. По данным Weiss R.J. и соавторов, в группе из 98 пациентов 6-месячная выживаемость составляет 24%, 18-месячная — 6% [9].

Метастазы рака предстательной железы

В исследование, проведенное J. Weiss и соавторами (2012), включены 306 пациентов с метаста-

тическим поражением костей, которым в период 1989–2010 гг. было проведено 358 хирургических пособий: декомпрессивная ламинэктомия с транспедикулярной фиксацией — 112 (58%) и прямой вертебропластикой — 11 (6%) операций, 95 (58%) пациентам выполнены сегментарные резекции с эндопротезированием, погружной/накостный остеосинтезы использованы при 66 (40%) операциях. Дополнительная фиксация с помощью костного цемента среди всех вмешательств применялась в 35%. Эксхолеация как этап операции выполнялась у 7% пациентов [9]. Уровень общей однолетней онкологической выживаемости, по данным авторов, составил 29% и к 3 годам достигал 8% [11].

Метастазы рака почки

Motzer R.J. и соавторы провели мультицентрический анализ из 6 исследований, проведенных с 2006 по 2012 г., включающих 1059 пациентов с метастатическим раком почки. Известно, что большая часть (70%) больных были мужчины, и их средний возраст составил 60 лет. Медиана общей выживаемости без прогрессирования заболевания составила 9,7 мес, а общей — 23,4 мес. 311 пациентов имели метастатическое поражение костей. По данным авторов, однолетняя и 3-летняя общая выживаемость составила 65 и 25%. 5-летняя выживаемость не превышала 10%. Медиана общей выживаемости составила 16,1 мес. У пациентов без костных метастазов аналогичный показатель равнялся 27,8 мес [13].

В исследовании Ratasvuori M. и соавторов (2013) 147 операций выполнено пациентам с метастатическим раком почки и метастаз-ассоциированными костными осложнениями. В 41,5% (61/147) пациенты имели сочетанные висцеральные метастазы. По поводу солитарного поражения 57 (38,8%) операций выполнено в объеме сегментарной резекции с эндопротезированием. 26,5% (39/147) оперативных вмешательств выполнено с целью профилактики патологического перелома костей аксиального скелета. Медиана общей выживаемости составила 10 мес [14].

По данным аналогичных многоцентровых исследований (Maria N. Kirkinis и соавторы, 2016), однолетняя, 3- и 5-летняя выживаемость пациентов с метастатическим поражением костей при раке почки составляет 61,35, 32,42 и 23,25% соответственно [11].

В исследование P. Lin и соавторов (2007) включены 295 пациентов, которым с 1974 по 2004 г. выполнено 369 оперативных вмешательств по поводу метастатического поражения костей скелета. При 214 операциях выполнялся кюретаж опухоли с цементной и/или внутренней фиксацией (интрамедуллярный остеосинтез, эндопротезирование, накостный остеосинтез и прочее), 117 резекций *en block*, 27 интрамедуллярных фиксаций, 4 ампутации и 6 прочих неописанных вмешательств. 228

операций проведено на нижней и 140 на верхней конечностях. Общая однолетняя выживаемость с солитарным костным метастазом составила 78%, 5-летняя — 35%. При множественных метастазах 58 и 11 соответственно. При сочетании костных и легочных метастазов — 38 и 8% [15].

Метастаз-ассоциированные осложнения. В последнее время в мировой литературе часто стал использоваться термин «метастаз-ассоциированные осложнения» (skeletal-related events), а также «уровень частоты метастаз-ассоциированных осложнений» (fSRE — frequency of skeletal-related events). Термин подразумевает собой наличие потенциальных или реализованных осложнений, а также методов их лечения на фоне метастатического поражения органов и систем, в частности костей. Уровень частоты этого показателя определяется в среднем на одного пациента, то есть у пациента может быть диагностировано одновременно несколько потенциальных или реализованных метастаз-ассоциированных костных осложнений, таких как угроза или состоявшийся патологический перелом, наличие признаков или состоявшаяся компрессия спинного мозга, хирургическое пособие, лучевая терапия пораженного сегмента и гиперкальциемия. Так, при многофакторном анализе 254 пациентов с метастатическим поражением костей при раке почки было показано, что уровень частоты вышеописанных метастаз-ассоциированных осложнений (fSRE), по данным автора, составил 2,4, то есть частота таких осложнений в среднем приходилась на одного больного. В 604 ситуациях хирургическое лечение применялось 72 раза, что составило 11,9% [7]. В аналогичном исследовании Coleman и соавторов (2004) представлены показатели хирургической востребованности по отношению к общему количеству метастаз-ассоциированных осложнений (fSRE) в зависимости от нозологической формы (табл. 1) [12].

Таким образом, актуальность проблемы заключается в необходимости улучшения качества жизни больных с метастатическим поражением скелета с применением онкоортопедического пособия с целью возможности продолжить комбинированное лечение и увеличить ожидаемую общую онкологическую выживаемость. Частота и виды выполненных операций смогут оценить их востребованность и выработать алгоритм определения тактики комбинированного лечения в зависимости от типа нозологии и метастатического поражения.

Материалы и методы

С апреля 2015 по апрель 2016 г. в поликлинике и отделениях РНЦРР нами был проконсультирован 231 пациент с метастатическим поражением скелета. По локализации первичного очага мы получили следующее распределение: рак молочной железы — 109, предстательной железы — 23, почки — 17, легкого —

Таблица 1. Уровень частоты метастаз-ассоциированных осложнений (fSRE)

	Рак молочной железы	Миеломная болезнь	Рак предстательной железы	Рак легкого
Всего SRE	65	54	49	48
Лучевая терапия	43	43	33	34
Патологический перелом	52	37	25	22
Гиперкальциемия	13	9	1	4
Компрессия спинного мозга	3	4	4	5
Хирургическое пособие (востребованность)	11	4	4	5

16, щитовидной железы — 11, прочие — 55 больных. 74 (35%) пациента — 50 женщин и 24 мужчин в возрасте от 32 до 82 (медиана — 57 лет) — имели показания для выполнения хирургического этапа лечения в условиях нашего отделения. Это были 39 (38 женщин и 1 мужчина) больных с метастазами рака молочной/грудной железы, у 8 пациентов были метастазы рака почки, у 7 — щитовидной железы, метастазы рака предстательной железы и легкого были у четырех и пяти больных соответственно, прочие (метастазы рака толстой кишки, матки, желудка, яичка, гортани и т. д.) — 12. По локализации метастатического процесса чаще всего поражался позвоночник — 53 (71%) больных, длинные кости и плоские кости — 8 (11%) и 13 (18%) больных соответственно. Угроза патологического перелома была у 52 (70%) пациентов, а состоявшийся патологический перелом у 22 (30%) больных. Причем при поражении позвоночного столба эти показатели для пациентов с вертебропластикой (ВП) были 39/4, для больных с декомпрессивными операциями — 2/10, длинных костей — 4/4, плоских костей, включая остеопластики (ОП), — 10/4. Отсутствие задней замыкательной пластины тела позвонка при ВП имело место в 16 (21%) ситуациях. Оценка качества жизни, болевого синдрома, неврологического дефицита и функционального статуса до и после операции проводилась по шкалам ECOG, ВАШ, Watkins, Frenkel, ASIA, MSTs.

Результаты

74 пациентам выполнено 107 операций. Объемы оперативных вмешательств включали в себя:

1. *Малоинвазивные методы.* Применены у 53 (70%) пациентов, которым выполнено 83 (77%) операции.

ВП реализована у 43 больных (73 операции). Шейный отдел позвоночника CV и CVII — 2 (3%) ВП у двух пациентов. Объем введенного цемента 1 и 1,4 мл соответственно. Объем заполнения очага литической деструкции — 50%. Грудной отдел позвоночника — 39 (53%) ВП; средний объем введенного цемента 2,2 мл; средний объем заполнения очага литической деструкции — 85%. Поясничный отдел — 32 (44%) ВП, средний объем введенного цемента

3,2 мл, средний объем заполнения очага литической деструкции — 85%.

ОП выполнена 10 пациентам (11 операций). ОП преимущественно проводилась при поражении подвздошных костей — 10 и грудины — 1. Объем введенного цемента зависел от размеров очага литической деструкции и составил от до 14 мл (в среднем 7 мл). Средний объем заполнения очагов литической деструкции — 78%.

На фоне проведенного лечения у 45 (84%) из 53 больных отмечалось снижение или полное купирование болевого синдрома, улучшение функционального статуса. В предоперационном/послеоперационном периоде средняя оценка по шкале ВАШ составила 5 баллов (3–8) / 2 балла (0–4), по шкале Watkins — 7 баллов (5–10) / 4 балла (2–8), по шкале ECOG — 2 балла (1–3) / 1 балл (1–3), по шкале ASIA — 112 баллов (111–112) / 112 баллов (111–112).

Сводные данные по локализации метастазов и результатам ОП и ВП представлены в табл. 2.

Клинический пример № 1

Пациентка Ф., 63 года, находилась на стационарном лечении в РНЦРР с диагнозом: рак правой молочной железы T2N1M1, множественные метастазы в кости. Состояние после локальной ЛТ СОД 40 Гр на область правой подвздошной кости. В процессе гормонотерапии. Угроза патологического протрузионного перелома крыши правой вертлужной впадины. В анамнезе в 2015 г. диагностирован рак правой молочной железы с множественным метастатическим поражением костей, в т. ч. правой подвздошной кости, по поводу чего в апреле 2015 г. пациентке проведена локальная ДЛТ на эту зону СОД 40 Гр + 2 курса бисфосфонатов. На фоне проведенного лечения отметила усиление болевого синдрома. При поступлении: жалобы на боли в правой паховой области с иррадиацией в правое бедро. Передвигается, используя трость, прихрамывая на правую нижнюю конечность. Неврологического дефицита нет. По данным компьютерной томографии, структура правых подвздошной, лонной и седалищной костей перестроена по патологическому смешанному типу 11,2×5,3×4,2 см с преобладанием остеолитического компонента и угрозой патологического протрузионного перелома крыши вертлужной впадины справа (рис. 1). 25.06.2015 г.

Таблица 2. Локализация поражений и результаты малоинвазивных операций (ВП и ОП)

Отдел	Локализация	Количество	Объем цемента, мл	Объем заполнения, %	Шкалы							
					ВАШ		Watkins		ECOG		ASIA	
					до	после	до	после	до	после	до	после
Шейный (2)	С1–СVII	2	1,2	50	5	2	5	3	2	2	112	112
Грудной (39)	ThI–IV	5	1,5	88	4	1	5	3	2	2	112	112
	ThV–VIII	15	2,1	82	5	2	6	3	2	2	112	112
	ThIX–XII	19	2,8	85	6	2	7	4	2	2	112	112
Поясничный	LI–LV	32	3,2	85	6	3	8	6	2	2	111	112
	Подвздошная кость	10	7	78	5	2	6	4	2	2	112	112
	Грудина	1	12	80								

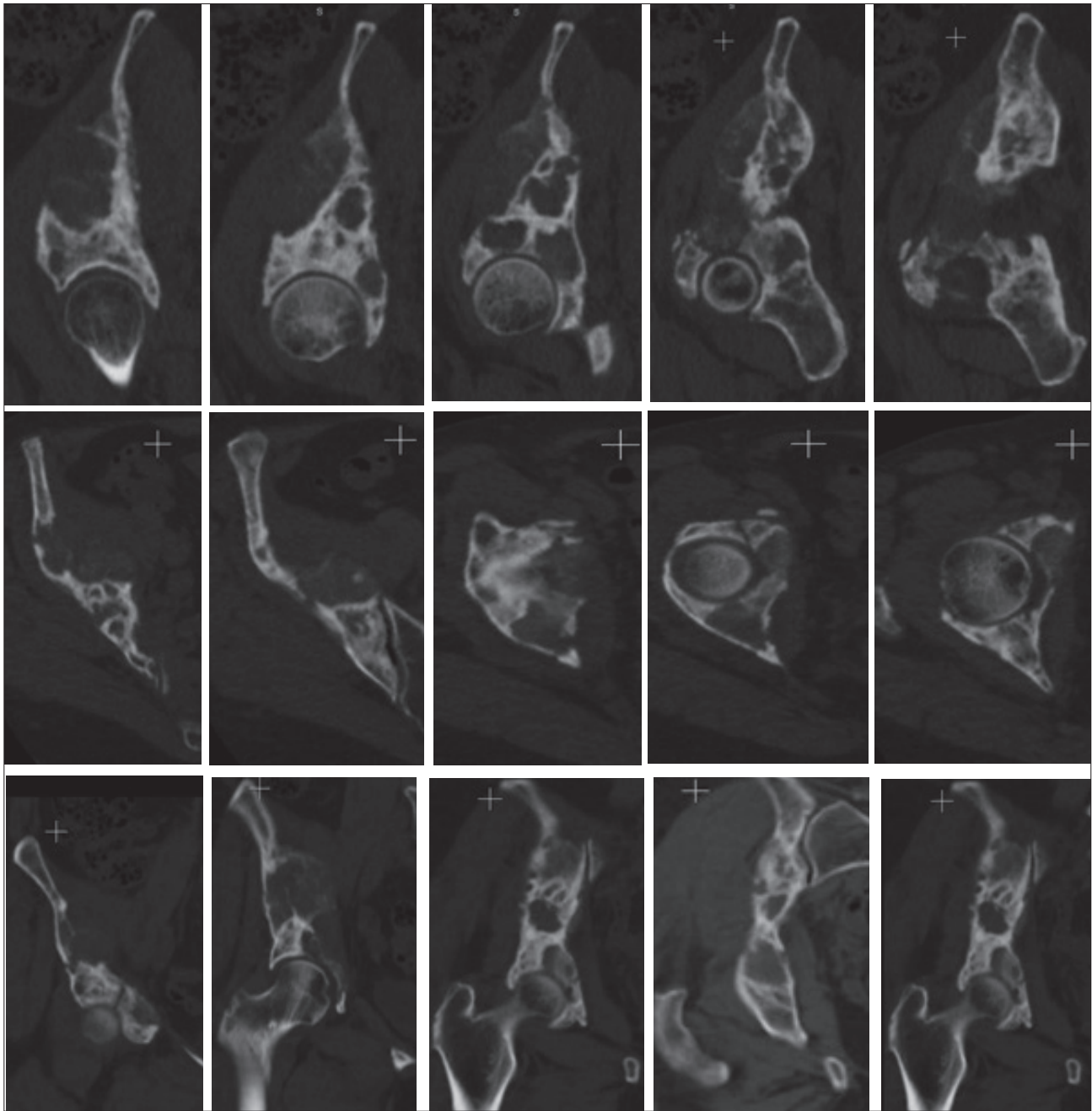


Рис. 1. Остеолитическое поражение с мягкотканым компонентом тела и крыла правой подвздошной кости с неравномерной деструкцией кортикальной пластины и угрозой протрузионного патологического перелома крыши вертлужной впадины

выполнена остеопластика правой подвздошной кости под лучевым контролем из переднего доступа. Послеоперационный период протекал без осложнений. Отмечено снижение интенсивности болевого синдрома (до лечения: Watkins — 7, ВАШ — 8; после лечения: Watkins — 3, ВАШ — 2). На контрольной рентгеновской компьютерной томографии определяется костный цемент в правой подвздошной кости, на 90% заполняющий очаг литической деструкции в области крыши вертлужной впадины (рис. 2). Срок

в группе С — 1 пациент (табл. 3). Выполненное ортопедическое пособие позволило уменьшить или полностью купировать болевой синдром у 10 (83%) пациентов и получить положительную динамику неврологического статуса у 8 (66%) из 12 пациентов. Осложнений не отмечено.

Клинический пример № 2

Пациентка К., 66 лет, находилась на стационарном лечении в РНЦРР с диагнозом: рак щитовидной железы T3N0M1 (метастазы в кости).

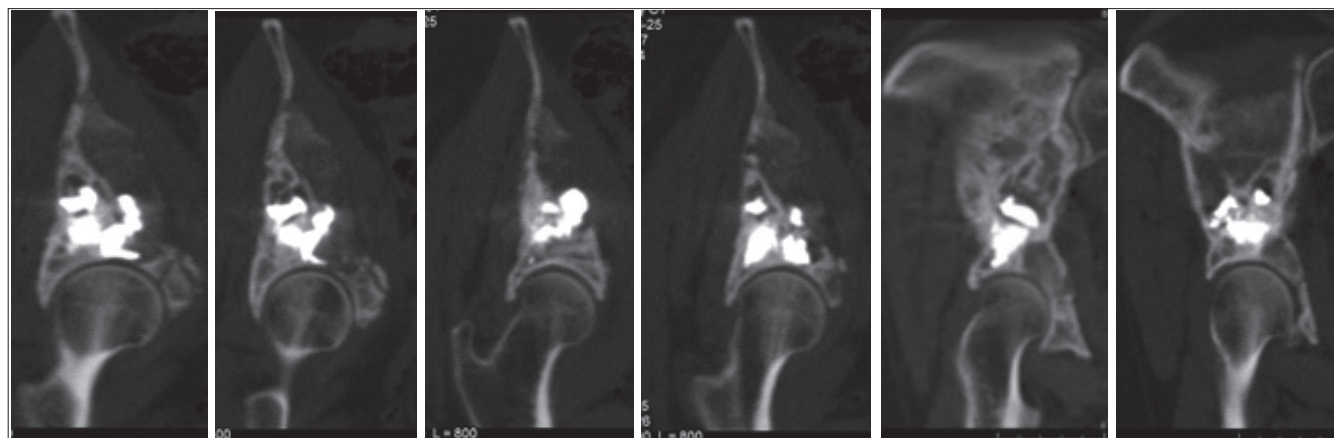


Рис. 2. Послеоперационная компьютерная томография. Отмечается практически полное заполнение костным цементом очага литической деструкции в крыше правой вертлужной впадины (90%)

Таблица 3. Локализация поражения и результаты стабилизирующих операций на позвоночнике

Отдел	Количество позвонков	Фиксация		Шкалы									
		транспедикулярная	крючковая	ВАШ		Watkins		ECOG		ASIA		Frankel	
				до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
Грудной	6	4	2	8	2	8	4	2	2	110	112	D (C-1)	E
Поясничный	6	6	0	8	2	9	5	3	2	110	112	D	E

наблюдения — 9 мес. Пациентка продолжает лечение основного заболевания, передвигается самостоятельно без средств дополнительной опоры, болевых ощущений практически не испытывает.

2. *Декомпрессивно-стабилизирующие операции.* Декомпрессивная ламинэктомия (11 больных) или субтотальная вертебрэктомия (1 больной) с транспедикулярной или крючковой фиксациями выполнена 12 (16%) пациентам, в связи с наличием показаний прямой вертебропластикой дополнено 4 операции, эндопротезирование позвонка было у 1 больного. Грудной отдел позвоночника поражен у 6, поясничный отдел также у 6 больных.

В предоперационном/послеоперационном периоде средняя оценка по шкале ВАШ составила 8 баллов (6–10) / 3 балла (1–3), по шкале Watkins — 9 баллов (6–11) / 4 балла (3–6), по шкале ECOG — 3 балла (2–4) / 2 балла (2–3), по шкале ASIA 110 баллов (108–112) / 111–112 баллов. По шкале Frankel пациенты преимущественно находились в группе D — 8 пациентов, в группе E — 3 пациента,

Состояние после тиреоидэктомии от 29.11.2013 г. Прогрессирование в марте 2014 г. Состояние после неоднократного хирургического лечения по поводу продолженного роста метастазов в ThXII—LI с компрессионным синдромом от 19.03.2014 г., 10.06.2014 г., 10.12.2014 г. Состояние после радиойодтерапии от 20.03.2015 г. Продолженный рост. Компрессионный синдром. В 2013 г. был диагностирован рак щитовидной железы, по поводу чего выполнена тиреоидэктомия. По представленным выпискам в ноябре 2013 г. у пациентки развился нижний парапарез. При обследовании было диагностировано метастатическое поражение с компрессионным синдромом на уровне ThXII—LI с исходом в парапарез (Frankel C.), по поводу чего по месту жительства 19.03.2014 г. было проведено хирургическое лечение в объеме ламинэктомии LI с полным регрессом неврологической симптоматики. В июне 2014 г. отметила появление жалоб в виде онемения нижних конечностей, нарушения двигательной активности, по поводу чего в отделении

нейрохирургии Волгоградской ОКБ проведено хирургическое лечение в объеме частичного удаления интраканальной части опухоли на уровне ThXII–LI с купированием вышеуказанных жалоб. С октября 2014 г. вновь появление жалоб на чувство онемения в нижних конечностях, с 09.12.2014 по 11.12.2014 г. находилась на стационарном лечении в МНИОИ им. П.А. Герцена, 10.12.2014 г. проведена суперселективная эмболизация ThXII, однако в оперативном вмешательстве было отказано. Динамики не отмечено. В марте 2015 г. по поводу продолженного роста проведена радиойодтерапия (СОД 4 Гбк). При поступлении: жалобы на боли в грудно-поясничном отделе позвоночника, онемение в области правого бедра. Локальный и неврологический статус: пациентка передвигается при помощи костылей. При пальпации в проекции грудно-поясничного перехода отмечается незначительное усиление болевого синдрома. Объем движений нижних конечностей снижен, больше справа, за счет усиления болевого синдрома в грудно-поясничном отделе позвоночника, сила сохранена. Отмечается снижение тактильной чувствительности по передней поверхности правого бедра. Сухожильные рефлексы: коленный D<S, ахиллов D=S. Четких симптомов натяжения нет. По вертебральной линии от ThIX до LIII имеется старый крестообразный рубец с точкой пересечения на уровне ThXII без признаков воспаления. По данным ОФЭКТ-КТ от 23.03.2015 г. отмечается деструкция тела, правой ножки, правого нижнего суставного и поперечного отростка ThXII и правого верхнего суставного отростка LI. В области зоны деструкции, паравертебральных мягких тканях справа с распространением на мышцы спины справа и, вероятно, на костальную плевру (отмечается ее неравномерное утолщение до 9 мм на уровне нижней доли) определяется достаточно однородной мягкотканной плотности компонент с неровным контуром размерами 100×42×63 мм с признаками субтотального стеноза позвоночного канала на этом уровне. Образование интенсивно накапливает РФП. МРТ от 12.06.15 г. в теле ThXII определяется мягкотканый компо-

нент с переходом на правую дужку с компрессией спинного мозга до 50% (рис. 3). В связи с высоким накоплением парамагнетика (гиперваскулярный метастаз) с целью профилактики интраоперационной кровопотери 19.06.15 г. выполнена предоперационная эмболизация ветвей, кровоснабжающих ThXII. 23.06.15 г. операция в объеме: расширенная ламинэктомия ThXII–LI, удаление метастаза тела ThXII с мягкотканым паравертебральным компонентом справа, с декомпрессией дурального мешка, резекцией диафрагмы, костальной плевры. Прямая вертебропластика ThXII. Пластика диафрагмального синуса перемещенной мышцей, выпрямляющей спину. Транспедикулярная фиксация ThXI–LII (рис. 4–6). Объем интраоперационной кровопотери – 1700 мл. При контрольных КТ, МРТ от 26.06.2016 г.: в сегменте ThXI–LII определяется зона послеоперационных изменений с наличием транспедикулярной фиксирующей системы. На фоне артефактов от металлоконструкции в правых отделах тела ThXII определяется инородное тело с отсутствием МР-сигнала размером 3,5×2 см (костный цемент). Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечено снижение интенсивности болевого синдрома, улучшение тактильной чувствительности нижних конечностей, функционального статуса (до/после лечения: Watkins – 8/3, ВАШ – 6/2, ECOG – 3/2, ASIA – 110/112 баллов, Frankel – D/E). Срок наблюдения – 1 год, пациентка продолжает лечение основного заболевания сеансами радиойодтерапии, ходит без средств дополнительной опоры и корсета, обезболивающие препараты не принимает. По данным КТ и МРТ от 09.04.2016 г. в динамике отмечается стабильная картина в зоне оперативного вмешательства с отсутствием компрессии нервных структур и опухолевого процесса (рис. 7).

Клинический пример № 3

Пациент Ц., 56 лет, находился на стационарном лечении в РНЦРР с диагнозом: рак левой почки T3N0M1 (метастазы в легкие, кости). Состояние после хирургического лечения от 25.12.2015 г. Метастатическое поражение ThIV с патологическим

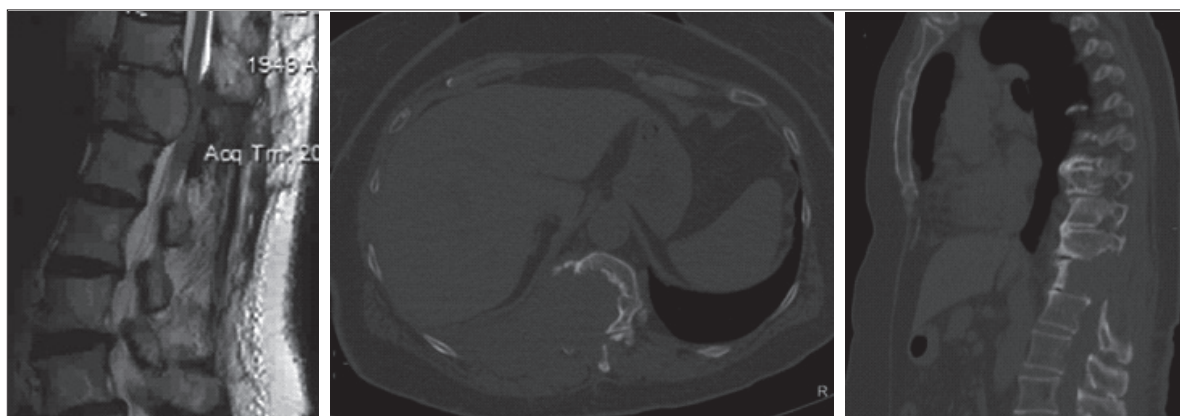


Рис. 3. МРТ и КТ грудно-поясничного отдела позвоночника до операции (описание в тексте)

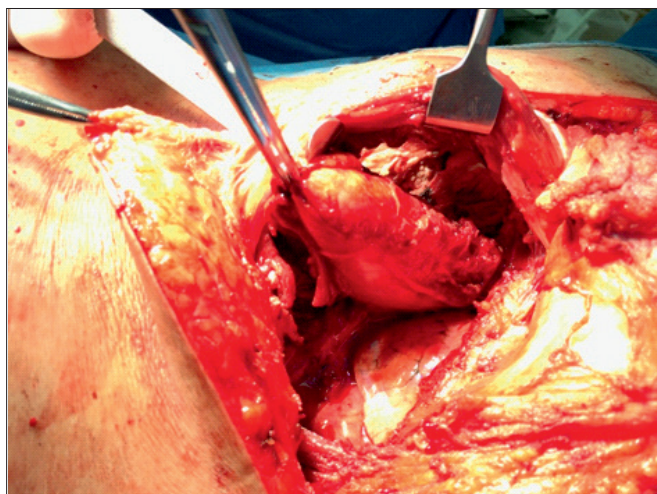


Рис. 4. Выделение мягкотканного компонента тела ThXII с резекцией XII ребра, диафрагмы и костальной плевры. Визуализируется нижняя доля правого легкого

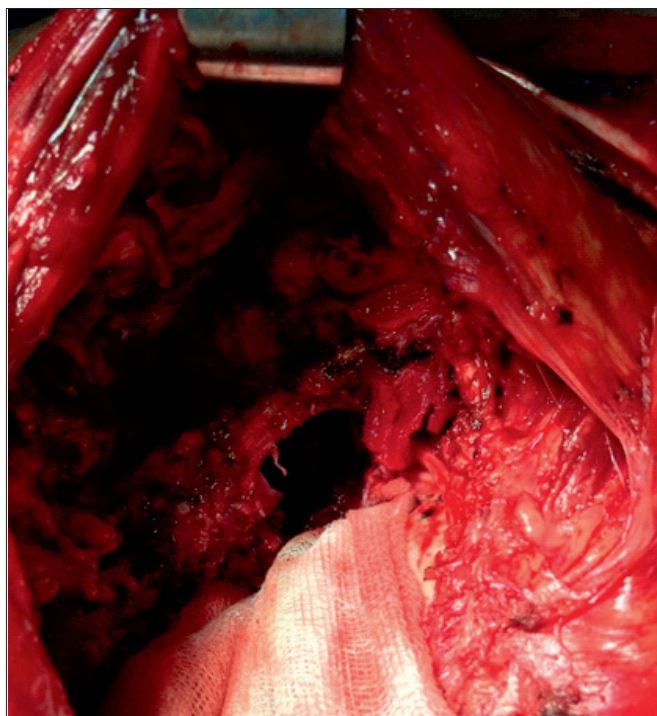


Рис. 5. Вид раны после удаления метастаза

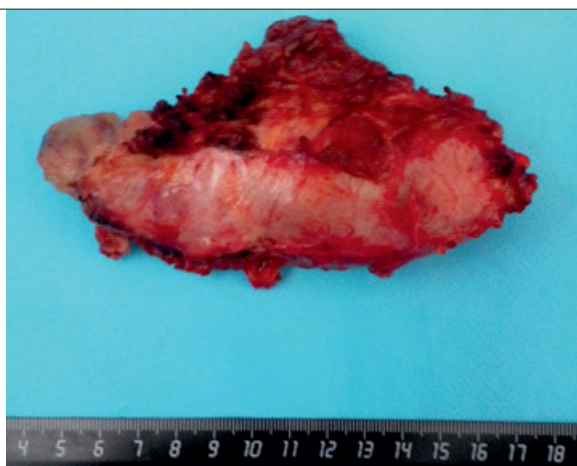
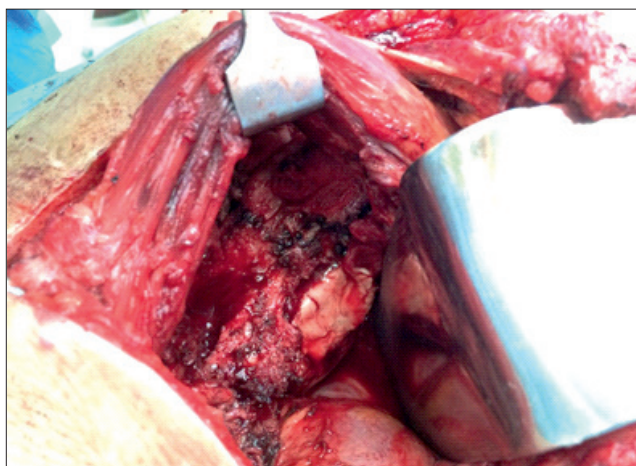


Рис. 6. Состояние после прямой вертебропластики ThXII и пластики диафрагмального синуса перемещенной мышцей выпрямляющей спину. Макропрепарат

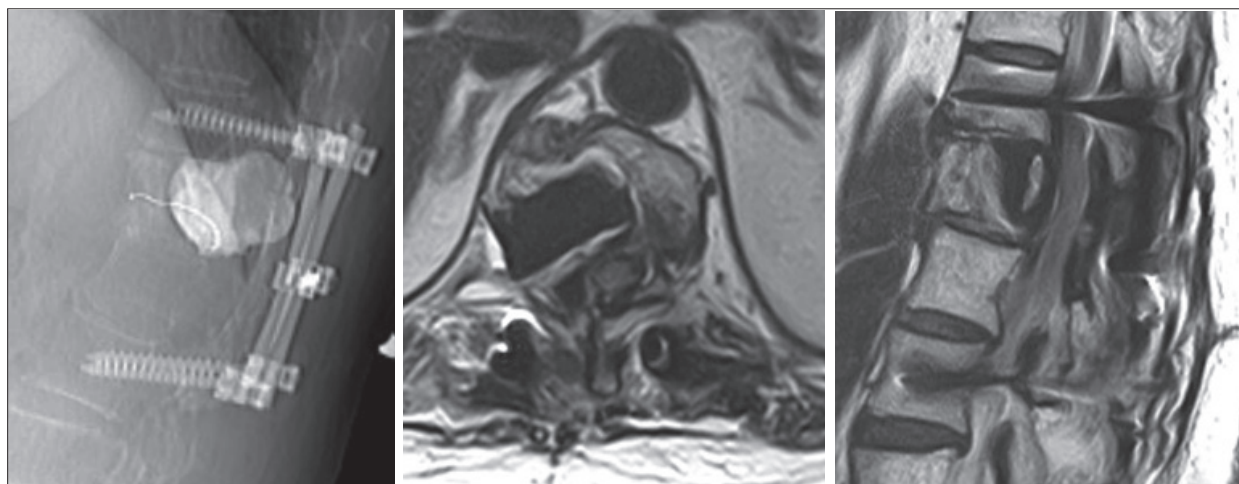


Рис. 7. Послеоперационная рентгенография и МРТ-контроль зоны операции (описание в тексте)

переломом и корешковым синдромом. В анамнезе в 2015 г. был диагностирован рак левой почки с метастатическим поражением легких, ThIV. На первом этапе 25.12.2015 г. выполнена лапароскопическая нефроадреналэктомия, парааортальная лимфаденэктомия слева. При обследовании был диагностирован корешковый синдром с компрессией спинного мозга на уровне ThIV. При поступлении: жалобы на боли в грудном отделе позвоночника, иррадиирующие в правую лопатку. Локальный и неврологический статус: пациент передвигается самостоятельно без средств дополнительной опоры. Определяется локальный болевой синдром в проекции ThIV с иррадиацией в правую лопатку. Тактильная чувствительность верхних и нижних конечностей сохранена. Объем движений в верхних конечностях в полном объеме, при поднятии

верхних конечностей отмечается усиление интенсивности болевого синдрома. Патологических рефлексов не выявлено, сухожильные рефлексы сохранены (D=S). Корешковый синдром справа. На компьютерных (а) и магнитно-резонансных (б) томограммах грудного отдела позвоночника в теле ThIV определяется остеолитический метастаз с переходом на правую дужку, мягкотканый компонент которого вызывает компрессию спинного мозга до 30%. Компрессионный перелом тела в центральной части с переходом на правую дужку, с вовлечением головок IV и V ребер справа (рис. 8). 21.01.2016 г. операция – субтотальная вертебрэктомия (гемиламинэктомия справа + корпорэктомия) ThIV с резекцией головок IV и V ребер справа с ламинарно-педикулярной фиксацией ThII, ThIII, ThV, ThVI и эндопротезированием тела позвонка

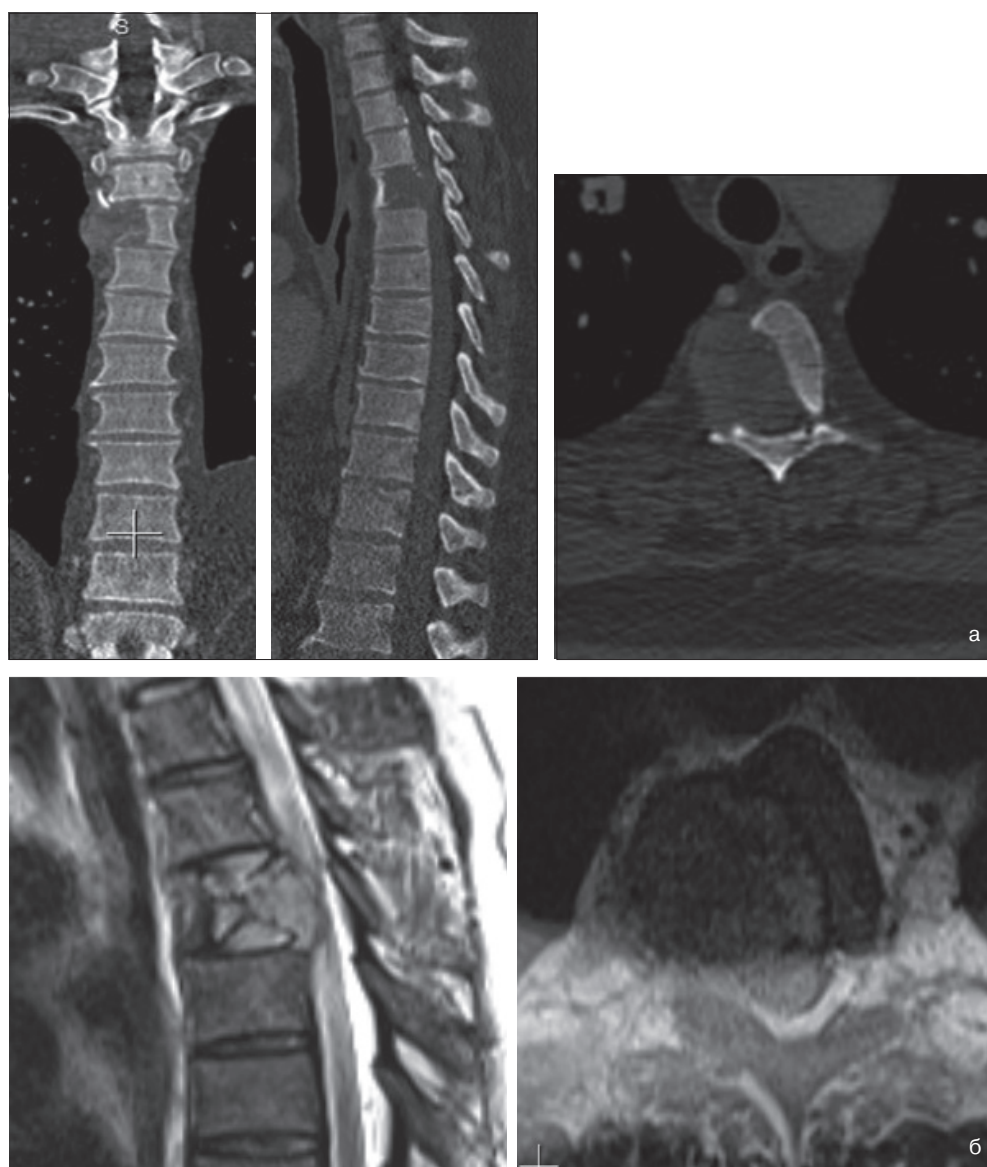


Рис. 8. КТ (а) и МРТ (б) грудного отдела позвоночника. Остеолитический патологический очаг с мягкотканым компонентом тела ThIV (а), гиперинтенсивный в T2ВИ, гипоинтенсивный в T1ВИ с компримированием спинного мозга (б)

раздвижным эндопротезом. (рис. 9). Интраоперационная кровопотеря — 1400 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечено снижение интенсивности болевого синдрома (до/после лечения: Watkins — 8/5, ВАШ — 8/2, ECOG — 2/1,

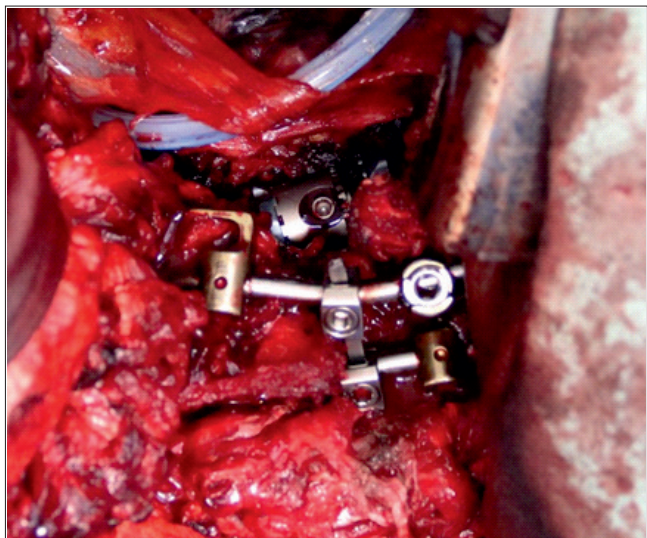


Рис. 9. Эндопротезирование тела ThIV

ASIA — 112/112 баллов, Frankel — D/E). Срок наблюдения — 5 мес. Пациент продолжает лечение основного заболевания таргетной терапией, ходит в грудно-поясничном корсете без средств дополнительной опоры. Жалоб не предъявляет. Неврологического дефицита нет. На КТ с 3D-реконструкцией и МРТ от 26.01.2016 г. состояние после корпорэктомии ThIV с эндопротезированием его тела и педикулярно-ламинарной фиксацией, отсутствие компрессии нервных структур и опухолевого процесса, стояние эндопротеза правильное, по оси (рис. 10).

3. Остеосинтез. Интрамедуллярный остеосинтез с остеопластикой выполнен шести больным, накостный остеосинтез с прямой остеопластикой — одному. У пяти пациентов процесс локализовался в проксимальном отделе бедренной кости, по одному больному имели поражение метадиафиза большеберцовой и диафиза плечевой костей соответственно, причем состоявшийся патологический перелом был у трех больных, а его угроза — у четырех. Шести пациентам выполнен погружной блокируемый остеосинтез с чрескожной остеопластикой зон литической деструкции и шеечных винтов, одному больному с поражением метадиафиза большеберцовой кости выполнена внутрикостная резекция правой большеберцовой кости с метастатической опухолью, с остеопластикой и накостным остеосинтезом (клинический пример № 4). Объем введенного цемента составил от 6 до 12 мл (медиана 9 мл). Средний объем заполнения очага литической деструкции — 80%. В предоперационном/послеоперационном периоде средняя оценка по шкале ВАШ составила 7 баллов (6–9) / 4 балла (1–5), по шкале Watkins — 8 баллов (6–10) / 4 балла (3–6), по шкале ECOG — 2 балла (0–4) / 2 балла (1–2), MSTS — 48% (7–86%) / 70% (53–90%). Оценка по шкале MSTS проводилась до операции и в динамике спустя 3 мес после выполненного оперативного вмешательства. Осложнений не было (табл. 4).

Клинический пример № 4

Пациент Т., 56 лет, находился на стационарном лечении в РНЦРР с диагнозом: рак левой грудной железы. Состояние после комбинированного лечения в 2009 г. Прогрессирование в 2015 г. — метастатическое поражение скелета. В анамнезе в 2009 г. был диагностирован рак левой грудной железы, по поводу чего проведено комбинированное лечение (РМЭ

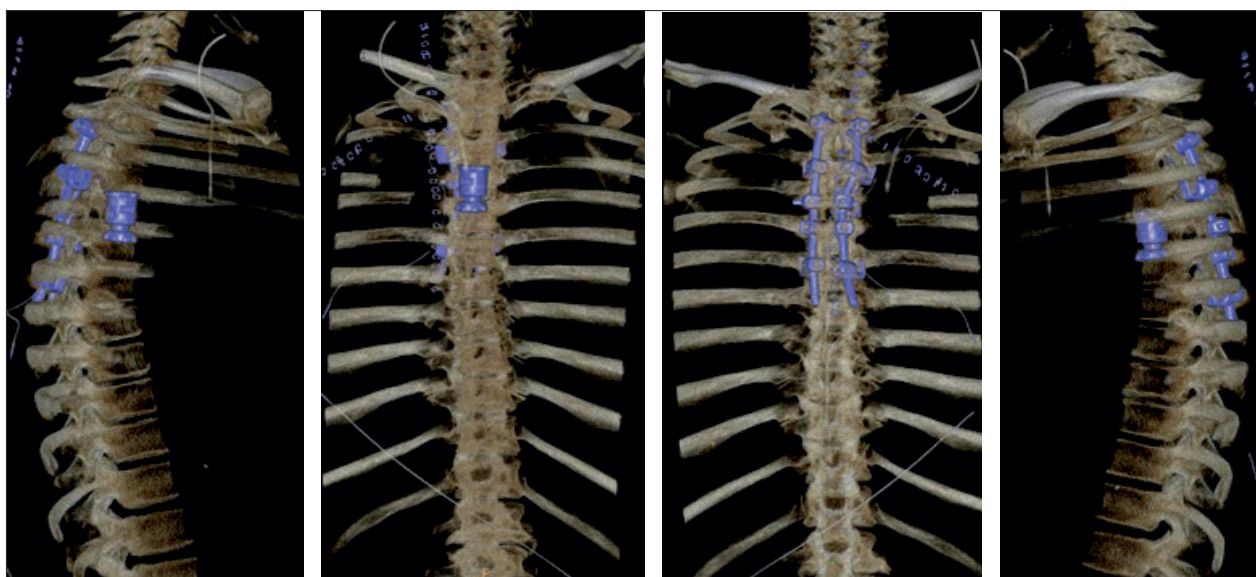


Рис. 10. 3D-реконструкция установленного раздвижного протеза грудного отдела позвоночника

Таблица 4. Интрамедуллярный/накостный остеосинтез. Локализация поражения и результаты

Локализация	Количество	Остеопластика	Объем цемента, мл	Объем заполнения, %	Шкалы							
					ВАШ		Watkins		ECOG		MSTS	
					до	после	до	после	до	после	до	после
Бедренная кость	5	7	8	70	7	3	8	4	2	2	32	60
Плечевая кость	1		9	80	8	5	9	5	3	2	26	60
Б/берцовая кость	1		12	100	6	4	7	4	2	2	86	90

по Маддену слева + 5 курсов ПХТ). Далее находился под динамическим наблюдением. В январе 2015 г. отметил появление болей в правой голени и левом тазобедренном суставе. Выявлены патологические очаги в правой большеберцовой и левой подвздошной костях. Выполнена биопсия очага правой большеберцовой кости. При гистологическом исследовании — метастаз инфильтративно-протокового рака. При поступлении: жалобы на боли в правой голени и области левого тазобедренного сустава. Локально определяется умеренная болезненность по передне-медиальной поверхности правой голени, опухоль не пальпируется, кожа не изменена. Передвигается без средств дополнительной опоры. По данным рентгенографии и КТ от 17.08.2015 г. — на границе верхней и средней третей диафиза большеберцовой кости справа по медиальной поверхности определяется краевой остеолитический, овальной формы, размерами 36×8 мм (рис. 11), кроме того, в области крыши вертлужной впадины слева определяется очаг литической деструкции 22×27 мм с разрушением кортикальной пластины. 15.09.2015 г. больному выполнена внутрикостная резекция правой большеберцовой кости с метастатической опухолью, остеопластикой и накостным металлоостеосинте-

зом (рис. 12). Пациент активизирован на 6-е сутки после операции. Гистологически (№ 20625-34/15): комплексы клеток инфильтративно-протокового рака молочной железы; в краях резекции опухолевые клетки не обнаружены. Вторым этапом 02.10.2015 г. выполнена ОП очага литической деструкции левой подвздошной кости. Послеоперационные периоды протекали без осложнений. Оценка по шкалам до/после лечения: Watkins — 7/3, ВАШ — 5/1, ECOG — 2/2, MSTS — 86/90. Срок наблюдения — 10 мес. Продолжает лечение основного заболевания, передвигается самостоятельно без средств дополнительной опоры. Болевого синдрома и хромоты нет. На рентгенологических снимках от 16.09.2016 г. в верхней и средней трети диафиза правой большеберцовой кости с медиальной стороны установлена металлическая пластина, фиксированная винтами, — правильного положения, а также в губчатом веществе этого же уровня высокоинтенсивный участок костной ткани (костный цемент) протяженностью 8 см (рис. 13).

4. *Резекция кости/костей* по поводу метастатического поражения выполнена пяти (7%) пациентам. Двум из них — резекция ребер и по одному больному — скапулэктомию, кюретаж метастатической опухоли крестцово-подвздошного сочленения, ра-

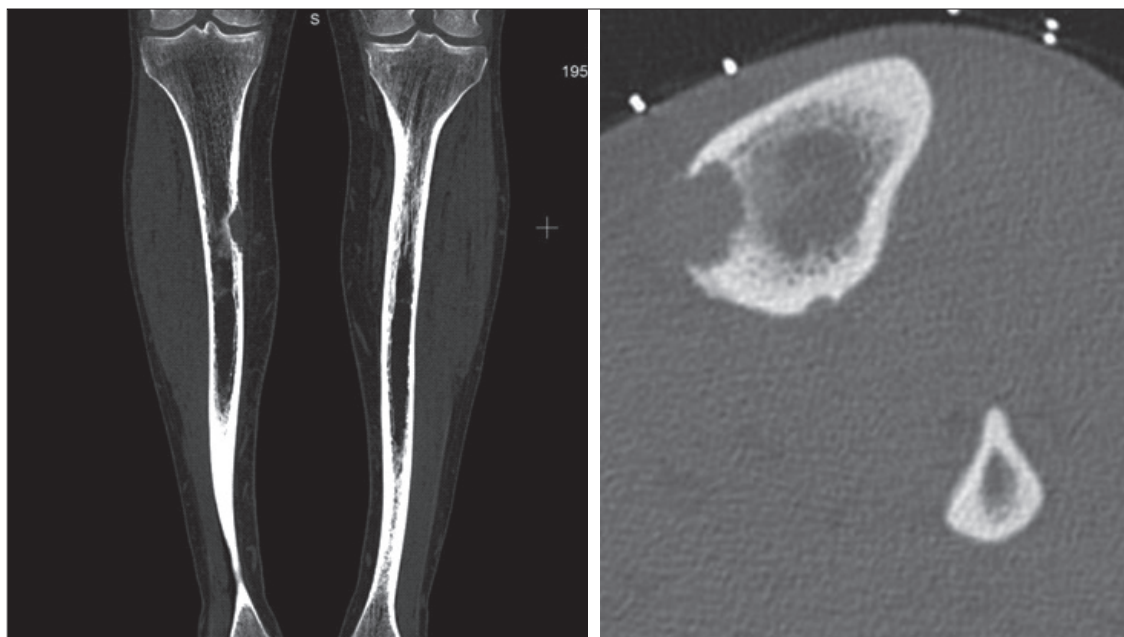


Рис. 11. КТ-картина большеберцовых костей и зоны поражения до операции



Рис. 12. Вид раны и макропрепарата после внутрикостной резекции правой большеберцовой кости с опухолью, остеопластикой и накостным металлоостеосинтезом



Рис. 13. Рентгенологическая картина большеберцовой кости после операции

дикальная проксимальная резекция бедренной кости с эндопротезированием тазобедренного сустава. Состоявшийся патологический перелом был у двух больных (проксимальный отдел бедренной кости, XI ребро). В предоперационном/послеоперационном периоде средняя оценка по шкале ВАШ составила 5 баллов

(4–8) / 3 балла (1–4), по шкале Watkins – 7 баллов (5–10) / 4 балла (3–6), по шкале ECOG – 2 балла (1–3) / 2 балла (1–3), MSTs – 50% (30–77%) / 53% (40–63%). Осложнений не отмечено (табл. 5).

Резюме

Таким образом, процент востребованности ортопедического пособия, включая малоинвазивные методы, – ВП и ОП у пациентов с метастатическим поражением скелета, по нашим данным, составляет 35%, а без ВП и ОП – 9%. Причем малоинвазивные методы лечения применены 53 (71%) из 74 больных, стабилизирующие операции и резекции костей – 21 (29%) пациенту. Если разбить наши данные по морфологическому признаку опухоли, получается, что востребованность хирургического пособия у больных с метастазами рака молочной железы – 38 (35%) из 109, почки – 8 (47%) из 17, предстательной железы – 4 (17%) из 23, щитовидной железы – 7 (63%) из 11, легкого – 5 (31%) из 16, другое – 12 (22%) из 55. Конечно, по мере увеличения количества больных процент востребованности будет снижаться. Значимых осложнений после проведенных оперативных вмешательств по всем группам не отмечено. На фоне проведенного лечения у 66 (89%) из 74 больных отмечалось снижение или полное купирование болевого синдрома, получена положительная динамика неврологического статуса у 8 (66%) из 12 пациентов после декомпрессивных операций на позвоночнике, улучшение функцио-

Таблица 5. Резекция костей (локализация, результаты)

Локализация	Количество	Шкалы							
		ВАШ		Watkins		ECOG		MSTS	
		до	после	до	после	до	после	до	после
Ребро	2	7	4	8	4	2	2	—	—
Лопатка	1	4	1	7	3	2	2	77	57
Крестцово-подвздошное сочленение	1	8	3	10	6	3	3	30	40
Бедренная кость	1	6	2	5	2	3	2	43	63

нального статуса по ECOG было у 18 (24%) из 74 больных и MSTS у 7 (70%) из 10 больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тепляков В.В., Алиев М.Д. Руководство по онкологии. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2008, гл. 42, с. 680-693.
2. Тепляков В.В. Чрескостный остеосинтез в лечении больных с первичными злокачественными и метастатическими опухолями длинных трубчатых костей. Диссертация на соискание степени д-ра мед. наук. М., 2000, 272 с.
3. Алиев М.Д., Тепляков В.В., Каллистов В.Е. и соавт. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости. Практическая онкология: избранные лекции. Под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр ТОММ. 2004, с. 738-748.
4. Rikard Wedin, M.D., Henrik C.F. Bauer, Lars-Erik Rutqvist. Surgical Treatment for Skeletal Breast Cancer Metastases. Cancer. 2001, v. 92, No. 2, p. 257-262.
5. Michael Kuchuk, Christina L. Addison, Mark Clemons et al. Incidence and consequences of bone metastases in lung cancer patients. Journal of Bone Oncology. 2013, p. 24.
6. Kirsten Steinauer, Dorothy Jane Huang, Serenella Eppenberger-Castori et al. Bone metastases in breast cancer: Frequency, metastatic pattern and non-systemic locoregional therapy. Journal of Bone Oncology. 2014, p. 57.
7. Fottner A. et al. Bone metastases from renal cell carcinoma: Patient survival after surgical treatment. BMC Musculoskeletal Disorders. 2010, 11.
8. Colleen et al. Bone metastases. 2012, chapter 33, p. 591-609.
9. Weiss J., Jonathan A. Forsberg, Rikard Wedin. Surgery of skeletal metastases in 306 patients with prostate cancer. Acta Orthopaedica. 2012, v. 83 (1), p. 74-79.
10. Buggay D., Jaffe K. Metastatic bone tumors of the pelvis and lower extremity. J. Surg. Orthop. Adv. 2003, v. 12, p. 192.
11. Maria N. Kirkinis et al. Metastatic bone disease: A review of survival, prognostic factors and outcomes following surgical treatment of the appendicular skeleton. European Journal of Surgical Oncology. 2016, p. 24.
12. Robert E. Coleman. Bisphosphonates: Clinical Experience. The Oncologist. 2004, p. 15.
13. Motzer R.J. et al. Prognostic factors for survival in 1059 patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. BJC. 2013, v. 108 (12), p. 2470-2477.
14. Maire Ratasvuori, Rikard Wedin, Johnny Keller et al. Insight opinion to surgically treated metastatic bone disease:Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis. Surgical Oncology. 2013, v. 22, p. 132-138.
15. Patrick P. Lin, MD, Attika N. Mirza et al. Patient Survival After Surgery for Osseous Metastases from Renal Cell Carcinoma, The journal of bone and joint surgery, incorporated. 2007, p. 1794-1801.

Статья поступила 03.03.2016 г., принята к печати 12.03.2016 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

DEMAND OF SURGICAL COMPONENT IN COMPLEX TREATMENT METASTATIC BONE DISEASE

Tepliyakov V.V., Shaposhnikov A.A., Sergeev P.S., Akhov A.O., Li Y.A., Lazukin A.V., Baryshnikova D.V.

Federal State Budget Institution «Russian Scientific Centre of Roentgen Radiology» of the Russian Federation Health Ministry, Moscow

Key words: bone metastases, pathological fracture, relevance, demand

Purpose. To estimate the relevance of surgical treatment of patients with metastatic bone disease.

Materials and methods. From April 2015 to April 2016, we have consulted 231 patients with metastatic bone disease.

Results. We performed 107 operations in 74 patients from which minimally invasive techniques performed in 53 (71%) patients. Spine stabilizing operations and bone resections conducted in 21 (29%) of patients.

Conclusion. The demand of orthopedic treatment in patients with metastatic bone disease is 35%. Without minimally invasive techniques, this value is 9%. There were no significant complications after performed surgeries in all groups. Pain has decreased fully or partially in 66 (89%) of patients. Neurologic status has improved in 8 of 12 (66%) of subjects. Increased ECOG and MSTS functional status was observed in 18 of 74 (24%) and 7 of 10 (70%) of patients respectively.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ КРЕСТЦОВО-ПОДВЗДОШНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ БЕЗ НАРУШЕНИЯ ЦЕЛОСТНОСТИ ТАЗОВОГО КОЛЬЦА

Д.И. Софронов, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, В.Е. Каллистов, А.А. Тарарыкова, М.Д. Алиев
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: опухоли костей таза, крестцово-подвздошное сочленение, хирургическое лечение

Представлен опыт хирургического лечения 33 пациентов с опухолевым поражением костей таза крестцово-подвздошной локализации. Всем пациентам выполнены операции без нарушения тазового кольца. Средний возраст 39 лет (18–72). По морфологическому типу опухоли распределились так: хондросаркома – 12 (36,4%), аневризмальная костная киста – 6 (18,2%), остеохондрома – 5 (15,1%), гигантоклеточная опухоль – 4 (12,1%), остеобластома – 2 (6%), внутрикостная липома – 1 (3%), остеодистрофия – 1 (3%), фибросаркома – 1 (3%), метастаз рака почки – 1 (3%). Средняя продолжительность операции составила 150 мин (60–300 мин). Объем интраоперационной кровопотери в среднем составил 1500 мл (100–6000 мл). Послеоперационные осложнения отмечены у 4 (12%) пациентов. Средний период наблюдения составил 53,4 мес (6–132 мес). Рецидивы отмечены у трех пациентов в сроки от 3 до 34 мес. Средний показатель по шкале MSTS составил 83% (66–100%).

Введение

Опухоли костей таза – относительно редко встречающаяся локализация опухолей костной ткани. По данным разных авторов, удельный вес первичных опухолей костей таза составляет от 9 до 15,7% от всех опухолей костей [1–3]. Первичные злокачественные опухоли, локализующиеся в костях тазового пояса, встречаются еще реже и составляют от 3 до 6% [31, 32]. Последние часто имеют плохой прогноз из-за поздней диагностики и сложного лечения, которое остается одной из сложных и малоизученных проблем клинической онкологии [15]. Большинство больных с опухолевыми поражениями костей таза поздно поступают в специализированные учреждения, когда опухоль достигает значительных размеров, что усложняет или даже делает невозможным радикальное лечение, а часто и выполнить сохранную операцию [34]. Как правило, опухоли поражают молодых и физически активных людей, удаление опухоли должно сопровождаться функциональной поддержкой.

Комплексное обследование с последующим предоперационным планированием, внедрение

химиотерапии, усовершенствование анестезиологического пособия, совершенствование техники сложных оперативных вмешательств, появление новых систем кровосбережения (cell-saver) и т. д. дают возможность на современном этапе во многих ситуациях выполнить органосберегающие хирургические вмешательства, что ранее потребовало бы выполнения ампутации или межподвздошно-брюшного вычленения [33].

Основной биомеханической функцией таза является амортизация и уравнивание силы тяжести с позвоночника и реакции опоры нижних конечностей. Главную роль в обеспечении стабильности тазового кольца играют его задние отделы, что обусловлено их сложным анатомическим строением, а также наличием мощных связочных структур, испытывающих наибольшую нагрузку. Кроме связок крестцово-подвздошного сочленения, в обеспечении стабильности таза играют роль и внутритазовые связки и мышцы.

В данной работе мы представляем наш опыт хирургического лечения опухолей крестцово-подвздошной локализации без нарушения целостности тазового кольца.

Материалы и методы

В период с 2005 по 2015 г. в отделении вертебральной хирургии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Адрес для корреспонденции

Д.И. Софронов
E-mail: mdsofronov@gmail.com

хирургическое лечение в объеме резекции или экс-кохлеации опухоли крестцово-подвздошной локализации выполнено 33 пациентам, из них 18 мужчин и 15 женщин. Средний возраст больных составил 39 лет (18–72). Распределение по морфологическому типу опухоли: хондросаркома – 12 (36,4%), аневриз-мальная костная киста – 6 (18,2%), остеохондрома – 5 (15,1%), гигантоклеточная опухоль – 4 (12,1%), остеобластома – 2 (6%), внутрикостная липома – 1 (3%), остеодистрофия – 1 (3%), фибросаркома – 1 (3%), метастаз рака почки – 1 (3%). Клинические данные группы представлены в таблице. Клиниче-ская стадия первичных злокачественных опухолей определялась по классификации Enneking [4]. Всем пациентам с выявленным патологическим процес-сом в костях таза проводилось комплексное обслед-дование: компьютерная и магнитно-резонансная томография костей таза, УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, регио-нарных зон, сцинтиграфия костей, трепан-биопсия с последующим морфологическим исследованием. Стандартное обследование направленно на уточне-ние диагноза, оценку распространенности опухоле-вого процесса, функциональную оценку, выявление сопутствующих заболеваний. На основании этих данных определялись тактика лечения, планирова-ние объема и характер оперативного вмешательства.

Неoadъювантную химиотерапию получили 4 (12,1%) больных с высокозлокачественными (G2–G3) опухолями костей и мягких тканей. Семеро (21,2%) пациентов оперированы по поводу реци-дивных опухолей.

На основании данных компьютерной томогра-фии отдельным больным выполняли предопера-ционное трехмерное компьютерное моделирование и планирование этапов операции. Компьютерная томография также была основой для использования навигационной системы. В нашем исследовании использована навигационная система BrainLab (Германия). Навигационная система позволяет запланировать и с высокой точностью выполнить резекции костей таза.

С целью снижения объема интраоперационной кровопотери одному больному с метастазом рака почки перед операцией выполнена селективная эмболизация сосудов, питающих опухоль.

Хирургический доступ осуществлялся от задней верхней подвздошной ости вдоль проекции верхнего края крыла подвздошной кости. При удалении опу-холи выполнялась блоковая резекция костей таза без нарушения целостности тазового кольца. Некото-рым больным с доброкачественными и метастатиче-скими опухолями удаление проводили кускованием или выполнялась экскохлеация. Пластику костного дефекта выполняли костным цементом (полиметилметакрилат) или биокомпозитным материалом

на основе гидроксиапатита и трикальцийфосфата. В случае сохранения половины крестцово-под-вздошного сочленения дополнительная фиксация не выполнялась. В двух случаях для закрытия де-фекта мягких тканей использовали перемещенный ректоабдоминальный лоскут. В область удаленной опухоли устанавливался один дренаж, который удалялся не позднее 4–5 сут после операции. Акти-визация больных проводилась на 2–3-и сутки после лечения. Динамическое наблюдение осуществля-лось через каждые 3 мес в течение первых двух лет после операции, далее через каждые 6 мес сроком до 5 лет после лечения. Функциональный результат оценивался по шкале Международного общества опухолей опорно-двигательного аппарата MSTS [5].

Клиническое наблюдение

Пациент К., 36 лет. Диагноз: вторичная хондро-саркома правой подвздошной кости.

Из анамнеза известно, что в 2004 г. пациент отметил образование плотной консистенции в об-ласти крестцово-подвздошного сочленения справа. Лечение не получал, к врачам не обращался. В 2012 г. отметил рост образования. Выполнена открытая биопсия по месту жительства. Гистологическое за-ключение – хондросаркома G1. Направлен в РОНЦ. Рентгенологически истинного врастания в крестец не отмечено (рис. 1).

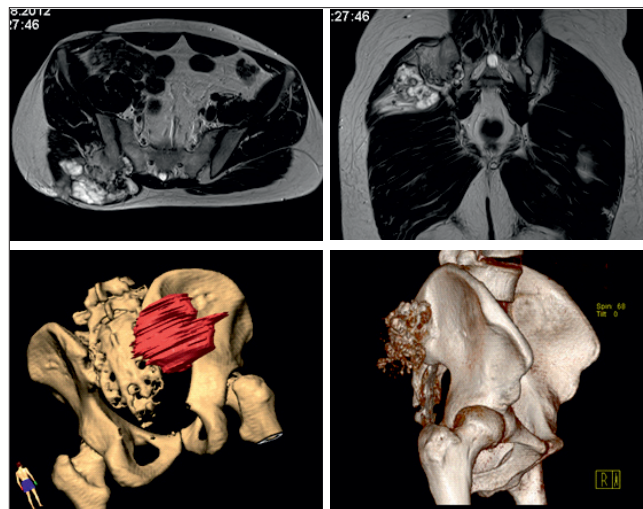


Рис. 1. Магнитно-резонансная и компьютерная томография таза до операции

Выполнена операция в объеме крестцово-под-вздошного сочленения справа без нарушения целостности тазового кольца. Пластика местными тканями. Послеоперационный период протекал без особенностей. Больной вертикализирован на 3-и сутки с ограничением опоры на правую ногу. Функ-циональный результат по шкале MSTS составил 80% и оценен как «хороший» (рис. 2–4).

Таблица. Характеристика оперированных больных

№	Пол/ Возраст	Гистология	Лечение до	Вид операции	Рецидив	Статус	Наблюдение, мес	MSTS, %
1	Ж/43	ГКО	Нет	Экс	Нет	ЖБП	132	76,6
2	М/36	Хондросаркома	Нет	Рез	Нет	ЖБП	130	83,3
3	М/31	АКК	Нет	Экс	Нет	ЖБП	126	100
4	Ж/37	ГКО	ХЛ	Рез	Нет	ЖБП	117	86,6
5	Ж/58	Хондросаркома	Нет	Рез	Нет	УОДП через 110 мес	110	70
6	Ж/56	Остеохондрома	ХЛ	Рез	Нет	ЖБП	115	90
7	М/58	Метастаз рака почки	ХЛ	Экс	Да	УОП через 10 мес	3	73,3
8	М/18	АКК	Нет	Рез	Нет	ЖБП	107	80
9	Ж/32	АКК	Нет	Экс	Нет	ЖБП	106	90
10	Ж/31	Хондросаркома	ХЛ	Рез	Нет	ЖБП	103	83,3
11	Ж/38	Хондросаркома	ХЛ + ХТ	Рез	Нет	ЖБП	88	76,6
12	Ж/55	Фибросаркома	ХТ	Рез	Нет	ЖБП	88	86,6
13	М/47	ГКО	Нет	Экс	Нет	ЖБП	85	90
14	Ж/25	АКК	Нет	Экс	Нет	ЖБП	85	93,3
15	Ж/56	Хондросаркома	ХЛ+ХТ+ЛТ	Рез	Нет	ЖБП	75	83,3
16	М/48	Хондросаркома	ХЛ+ХТ+ЛТ	Рез	Нет	ЖБП	73	83,3
17	М/25	Остеохондрома	Нет	Рез	Нет	ЖБП	69	83,3
18	М/19	АКК	Нет	Рез	Нет	ЖБП	51	93,3
19	М/46	Хондросаркома	Нет	Рез	Нет	ЖБП	45	83,3
20	М/33	Хондросаркома	Нет	Рез	Да	ЖСР	34	80
21	М/58	Хондросаркома	Нет	Рез	Да	УОП через 31 мес	25	83,3
22	М/21	Остеохондрома	Нет	Рез	Нет	ЖБП	26	90
23	Ж/53	ГКО	Нет	Экс	Нет	ЖБП	23	86,6
24	Ж/26	Остеобластома	Нет	Рез	Нет	ЖБП	22	86,6
25	М/41	АКК	Нет	Экс	Нет	ЖБП	21	90
26	М/27	Остеодистрофия	Нет	Рез	Нет	ЖБП	16	86,6
27	Ж/72	Хондросаркома	Нет	Рез	Нет	ЖБП	15	66,6
28	М/48	Хондросаркома	Нет	Рез	Нет	ЖБП	12	76,6
29	Ж/35	Хондросаркома	Нет	Рез	Нет	ЖБП	10	86,6
30	М/37	Внутрикостная липома	Нет	Рез	Нет	ЖБП	10	90
31	М/24	Остеохондрома	Нет	Рез	Нет	ЖБП	8	86,6
32	Ж/30	Остеобластома	Нет	Рез+МОС	Да	ЖСР	6	86,6
33	М/46	АКК	Нет	Экс	Нет	ЖБП	6	100

Примечание: АКК – аневризмальная костная киста; ГКО – гигантоклеточная опухоль; ХЛ – хирургическое лечение; ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; Рез – резекция; Экс – эксскохлеация; МОС – металлоостеосинтез; ЖБП – жив без прогрессирования, ЖСР – жив с рецидивом; УОП – умер от прогрессирования; УОДП – умер от других причин.

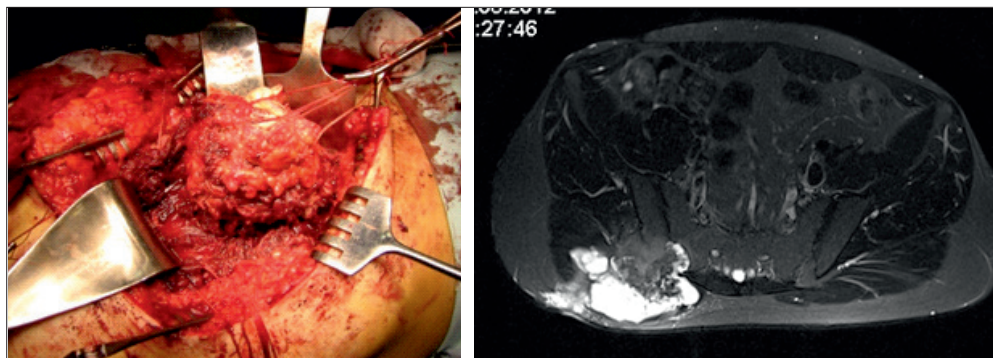


Рис. 2. Мобилизация и границы резекции опухоли



Рис. 3. Вид раны после удаления опухоли и макропрепарат

Рис. 4. Компьютерная томография таза после операции

Результаты

Хирургические результаты

Средняя продолжительность операции в группе больных с резекциями опухолей составила 150 мин (60–300 мин). Объем интраоперационной кровопотери в среднем составил 1600 мл (150–6000). В группе больных, которым выполнена экскохлеация опухоли, среднее время операции было 110 мин (80–150 мин), средняя кровопотеря составила 1200 мл (100–5000). Для обеспечения адекватной трансфузии собственных компонентов крови на 4 операциях использовался аппарат «cell-saver». Средняя продолжительность нахождения больного в стационаре составила 20 сут (10–48). Операция в объеме блоковой резекции выполнена 21 больному, в 9 случаях выполнена экскохлеация опухоли с замещением дефекта костным цементом или биокомпозитным материалом. Трем пациентам опухоль удалена кускованием, во всех случаях опухоль имела доброкачественную природу. В одном случае, несмотря на сохранность тазового кольца, дополнительно произведен металлоостеосинтез.

Онкологические результаты

Все больные с доброкачественными новообразованиями ($n=19$) живы на момент написания данной статьи. Средний период наблюдения составил 53,4 мес (6–132 мес). У одной больной с агрессивной остеобластомой возник локальный рецидив через 3 мес после операции. Проведение

курса дистанционной лучевой терапии на область рецидива способствовало стабилизации опухолевого процесса в течение 6 мес. В группе больных со злокачественными опухолями ($n=14$) средний период наблюдения составил 59,3 мес (10–130 мес). Три пациента умерли. Двое от прогрессирования основного заболевания в виде локального рецидива и метастазов в легких. Один пациент умер от острой сердечно-сосудистой недостаточности через 110 мес после операции, без признаков рецидива на момент смерти. Локальное прогрессирование заболевания отмечено у трех пациентов в сроки от 3 до 34 мес. Одному пациенту в дальнейшем выполнена повторная операция с нарушением целостности тазового кольца.

Функциональные результаты

Функциональные результаты были очень разные и зависели от типа резекции, сохранности мягких тканей и нервных структур, что соответствует данным литературы [18, 19]. Вертикализацию больных проводили на 2–5-е сутки после операции. Использование дополнительных средств опоры рекомендовали больным, которым было резецировано до 50% крестцово-подвздошного сочленения. Средний интервал от операции до начала передвижения без средств дополнительной опоры у таких больных составил 4 нед (3–5 нед). Средний показатель по шкале MSTs составил 83% (66–100%). У всех пациентов в послеоперационном периоде двигательного и неврологического дефицита не отмечено.

Осложнения

Летальных исходов во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде не было. Послеоперационные осложнения отмечены у 4 (12%) пациентов. У одного (3%) пациента после резекции крестцово-подвздошного сочленения и большой ягодичной мышцы отмечена лимфоррея в области послеоперационной раны, которая путем многократных пункций регрессировала. У двух (6%) пациентов отмечен поверхностный некроз краев послеоперационной раны. В одном случае это привело к диастазу краев раны, что потребовало провести первичную хирургическую обработку с последующим наложением вторичных швов. Перелом крестцово-подвздошного сочленения возник у одной пациентки спустя 1 мес после операции, однако это не сопровождалось клиническими проявлениями нестабильности и не требовало хирургической коррекции.

Обсуждение

В литературе встречаются единичные публикации по поводу хирургического лечения опухолей крестцово-подвздошного сочленения, из них отдельные случаи описаны без нарушения целостности тазового кольца. Это может быть обусловлено локальным распространением опухоли на момент обращения, не позволяющим выполнить радикальную операцию, не нарушив целостности тазового кольца. В тех случаях, когда можно сохранить 50% или более крестцово-подвздошного сустава, необходимость выполнения реконструкции отпадает [8–10].

Массивные резекции подвздошной кости и крестцово-подвздошного сочленения приводят к вертикальной и ротационной нестабильности таза. Таким образом, важно выполнить стабильную реконструкцию между остатком подвздошной кости и опилом крестца. Тем не менее выбор варианта фиксации при реконструкции остается важной проблемой из-за нарушенной анатомии тазовой области после резекции опухоли [11–14].

Онкологические результаты опухолей таза, в частности опухолей крестцово-подвздошного сочленения, не так хороши, как при опухолях длинных трубчатых костей [20, 21]. В нашей серии 5-летняя выживаемость в группе только злокачественных опухолей составила 83,3%, что согласуется с данными в литературе [20, 22, 23]. Факторы, которые влияют на общую и безрецидивную выживаемость: степень злокачественности опухоли, ответ на лекарственное лечение и радикальность операции.

В нашем исследовании отмечен невысокий уровень местного рецидива (4/33, или 12,1%). В литературе этот показатель колеблется в пределах 4 [20] и 34% [23]. O'Connor и Sim [25] описали более высокую частоту рецидивов в случае распространения опухоли в крестец. Наличие инвазии опухоли в

тазовое венозное сплетение может объяснить высокую частоту рецидивов, несмотря на широкие края резекции [25].

Хирургическое лечение опухолей костей тазового кольца часто требует выполнения расширенных оперативных пособий [6], при этом ввиду особенностей данной анатомической зоны проведение органосохраняющего лечения не всегда является возможным, и функциональный результат после таких операций оставляет желать лучшего [7].

Среднее значение показателей функционального результата после операции по шкале MSTS в нашем исследовании составило 83% (66–100%). По данным Gebert, аналогичный показатель составил 71%, Sabourin — 61,1%, Akiyama — 75% (16–96%). В настоящее время большинство авторов высказываются за необходимость выполнения реконструкции тазового кольца после илеосакральных резекций для достижения максимально возможных функциональных результатов без ущерба для радикальности лечения [15, 26–29]. Однако, по данным Beadel, сравнившего функциональные результаты 12 пациентов, которым были выполнены илеосакральные резекции без реконструкции тазового кольца, и 4 пациентов с биологической реконструкцией ауто- и аллогraftами, значимых различий при оценке функционального статуса в двух группах пациентов не выявлено [30].

В нашем исследовании общее количество осложнений составило 12%. У 1 (3%) пациента поверхностный некроз кожи привел к диастазу краев раны и потребовал хирургической коррекции. Отмечен 1 случай перелома крестцово-подвздошного сочленения, однако этот факт не сопровождался клиническими проявлениями нестабильности и не потребовал хирургической коррекции. Низкая частота осложнений в нашем исследовании может быть обусловлена сохранением целостности тазового кольца и, как следствие, отсутствием необходимости использовать металлоостеосинтез или другие варианты реконструкции.

Gebert выполнил 35 реконструкций после илеосакральных резекций при помощи комбинации металлоостеосинтеза полиаксиальными винтами и стержнями с костным цементом. Автор сообщает о развитии клинически значимых осложнений в 31%, из них инфекционные осложнения составили 14%, механические (перелом полиаксиальных винтов) — 17% [28].

По данным Sabourin, послеоперационные осложнения разной степени выраженности отмечены у 18 (75%) из 24 пациентов. Из них наиболее часто встречались поверхностный некроз (8 случаев) и инфекционные осложнения (8 случаев). Автор не описывает в своем исследовании механические осложнения. Средняя продолжительность госпитализации составила 43 дня (от 15 до 90 дней) [15].

По данным Akiyama, который выполнил реконструкцию крестцово-подвздошного сочленения при помощи невазуляризированного малоберцового аутотрансплантата, у 10 пациентов общее количество осложнений составило 50%, при этом наиболее частым из них было несращение трансплантата, которое значительно не изменило функциональный результат после операции. Автор не сообщает о возникновении осложнений инфекционного характера [26]. В целом количество осложнений в нашем исследовании коррелирует с данными других авторов.

Заключение

Ввиду локальной распространенности опухоли не всегда удается выполнить радикальную операцию, не нарушив целостность тазового кольца. Тщательное предоперационное планирование и использование систем навигации помогает в отдельных случаях выполнить радикальную резекцию без нарушения целостности тазового кольца. Это обстоятельство способствует улучшению функционального результата и сокращению сроков реабилитации. При сохранности нервных структур при резекции опухолей крестцово-подвздошной локализации без нарушения целостности тазового кольца можно достичь отличного функционального результата (более 80% по шкале MSTs). Небольшое число публикаций и количество больных в исследовательских группах, а также противоречащие друг другу результаты хирургического лечения не позволяют выработать единую тактику, которая удовлетворяла бы всем онкологическим и ортопедическим требованиям. Данная проблема требует дальнейшего изучения и совершенствования существующих методов диагностики и хирургического лечения опухолей крестцово-подвздошной локализации и костей таза в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Амирасланов А.Т. Опухоли костей. М.: Медицина, 1989.
2. Корж А.А., Кулиш Н.И., Моисеева К.Н. Хирургическое лечение заболеваний таза. К.: Здоров'я, 1985, с. 144.
3. Dahlin D.C. Bone tumors: general aspects and data on 3987 cases. D.C. Dahlin; eds. Ch.S. Thomas. Springfield, 1996.
4. Enneking W.F. A system of staging musculoskeletal neoplasms. Clin. Orthop. Relat. Res. 1986, v. 204, p. 9-24.
5. Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C., Malawar M., Pritchard D.J. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. Clin. Orthop. Relat. Res. 1993, v. 286, p. 241-246.
6. Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Франк Г.А., Державин В.А., Буланов А.А., Бухаров А.В. Хирургические аспекты лечения новообразований костей таза. VII съезд онкологов России. Сборник материалов. Том II. М., 2009, с. 140.
7. Wirbel R.J., Schulte M., Mutschler W.E. Surgical treatment of pelvisarcomas: oncologic and functional outcome. Clin. Orthop. Relat. Res. 2001, p. 190-205.
8. Foley B.S., Buschbacher R.M. Sacroiliac joint pain: anatomy, biomechanics, diagnosis, and treatment. Am. J. Phys. Med Rehabil. 2006, v. 85, p. 997-1006.
9. Gennari I., Azzarelli A., Guagliuolo V. A posterior approach for the excision of sacral chordoma. J. Bone Joint Surg. 1987, v. 69-B, p. 565-568.
10. Wanebo J.H., Gaker D.L., Whitehill R. et al. Pelvic recurrence of rectal cancer. Options for curative resection. Ann. Surg. 1987, v. 205, p. 482-495.
11. Pring M.E., Weber K.L., Unni K.K., Sim F.H. Chondrosarcoma of the pelvis: a review of sixty-four cases. J. Bone Joint Surg. 2001, v. 83-A, p. 1630-1642.
12. Sakaruba M., Kimata Y., Iida H. et al. Pelvic ring reconstruction with the double-barreled vascularized fibular free flap. Plast. Reconstr. Surg. 2005, v. 116, p. 1340-1345.
13. Shibuya I., Yoshimoto Y., Miki H., Dezawa K. Brace management for huge bone defect after malignant pelvic bone tumor exsion. J. Orthop. Sci. 2007, v. 12, p. 185-189.
14. Zhou Y., Min L., Liu Y. et al. Finite element analysis of the pelvis after modular hemipelvic endoprosthesis reconstruction. Int. Orthop. 2013, v. 37 (4), p. 653-658.
15. Sabourin M., Biau D., Babinet A., Dumaine V., Tomeno B., Anract P. Surgical management of pelvic primary bone tumors involving the sacroiliac joint. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research. 2009, v. 95, p. 284-292.
16. Masterson E.L., Davis A.M., Wunder J.S., Bell R.S. Hind-quarter amputation for pelvic tumors: the importance of patient selection. Clin. Orthop. 1998, v. 350, p. 187-194.
17. Baliski C.R., Schachar N.S., McKinnon J.G., Stuart G.C., Temple W.J. Hemipelvectomy: a changing perspective for a rare procedure. Can. J. Surg. 2004, v. 47, p. 99-103.
18. Court C., Bosca L., Le Cesne A., Nordin J.Y., Misenard G. Surgical excision of bone sarcomas involving the sacroiliac joint. Clin. Orthop. 2006, v. 451, p. 189-194.
19. Hillmann A., Hoffmann C., Gosheger G., Rudl R., Winkelmann W., Ozaki T. Tumors of the pelvis: complications after reconstruction. Arch. Orthop. Trauma Surg. 2003, v. 123, p. 340-344.
20. Shin K.H., Rougraff B.T., Simon M.A. Oncologic outcomes of primary bone sarcomas of the pelvis. Clin. Orthop. 1994, v. 304, p. 207-217.
21. Wirbel R.J., Schulte M., Mutschler W.E. Surgical treatment of pelvic sarcomas: oncologic and functional outcome. Clin. Orthop. 2001, v. 390, p. 190-205.
22. Court C., Bosca L., Le Cesne A., Nordin J.Y., Misenard G. Surgical excision of bone sarcomas involving the sacroiliac joint. Clin. Orthop. 2006, v. 451, p. 189-194.
23. Kawai A., Healey J.H., Boland P.J., Lin P.P., Huvos A.G., Meyers P.A. Prognostic factors for patients with sarcomas of the pelvic bones. Cancer. 1998, v. 82, p. 851-859.
24. O'Connor M.I., Sim F.H. Salvage of the limb in the treatment of malignant pelvic tumors. J. Bone Joint. Surg. Am. 1989, v. 71, p. 481-494.
25. Court C., Bosca L., Le Cesne A., Nordin J.Y., Misenard G. Surgical excision of bone sarcomas involving the sacroiliac joint. Clin. Orthop. 2006, v. 451, p. 189-194.
26. Akiyama T., Clark J.C., Miki Y., Choong P.F. The non-vascularised fibular graft. A simple and successful method of reconstruction of the pelvic ring after internal hemipelvectomy. J. Bone Joint. Surg. Br. 2010, v. 92 (7), p. 999-1005. doi: 10.1302/0301-620X.92B7.23497.
27. Fuchs B., Yaszemski M.J., Sim F.H. Combined posterior pelvis and lumbar spine resection for sarcoma. Clin. Orthop. Relat. Res. 2002, v. 397, p. 12-18.
28. Gebert C., Wessling M., Gosheger G., Aach M., Streitbürger A., Henrichs M.P., Dirksen U., Harges J. Pelvic reconstruc-

- tion with compound osteosynthesis following hemipelvectomy. Bone Joint. J. 2013, v. 95-B (10), p. 1410-1416. 1410-6. doi: 10.1302/0301-620X.95B10.31123.
29. Wirbel R.J., Schulte M., Mutschler W.E. Surgical treatment of pelvic sarcomas: Oncologic and functional outcome. Clin. Orthop. Relat. Res. 2001, v. 390, p. 190-205.
30. Beadel G.P., McLaughlin C.E., Aljassir F., Turcotte R.E., Isler M.H., Ferguson P., Griffin A.M., Bell R.S., Wunder J.S. Iliosacral resection for primary bone tumors: is pelvic reconstruction necessary? Clin. Orthop. Relat. Res. 2005, v. 438, p. 22-29.
31. Campannacci M., Cappana R. Pelvic resection: the Rizzoli institute experience. Orthop. Clin. North. Am. 1991, v. 22 (1), p. 65-86.
32. Wirbel R.J., Schulte M., Mutschler W.E. Surgical treatment of pelvic sarcomas: Oncologic and functional outcome. Clin. Orthop. Relat. Res. 2001, v. 390, p. 190-205.
33. Karakousis C., Sugarbaker P.H. Sacrectomy. In: Malawer M.M., Sugarbaker P.H., eds. Musculoskeletal Cancer Surgery. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic. 2001, p. 413-422.
34. Pel J.J.M., Spoor C.W., Pool-Goudzwaard A.L., Hoek van Dijke G.A., Snijders C.J. Biomechanical Analysis of Reducing Sacroiliac Joint Shear Load by Optimization of Pelvic Muscle and Ligament Forces. Annals of Biomedical Engineering. 2008, v. 36 (3), p. 415-424.
35. Алиев М.Д., Поддубная И.В., Мусаев Э.Р. и соавт. К вопросу о реконструкции тазового кольца при опухолях крестцово-подвздошного сочленения. Вестник последипломного медицинского образования. 2008, № 2, с. 41-47.

Статья поступила 10.03.2016 г., принята к печати 12.03.2016 г.
Рекомендована к публикации В.В. Тепляковым

PELVIC RING SPARING SURGERY OF TUMORS OF THE SACROILIAC JOINT

Sofronov D.I., Musaev E.R., Sushentsov E.A., Kallistov V.E., Tararikova A.A., Aliev M.D.

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

Key words: pelvic tumors, pelvic ring, surgery

The paper presents experience of surgical treatment of 33 patients with tumors of sacroiliac joint. All patients underwent surgery without disturbing the pelvic ring. The mean age of patients was 39 years (18 to 72). Histological type of the tumors were: chondrosarcoma – 12 (36,4%), aneurysmal bone cyst – 6 (18,2%), osteochondroma – 5 (15,1%), giant cell tumor – 4 (12,1%), osteoblastoma – 2 (6%), others – 3 (9%). Mean operative time was 150 minutes (60 to 300). The volume of intraoperative blood loss averaged 1500 mL (100 to 6000). Postoperative complications were observed in 4 (12%) patients. Average follow-up was 53,4 months (6–132 months). Recurrence were observed in three patients in the period from 3 to 34 months. The mean MSTS score at last available follow-up was 83% (66–100%).

УДК 616-006.3.04

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ (СТЛТ) В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ КОСТЕЙ

А.В. Назаренко, С.А. Тер-Арутюнянц

Центр лучевой терапии «Онкостоп», г. Москва

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия, метастазы в кости, первичные опухоли костей, кибернож**Цель исследования.** Определить эффективность стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) в лечении первичных и метастатических поражений костей.**Материалы и методы.** Обобщены результаты лечения первичных и метастатических костных поражений в клинике «Онкостоп» с 2013 по 2015 г. — всего 74 случая, в том числе 44 (61%) случая метастазов в кости и 25 (35%) случаев первичных опухолей костей. Больным проводилась СТЛТ на установке «Cyberknife-VSI».**Результаты.** Медиана наблюдения в группах метастазов и первичных опухолей костей составила соответственно 14,5 и 15 мес. Диагностировано 9 случаев местного рецидива, при этом 2 из них — в группе метастатического поражения костей (2 из 44, или 4,5%), 7 — в группе первичных опухолей костей (7 из 25, или 28%). Средний срок возникновения рецидива в группе метастазов составил 4,5 мес, в группе первичных опухолей 12 мес. 8 из 9 больных с рецидивами получили СТЛТ после ранее проведенного облучения, средняя величина облучаемого объема среди рецидивов была равна 169,5 см³ (тах 410 см³). Трое больных с рецидивом получили повторный курс СТЛТ с эффектом.**Заключение.** СТЛТ способна обеспечить длительный локальный контроль в случаях неоперабельных опухолей костей (12 мес и более) и обеспечить стойкое обезболивание. Успех лечения зависит от объема облучаемой опухоли и этапности применения методов. Следует стремиться к назначению СТЛТ в первичном лечении радиорезистентных опухолей, при рецидиве можно рассматривать повторное применение метода.

Введение

Злокачественное поражение костей скелета достаточно часто встречается в практике любого врача-онколога. Однако до 97% случаев из них составляет вторичное (метастатическое) поражение костей, что неудивительно, поскольку метастазы в кости возникают у 40–70% больных злокачественными новообразованиями [1]. Основным источником метастазирования в кости является рак простаты, молочной железы и легких [1]. Среди методов локального лечения поражений скелета различают радикальное хирургическое лечение, нерадикальные операции, исходно направленные на декомпрессию спинного мозга и стабилизацию позвоночника, классическую дистанционную лучевую терапию и стереотаксическое лучевое воздействие, предусматривающее подведение от 1 до 6 крупных фракций при условии высокой точности подведения дозы и максимально возможного щажения критических органов и тканей. Наиболее сложные ситуации в плане выбора тактики лечения возникают в слу-

чаях компрессии спинного мозга (5–10% больных с поражением костной системы) и нестабильности позвоночного столба; в случае метастатического поражения исходят из доказанного положения, что ни один из указанных выше методов не приводит достоверно к увеличению выживаемости больных, и целью лечения является обеспечение достойного качества жизни, а именно — облегчение боли, предотвращение или компенсация неврологического дефицита, устранение механической нестабильности позвоночника и по возможности — обеспечение локального контроля. Тактика лечения строится в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни больного. Разработаны различные шкалы прогноза (Tokuhashi, Bauer, Tomita), однако точность их невысока (24–41%); по данным некоторых авторов, удовлетворительная точность прогноза (до 100%) достигается при ожидаемой продолжительности жизни не более 3 мес [2]. Считается, что условно «радикальные» операции на позвоночнике оправданны при ожидаемой продолжительности жизни год и более; если ожидается, что больной проживет от 6 мес до года, — оправдана декомпрессионная (стабилизирующая) операция в сочетании с послеоперационной лучевой терапией, и, наконец, при плохом жизненном прогнозе (3–6 мес) выбор

Адрес для корреспонденции

С.А. Тер-Арутюнянц

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

остается за самостоятельными вариантами лучевого лечения или симптоматической терапией [2].

Одна из последних методик, предложенных для разработки тактики лечения, получила наименование NOMS (неврологический статус, онкологический статус, механическая нестабильность и системная болезнь) и в целом отражает ранее накопленный клинический опыт; схематично она отражена на рис. 1.

на спинной мозг при рецидиве болевого синдрома диктуют необходимость применения стереотаксиса при повторном облучении позвоночника; также стереотаксическая лучевая терапия применяется в качестве адъювантного лечения после нерадикальных декомпрессивных операций. Естественно, что высокоточное локальное лучевое воздействие имеет смысл при единичном поражении позвоночника (1–2-го уровня). Несмотря на относительную узость

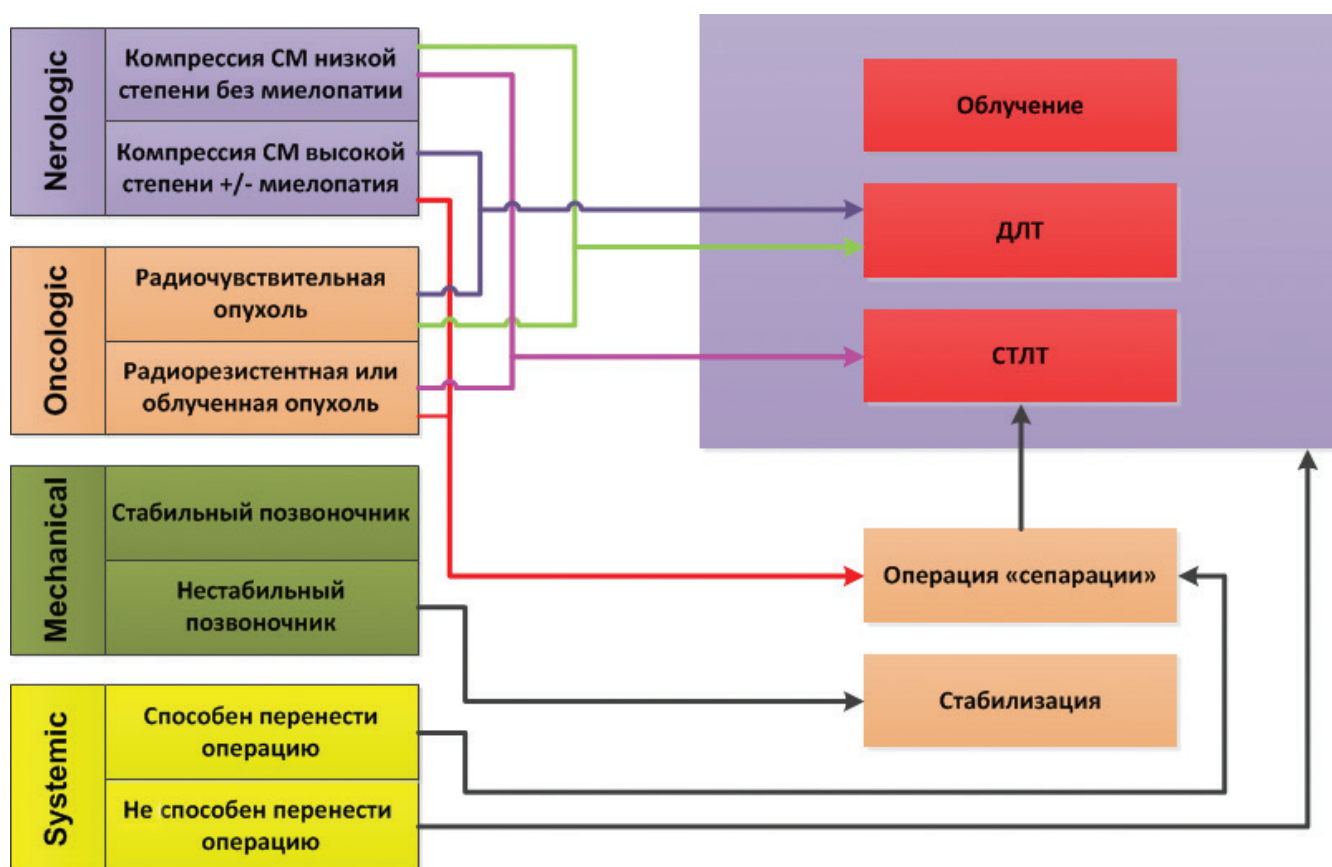


Рис. 1. Алгоритм определения тактики лечения метастазов в позвоночник NOMS. СМ — спинной мозг; ДЛТ — дистанционная лучевая терапия; СТЛТ — стереотаксическая лучевая терапия

Учитывая, что традиционная фракционированная лучевая терапия дает удовлетворительный обезболивающий эффект (до 80% случаев), показания к применению высокотехнологичных методов лечения (стереотаксис) для паллиативного лечения ограничиваются метастазами радиорезистентных опухолей (рак почки, щитовидной железы, толстой кишки, гепатоцеллюлярный рак, саркома и меланома), которые требуют подведения более высоких доз ионизирующего излучения, а также случаями метастатического поражения позвоночника с внутриканальным ростом опухоли и угрозой сдавления спинного мозга, при которых необходим быстрый канцеростатический эффект при условии соблюдения пределов толерантности спинного мозга. Ограничения возможной лучевой нагрузки

показаний, именно по таким больным, в силу широкого распространения указанной патологии, накоплен наиболее обширный клинический опыт: к настоящему моменту опубликовано не менее 130 исследований и изучены результаты лечения более 2000 пациентов. В целом авторы сообщают о высоком уровне локального контроля (90–93% на сроке 6–9 мес) с дальнейшим падением его до 80–85%, если больные переживают 12 мес после лечения; контроль боли достигается более чем у 90% пациентов, в том числе 96% — при меланоме и 89% — при раке почки; по сравнению с эффектом от классической дистанционной лучевой терапии обезболивающий эффект при раке почки выше в 2 раза (74,9 против 35,7% к 12 мес). Также авторы отмечают быстроту наступления эффекта (часто — в

течение суток), при этом в большинстве публикаций отмечается, что при радиохирургическом лечении (то есть однократном подведении дозы) очаговая доза должна быть не менее 21 Гр. Мировой опыт применения стереотаксической лучевой терапии в лечении метастатического поражения костей скелета суммирован в табл. 1.

в пределах 10–50 человек, чаще около 20, отдельные группы маленькие, анализ носит описательный характер в силу небольшого количества больных, и статистически достоверных данных недостаточно. Поскольку методом выбора в лечении первичных опухолей костей остается хирургический, в большинстве исследований стереотаксическая лучевая

Таблица 1. Мировой опыт СТЛТ в лечении метастатического поражения костей

Год публикации Авторы	Количество пациентов	Схема	Результаты
2012 Ahmed et al. [3]	66 (85 очагов)	24 Гр (10–40 Гр) 1–5 фракций, в среднем 3 фракции	Актуральный ЛК 1 год – 83,3% (рецидив после ЛТ) и 91,2% (без предшествующей ЛТ)
2012 Chang et al. [4]	131 (первичная СТЛТ) и 54 (рецидив)	Краевая доза 50,7– 51,1 Гр	ЛК 95% на 6 мес и до 80% на 12 мес
2012 Patel et al. [5]	117 (154 очага)	Однократно	Рецидив 11–18,5%. Оконтурирование всего тела позвонка улучшает ЛК
2004 Ryu et al. [6]	49 (61 очаг)	10–16 Гр Однократно	Полная/частичная ремиссия 85%
2012 Martin et al. [7]	41 (53 очага)	8–30 Гр (1–3 фракции)	14 первичных очагов и 39 – метастазы. ЛК 91%, медиана наблюдения 11,1 мес. Уменьшение боли 75% на сроке 6 мес
2010 Choi et al. [8]	42 (51 очаг)	Средняя доза 20 Гр (10–30), 1–5 фракций (в среднем 2)	ЛК 6 мес – 87% ЛК 12 мес – 81% Рецидив чаще при дозе менее 15 Гр
2011 Mahadevan et al. [9]	60	8 Гр×3 5–6 Гр×5=25 (близко к спинному мозгу)	ЛК 93% Облегчение боли 65%
2011 Nikolajek et al. [10]	54 (70 очагов)	1×18 Гр (10–28 Гр)	ЛК 6/12/18 мес – 93; 88; 85%
2011 Garg et al. [11]	59 (63 очага)	6 Гр×5=30 9 Гр×3=27	ЛК 1 год – 76%. Нет признаков неврологического поражения у 92%
2007 Gerszten et al. [12]	500	Радиохирurgia, доза в среднем 20 Гр (1×12,5–25 Гр)	Долгосрочное облегчение боли 86%. Долгосрочный ЛК 90% при первичном лечении и 88% при рецидиве; при неврологическом дефиците 85% улучшение

Примечание: СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия; ЛК – локальный контроль; ЛТ – лучевая терапия.

Таким образом, стереотаксическая лучевая терапия, согласно мировым данным, дает существенный выигрыш по сравнению с классическими вариантами дистанционной лучевой терапии при лечении радиорезистентных форм метастатического рака и в случаях угрозы компрессии спинного мозга; в хирургическую практику даже вошло такое понятие, как «разделяющая» операция, смысл которой сводится к механическому отделению опухоли от спинного мозга и обеспечению зазора в 1–2 мм, необходимого для соблюдения пределов толерантности спинного мозга при дальнейшем стереотаксическом облучении.

Однако, если обратиться к литературе по поводу стереотаксической лучевой терапии в лечении первичных опухолей костей, станет очевидно, что число больных в отдельных публикациях находится

терапия применяется в качестве адъювантного лечения после нерадикальных операций. Авторы отмечают прямую зависимость результатов лечения от объема и степени радикализма выполненной операции. При субоптимальных операциях по поводу хордом, например, локальный контроль, по данным Ahmed и соавторов, снижается с 88 до 55% к 5 годам наблюдения на всю группу комбинированного лечения, однако применение стереотаксической лучевой терапии на остаток опухоли в сравнении с дистанционной лучевой терапией дает существенный выигрыш (70 против 20%) [13]. На результаты лечения оказывает влияние также этапность применяемых методов: так, по данным Jiang и соавторов, если стереотаксическая лучевая терапия назначается при первичном лечении хордом, удается достичь пятилетнего локального контроля 81,8%, при про-

тиворецидивном лечении результаты падают до 28,6% [14]. В целом, по данным литературы, стереотаксическая лучевая терапия в лечении первичных опухолей осевого скелета обеспечивает пятилетний локальный контроль в пределах 40–80%, при этом, как ни парадоксально, в нескольких работах описываются лучшие результаты в лечении хондросарком основания черепа (на рубеже 5 лет около 80%) по сравнению с хордами (40–60%). Считается, что минимальная краевая доза, требуемая для достижения локального контроля при радиохирургическом (однократном) лечении хордом, — 16 Гр, хондросарком — 14 Гр, и на результаты лечения очень большое влияние оказывает объем опухоли (локальный контроль существенно ухудшается при объеме опухоли свыше 20 см³). Определенные перспективы открывает возможность фракционированной стереотаксической лучевой терапии, при которой общее количество фракций достигает 6–7, а суммарная очаговая доза — 36–42 Гр. Последние публикации по стереотаксической лучевой терапии в лечении первичных опухолей костей суммированы в табл. 2.

Материалы и методы

С марта 2013 по октябрь 2015 г. в центре лучевой терапии «Онкостоп» проведена стереотаксическая лучевая терапия по поводу 72 случаев поражений костей скелета. Возраст больных составил от 17 до 85 лет, в среднем 51 год, 7 человек лечились неоднократно. Распределение больных по полу было одинаковым (32 мужчины, 34 женщины).

От всего количества пролеченных случаев более половины составили метастатические поражения костей скелета (61%, или 44 случая). В 35% случаев (25 человек) были диагностированы первичные опухоли костей.

Группа метастатических поражений костей скелета была достаточно неоднородна — наибольшее число больных имели диагноз рака почки (9 человек, или 21%), молочной железы (6 человек, или 13%), рака шейки матки, простаты, меланомы, легких (по 4 человека, или по 9%). Три человека имели рак прямой кишки (7%), остальные нозологии были представлены 1–2 случаями. В группе первичных опухолей костей основную массу составили саркома

Таблица 2. Мировой опыт СТЛТ в лечении первичных опухолей костей

Год публикации Авторы	Количество пациентов	Гистология	Результаты
2015 Ahmed et al. [13]	49	Хордома	GTR: 5–10 лет — 88% STR: 5 лет — 55%; 10 лет — 31% Адьювантная ДЛТ против СТЛТ — 70 против 20%
2012 Jiang et al. [14]	20	Хордома Кибернож	Если первичное лечение — 5 лет — 81,8% Если противорецидивное — 5 лет — 28,6%
2010 Koga et al. [15]	14	Хордома + хондросаркома Гамма-нож	Радиохирургия При достаточной краевой дозе 16 Гр ЛК к 5 годам — 80%
2007 Martin et al. [16]	28:	18 — хордомы 10 — хондросаркомы	5 лет ЛК хордомы 62,9±10% ЛК хондросаркомы 80±10%
2014 Kim et al. [17]	10:	5 — хордомы 5 — хондросаркомы	Хордомы ЛК 2 года — 70%; 5 лет — 35% Хондросаркомы ЛК 2 года — 100%; 5 лет — 80%
2007 Hasegawa et al. [18]	37 (48 очагов)	30 — хордомы 7 — хондросаркомы Гамма-нож	Опухоли более 20 мл — хуже ЛК На всю группу — ЛК 5 лет — 80% 10 лет — 53%
2008 Cho et al. [19]	30	Хордомы + хондросаркомы	Хордома ЛК 3 года — 40%; 5 лет — 61,5% Хондросаркома ЛК 3 года — 88,9%; 5 лет — 80%
2012 Iver et al. [20]	22	Хондросаркомы	68% комбинированное лечение, 32% — лучевое ОВ 1, 3, 5, 10 лет — 95; 76; 70; 56% Лучше при первичном лечении
2013 Jiang et al. [21]	16 (20 очагов)	Хондросаркомы	Актуральный ЛК 5 лет — 41±13% 3 года: первичное лечение — 80% Противорецидивное — 50% Метастазы — 0% 58% краниальные локализации, 38% — спинальные

Примечание: СТЛТ — стереотаксическая лучевая терапия; GTR — gross tumor resection — тотальное удаление опухоли; STR — subtotal tumor resection — субтотальное удаление опухоли (наличие макроскопического остатка); ЛК — локальный контроль; ОВ — общая выживаемость; ДЛТ — дистанционная лучевая терапия; СТЛТ — стереотаксическая лучевая терапия.



Рис. 2. Характеристика материала настоящего исследования. МТС – метастазы; НПО – не выявлен первичный очаг; ЗНО – злокачественное новообразование

Юинга (7 человек, 28%) и хондросаркома (6 человек, 24%), 5 человек имели диагноз хордомы (20%), 3 – остеосаркомы (12%), 2 – синовиальной саркомы (8%), остальные случаи были единичными (рис. 2).

Выбор режима фракционирования зависел от локализации и размера опухоли, размера мягкотканного компонента, резервов лучевого лечения (величины ранее подведенной суммарной очаговой дозы и сроков предшествующего облучения). Как правило, при ограниченном объеме поражения позвоночника выбирался режим 3 фракции по 7 Гр, при выраженном мягкотканном компоненте, а также при условно «радикальном» лечении (первичные опухоли кости) выбирался режим 6–7 Гр×5–6 фракций до суммарной очаговой дозы 36–42 Гр. Предписание выполнялось по краю РТВ, отступ от клинического объема опухоли составлял от 0 до 3 мм.

Результаты и обсуждение

Максимальный срок наблюдения на всю группу больных составил 30 мес. Медиана наблюдения в группе метастатического поражения костей скелета составила 14,5 мес (3–29 мес), в группе первичных опухолей костей – 15 мес (3–30 месяцев). За время наблюдения было диагностировано 9 случаев мест-

ного рецидива (в пределах облучаемого объема), при этом 2 из них – в группе метастатического поражения костей (2 из 44, или 4,5%), 7 – в группе первичных опухолей костей (7 из 25, или 28%). Существенно отличался средний срок возникновения рецидива: если в группе метастазов он составил всего 4,5 мес и в 1 случае из 2 сочетался с отдаленным метастазированием, то есть отражал общее бурное прогрессирование процесса, то в группе первичных опухолей рецидив возникал в среднем через год после лечения (3–21 мес). При этом удавалось достичь удовлетворительного качества жизни на протяжении года после лечения (табл. 3).

Таблица 3. Результаты в группах первичных и метастатических поражений костей

Характеристика	Группа первичных поражений костей	Группа метастатических поражений костей
Количество больных	25	44
Местные рецидивы	7 (28%)	2 (4,5%)
В том числе в сочетании с ПГМ	0	1
ПГМ	6	20
Медиана/диапазон продолжительности жизни (среди умерших/выбывших)	9,5 мес (3–16 мес)	9,5 мес (0–19 мес)
Смерть/выбыл из наблюдения	8	25
Медиана/диапазон наблюдения на всю группу	15 мес (0–30 мес)	14,5 мес (0–29 мес)
Медиана/диапазон срока возникновения рецидива	12 мес (3–21 мес)	4,5 мес (3–6 мес)

Примечание: ПГМ – прогрессирование в другом месте.

В группе метастатических опухолей не было отмечено ни одного случая местного рецидива среди больных меланомой и больных раком почки; оба случая местного прогрессирования были зафиксированы у больных раком шейки матки, с мягкотканым компонентом на уровне поясничных позвонков (возможно, за счет метастатически измененных общих подвздошных лимфоузлов). Локальный контроль на всю группу больных метастатическими опухолями составил 95,5% (частота местных рецидивов 4,5%).

Общий показатель локального контроля в группе первичных опухолей костей был ниже – 62%, при частоте местных рецидивов 28%. При дальнейшем анализе было отмечено:

- Прогрессирования не было выявлено ни в одном из 5 случаев лечения хордом. Среди 7 случаев

сарком Юинга было зафиксировано 3 рецидива, 2 из которых носили краевой характер — после локального облучения пораженного позвонка спустя 18 и 8 мес соответственно был зафиксирован рост в просвет позвоночного канала, по краю поля облучения. В первом случае лечение исходно носило противорецидивный характер — больная получила комбинированное лечение в 2011 г. (операция + 4 курса ПХТ), далее локально — химиолучевое лечение по поводу рецидива в СОД 36 Гр по месту жительства и в последующем получила стереотаксическую лучевую терапию уже по поводу второго по счету рецидива (5×6 Гр). Через полтора года после лечения был зафиксирован краевой рецидив с ростом в позвоночный канал, по поводу чего вновь была проведена стереотаксическая лучевая терапия — в настоящее время, по данным ПЭТ-КТ, у больной наблюдается полная ремиссия заболевания на протяжении 7 мес без проявлений миелопатии. Во втором случае процесс исходно был значительно распространен — с Th12 по L4, общими размерами до 8 см, с паравертебральным компонентом; на первом этапе было подведено 40 Гр, на втором — 2 фракции стереотаксического лучевого воздействия локально на мягкотканый фрагмент опухоли с внутريدуральным компонентом, где и был в последующем зафиксирован рост. Эта больная также получила повторный курс стереотаксической лучевой терапии, результаты которого в настоящее время оцениваются. Третий случай также был зафиксирован после стереотаксической лучевой терапии, проведенной по поводу рецидива в парафарингеальном пространстве и в подвисочной области; после подведения 6 фракций по 6 Гр через 3 мес был зафиксирован продолженный рост, и больная погибла спустя 11 мес после лечения.

Таблица 4. Количество рецидивов по нозологическим группам

Нозология	Общее количество пролеченных случаев	Количество местных рецидивов
Хордома	5	0
Гемангиомы	2	0
МТС меланомы	4	0
Менингиомы с поражением кости	1	0
Остеосаркомы	3	2
Синовиальные саркомы	2	0
Хондросаркомы	6	2
Саркома Юинга	7	3
МТС эпителиальных опухолей	38	2
Прочее	4	0

• Среди 3 случаев остеосарком было зафиксировано 2 рецидива, но оба — у одного и того же больного, который также получил лечение дважды. Этот больной также пришел в клинику уже с состоявшимся рецидивом остеосаркомы крестца, по поводу чего было подведено 3 фракции по 7,7 Гр и достигнут стабилизирующий эффект в течение 8 мес; по поводу повторного рецидива, подтвержденного ПЭТ, лечение проведено еще раз (3 фракции по 8 Гр), после чего стабилизация сохранялась в течение года; в настоящее время (спустя почти 2 года после повторного лечения) больной жив, получает симптоматическую терапию. Дополнительно следует отметить, что размеры первичной опухоли достигали 9 см, с поражением всего крестца и значительным мягкотканым компонентом.

Среди синовиальных сарком рецидивов зафиксировано не было.

Среди 6 случаев хондросарком было зафиксировано 2 рецидива, на сроках 5 и 21 мес после лечения, в обоих случаях размеры опухоли составляли 9–11 см, локализация — краниофарингеальная зона и крестец соответственно; оба случая представляли собой повторные рецидивы после ранее проведенного комбинированного и противорецидивного лечения.

Количество рецидивов по группам и характеристика рецидивов суммированы в табл. 4 и 5.

Прогрессирование вне зоны облучения было зафиксировано в 6 случаях из 25 в группе первичных опухолей костей и в 20 случаях из 44 в группе метастазов. Умерли/выбыли из наблюдения на начало октября 2015 г. 8 из 25 человек из группы первичного поражения костей и более половины больных метастатической группы (25 из 44).

Полученные нами результаты подтверждают возможность достижения высокого локального контроля при лечении метастазов радиорезистентных опухолей, в том числе рака почки и меланомы — до 100% при медиане наблюдения свыше года. Это позволяет не только эффективно снять болевой синдром, но также избежать возможной компрессии спинного мозга и сохранить высокое качество жизни паллиативных больных. В то же время результаты лечения первичных опухолей кости менее оптимистичны. При подробном анализе полученных данных подтверждается закономерность, освещенная в мировой литературе, — лечение таких больных более перспективно, если стереотаксическая лучевая терапия назначается в ходе первичного, а не противорецидивного лечения, в условиях, когда еще не исчерпаны резервы толерантности нормальных тканей и существует возможность подвести радикальную дозу облучения. Из 9 рецидивов, описанных в данной статье, по крайней мере в 8 случаях облучение проводилось на фоне предшествующей

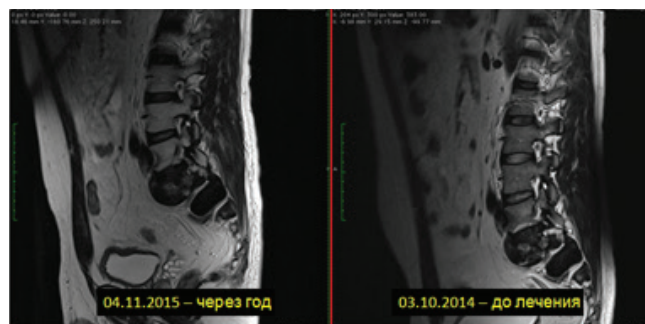
Таблица 5. Характеристика рецидивов

Инициал возраст	Диагноз	Сроки прогрессиро- вания, мес	Размеры очага 8 см и более, особенности	Краевой характер рецидива	Повторное лечение	Смерть/выбыл из наблюдения, время
Ш., 31	Хондросаркома	5	Да	Нет	Нет	Да, 16 мес
И., 24 года	Остеогенная саркома	8	Да	Нет	Да	Нет
И., 25	Остеогенная саркома	12	Да	Нет	Нет	Нет
Ж., 72	Хондросаркома	21	Да	Нет	Нет	Нет
С., 29	Саркома Юинга	18	Нет	Да	Да	Нет
К., 29	Саркома Юинга	3	Подрастание к основанию черепа	Нет	Нет	Да, 11 мес
Ш., 62	Рак шейки матки	3	Да	Нет	Нет	Да, 7 мес
Б., 53	Рак шейки матки	6	Рецидив в сочетании с метастазами	Нет	Не	Да, 7 мес
К., 30	Саркома Юинга	8	Да	Да	Да	Нет

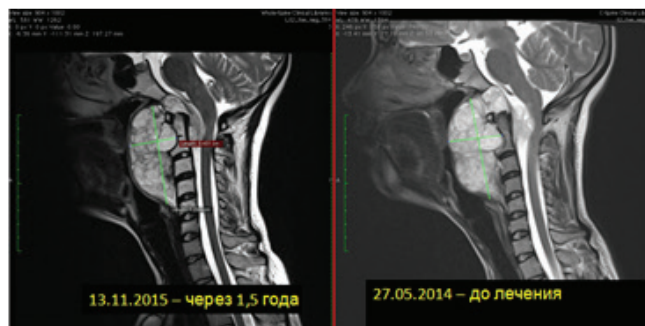
лучевой терапии, и полученные результаты укладываются в мировую статистику — от 28 до 50% локального контроля на рубеже до 3 лет. И все-таки наш опыт свидетельствует о том, что в редких случаях проведение повторной стереотаксической лучевой терапии больным, ранее уже получившим такое лечение, дает фантастические результаты — полная ремиссия опухоли на фоне трех (!) курсов ранее проведенного лучевого лечения на протяжении более чем полугода.

Важную роль играет также объем опухоли: следует отметить, что в публикациях, где локальный контроль опухоли (хондро- и остеосаркомы) к 1–3 годам достигал 80%, облучаемый объем составил от 8 до 19 см³; в настоящем исследовании средняя величина облучаемого объема среди рецидивов составила 169,5 см³ (max 410 см³). Таким образом, в большинстве случаев клинические ситуации предполагали сугубо паллиативный характер лечения, и цель была достигнута — учитывая, что средний срок возникновения рецидивов среди первичных опухолей составил 12 мес, был получен выигрыш по крайней мере в 1 год жизни удовлетворительного качества. Это особенно важно в условиях, когда больным было отказано в любом другом виде противоопухолевого лечения, включая операцию, лекарственное лечение и дистанционную лучевую терапию в классическом варианте. Представляется, что перспектива дальнейшего улучшения результатов лечения заключается в более раннем применении стереотаксической лучевой терапии в лечении первичных опухолей кости, оптимально — в сочетании с максимально возможной резекцией опухоли при условии остаточного опухолевого объема не более 20 см³.

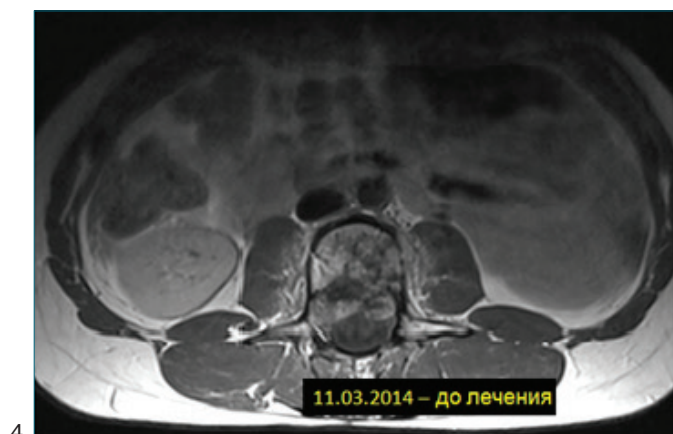
В заключение несколько клинических примеров успешной стабилизации опухоли на фоне проведенного стереотаксического лучевого воздействия (рис. 3–6).



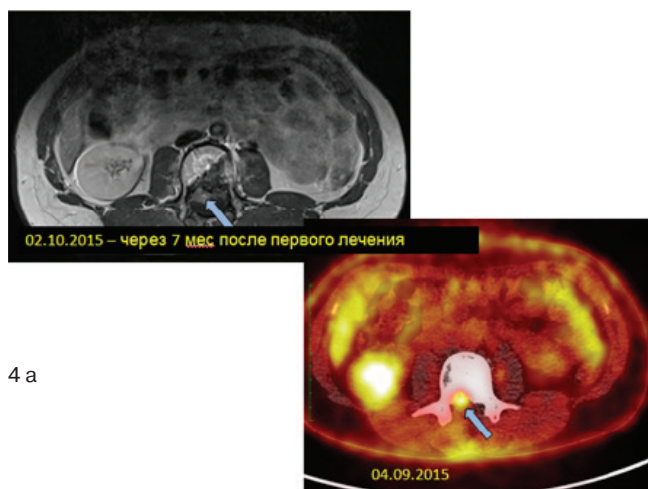
Хондросаркома крестца и крестцово-подвздошного сочленения 89×59 мм. СТЛТ с 10.10.2014 по 17.10.2014 – 6×7 Гр. МРТ-контроль в конце 2015 г. – продолжается стабилизация процесса. Больной сохранен, небольшая хромота.



Хордома шейного отдела позвоночника 85×76×72 мм с превертебральным и интракраниальным распространением. СТЛТ с 02.06.2014 по 06.06.2014 – 6×6 Гр. Отмечено клиническое улучшение (поднимает руку, держит ручку). МРТ от 13.11.2015 г. – некоторое уменьшение размеров опухоли (81×71×68 мм).



4 Саркома Юинга, состояние после комбинированного лечения в 2011 г. (операция + 4 курса ПХТ), рецидив, состояние после химиолучевого лечения в 2013 г. (СОД 36 Гр), повторный локальный рецидив, СТЛТ в марте 2014 г. – 5×6 Гр.



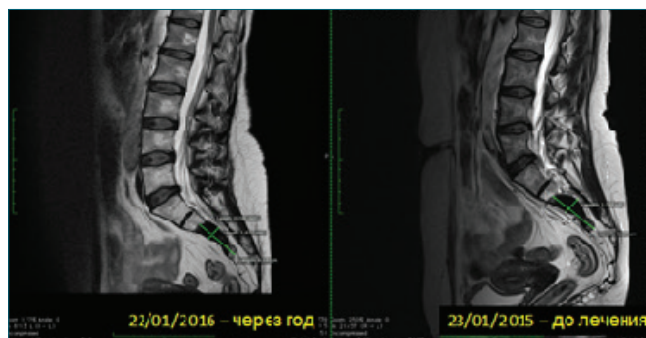
4 а

Та же больная, краевой рецидив, повторная СТЛТ в октябре 2015 г. – 3×8 Гр. При контроле ПЭТ через 2 мес – сокращение размеров очага в 2 раза, снижение SUV с 4,34 до 2,5. При ПЭТ от марта 2016 г. – накопления радиофармпрепарата не отмечено.



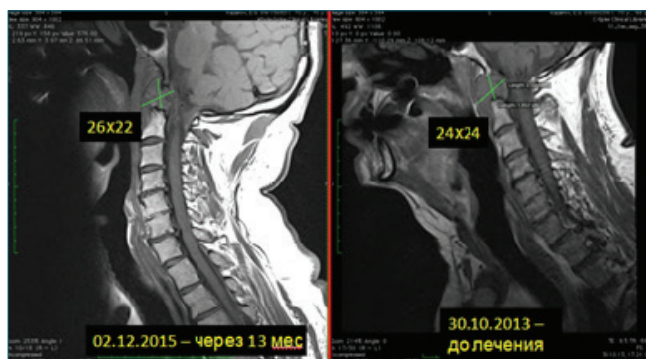
5

Хондросаркома шейного и грудного отдела позвоночника C7-T1, неоперабельный случай, опухоль 82×82×66 мм СТЛТ в августе 2015 г. – 5×8 Гр. При МРТ через 6 мес стабилизация процесса, чувствует себя удовлетворительно, у больного родилась дочь.



5 а

Рак левого легкого T2N0M0, хирургическое лечение в 2009 г., метастазы в кости, ПХТ, ДЛТ, метастазы в головной мозг, хирургическое лечение + ДЛТ. Симптоматический метастаз в крестце на уровне S2–S4 со сдавлением нервных корешков, 69×45 мм. В январе 2015 г. СТЛТ 3×8 Гр. По МРТ от 22.01.2016 г. – стабилизация в крестце, болей нет, больная жива, получает ПХТ.



6

Злокачественная гистиоцитома мягких тканей левого бедра, комплексное лечение в 2009 г., метастазы в шейный отдел позвоночника, очаг до 3 см. СТЛТ от ноября 2013 г. 3×7 Гр. Получает вортиент. Стабилизация. Самочувствие удовлетворительное на декабрь 2015 г.



6 а

Хордрома поясничного отдела позвоночника L3–L4 с паравerteбральным ростом, состояние после хирургического лечения. ДЛТ до 70 Гр. В марте 2015 г. – СТЛТ 5×5 Гр. В течение 10 мес стабилизация.

Рис. 3–6. Клинические примеры. СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПХТ – полихимиотерапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; СОД – суммарная очаговая доза; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; SUV – standart uptake value интенсивность накопления радиофармпрепарата

ЛИТЕРАТУРА

- Joakim A.F., Ghizoni E., Tedeschi H. et al. Stereotactic radiosurgery for spinal metastases: a literature review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013, v. 11 (2), p. 247-255.
- Ribas E.C., Mathias Junior L.R., Guirado V.M. et al. Survival score scales of patients operated with spinal metastases: retrospective application in a Brazilian population. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2016, v. 74 (1), p. 44-49. doi: 10.1590/0004-282X20150189. Epub. 2015 Nov 24.
- Ahmed K.A., Stauder M.C., Miller R.C. et al. Stereotactic body radiation therapy in spinal metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012, v. 82 (5), p. 803-809.
- Chang U.K., Cho W.I., Kim M.S. et al. Local tumor control after retreatment of spinal metastasis using stereotactic body radiotherapy; comparison with initial treatment group. *Acta Oncol.* 2012, v. 51 (5), p. 589-595.
- Patel V.B., Wegner R.E., Heron D.E. et al. Comparison of whole versus partial vertebral body stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2012, v. 11 (2), p. 105-115.
- Ryu S., Rock J., Rosenblum M., Kim J.H. Patterns of failure after single-dose radiosurgery for spinal metastasis. *J. Neurosurg.* 2004, v. 101, Suppl. 3, p. 402-405.
- Martin A.G., Cowley I.R., Taylor B.A. et al. Stereotactic radiosurgery XIX: spinal radiosurgery-two-year experience in a UK center. *Br. J. Neurosurg.* 2012, v. 26 (1), p. 53-58.
- Choi C.Y., Adler J.R., Gibbs I.C. et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of spinal metastases recurring in close proximity to previously irradiated spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010, v. 78 (2), p. 499-506.
- Mahadevan A., Floyd S., Wong E. et al. Stereotactic body radiotherapy reirradiation for recurrent epidural spinal metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011, v. 81 (5), p. 1500-1505.
- Nikolajek K., Kufeld M., Muacevic A. et al. Spinal radiosurgery – efficacy and safety after prior conventional radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 2011, v. 6, p. 173.
- Garg A.K., Wang X.S., Shiu A.S. et al. Prospective evaluation of spinal reirradiation by using stereotactic body radiation therapy: The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2011, v. 117 (15), p. 3509-3516.
- Gerszten P.C., Burton S.A., Ozhasoglu C. et al. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine*. 2007, v. 32 (2), p. 193-199.
- Ahmed R., Sheybani A., Menezes A.H. et al. Disease outcomes for skull base and spinal chordomas: a single center experience. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2015, v. 130, p. 67-73. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.12.015. Epub. 2014 Dec 29.
- Jiang B., Veeravagu A., Lee M. et al. Management of intracranial and extracranial chordomas with CyberKnife stereotactic radiosurgery. *J. Clin. Neurosci.* 2012, v. 19 (8), p. 1101-1106. doi: 10.1016/j.jocn.2012.01.005. Epub. 2012 Jun 20.
- Koga T., Shin M., Saito N. Treatment with high marginal dose is mandatory to achieve long-term control of skull base chordomas and chondrosarcomas by means of stereotactic radiosurgery. *J. Neurooncol.* 2010, v. 98 (2), p. 233-238. doi: 10.1007/s11060-010-0184-y. Epub. 2010 Apr 24.
- Martin J.J., Niranjan A., Kondziolka D. et al. Radiosurgery for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J. Neurosurg.* 2007, v. 107 (4), p. 758-764.
- Kim J.H., Jung H.H., Chang J.H. et al. Gamma Knife surgery for intracranial chordoma and chondrosarcoma: radiosurgical perspectives and treatment outcomes. *J. Neurosurg.* 2014, v. 121, p. 188-197. doi: 10.3171/2014.7.GKS141213.
- Hasegawa T., Ishii D., Kida Y. et al. Gamma Knife surgery for skull base chordomas and chondrosarcomas. *J. Neurosurg.* 2007, v. 107 (4), p. 752-757.
- Cho Y.H., Kim J.H., Khang S.K. et al. Chordomas and chondrosarcomas of the skull base: comparative analysis of clinical results in 30 patients. *Neurosurg. Rev.* 2008, v. 31 (1), p. 35-43; discussion 43. Epub. 2007 Oct 9.
- Iyer A., Kano H., Kondziolka D., Liu X. et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial chondrosarcoma. *J. Neurooncol.* 2012, v. 108 (3), p. 535-542. doi: 10.1007/s11060-012-0858-8. Epub. 2012 Apr 11.
- Jiang B., Veeravagu A., Feroze A.H. et al. CyberKnife radiosurgery for the management of skull base and spinal chondrosarcomas. *J. Neurooncol.* 2013, v. 114 (2), p. 209-218. doi: 10.1007/s11060-013-1172-9. Epub. 2013 Jun 8.

Статья поступила 11.02.2016 г., принята к печати 12.03.2016 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

STEREOTACTIC RADIATION THERAPY (SRT) IN THE TREATMENT OF PRIMARY AND METASTATIC BONE LESIONS

Nasarenko A.V., Ter-Arutyunyan S.A.

Radiation therapy center «Oncostop», Moscow, Russia

Key words: stereotactic radiation therapy, bone metastases, primary bone tumors, Cyberknife

Background. Evaluation of stereotactic radiation therapy (SRT) in the treatment of primary and metastatic bone lesions.

Methods. We represent the results of bone treatment (both primary and metastatic bone tumors) in «Oncostop» clinic from 2013 up to 2015 – totally 74 cases, including 44 metastatic (61%) and 25 primary lesions (35%). All patients received SRT using «Cyberknife-VSI».

Results. The median follow-up in metastatic and primary tumor groups was 14,5 and 15 months correspondingly. We found 9 cases of local recurrence, including 2 among 44 metastatic tumors (4,5%) and 7 – among 25 primary bone tumors (28%). Median recurrence-free interval in metastatic group was 4,5 months, in primary tumors group – 12 months. Among 9 recurrences, 8 patients received SRT after previous irradiation. The average irradiated volume among recurrences was 169,5 cc (max 410 cc). Three patients with recurrence received stereotactic reirradiation with good effect.

Conclusion. SRT is able to provide a long local disease and pain control among inoperable bone tumors (more than 12 months). The outcome of treatment depends on irradiated volume and sequence of methods. It is reasonable to use SRT in primary treatment of radioresistant disease, in case of recurrence repeated stereotactic irradiation is possible.

ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПРИ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ, ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

А.И. Хасанов, Р.М. Бекмирзаев, Д.А. Нишонов

Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз., г. Ташкент

Ключевые слова: неэпителиальные опухоли верхней челюсти, внутриартериальная химиотерапия, лечебный патоморфоз

Цель работы. Изучить роль лечебного патоморфоза как показателя эффективности внутриартериальной химиотерапии при неэпителиальных злокачественных опухолях верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух.

Материалы и методы. В период 2000–2008 гг. и в 2013–2015 гг. лечились 48 больных в РОНЦ МЗ РУз. с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух. Больные в зависимости от метода лечения на 1-м этапе лечения были разделены на 4 группы: 1) группа длительной внутриартериальной химиотерапии с локальной УВЧ-гипертермией и лучевой терапией (10 больных); 2) группа длительной внутриартериальной химиотерапии и лучевой терапии (14 больных); 3) группа системной полихимиотерапии и лучевой терапии (12 больных); 4) группа лучевой терапии (12 больных). Через 3–4 нед после окончания неoadъювантного лечения больные подверглись оперативному вмешательству.

Результаты. Сравнительное изучение лечебного патоморфоза показало, что III–IV степень патоморфоза в 1-й группе была у 57% больных, во 2-й группе — у 50%, в 3-й группе — у 36 и в 4-й группе — у 20% больных. Анализ данных по группам обнаружил, что чаще всего патоморфоз III–IV степени был выявлен в 1-й группе, затем во 2-й группе больных.

Заключение. У больных, получивших комплексное лечение в сочетании с неoadъювантной регионарной внутриартериальной химиотерапией, непосредственный морфологический эффект (степень патоморфоза) от лечения выражен больше, чем у больных, пролеченных системной химиотерапией.

Введение

Среди злокачественных опухолей головы и шеи особое место занимают неэпителиальные опухоли, которые исходят из костей челюстно-лицевого скелета и основания черепа, полости носа и придаточных пазух, подвисочной ямки, мягких тканей головы и шеи. Саркомы, относящиеся к неэпителиальным опухолям, составляют 1% всех злокачественных опухолей человека. Саркомы головы и шеи представляют 15–20% всех сарком, чаще всего

они локализованы в придаточных пазухах полости носа и на шее [1–3].

Регионарные метастазы обнаруживаются в 10–15% случаев, в основном при низкодифференцированных формах опухолей. Саркомы челюстей имеют от 70 до 90% местнораспространенный характер, а анатомотопографические особенности данной области, близость жизненно важных органов затрудняют удаление опухоли в пределах здоровых тканей или на значительном расстоянии от края опухоли. Это приводит к тому, что основной причиной неблагоприятных исходов при опухолях челюстей являются рецидивы, которые, по данным различных авторов, возникают в 33–69% случаев. Это в свою очередь привело к поиску дополнительных методов воздействия на первичную опухоль, характер применения

Адрес для корреспонденции

Акбар Ибрахимович Хасанов
E-mail: akbarkhasanov@mail.ru

которых и их эффективность во многом зависят от вида опухоли и степени ее дифференцировки [2–4].

Для оценки эффективности проводимой предоперационной лучевой и/или химиотерапии изучается терапевтический патоморфоз в опухолевой ткани. Действие цитостатиков или гамма-терапии отражают такие признаки, как дистрофические, некротические изменения, полиморфизм опухолевых клеток, митотическая активность, выраженность фиброза и гиалиноза опухолевой ткани [5].

Несмотря на различие в предложенных классификациях, все авторы подчеркивают, что полный лечебный патоморфоз (pathologic complete response, pCR) обозначает полное отсутствие опухолевых клеток (как инфильтративного рака, так и рака *in situ*). В настоящее время наиболее часто используются 2 классификации лечебного патоморфоза в зависимости от степени изменений в опухоли: классификация по Лушникову Е.Ф. и классификация по Miller I.D., Payne S. [6, 7].

Классификация степеней лечебного патоморфоза по Лушникову Е.Ф.:

I (слабая) — дистрофия отдельных клеток;

II (умеренная) — очаги некроза + дистрофия клеток;

III (выраженная) — поля некроза + выраженная дистрофия клеток + единичные атипичные клетки;

IV (резко выраженный, полный) — тотальный некроз.

Необходимо отметить, что в отдельных случаях при ряде новообразований челюстей — ангиосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, лейомиосаркома, неклассифицированная саркома — применение химиолучевого лечения приводит к полному клиническому и морфологическому эффекту.

Костномозговые саркомы являются высокозлокачественными, чувствительными к лучевой и лекарственной терапии опухолями с ранним развитием регионарных и отдаленных метастазов. В связи с этим для их лечения используют химиолучевое лечение и только при рецидиве или остаточной опухоли проводят хирургическое вмешательство [2].

Предоперационная химиолучевая терапия дает возможность не только выполнить операцию при неэпителиальных злокачественных опухолях верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух, но и уменьшить в ряде случаев объем вмешательств до органосохраняющих, воздействовать уже на первом этапе лечения на отдаленные микрометастазы, не определяемые обычными методами исследования, уменьшить вероятность метастазирования во время проведения операции. Клиническая регрессия опухоли после предоперационной химиотерапии и степень терапевтического патоморфоза отражают чувствительность опухоли к проводимому лечению. Это позволяет в резистентных случаях определить оптимальный подход к терапии, проводимой в послеоперационном периоде [8, 9].

В связи с этим в последнее время разрабатываются различные методы и способы регионарной внутриартериальной химиотерапии местнораспространенных злокачественных опухолей полости носа, придаточных пазух и челюстно-лицевой области. Они способствуют снижению токсического действия химиопрепаратов и увеличению их концентрации в опухоли, вследствие чего усиливается их лечебный эффект, и в последующем уменьшается объем оперативного вмешательства [9–15].

В отличие от эпителиальных злокачественных опухолей при неэпителиальных злокачественных опухолях верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух эффективность внутриартериальной химиотерапии малоизучена. В связи с чем целью нашей работы являлось изучение лечебного патоморфоза как показателя эффективности комплексного лечения в сочетании с внутриартериальной химиотерапией при неэпителиальных злокачественных опухолях данной локализации.

Материалы и методы

Нами в отделении опухолей головы и шеи Республиканского онкологического научного центра МЗ РУз. в период 2000–2008 гг. и в 2013–2015 гг. пролечены 48 больных с местнораспространенными злокачественными неэпителиальными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух. Возраст больных колебался от 15 до 74 лет, в среднем 41 год, из них мужчин 28 (58%), женщин 20 (42%). У всех больных отмечены местнораспространенные формы опухолей. При этом стадия T_{2a}N₀M₀ обнаружена у 22 (45,8%), T_{2b}N₀₋₁M₀₋₁ у 26 (54,2%) больных. По морфологической структуре наиболее часто диагностирована остеосаркома — у 15 (31,2%) больных (табл. 1). Чаще всего исходной

Таблица 1. Распределение больных с первичными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух по гистологической структуре

№	Гистологическая форма	Число больных	%
1	Остеосаркома	15	31,25
2	Фибросаркома	10	20,8
3	Хондросаркома	5	10,4
4	Ангиосаркома	3	6,25
5	Нейросаркома	4	8,3
6	Рабдомиосаркома	3	6,25
7	Эстезионейробластома	5	10,4
8	Злокачественная фиброзная гистиоцитома	3	6,25
	Всего	48	100

локализацией опухоли была верхняя челюсть — у 33 (68,7%) больных, и реже они встречались в альвеолярном отростке верхней челюсти и твердом небе — у 6 (12,5%) больных, решетчатой кости — у 4 (8,3%) больных и полости носа — у 5 (10,4%) больных. Регионарные метастазы в лимфатические узлы шеи были обнаружены у 8 (16%) больных. Лечение больных проводилось поэтапно. Больным на 1-м этапе проведена предоперационная химиолучевая терапия. На 2-м этапе хирургическое лечение, в объеме перевязки наружной сонной артерии (в 3-й и 4-й группах больных) и резекции верхней челюсти в различных вариантах.

Больные в зависимости от метода лечения на 1-м этапе лечения были разделены на 4 группы: 1) группе больных выполнена длительная внутриартериальная химиотерапия с локальной УВЧ-гипертермией и лучевой терапией (10 больных); 2) группе больных выполнена длительная внутриартериальная химиотерапия и лучевая терапия (14 больных); 3) группе больных выполнена системная полихимиотерапия и лучевая терапия (12 больных); 4) группе больных выполнена лучевая терапия (12 больных).

Больным 1-й и 2-й групп длительную регионарную внутриартериальную химиотерапию проводили путем перевязки и катетеризации наружной сонной артерии. Для химиотерапии наиболее часто нами использовалась схема: доксорубицин по 15 мг/м² внутриартериально в течение 8 ч 1-, 6-й дни в суммарной дозе 60–80 мг, цисплатин по 15 мг/м² внутриартериально в течение 6–8 ч с гипергидратацией 2-, 3-, 4-, 5-й дни в суммарной дозе 100 мг, а также циклофосфан 400 мг/м² 1-, 6-й дни в суммарной дозе 1000–1200 мг, только внутримышечно. В 3-й группе больные получали системную химиотерапию внутривенно капельным путем по той же схеме.

В 1-й группе с целью улучшения воздействия химиотерапии 10 больным параллельно проводили локальную УВЧ-гипертермию с частотой 40 мГц, с доведением температуры до 41–43 °С в опухоли [16]. После окончания сеанса химиотерапии проводили лучевую терапию по РОД 3 Гр в день, 5 раз в неделю, СОД 40 Гр. Через 3–4 нед после окончания неoadъювантного лечения больные подвергались оперативному вмешательству. При отказе больных от операции и при наличии противопоказаний больным проводили системную химиотерапию и телегамматерапию доводили до СОД 60 Гр. Лечебный патоморфоз в зависимости от степени изменений в опухоли оценивали по Лушникову Е.Ф. (1993 г.) [7].

Результаты и обсуждение

Оценку эффективности лечения проводили у всех 48 больных. Результаты лечения оценивали по объективным данным (орофарингоскопии, передняя и задняя риноскопии) в динамике, по

данным рентгенологического исследования, УЗИ, МСКТ, МРТ и морфологии. Неoadъювантная полихимиотерапия и лучевая терапия использовалась для повышения резектабельности и улучшения противоопухолевого эффекта. У всех больных после завершения неoadъювантной терапии, особенно при внутриартериальной регионарной полихимиотерапии, отмечено значительное уменьшение болей в области опухолевого поражения, головных болей, улучшение носового дыхания.

Хирургическое лечение на втором этапе комплексного лечения было произведено у 38 (79,2%) из 48 больных. 10 (20,8%) больным хирургическое лечение не проводилось. Причиной явился отказ больных от операции, пожилой возраст больных, сопутствующие сердечно-сосудистые и другие заболевания, нерезектабельность опухоли и другие причины. У 2 больных 2-й группы опухоль полностью рассосалась, поэтому в данное время они находятся в динамическом наблюдении. Примером может служить МСКТ в динамике. После проведенной внутриартериальной регионарной полихимиотерапии отмечен непосредственный полный эффект от проводимого лечения (рис. 1, 2).

У всех 38 оперированных больных удаленный препарат изучен на лечебный патоморфоз в опухоли (табл. 2). Сравнительное изучение степени лечебного патоморфоза по группам показало, что в 1-й группе у 4 (57%) больных выявлены III–IV степени патоморфоза, во 2-й группе — у 5 (50%), в 3-й группе — у 4 (36%) и в 4-й группе — у 2 (20%)

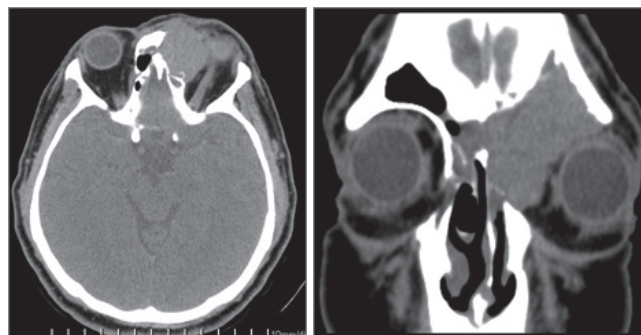


Рис. 1. МСКТ больного Р. до лечения

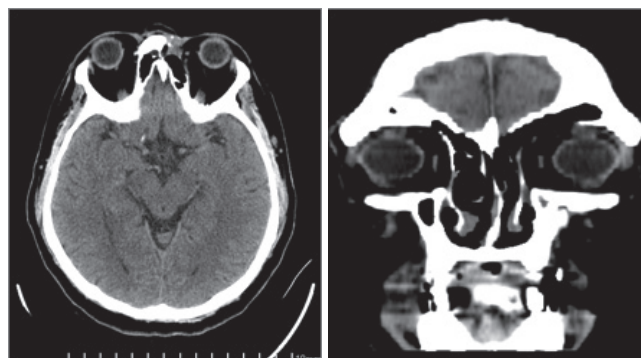


Рис. 2. МСКТ больного Р. после лечения

Таблица 2. Анализ степени патоморфоза опухоли в исследуемых группах

Группы	Число больных	Патоморфоз I степени	Патоморфоз II степени	Патоморфоз III степени	Патоморфоз IV степени
1-я	7	1 (14,2%)	2 (28,57%)	3 (42,8%)	1 (14,2%)
2-я	10	2 (20%)	3 (30%)	4 (40%)	1 (10%)
3-я контр.	11	3 (27,2%)	4 (36,3%)	3 (27,2%)	1 (9%)
4-я контр.	10	5 (50%)	3 (30%)	2 (20%)	
Всего	38	9	14	12	3

больных. Анализ данных по группам показал, что чаще всего патоморфоз III–IV степени был обнаружен в 1-й группе, затем во 2-й группе больных, которые получали длительную внутриартериальную химиотерапию с локальной УВЧ-гипертермией и без гипертермии. При этом в 4-й группе, где проводилась только лучевая терапия, патоморфоз IV степени не был выявлен. Патоморфоз II степени больше всего был обнаружен в 3-й группе — у 4 (36,3%) больных, а патоморфоз I степени в 4-й группе — 5 (50%) больных.

Полученные данные показывают, что внутриартериальное введение лекарственных препаратов дает возможность создания максимальной концентрации химиопрепарата в зоне поражения в 4–6 раз выше, чем при внутривенном введении. При этом уменьшается общая токсичность за счет снижения в 1,5–2 раза накопления химиопрепарата в периферических тканях и органах.

При III степени патоморфоза микроскопически обнаружены поля некроза, выраженная дистрофия клеток и единичные атипичные клетки, а при IV степени отмечался тотальный некроз опухоли, который связан с длительностью контакта препарата с опухолевыми клетками и созданием максимальной концентрации химиопрепарата в зоне поражения, обладающей высокой разрушающей силой, в 1-й и 2-й группах исследования, где проведена длительная внутриартериальная химиотерапия с локальной УВЧ-гипертермией и без нее (рис. 3, 4).

Как известно, патоморфоз II степени больше всего (36,3%) было обнаружен в 3-й группе больных, у которых микроскопически в послеоперационном материале обнаружены очаги некроза и дистрофия клеток (рис. 5, 6). Это связано тем, что при системной химиотерапии препараты равномерно распределяются по всему организму, и длительного контакта препарата с опухолевыми клетками, а также максимальной концентрации химиопрепарата в зоне поражения, как при внутриартериальном введении, не отмечается.

Из вышеизложенного следует, что степень морфологического регресса опухоли является важнейшим критерием непосредственной оценки эффек-

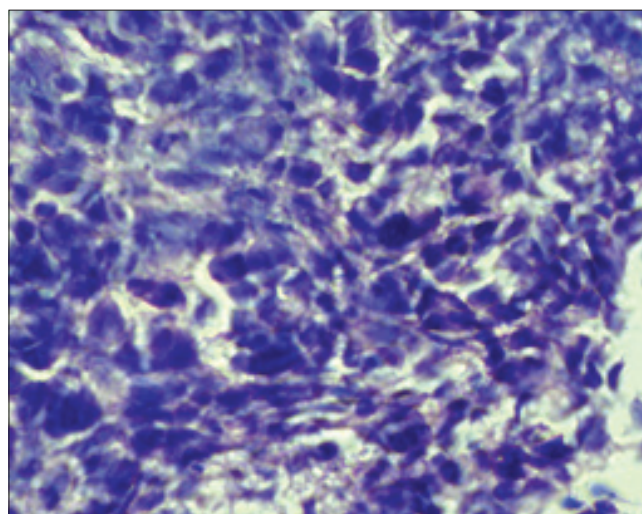


Рис. 3. Остеосаркома G-3 верхней челюсти, до лечения. Окраска гематоксилином и эозином, Ок 10× Об 40×

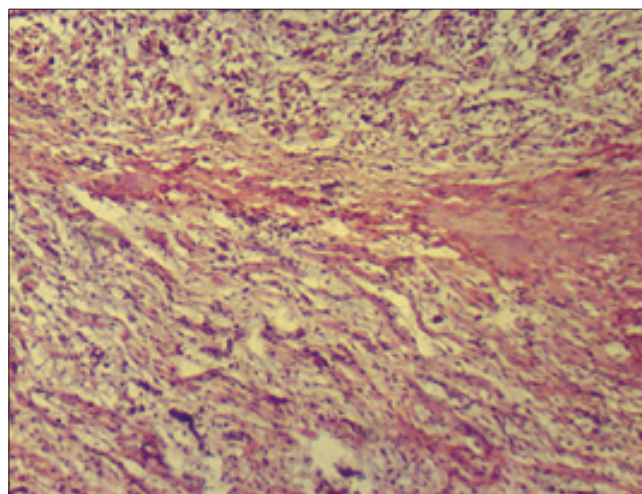


Рис. 4. Остеосаркома верхней челюсти, патоморфоз IV степени у больного, получившего внутриартериальную химиотерапию. После лечения. Тотальный апоптоз и некроз опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, Ок 10× Об 40×

тивности неоадьювантного лечения, позволяющего повысить радикальность и результаты лечения.

Таким образом, при внутриартериальном введении лекарственных препаратов вероятность достижения полного морфологического эффекта высока,

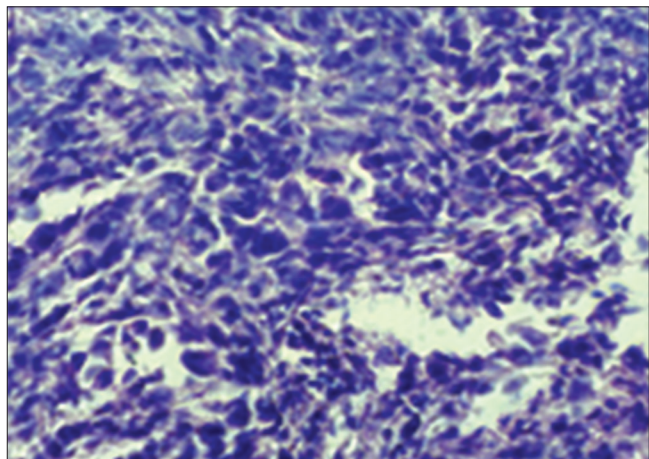


Рис. 5. Остеосаркома G-3 верхней челюсти, до лечения. Окраска гематоксилином и эозином, Ок 10× Об 40×

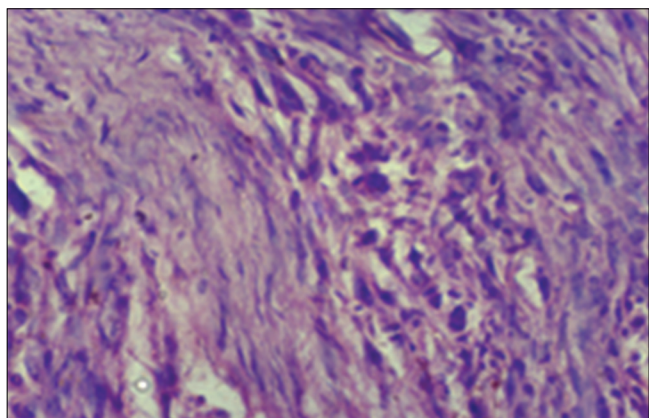


Рис. 6. Остеосаркома верхней челюсти, патоморфоз II степени у больного, получившего системную химиотерапию. После лечения. Очаги некроза и дистрофия клеток. Окраска гематоксилином и эозином, Ок 10× Об 40×

что немаловажно при планировании адекватного неoadъювантного подхода лечения. Полный морфологический эффект является важнейшим фактором благоприятного прогноза, позволяющим улучшить отдаленные результаты лечения у больных с неэпителиальными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух.

Выводы

1. Длительная внутриартериальная химиотерапия доставляет химиопрепарат непосредственно в очаг опухолевого поражения и создает максимальную концентрацию химиопрепарата в опухоли, что позволяет добиться максимального повреждения опухоли.

2. У больных, получивших неoadъювантную регионарную внутриартериальную химиотерапию, непосредственный морфологический эффект (степень патоморфоза) от лечения отмечен больше по сравнению с больными, получившими системную химиотерапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мудунов А.М., Матякин Е.Г., Кропотов М.А., Аleshин В.А. Саркомы основания черепа. Принципы лечения, отдаленные результаты и факторы прогноза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010, № 3, с. 16-29.
2. Кропотов М.А. Неэпителиальные злокачественные опухоли челюстей. Особенности клинического течения, лечение, прогноз. Материалы XIII Российского онкологического конгресса. М., 2009, с. 36.
3. McMains K. Christopher. Patology: Sarcomas of the Head and Neck. E Medicine. 16.10.2007 г. <http://www.emedicine.com/ent/topic675.htm> (дата обращения: 09.01.2008 г.).
4. Процык В.С., Трёмбач А.М., Коробко Е.В., Гарбар Л.И. Комбинированное лечение больных с опухолями верхней челюсти. Мат. V съезда онкологов и радиологов СНГ. Тез. докл. 14-16 мая. Ташкент, 2008, с. 166.
5. Доросевич А.Е., Наперстянникова В.В., Баженов С.М. Роль современных методов морфологического исследования в уточнении биологических особенностей и морфогенеза рака молочной железы у человека. Архив патологии. 2010, № 5, с. 3-8.
6. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009, т. 20, № 3 (77), прил. 1, 158 с.
7. Лушников Е.Ф. Лечебный патоморфоз опухолей. В кн.: Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смоляникова, Д.С. Саркисова М.: Медицина. 1993, 560 с.
8. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., Сдвижков А.М. Онкология (национальная программа). М.: «ГЕОТАР-Медиа». 2008, 1060 с.
9. Patel S.G., Shaha A.R., Shah J.P. Soft tissue Sarcomas of the Head and Neck: an update. Am. J. Otolaryngol. 2001, No. 22 (1), p. 2-18.
10. Akihiro Homma. Superselective Arterial Cisplatin Infusion with Concomitant Radiation Therapy for Advanced Nasal Cavity and Paranasal Sinus Carcinomainoma. Austral-Asian Journal of Cancer ISSN-0972-2556. 2012, v. 11, No. 1, p. 33-43.
11. Rasch C.R., Hauptmann M., Schornagel J., Wijers O., Buter J., Gregor T., Wiggendaad R., Paul de Boer J., Ackersstaff A.H., Kroger R., Hoebers F.J., Balm A.J. Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: Results of a randomized phase 3 trial. Cancer. 2010, v. 116, p. 2159-2165.
12. Sakashita T., Homma A., Hatakeyama H., Kano S., Mizumachi T., Furusawa J., Yoshida D., Fujima N., Onimaru R., Tsuchiya K., Yasuda K., Shirato H., Suzuki F., Fukuda S. Salvage operations for patients with persistent or recurrent cancer of the maxillary sinus after superselective intra-arterial infusion of cisplatin with concurrent radiotherapy. British Journal of oral and maxillofacial surgery. 2014, v. 52, Issue 4, p. 323-328.

13. Чиж Г.И. Злокачественные опухоли полости носа и околоносовых пазух. Ростов-на-Дону: Рост Издат. 2002, 89 с.
 14. Ferrari V.D., Maroldi R., Ferrari L. et al. Italy 710P. Intra arterial locoregional chemotherapy with high dose cisplatin (ИНСТ) in locally advanced or relapsed H&N cancer. Annals of Oncology. Abstracts book of the 33rd ESMO Congress. 2008, v. 19, Suppl. 8, VIII 223.
 15. Koichi Isobe, Takashi Uno, Toyoyuki Hanazawa, Hiroyuki Kawakami, Seiji Yamamoto, Homare Suzuki et al. Preoperative Chemotherapy and Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Sinus. Japan J. Clinical. Oncology. 2005, v. 35, No. 11, p. 633-638.
 16. Светицкий П.В. Использование тепла в лечении злокачественных опухолей. Ростов-на-Дону: Эверест. 2001, с. 81.
- Статья поступила 04.03.2016 г., принята к печати 12.03.2016 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

PATHOMORPHOSIS AS A PROGNOSTIC INDICATOR OF COMPLEX TREATMENT WITH COMBINATION OF INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY IN NON-EPITHELIAL MALIGNANT TUMORS OF THE MAXILLA, NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUSES

Khasanov A.I., Bekmirzayev R.M., Nishonov D.A.

Head and Neck tumors department, National Research Center of Oncology MH of RUz, Tashkent

Key words: non-epithelial tumors of maxilla, intra arterial chemotherapy, pathomorphosis

Background. To study a role of pathomorphosis as an index of the effectiveness of intra-arterial chemotherapy in non-epithelial malignancies of the maxilla, nasal cavity and paranasal sinuses.

Materials and methods. During the period 2000–2008 and in 2013–2015 48 patients with non-epithelial malignant tumors of the maxilla and the paranasal sinuses were treated. Patients depending on the method of treatment at the first stage were divided into 4 groups: 1) long intra-arterial chemotherapy with local UHF-hyperthermia and radiation therapy (10 patients); 2) long intra-arterial chemotherapy and radiation therapy (14 patients); 3) systemic chemotherapy and radiation therapy (12 patients); 4) radiation therapy with a subsequent operation (12 patients). After 3–4 weeks after completion of neoadjuvant treatment, the patients underwent surgery.

Results. A comparative study of the expression of the therapeutic pathomorphism in groups, it was found that the III–IV degree pathomorphosis in group 1 were detected in 4 (57%) patients in 2nd group – 5 (50%) in 3^d group – 4 (36%) and the 4th group – 2 (20%) patients. Analyzing the data by group, it shows that most pathomorphosis stage III–IV was found in 1st group, then in the 2nd group of patients.

Conclusion. In patients who received neoadjuvant chemotherapy, a regional intraarterial direct morphological effect (degree pathomorphosis) of treatment was greater than in patients who received systemic chemotherapy.

УДК 616-006.3.04 616-72

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ЭКСТРАКТОРА КОСТНОГО ЦЕМЕНТА ПРИ УДАЛЕНИИ ПОЛОМАННОЙ ПОЛИМЕРНОЙ НОЖКИ ЭНДОПРОТЕЗА

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

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

Ключевые слова: диафизарный эндопротез, ревизионное эндопротезирование, ультразвуковой экстрактор, метастаз

В статье представлен первый опыт использования ультразвукового экстрактора костного цемента при удалении поломанной полимерной, цементной ножки эндопротеза через 14 мес после ее установки. Данный способ позволил, сохранив потенциал кости для возможного последующего реэндопротезирования, добиться сходного с первичным эндопротезированием качества фиксации ножек эндопротеза. Решением задач любого вида осложнений эндопротезирования является поиск и разработка уникальных, нестандартных, но при этом рациональных и простых в реализации технологий. Настоящее исследование показывает возможности ультразвукового экстрактора костного цемента в удалении не только поломанных, трудноизвлекаемых ножек эндопротеза, но и любых пластиковых элементов эндопротеза при необходимости.

Клинический случай

Больной 3., 54 года, поступил в отделение опухолей опорно-двигательного аппарата ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ» с диагнозом: «Рак левой почки. Солитарный метастаз в верхнюю и среднюю треть левой плечевой кости. Состояние после нефрэктомии в октябре 2014 г. Состояние после резекции средней трети левой плечевой кости с эндопротезированием 19.12.2014 г. Перелом дистальной ножки эндопротеза».

Из анамнеза: в сентябре 2012 г. пациент отметил появление болевого синдрома в области левого плеча. Проводилась симптоматическая, противовоспалительная терапия по месту жительства. На фоне лечения отметил усиление болевого синдрома, по данным рентгенографии заподозрена опухоль, по поводу чего направлен в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. По данным МРТ левой плечевой кости выявлено опухолевое поражение, более свидетельствующее за метастатическое поражение верхней средней трети левой плечевой кости. При верификации диагноз — метастаз светлоклеточного почечноклеточного рака 2-й степени анаплазии. При дообследовании выявлен рак левой почки. В октябре 2014 г. по месту жительства выполнена нефрэктомия слева.

19.12.2014 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина выполнена операция в объеме: резекции средней трети левой плечевой кости с эндопротезированием. Установлен цементный эндопротез диафиза плечевой кости фирмы Mathys (Швейцария). Материал эндопротеза — изоэластик. Ножки эндопротеза дополнительно фиксированы блокировочными винтами (рис. 1).

В августе 2015 г. при незначительной физической нагрузке отметил незначительную болезненность и появление подкожной гематомы в проекции средней трети левой плечевой кости, по наружной поверхности.

С декабря 2015 г. отметил выраженное усиление болей в средней трети левого плеча.

17.02.2016 г. при обращении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина по данным рентгенографии левой плечевой кости выявлен перелом дистальной ножки эндопротеза по оси вращения блокировочного винта (со смещением отломков). Признаков нестабильности ножек эндопротеза и перелома кости не выявлено. На рис. 2 рентгенография до операции.

При визуальном осмотре объем активных и пассивных движений в левом плечевом суставе отсутствовал из-за выраженного болевого синдрома, обусловленного смещением отломков эндопротеза с травматизацией мягких тканей. Нейроциркуляторных расстройств в левой верхней конечности не выявлено.

Результат оценки осложнений эндопротезирования по системе ISOLS 2013 (HENDERSON): IIIA (разрушение элементов конструкции эндопротеза).

Адрес для корреспонденции

А.В. Соколовский

E-mail: avs2006@mail.ru



Рис. 1. Рентгенография после первичного эндопротезирования

Оценка ортопедического результата по шкале MSTS на момент поступления — 8 баллов (26,7%).

На этапе планирования ревизионной операции с учетом положительного онкологического прогноза, оцененного по шкале РОНЦ (срок жизни более 1 года), срока, прошедшего с момента последней операции (1 год 2 мес), и отсутствия признаков заболевания на момент обращения принято решение о тотальной замене эндопротеза на титановый цементный эндопротез с дополнительной блокировкой ножек эндопротеза винтами.

Проведение планируемой операции осложнялось наличием перелома ножки эндопротеза на 2 см ниже опиленного дистального фрагмента плечевой кости и отсутствием признаков нестабильности оставшегося в костномозговом канале фрагмента ножки эндопротеза. В связи с чем было разработано 2 тактических пути решения этой задачи:

1. Механический. Попытка высверливания ножки эндопротеза под контролем С-дуги. При невозможности полного удаления ножки эндопротеза таким путем — проведение остеотомии с последующим удалением ножки эндопротеза и фрагментов цементной мантии, наложение циркуляжа.

Данный способ удаления ножки эндопротеза имел высокий риск перфорации стенки дистального



Рис. 2. Рентгенография перед ревизионным эндопротезированием. Перелом дистальной ножки эндопротеза по оси вращения блокирующего винта

фрагмента плечевой кости с учетом толщины стенки костномозгового канала и степени остеоинтеграции ножки эндопротеза, что в итоге повысило бы риск последующего перелома кости. Кроме того, этот способ не гарантировал полного удаления полимерных фрагментов ножки эндопротеза и остатков цементной мантии, что делало качество повторной цементной фиксации сомнительной. Выполнение остеотомии привело бы к увеличению сроков полной реабилитации этой конечности, повысило бы риск нестабильности эндопротеза.

Учитывая небольшой размер оставшегося дистального фрагмента плечевой кости, ограниченность возможности фиксации ножки эндопротеза длиной не более 13 см, задача максимального сохранения кости при удалении ножки эндопротеза стояла на первом плане. В связи с этим был разработан 2-й способ удаления ножки эндопротеза, который использовался при проведении ревизионной операции.

2. Ультразвуковой. Удаление полимерной ножки эндопротеза с помощью ультразвукового экстрактора костного цемента. Изучив технические возможности ультразвукового экстрактора костного цемента, заложенные фирмой-изготовителем при взаимодействии с различными материалами, было выявлено схожее влияние ультразвуковых колебаний на другие полимерные материалы, отличные от костного цемента.

Удаление поломанного фрагмента ножки эндопротеза с использованием данной технологии имело ряд преимуществ, таких как: отсутствие риска перфорации стенки плечевой кости и травмирующего влияния ультразвукового экстрактора на костные структуры (не взаимодействует с костной тканью), качество удаления полимера ножки эндопротеза и костного цемента из костномозгового канала, снижение риска кровопотери во время операции, уменьшение времени проведения этапа удаления ножки эндопротеза, отсутствие необходимости использования С-дуги.

На первом этапе операции после разборки узла эндопротеза произведено удаление поломанной дистальной части эндопротеза и блокирующих винтов дистальной и проксимальной ножки эндопротеза.

С помощью ультразвукового экстрактора костного цемента «Oscar Ultrasonic 3» произведено поэтапное удаление отломка дистальной ножки эндопротеза, цементной мантии и цементной пробки из костномозгового канала (рис. 3). Фрагмент удаленной полимерной ножки эндопротеза и цементной мантии представлен на рис. 4.

Вторым этапом с помощью скользящего молотка удалена проксимальная ножка эндопротеза. Цементная мантия и цементная пробка также полностью удалены из проксимального костномозгового канала с использованием ультразвукового экстрактора костного цемента. После этапа цементной фиксации проксимальной и дистальной титановой ножки эндопротеза произведена их блокировка с помощью спонгиозных винтов.

Использование данного технологического решения позволило полностью удалить хорошо фиксированную цементную полимерную ножку эндопротеза с минимальной травматизацией структуры кости, очистить костномозговой канал от остатков костного цемента, избежать каких-либо осложнений при проведении нестандартного реэндопротезирования. Данный способ в итоге позволил добиться сходного качества фиксации эндопротеза с первичным



Рис. 3. Поэтапное удаление из костномозгового канала полимерной ножки эндопротеза, костного цемента, используя ультразвуковой экстрактор



Рис. 4. Фрагмент удаленной полимерной ножки эндопротеза, надежно фиксированный к части цементной мантии. Фрагмент удален с помощью ультразвукового экстрактора

эндопротезированием у пациента, сохранив потенциал кости для возможного реэндопротезирования (рис. 5).

Обсуждение

Улучшение продолжительности жизни пациентов с первичными и метастатическими злокачественными опухолями с поражением кости привело к необходимости кардинального решения задач реконструкции дефекта после диафизарной резекции кости, позволившей в короткие сроки восстановить

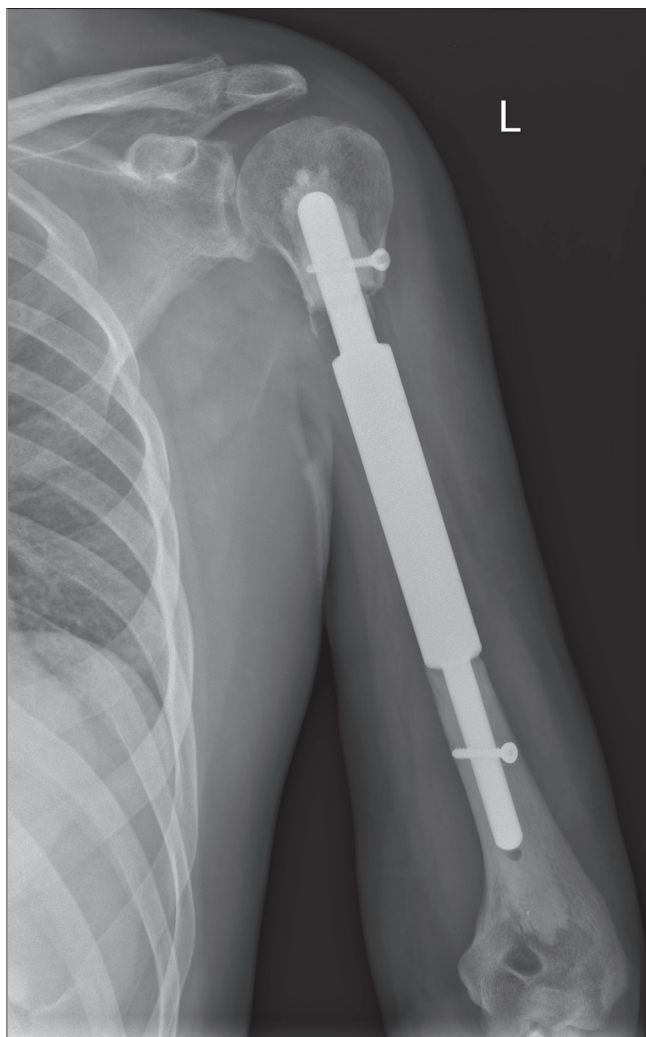


Рис. 5. Рентгенография после резэндопротезирования. Цементные ножки эндопротеза дополнительно блокированы винтами

качество жизни, сходное с дооперационным. По данным литературы, для замещения диафизарных дефектов длинных костей применяются следующие виды реконструкции: 1) аутотрансплантаты (в том числе васкуляризированные) [1–3]; 2) экстракорпорально облученная собственная кость [4–5]; 3) аллотрансплантаты [6–8]; 4) аллотрансплантаты в комбинации с васкуляризированной малоберцовой костью [9–10]; 5) эндопротезы [1, 10, 11].

Большинство из вышеописанных методов имеют ряд ограничений, не позволяющих широкое их внедрение при реконструкции различных костных дефектов при диафизарной резекции кости. Так, применение аутотрансплантатов и аллотрансплантатов имеет оптимальные показания только при замещении непротяженных дефектов. Трудности по подбору длины и формы трансплантата, длительный болевой синдром и косметический дефект в месте забора донорского материала, высокий риск не приживления имплантата ограничивают широкое использование данного вида реконструкции [1, 2].

Данный способ реконструкции требует длительной иммобилизации конечности для консолидации имплантата, что снижает качество жизни и функциональный результат в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, его использование ограничено у пациентов с выраженным остеопорозом и в старшей возрастной группе из-за высокого риска не приживления имплантата [10].

Так, по данным литературы, частота не приживления имплантата колеблется от 17,7 до 63,7%, а частота переломов ауто- и аллотрансплантатов колеблется в интервале от 14,7 до 50,7% [2, 3, 7, 9, 12]. Реконструкция диафизарных дефектов с использованием эндопротезов имеет ряд выгодных преимуществ перед ауто- и аллотрансплантатами; так, они позволяют в раннем послеоперационном периоде восстановить пациенту полную физическую нагрузку, не накладывая ограничения на проведение адъювантных методов лечения, что имеет огромное значение для пациентов с плохим онкологическим прогнозом.

Основными осложнениями эндопротезирования диафизарных дефектов являются: асептическая нестабильность, перелом и инфекция эндопротеза.

Учитывая низкую частоту поражения первичными и метастатическими опухолями диафизарного отдела кости, выполняя радикальное хирургическое лечение, редко существует возможность сохранения эпифиза при адекватном отступе от предполагаемого края опухоли. В связи с этим объем приводимых литературных данных срока службы эндопротеза и количества осложнений данного вида эндопротезирования незначительный. Так, по данным литературных источников, частота асептической нестабильности и перелома ножки эндопротеза при реконструкции дефекта плечевой кости диафизарным эндопротезом колеблется от 16,6 до 22% [1, 11, 13]. При этом в исследовании E. Aldlyami количество асептической нестабильности и перелома ножки эндопротеза при эндопротезировании всех диафизарных отделов костей составило 63% [11]. В настоящем исследовании данный показатель составил 40,9%, а при эндопротезировании диафиза плечевой кости – 50%.

В исследовании Gardiner R. и соавторов выявлено наличие поверхностных термических повреждений костной ткани во время 8 из 90 ревизионных операций в области тазобедренного сустава с использованием ультразвукового экстрактора костного цемента [14]. Следует подчеркнуть наличие прямой взаимосвязи между анатомическим сегментом кости и риском осложнений, связанных с использованием ультразвукового экстрактора. Так, более маленький диаметр костномозгового канала и более тонкий кортикальный слой плечевой кости способствует более активному термическому воздействию на костные структуры вследствие более интенсивного прогревания, что увеличивает риск опосредованного повреждения окружающих мягких тканей

и ассоциированным структурным изменениям в виде остеопороза и остеолита. Учитывая топографические особенности плеча, существует риск повреждения лучевого нерва из-за непосредственного близкого его расположения к плечевой кости [15].

Поиск и разработка уникальных, нестандартных, но при этом рациональных и простых в реализации технологий позволит в перспективе разработать оптимальный алгоритм хирургического решения каждого вида осложнения эндопротезирования, снизить экономические затраты на его проведение.

Настоящее исследование показывает уникальные возможности ультразвукового экстрактора костного цемента в удалении не только поломанных, трудноизвлекаемых ножек эндопротеза, но и любых пластиковых элементов эндопротеза при необходимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahlmann E.R., Menendez L.R. Intercalary endoprosthesis reconstruction for diaphyseal bone tumors. J. Bone Joint. Surg. [Br.] 2006, v. 88-B, p. 1487-1491.
2. Chang D.W., Weber K.L. Use of a vascularized fibula bone flap and intercalary allograft for diaphyseal reconstruction after resection of primary extremity bone sarcomas. Plast. Reconstr. Surg. 2005, v. 116, p. 1918-1925.
3. Chen C.M., Disa J.J., Lee H.Y. et al. Reconstruction of extremity long bone defects after sarcoma resection with vascularized fibula flaps: a 10-year review. Plast. Reconstr. Surg. 2007, v. 119, p. 915-924.
4. Chen T.H., Chen W.M., Huang C.K. Reconstruction after intercalary resection of malignant bone tumors: comparison between segmental allograft and extracorporeally irradiated autograft. J. Bone Joint. Surg. 2005, v. 87-B, p. 704-709.
5. Krieg A.H., Davidson A.W., Stalley P.D. Intercalary femoral reconstruction with extracorporeal irradiated autogenous bone graft in limb-salvage surgery. J. Bone Joint. Surg. 2007, v. 89-B, p. 366-371.

6. Deijkers R.L.M., Bloem R.M., Kroon H.M. et al. Epiphyseal versus other intercalary allografts for tumors of the lower limb. Clin. Orthop. Relat. Res. 2005, v. 439, p. 151-160.
7. Donati D., Di Liddo M., Zavatta M. et al. Massive bone allograft reconstruction in high-grade osteosarcoma. Clin. Orthop. Relat. Res. 2000, v. 377, p. 186-194.
8. Muscolo D.L., Ayerza M.A., Aponte-Tinao L., Ranalletta M., Abalo E. Intercalary femur and tibia segmental allografts provide an acceptable alternative in reconstructing tumor resections. Clin. Orthop. Relat. Res. 2004, v. 426, p. 97-102.
9. Capanna R., Campanacci D.A., Belot N. et al. A new reconstructive technique for intercalary defects of long bones: the association of massive allograft with vascularized fibular autograft. Long-term results and comparison with alternative techniques. Orthop. Clin. North Am. 2007, v. 38, p. 51-60.
10. Vasileios I. Sakellariou, Andreas F. Mavrogenis, George C. Babis, Panayiotis N. Soucacos, Evangelos A. Magnissalis, Panayiotis J. Papagelopoulos. Comparison of Four Reconstructive Methods for Diaphyseal Defects of the Humerus After Tumor Resection. Journal of Applied Biomechanics. 2012, v. 28, p. 568-578.
11. Aldlyami E., Abudu A., Grimer R.J., Carter S.R., Tillman R.M. Endoprosthetic replacement of diaphyseal bone defects. Long-term results. Int. Orthop. 2005, v. 29, p. 25-29.
12. Simon Macmull, Kishan Gokaraju, Jonathan Miles, Gordon W. Blunn, Steve R. Cannon, Tim W. Briggs. Use of Endoprosthetic Diaphyseal Replacement: A Novel Approach to Management of Extensive Metastatic Tumor of the Midshaft Radius. Techniques in Hand & Upper Extremity Surgery Volume 14, Number 3, September 2010.
13. Abudu A., Carter S.R., Grimer R.J. The outcome and functional results of diaphyseal endoprostheses after tumor excision. J. Bone Joint. Surg. [Br.] 1996, v. 78-B, p. 652-657.
14. Gardiner R., Hozack W.J., Nelson C., Keating E.M. Revision total hip arthroplasty using ultrasonically driven tools. A clinical evaluation. J. Arthroplasty. 1993, v. 8, p. 517-521.
15. Steven H. Goldberg, Mark S., Cohen M. Young, Bradnock B. Thermal Tissue Damage Caused by Ultrasonic Cement Removal from the Humerus. The Journal of bone & joint surgery JBJS. ORG. Vol. 87-A, Number 3, March 2005.

Статья поступила 01.03.2016 г., принята к печати 12.03.2016 г.
Рекомендована к публикации Д.В. Нисиченко

APPLICATION OF BONE CEMENT ULTRASONIC EXTRACTOR IN REMOVING THE BROKEN POLYMER STEMS

Sokolovsky A.V., Sokolovsky V.A., Aliev M.D.

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

Key words: diaphyseal endoprosthesis, revisional endoprosthetics, ultrasonic extractor, metastasis

This article presents the first experience of using ultrasound extractor of bone cement in removing of broken plastic endoprosthesis stem after 14 months of implanting. This method allowed by saving potential bone for possible future re-replacement, to achieve a similar quality to the primary tumor endoprosthesis stem fixation. Solving the problem of any kind of replacement complications is the search and development of unique, non-standard, but at the same time rational and easy implementation techniques. The present study shows the possibility of ultrasound extractor to remove not only the bone cement in difficult extractable stems, but if necessary any plastic endoprosthesis elements.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА-2b У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

А.С. Вихрова, К.В. Орлова, И.В. Самойленко, Г.Ю. Харкевич, Л.В. Демидов

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

Ключевые слова: меланома кожи высокого риска, высокодозная иммунотерапия, интерферон альфа-2b

Несмотря на расширение лекарственных возможностей лечения метастатической меланомы кожи (МК), принципиальные изменения в разделе адъювантной терапии пока не наступили. Проблема адъювантной терапии МК в России имеет особое значение в связи с большой долей запущенных форм болезни в популяции пациентов с локальными и регионарными стадиями. На сегодняшний день показано, что существует эффективное адъювантное лечение МК препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2a и альфа-2b (ИФН альфа). Высокие дозы ИФН альфа-2b (ВДИ) являются стандартным режимом в США у больных меланомой кожи IIВ–III стадии. В данной статье мы рассмотрим переносимость высокодозной иммунотерапии ИФН альфа-2b при проведении адъювантной терапии у больных меланомой кожи с высоким риском прогрессирования болезни в условиях специализированного отделения.

Введение

Заболеваемость меланомой кожи (МК) неуклонно растет в странах западной цивилизации среди представителей белой расы, в том числе и в России. В 2012 г. в РФ было выявлено 8639 новых случаев меланомы кожи, при этом каждый четвертый (24,5%) пациент на III и IV стадии заболевания. Так, за 10 лет (с 2002 по 2012 г.) прирост заболеваемости составил 20,7%, что еще раз подчеркивает актуальность исследований в данной области [1]. Смертность от меланомы кожи также увеличивается в некоторых странах Европы и России за последние десятилетия, хотя и сильно различается в зависимости от географического региона [2–4]. Прогноз пациентов с меланомой кожи зависит от стадии болезни на момент ее выявления: благоприятный прогноз наблюдается при ранних локализованных стадиях болезни (I–IIa стадии); при более поздних стадиях (IIb–III и IV) прогноз варьирует от промежуточного до неблагоприятного. Особенностью эпидемиологической ситуации в России, какую мы видим по результатам отдельных исследований, является высокая частота запущенных и местнораспространенных форм меланомы кожи [5], что неизменно приводит к более высокой частоте прогрессирования заболевания и

более высокой летальности от данного заболевания по сравнению со странами ЕС, США и Австралии (табл. 1).

Таблица 1. Заболеваемость и смертность от меланомы кожи в некоторых странах (GLOBOCAN 2012)

Страна	Заболеваемость (на 100 тыс. населения, мировой стандарт)	Смертность (на 100 тыс. населения, мировой стандарт)
США	14,3	1,9
Австралия	35,1	4,1
ЮАР	1,1	0,6
Германия	11,4	1,4
Новая Зеландия	35,6	4,7
Норвегия	18,8	3,6
Чехия	12,6	1,6
Россия	4,1	1,6

Большинство пациентов с локальными формами меланомы кожи в России из-за поздней диагностики болезни попадают в группу высокого (IIC) и промежуточного (IIb) риска, также в группе высокого риска прогрессирования болезни находятся пациенты с III стадией меланомы кожи (IIb–C стадии) (табл. 2).

Следует отметить, что, несмотря на потрясающие достижения в лечении метастатической меланомы в последние 5 лет и появление нескольких новых

Адрес для корреспонденции

Кристина Вячеславовна Орлова
E-mail: krisman03@gmail.com

Таблица 2. Рекомендации по адъювантному лечению меланомы кожи Российского экспертного совета по меланоме кожи

Стадия	TNM	Риск	Рекомендуемое адъювантное лечение
IA	T1a	Низкий	Адъювантное лечение не рекомендуется в связи со степенью риска
IB	T1b		
IIA	T2a		
	T2b		
	T3a		
IIB	T3b	Промежуточный	- ИФН альфа 3–5 млн Ед п/к × 3 р/нед × 12 мес - ИФН альфа 20 млн Ед/м² в/в в дни 1–5-й × 4 нед, далее 10 млн Ед/м² п/к 3 р/нед × 11 мес
	T4a		
IIIC	T4b	Высокий	- ИФН альфа 20 млн Ед/м² в/в в дни 1–5-й × 4 нед, далее 10 млн Ед/м² п/к 3 р/нед × 11 мес - ИФН альфа 3–5 млн Ед п/к × 3 р/нед × 12 мес
IIIA	N1a-N2a при T1-4a	Промежуточный	- ИФН альфа 3–5 млн Ед п/к × 3 р/нед × 12 мес - ИФН альфа 20 млн Ед/м² в/в в дни 1–5-й × 4 нед, далее 10 млн Ед/м² п/к 3 р/нед × 11 мес
IIIB	N1a N2a при T1-4b	Высокий	- ИФН альфа 20 млн Ед/м² в/в в дни 1–5-й × 4 нед, далее 10 млн Ед/м² п/к 3 р/нед × 11 мес - ИФН альфа 3–5 млн п/к Ед × 3 р/нед × 12 мес
	N1b-N2b при T1-4a		
IIIC	N1b-N2b при T1-4b		
	N3		
IV	M1a-c	Сверхвысокий	Эффективность адъювантного лечения не доказана

классов противоопухолевых препаратов, в большинстве случаев распространенная форма меланомы кожи остается неизлечимой болезнью с крайне неблагоприятным прогнозом.

Учитывая этот факт, значимость адъювантной терапии, которая назначается для улучшения результатов радикального хирургического лечения больным с высоким риском прогрессирования заболевания, представляется особенно большой.

Основная цель адъювантного лечения заключается, безусловно, в снижении риска прогрессирования злокачественного заболевания и повышении шансов на излечение (то есть увеличение общей выживаемости). Однако следует помнить еще о двух важных аспектах адъювантной терапии: увеличение времени до клинических проявлений рецидива болезни и ощущение пациентом активной борьбы с болезнью в сравнении с пассивным наблюдением [17].

У российских онкологов до настоящего времени нет единого взгляда на роль адъювантной терапии меланомы кожи с неблагоприятным прогнозом. Мнения варьируют от полного отрицания этого метода лечения до неоправданного назначения полихимиотерапии пациентам с низким риском прогрессирования заболевания, перенесшим радикальные хирургические вмешательства. К настоящему моменту показано, что существует эффективное адъювантное лечение меланомы кожи препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2a, b (ИФН альфа).

Результаты последнего мета-анализа 14 международных рандомизированных исследований, про-

веденного в 2009 г., продемонстрировали снижение относительного риска смерти на 11% (95% ДИ 0,83–0,96; $p=0,002$), а относительного риска прогрессирования на 18% (95% ДИ 0,77–0,87; $p<0,001$) при применении препаратов ИФН альфа по сравнению с другими вариантами лечения/наблюдения [8].

Учитывая непростую ситуацию, сложившуюся с адъювантной терапией МК, в нашей стране были разработаны и приняты при максимально широком обсуждении среди профессионалов рекомендации по адъювантному лечению меланомы кожи (см. табл. 2) [6, 7, 19].

Согласно рекомендациям, адъювантное лечение показано больным МК промежуточного и высокого риска прогрессирования заболевания (IIB–III стадии). При определении стадии болезни должны учитываться такие морфологические характеристики, как толщина опухоли по Breslow и наличие или отсутствие изъязвления, при поражении регионарных лимфоузлов – количество пораженных лимфоузлов и соотношение опухоли с капсулой лимфоузла.

В рутинной практике (вне рамок клинических исследований) в адъювантном режиме на сегодняшний день не следует назначать другие препараты, кроме препаратов ИФН альфа.

Необходимо информировать пациента о преимуществах данного вида лечения и потенциальных побочных эффектах. При невозможности назначения ИФН альфа (наличие противопоказаний, непереносимость, отказ пациента и др.) следует проводить динамическое наблюдение или пред-

лагать участие в клинических исследованиях (если таковые имеются).

Высокие дозы ИФН альфа-2b (ВДИ/НДИ) являются стандартным режимом в США, а также применяются в некоторых европейских странах у больных меланомой кожи IIВ–III стадии. Данный режим включает индукционную фазу 20 млн Ед/м² внутривенно (в/в) 5 раз/нед в течение 4 нед с последующей поддерживающей фазой в дозах 10 млн Ед/м² подкожно (п.к.) 3 раза/нед в течение 48 нед. В трех исследованиях Восточной кооперированной онкологической группы (ECOG) было показано статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) по сравнению с контрольной группой, причем в наиболее раннем из этих исследований было отмечено статистически значимое улучшение общей выживаемости (ОВ) по сравнению с наблюдением [9].

Целью нашей работы было оценить переносимость высокодозной иммунотерапии ИФН альфа в условиях специализированного отделения.

Материалы и методы. В исследование включены 39 пациентов, которые получали лечение в отделении биотерапии опухолей с 2009 по 2015 г. (19 мужчин и 20 женщин; средний возраст 42±4,5 года). Количество пациентов в данном исследовании обусловлено наличием конкурирующих клинических исследований в отделении в этот период: CA184-029 EORTC 18071 (ипилидумаб/плацебо), BRIM-8 (вемурафениб/плацебо), МК-4031-400 (пегилированный интерферон альфа-2b).

Характеристика группы пациентов:

1) меланома кожи высокого риска после хирургического лечения (pT3b–pT4b, N0–3, IIВ–IIС стадии), толщина первичной опухоли по Breslow более 4 мм (IIС стадия – 3 пациента), а также состояние после регионарной лимфаденэктомии (IIВ и IIС стадии – 8 и 26 пациентов соответственно); 2 пациента с IV стадией (резектабельный метастаз);

2) отсутствие отдаленных нерезектабельных метастазов;

3) отсутствие аллергических реакций на лекарственные препараты, включая интерферон и другие биологически активные вещества;

4) отсутствие аутоиммунных заболеваний, за исключением компенсированного аутоиммунного тиреоидита;

5) компенсированная функция органов и систем, стабильное течение хронических заболеваний, не требующих медицинского вмешательства.

Сроки начала и завершения лечения. Срок от момента хирургического лечения до начала адъювантной терапии в нашем исследовании не превышал 9 нед.

Режим адъювантной терапии. В качестве адъювантной высокодозной иммунотерапии использовали рекомбинантный интерферон альфа-2b (ИНФ альфа) – Интрон А. В режиме по 15–20 млн МЕ/м²

в/в с 1-го по 5-й дни, 4 нед; поддерживающая фаза – интерферон альфа-2b по 5 млн МЕ 3 раза в неделю п/к в течение 11 мес.

Результаты и обсуждение

Все введения по запланированному плану лечения получили 34 (87%) пациента. При развитии побочных эффектов была предусмотрена система коррекции дозы интерферона альфа (табл. 4), при этом при разрешении побочного эффекта мы возобновляли высокодозный режим терапии с соответствующей коррекцией дозы (на 33 или 66% от исходного). В связи с этим минимальная длительность полностью выполненной индукционной фазы составляла 4 нед, максимальная – 6 нед. Индукционную фазу (4 нед) получили 34 пациента из 39, тогда как 5 (13%) пациентам потребовалось досрочное прекращение лечения (рис. 1).

У 17 (44%) больных не потребовалось редукции доз препарата, в то время как у 15 (38%) больных была выполнена редукция дозы интерферона альфа-2b на 1 ступень (на 33% от расчетной дозы) в связи с развитием нежелательных явлений, а у 2 (5%) пациентов потребовалась редукция на 2 ступени (на 66% от расчетной дозы) (рис. 2). И 5 (13%) пациентам лечение вводной фазы было прекращено досрочно по причине более длительного периода разрешения данного побочного эффекта.

Наиболее частые зарегистрированные нежелательные явления суммированы в табл. 3.

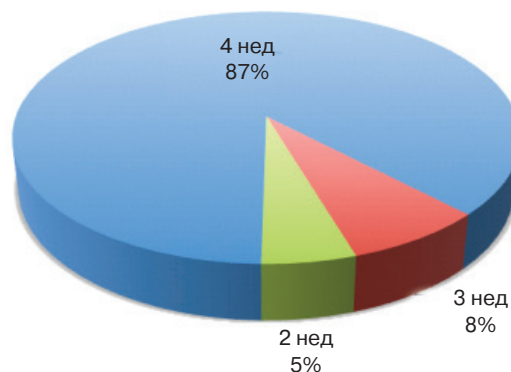


Рис. 1. Доля больных, завершивших лечение в полном объеме

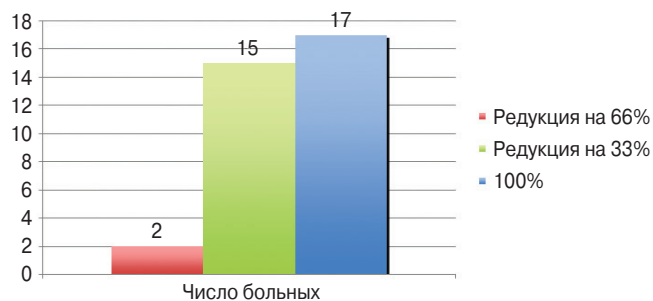


Рис. 2. Число случаев и степень редукции расчетной дозы при проведении высокодозной адъювантной иммунотерапии интерфероном альфа-2b

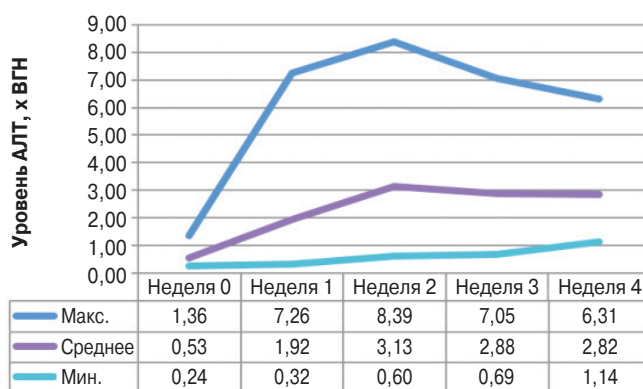
Таблица 3. Наиболее частые нежелательные явления, зарегистрированные в ходе проведения высокодозного режима адъювантной иммунотерапии интерфероном альфа-2b

Нежелательные явления	Все случаи, число больных (%)	1–2-я степень, число больных (%)	3–4-я степень, число больных (%)
Гриппоподобный синдром	39 (100)	39 (100)	0
Повышение АЛТ/АСТ	37 (95)	37 (95)	16 (41)
Нейтропения	36 (92)	16 (41)	20 (51)
Тромбоцитопения	29 (74)	28 (72)	1 (3)
Общая слабость/утомляемость	27 (69)	26 (67)	1 (3)
Анемия	21 (54)	21 (54)	0
Тошнота	12 (31)	12 (31)	0
Депрессия	8 (21)	8 (21)	0
Рвота	1 (3)	1 (3)	0
Кардиотоксичность	1 (3)	1 (3)	0

Наиболее частым побочным эффектом высокодозной иммунотерапии интерфероном альфа-2b стали проявления гриппоподобного синдрома. Механизм этого явления заключается в запуске каскада цитокинов, который происходит при введении интерферона альфа. Следует отметить, что, придерживаясь рекомендаций по купированию нежелательных явлений (см. табл. 4), нам удалось избежать возникновения пирексии 3-й или 4-й степени по СТСАЕ v. 3.0. Своевременное назначение жаропонижающих препаратов, а также правильный водный режим (обильное питье до 2,5–3 л/сут) позволяют значительно облегчить субъективную переносимость такой терапии и предотвратить развитие осложнений, связанных с запредельным повышением температуры тела. Также следует отметить отсутствие каких-либо научно обоснованных данных, связывающих степень повышения температуры тела и противоопухолевый эффект иммунотерапии интерфероном альфа, что лишний раз подчеркивает важность устранения или смягчения этого побочного эффекта [18].

Вторым по частоте встречаемости среди нежелательных явлений как среди всех НЯ, так и в группе тяжелых (3–4-я степень по СТСАЕ v. 3.0) было повышение печеночных трансаминаз. При этом механизм этого нежелательного явления остается до конца не изученным, но, по данным ряда авторов, здесь также может иметь как прямое, так и опосредованное через высвобождение ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНОα влияние на систему цитохрома P450 в печени [16].

Гепатотоксичность (повышение ферментов: АЛТ и АСТ) 3–4-й степени (более 5 ВГН) отмечалась у 17 (46%) пациентов (из 37 пациентов), тогда как 1–2-я степень у 20 (54%) пациентов; отсутствие гепатотоксичности мы наблюдали у 2 (5,5%) пациентов. Повышение печеночных трансаминаз более 5 ВГН послужило причиной для приостановки лечения у 17 больных. Одному пациенту лечение было приостановлено на 2-й неделе вводной фазы, в дальнейшем от продолжения высокодозной иммунотерапии пациент отказался, в связи с чем ему продолжена поддерживающая фаза – интерферон альфа-2b по 5 млн МЕ 3 раза в неделю п/к в течение 11 мес. На фоне приостановки иммунотерапии, проведения инфузионной терапии и введения гепатопротекторов печеночные трансаминазы пришли к норме в течение 1 нед у 12/17 пациентов, которым далее лечение продолжено с редукцией дозы на 33%, в то время как 5/17 пациентам лечение вводной фазы было прекращено досрочно по причине более длительного периода разрешения данного побочного эффекта (рис. 3).

**Рис. 3. Динамика уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) на фоне терапии высокими дозами интерферона альфа-2b, выраженная в долях от верхней границы нормальных значений (40 Ед/л)**

Таким образом, у 17 (43,5%) пациентов отмечалась токсичность 3–4-й степени, что требовало продолжить лечение с редукцией дозы на 33%. Однако продолжить лечение смогли 12 пациентов, тогда как 5 пациентам лечение вводной фазы было прекращено.

Нейтропения (гранулоцитопения) была третьей по частоте среди всех нежелательных явлений и 1-й причиной для приостановки адъювантной высокодозной иммунотерапии. Критерием приостановки в данном случае было снижение абсолютного числа нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (см. также табл. 4). Нейтропения 3–4-й степени наблюдалась у 20 (51%) пациентов, 1–2-й степени – 16 (41%) пациентов, отсутствие токсичности – у 3 (8%) пациентов. У одного пациента на второй и у двоих пациентов на 3-й неделе вводной фазы высокодозной иммунотерапии развилась нейтропения 4-й степени, в связи

Таблица 4. Рекомендации по коррекции дозы при проведении лечения высокими дозами Интрона А [16]

Нежелательное явление	1-я редукция дозы	2-я редукция дозы	Прекращение лечения
Аутоиммунные реакции			
Гипотиреоз	Прекратить лечение ИФН, если функция щитовидной железы не корректируется		
Псориаз			
Показания для редукции дозы	≥2-й ст. кожной токсичности (локализованные участки десквамации или другие поражения <50% площади поверхности тела)	≥2-й ст. кожной токсичности (локализованные участки десквамации или другие поражения <50% площади поверхности тела)	≥2-й ст. кожной токсичности (локализованные участки десквамации или другие поражения <50% площади поверхности тела)
% дозы от изначальной	33	66	Отмена
Показания для возобновления лечения	Степень 1 (эритема без связанных симптомов)	Степень 1 (эритема без связанных симптомов)	
Гематологическая токсичность			
Гранулоцитопения			
Показания для редукции дозы	<500 клеток/мм ³ (ст. 4)	<500 клеток/мм ³ (ст. 4)	<500 клеток/мм ³ (ст. 4)
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	
Показания для возобновления лечения	>1000 клеток/мм ³	>1000 клеток/мм ³	
Нежелательное явление	1-я редукция дозы	2-я редукция дозы	Отмена лечения
Тромбоцитопения			
Показания для редукции дозы	<50 000 клеток/мм ³ (ст. 3)	<50 000 клеток/мм ³ (ст. 3)	<50 000 клеток/мм ³ (ст. 3)
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	Отменить лечение
Показания для возобновления лечения	>75 000 клеток/мм ³ (ст. 1)	>75 000 клеток/мм ³ (ст. 1)	
Другое			
Анорексия			
Показания для редукции дозы	Степень 3–4	Степень 3–4	Степень 3–4
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	Отменить лечение
Показания для возобновления лечения	Степень 2	Степень 2	
Кардиотоксичность			
Показания для редукции дозы	Отменить лечение при кардиотоксичности ≥2-й степени		
Депрессия			
Показания для редукции дозы	Степень 3–4	Степень 3–4	Степень 3–4
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	Отменить лечение
Показания для возобновления лечения	Степень 1	Степень 1	
Утомляемость			
Показания для редукции дозы	Степень 3–4	Степень 3–4	Степень 3–4
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	

Таблица 4. Окончание

Нежелательное явление	1-я редукция дозы	2-я редукция дозы	Прекращение лечения
Показания для возобновления лечения	Степень 1	Степень 1	
Гриппоподобные симптомы			
Показания для редукции дозы	Степень 3—4	Степень 3—4	Степень 3—4
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	Отменить лечение
Показания для возобновления лечения	Степень 1	Степень 1	
Гепатотоксичность (АЛТ, АСТ)			
Показания для редукции дозы	Степень 3—4 (>5 ВГН)	Степень 3—4 (>5 ВГН)	Степень 3—4 (>5 ВГН)
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	Отменить лечение
Показания для возобновления лечения	Степень 1	Степень 1	
КФК			
Показания для редукции дозы	>5 × ВГН или любое повышение на фоне миалгии	>5 × ВГН или любое повышение на фоне миалгии	>5 × ВГН или любое повышение на фоне миалгии
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	
Показания для возобновления лечения	≤2 × ВГН	≤2 × ВГН	Отменить лечение; также лечение отменяют при выявлении рабдомиолиза
Тошнота			
Показания для редукции дозы	Степень 3—4	Степень 3—4	Степень 3—4
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	Отменить лечение
Показания для возобновления лечения	Степень 1	Степень 1	
Нежелательные явления со стороны органа зрения	Прекратить лечение при любых признаках поражения органа зрения		
Рвота			
Показания для редукции дозы	Степень 3—4	Степень 3—4	Степень 3—4
Редукция дозы от изначальной, %	33	66	Отменить лечение
Показания для возобновления лечения	Степень 1	Степень 1	

с чем терапия была приостановлена и возобновлена после восстановления абсолютного числа нейтрофилов выше $1 \times 10^9/\text{л}$ с редукцией дозы на 33%. У 17 пациентов наблюдалась нейтропения 3-й степени, что не требовало приостановки индукционной фазы иммунотерапии или редукции дозы интерферона альфа-2b.

Следует отметить, что нейтропения вне зависимости от степени снижения абсолютного числа нейтрофилов была преходящей и имела тенденцию к быстрому восстановлению после перерыва в иммунотерапии на несколько дней (рис. 4).

Тромбоцитопения 3–4-й степени была выявлена только у одного (3%) пациента, тогда как снижение

уровня тромбоцитов до 1–2-й степени по СТСАЕ v. 3.0 зарегистрировано у 28 (72%) пациентов, а отсутствие токсичности – у 10 (25%) пациентов.

Снижение уровня гемоглобина по сравнению с исходным значением было отмечено у 21 (54%) пациента, при этом во всех случаях уровень снижения не превышал 1–2-й степени по СТСАЕ v. 3.0, и это не было причиной для временной или постоянной отмены иммунотерапии.

Еще одним часто регистрируемым побочным эффектом было снижение настроения и депрессия, которая, как правило, сопровождалась общим ухудшением самочувствия на фоне иммунотерапии и необходимостью длительного пребывания в ста-

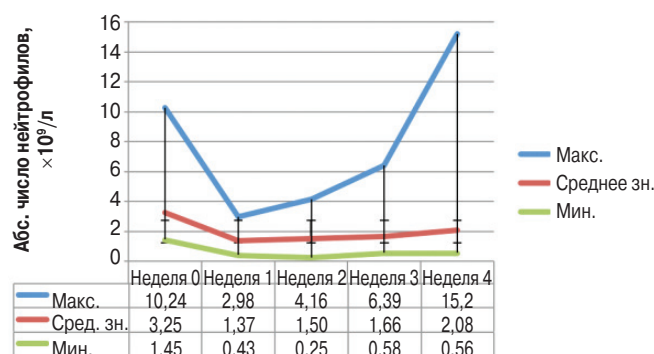


Рис. 4. Динамика абсолютного числа нейтрофилов у пациентов на фоне высокодозной адъювантной иммунотерапии интерфероном альфа-2b

ционаре. Это нежелательное явление было зарегистрировано у 8 (21%) пациентов из 39 и в 5 случаях потребовало консультации психиатра и назначения антидепрессантов. Во всех случаях данное нежелательное явление не было причиной для временной или постоянной отмены интерферона альфа-2b или изменения его дозы.

Тошнота 1–2-й степени по СТСАЕ v. 3.0 была отмечена у 12 (31%) пациентов из 39, в то время как рвота (2-й степени) наблюдалась только у одного (3%) пациента, при этом мы не проводили премедикации с противорвотными препаратами никому, за исключением пациентов, предъявлявших жалобу на тошноту в процессе терапии. Антагонисты 5-НТЗ рецепторов в минимальных дозах (ондансетрон 8 мг за 30 мин до внутривенной инфузии интерферона альфа-2b) предотвращали данные нежелательные явления в будущем. Следует отметить, что мы избегали назначения глюкокортикостероидов с целью профилактики тошноты или рвоты у этой категории пациентов.

Общая слабость 3–4-й степени отмечалась у одного (3%) пациента, в дальнейшем лечение продолжалось с редукцией дозы на 33%, 1–2-й степени у 26 (67%) пациентов, отсутствие общей слабости — у 12 (30%) пациентов.

Кардиотоксичность, которая проявлялась в виде неспецифических изменений конечной части желудочкового комплекса (ST-T) при контрольной электрокардиографии после окончания индукционной фазы иммунотерапии, была выявлена у одного (3%) пациента и не сопровождалась клиническими проявлениями. Поскольку у пациентки ранее уже был установлен диагноз ишемической болезни сердца, по поводу чего она получала антиангинальную терапию, связь изменений на электрокардиограмме с проведенной иммунотерапией возможна, но также нельзя исключить и естественное течение ишемической болезни сердца. После коррекции антиангинальной терапии указанные изменения регрессировали.

Таким образом, наши данные сопоставимы с данными других исследований и еще раз подчеркивают возможность проведения высокодозной иммунотерапии Интроном А только лишь в специализированном отделении.

Заключение

В настоящее время адъювантная терапия меланомы кожи препаратами ИФН альфа является единственным способом улучшить выживаемость без прогрессирования у больных меланомой кожи высокого риска по данным почти всех клинических исследований последних двадцати лет. Результаты нескольких крупных проспективных рандомизированных исследований свидетельствуют, что использование рекомбинантного ИФН альфа приводит к статистически значимому увеличению медианы безрецидивной выживаемости больных МК II–III стадий на 9–11 мес [10–14].

В отличие от безрецидивной выживаемости эффект рекомбинантного ИФН альфа на общую выживаемость больных менее очевиден и подтвержден данными двух исследований и одного мета-анализа [11, 12, 15], что является основным предметом продолжающихся споров. Между тем значительное число международных экспертов согласны с мнением о том, что в тех случаях, когда не существует эффективных методов лечения метастатических форм рака, увеличение времени до появления метастазов может рассматриваться как успех профилактического лечения. В целом всем пациентам с меланомой кожи, которые имеют высокий риск рецидива болезни после хирургического лечения и не имеют противопоказаний, следует предлагать иммунотерапию интерфероном.

Наши данные еще раз подтверждают, что использование высоких доз интерферона у пациентов с высоким риском рецидива болезни возможно в условиях специализированного стационара.

По данным различных международных исследований, при проведении высокодозного режима адъювантной терапии необходимость снижения дозы возникала у 28–52% больных; 10–26% пациентов прекращали лечение в связи с токсичностью [11, 12].

Опыт проведения адъювантной терапии высокими дозами интерферона альфа-2b позволил разработать рекомендации по ведению пациентов и редукции доз ИФН при проведении высокодозной иммунотерапии. Основные проявления токсичности и рекомендуемые методы коррекции доз ИФН приведены в табл. 4.

Следует также отметить появление новых направлений в адъювантной терапии меланомы кожи. В 2015 г. были опубликованы предварительные результаты исследования EORTC 18071,

в котором проводили сравнение адъювантной иммунотерапии ипилимумабом в дозе 10 мг/кг с плацебо. Эти результаты свидетельствуют в пользу снижения риска прогрессирования болезни при назначении ипилимумаба в сравнении с плацебо у больных III стадией меланомы кожи. При этом медиана выживаемости без прогрессирования составила 17,1 мес в группе плацебо по сравнению с 26,1 мес в группе ипилимумаба, а трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 46,5% в группе ипилимумаба по сравнению с 34,8% в группе плацебо. Столь обнадеживающие результаты несколько омрачает частота прекращения терапии из-за побочных эффектов ипилимумаба (52% больных завершили лечение ранее намеченного срока) и 1% (5 случаев) летальных исходов, связанных с применением исследуемого препарата. Тем не менее медицинское сообщество с нетерпением ожидает окончательных результатов этого исследования и результатов другого протокола E1609, в котором проводится прямое сравнение высокодозного интерферона альфа-2b и ипилимумаба в адъювантном режиме.

ЛИТЕРАТУРА

- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds.): Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. 2012.
- Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., Buzaid A.C., Cochran A.J., Coit D.G., Ding S. et al: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J. Clin. Oncol.* 2009, v. 27 (36), p. 6199-6206.
- Almazan-Fernandez F.M., Serrano-Ortega S., Moreno-Villalonga J.J. Descriptive study of the costs of diagnosis and treatment of cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2009, v. 100 (9), p. 785-791.
- Guy G.P. Jr., Ekwueme D.U., Tangka F.K., Richardson L.C. Melanoma treatment costs: a systematic review of the literature, 1990-2011. *Am. J. Prev. Med.* 2012, v. 43 (5), p. 537-545.
- Демидов Л.В. Лечение первичной меланомы кожи. In: Global melanoma task force meeting: 15.12.2010. 2010; Москва, Ренессанс Москва Монарх 2010.
- Демидов Л.В., Поддубная И.В., Харкевич Г.Ю., Абрамов М.Е., Анисимов В.В., Болотина Л.В., Борисов В.И., Булавина И.С., Гладков О.А., Горбунова В.А. и соавт. Адъювантное лечение меланомы кожи: российские клинические рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины и мнении экспертов. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011, № 22 (2), с. 3-11.
- Алиев М.Д., Демидов Л.В. и соавт. Проект: клинические рекомендации по диагностике и лечению больных меланомой кожи. Ассоциация онкологов России. 2014.
- Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R., Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010, v. 102 (7), p. 493-501.
- Kirkwood J.M., Manola J., Ibrahim J., Sondak V., Ernstoff M.S., Rao U. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2004, v. 10 (5), p. 1670-1677.
- Petrella T. Systemic Adjuvant Therapy for Patients at High Risk for Recurrent Melanoma: Updated Guideline Recommendations 2009. In: Evidence-based Series #8-1 Version 32009: Section 1. 2009.
- Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S., Smith T.J., Borden E.C., Blum R.H. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial E1684. *J. Clin. Oncol.* 1996, v. 14 (1), p. 7-17.
- Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sosman J.A., Sondak V.K., Agarwala S.S., Ernstoff M.S., Rao U. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J. Clin. Oncol.* 2001, v. 19 (9), p. 2370-2380.
- Eggermont A.M., Suci S., Santinami M., Testori A., Kruit W.H., Marsden J., Punt C.J., Sales F., Gore M., Mackie R. et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008, v. 372 (9633), p. 117-126.
- Grob J.J., Dreno B., de la Salmoniere P., Delaunay M., Cupissol D., Guillot B., Souteyrand P., Sassolas B., Cesarini J.P., Lionnet S. et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet.* 1998, v. 351 (9120), p. 1905-1910.
- Wheatley K., Ives N., Eggermont A., Kirkwood J., Cascinelli N., Markovic S.N., Hancock B., Lee S., Suci S. On behalf of International Malignant Melanoma Collaborative Group: Interferon- α as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. *ASCO Meeting Abstracts.* 2007, v. 25 (18_suppl), p. 8526.
- John M. Kirkwood, Catherine Bender, Sanjiv Agarwala, Ahmad Tarhini, Janice Shipe-Spotloe, Barbara Smelko, Sandra Donnelly, Lori Stover. Mechanisms and Management of Toxicities Associated With High-Dose Interferon Alfa-2b Therapy.
- Vernon K. Sondak, Ricardo J. Gonzalez, Ragini Kudchadkar. Adjuvant Therapy for Melanoma: A Surgical Perspective. *Surgical Oncology Clinics of North America.* 2011, v. 20, p. 105-114.

18. Levesque N., Mitchinson K., Lawrie D., Fedorak L., MacDonald D., Normand C., Pouliot J. Benefits of hydration in patients receiving intron A therapy for high-risk melanoma: a nursing support program to minimize drug-related side effects Melanoma Research. 2006.
19. Демидов Л. В., Булавина И. С., Гладков О. А., Зинькевич М. В., Марочко А. Ю., Новик А. В. и соавт. Практические

рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли. 2015, № 4, спецвыпуск. С. 162-170.

Статья поступила 02.02.2016 г., принята к печати 12.03.2016 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

TOLERABILITY OF HIGH-DOSE INTERFERON ALFA-2b IN PATIENTS WITH HIGH-RISK MELANOMA

Vichrova A.S., Orlova K.V., Samoylenko I.V., Kharkevich G.Yu., Demidov L.V.

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

***Key words:* high-risk cutaneous melanoma, high-dose immunotherapy, interferon alpha-2b**

Despite therapeutic advances in metastatic melanoma, fundamental changes in the section of adjuvant therapy has not yet come. The problem of adjuvant therapy in cutaneous melanoma in Russia is of particular importance due to the large proportion of advanced forms of the disease in the patient population with the local and regional stages. To date, it is shown that recombinant interferon alpha-2a and alpha-2b (IFN alpha) are an effective drugs for adjuvant therapy melanoma. High-dose interferon alpha-2b (HDI) is the standard treatment in the US in patients with IIB–III melanoma stages. In this article we consider the portability of HDI during adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma in a specialized department.

УДК 616-006.81.04

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЛКА S-100B И ЕГО ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

Л.Х. Мухаматгалеева^{1,2}, З.А. Афанасьева², Г.А. Усманова³

¹ ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ

² ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола

³ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Татарстан, г. Казань

Ключевые слова: меланома, сывороточный опухоль-ассоциированный маркер S-100B

В работе представлены результаты исследования белка S-100B в сыворотке крови 45 больных меланомой кожи. Контрольная группа — 40 здоровых доноров. Результаты исследования показали достоверное увеличение уровня S-100B как у первичных больных, так и у больных с рецидивом заболевания. Чувствительность теста составила 63%, специфичность — 72,5%, точность — 67,4%. Таким образом, на небольшом клиническом материале S-100B зарекомендовал себя маркером первичной диагностики меланомы и маркером прогрессирования заболевания, что требует дальнейшего его изучения.

Введение

В настоящее время весьма актуальными остаются вопросы ранней диагностики первичной и рецидивной меланомы кожи, ее скрининга и лекарственной терапии. Интерес продиктован повсеместным ростом заболеваемости меланомой кожи, агрессивностью и непредсказуемостью ее течения, высокой частотой рецидивирования, а также низкой эффективностью химио- и лучевой терапии [1, 2]. В настоящее время отсутствуют доступные эффективные и достоверные инструменты для мониторинга проводимой терапии и диспансерного наблюдения за больными меланомой кожи [3]. Таким образом, существует потребность в серологических маркерах, которые могли бы указать, имеются ли у первичной меланомы метастазы в регионарных лимфатических узлах или отдаленных органах, чтобы принять правильное решение о тактике проводимой терапии.

По данным литературы, меланома является метаболически активной опухолью, экспрессирующей различные ферменты, цитокератины и биологически активные молекулы, поступающие в кровоток [4]. В литературе нет единого мнения об эффективности того или иного серологического маркера при злокачественных новообразованиях, все они являются

взаимодополняющими, и их клиническое значение остается предметом дискуссий [5–7]. Прогностическим онкомаркером при меланоме в настоящее время рассматривается белок S-100B.

S-100B — это группа уникальных кислых кальций-связывающих белков, содержащихся в тканях нейроэктодермального происхождения [8–10]. Белки S-100B рассматриваются в качестве одного из узловых молекулярных компонентов сложных внутриклеточных систем, обеспечивающих функциональный гомеостаз клеток путем сопряжения и интеграции разноплановых метаболических процессов [11, 12].

Несмотря на многочисленные работы по потенциальной ценности определения белка S100 при меланоме, он не внедрен в качестве рутинного дополнительного маркера для диагностики и мониторинга терапии меланомы. Это связано с отсутствием строгой специфичности маркера S-100 при меланоме, так как он повышается и при других онкологических заболеваниях (колоректальный рак, рак желудка, поджелудочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, рак легкого, астроцитомы, глиобластома), нейродегенеративных расстройствах (болезнь Альцгеймера), черепно-мозговой травме и инсульте головного мозга, воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, остром инфаркте миокарда и ишемической болезни сердца [13, 14].

По данным зарубежной литературы, белок S-100B используется в качестве клинического

Адрес для корреспонденции

Луиза Хамбалева Мухаматгалеева

E-mail: luizamed@ya.ru

маркера прогрессии метастатической меланомы и серологического мониторинга системной терапии [15, 16]. По данным AJCC, высокий уровень S-100B связан с плохим прогнозом у больных меланомой кожи III и IV стадии [17]. Поэтому актуально его дальнейшее исследование в качестве маркера доклинического проявления первичной опухоли и ее прогрессирования.

Цель: определить концентрацию белка S-100B в сыворотке крови больных меланомой кожи и оценить его значимость для диагностики первичной меланомы и рецидива заболевания.

Материалы и методы

Сывороточный белок S-100B был исследован у 45 больных меланомой кожи, поступивших в хирургическое отделение № 3 ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Марий Эл и онкологическое отделение № 3 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Татарстан до начала специализированного противоопухолевого лечения. Больные были разделены на две группы. Первую группу составили 27 первичных больных меланомой кожи, вторую группу — 18 больных с рецидивом опухоли. В 1-й группе женщин было 15, мужчин — 12, средний возраст — $59,3 \pm 1,9$ года. У 15 диагностирована I стадия, у 8 — II, у 4 — III стадия меланомы. Во 2-й группе женщин было 13, мужчин — 5, средний возраст — $55,2 \pm 3,8$ года. У 11 больных диагностирован рецидив в регионарных лимфатических узлах, у 7 — отдаленные метастазы. Группу контроля составили практически здоровые доноры в количестве 40 человек.

Забор крови у больных производили через сутки после поступления в стационар утром натощак. Забор венозной крови для получения сыворотки производили в вакутейнер с активатором свертывания. Пробы крови центрифугировали не позднее 30 мин после взятия при 1500 об/мин в течение 10 мин. Полученная плазма отделялась и немедленно замораживалась при -20°C в пластиковых пробирках и хранилась при той же температуре. Пробы отправлялись в замороженном виде в термодержателях в иммунологическую лабораторию ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ. Пробы размораживались однократно в момент проведения анализа.

Уровень сывороточного белка S-100B определяли твердофазным неконкурентным иммуноферментным методом с помощью тест-системы «CanAg S100 EIA» (Швеция). Концентрация S-100B выражалась в нг/л. Дискриминационный уровень теста 90 нг/л.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel 8, BIOSTATISTICA 4.03. Достоверность различий показателей в сравниваемых группах определяли

по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Концентрация белка S-100B в сыворотке крови больных меланомой кожи и в группе контроля представлена в табл. 1.

Таблица 1. Концентрация белка S-100B в сыворотке крови больных меланомой кожи, нг/л

Обследуемые группы	S-100B, M $\pm$ m	p
1-я группа, n=27	126,7 $\pm$ 16,17	$p_1=0,000$
2-я группа, n=18	217,5 $\pm$ 33,84	$p_1=0,000$ $p_2=0,01$
Контрольная группа, n=40	60,8 $\pm$ 7,28	—

Примечание: p_1 — достоверность различий в сравнении с показателями в группе контроля; p_2 — достоверность различий между группами больных с меланомой; M — среднее значение; m — ошибка среднего.

Как следует из таблицы, в группе первичных больных и группе с рецидивом заболевания наблюдается повышение уровня S-100B по сравнению с группой контроля. При этом содержание белка S-100B в группе больных с рецидивом заболевания выше такового в группе с первичной меланомой. При анализе уровня S-100B в исследуемых группах видно, что маркер проявил себя в качестве маркера первичной диагностики и маркера диагностики рецидива заболевания. При оценке информативности маркера S-100B мы получили следующие данные. Чувствительность теста в исследуемых группах составила около 63%, при этом в 1-й группе — 55,6%, во 2-й группе — 73,7%. Специфичность теста — 72,5%. Точность составила 67,4%, при этом в 1-й группе была 65,7%, во 2-й группе — 72,9%.

Таким образом, наши данные согласуются с данными литературы о том, что белок S-100B может быть рассмотрен как перспективный маркер рецидива заболевания. По данным литературы, уровень S-100B повышается задолго до клинического проявления заболевания [18, 19].

Концентрация белка S-100B в сыворотке крови первичных больных меланомой кожи в зависимости от стадии заболевания представлена в табл. 2.

При анализе уровня S-100B в зависимости от стадии заболевания в исследуемых группах, с учетом небольшой выборки, говорить о стадии специфичности маркера не представляется возможным. В сравнении с группой контроля наблюдается повышение средней концентрации S-100B при всех стадиях меланомы кожи, однако достоверно зна-

Таблица 2. Концентрация S-100B в сыворотке крови первичных больных меланомой кожи в зависимости от стадии заболевания, нг/л

Показатель	Абсолютное количество больных	S-100B, M±m	Диапазон S-100B	p
Стадия заболевания				
I	15	86,89±9,78	34,5–155,2	p ₁ =0,056
II	8	197,9±38,16	55,4–390,05	p ₂ =0,002
III	4	133,3±38	55,1–220,7	p ₁ =0,000
IV	—	—	—	p ₃ =0,312 p ₁ =0,007
Группа контроля	40	60,8±7,28	11–179,2	

Примечание: p₁ — достоверность различий в сравнении с показателями в группе контроля; p₂ — достоверность различий между I и II стадиями заболевания; p₃ — достоверность различий между II и III стадиями заболевания; M — среднее значение; m — ошибка среднего.

чимые результаты мы получили при II и III стадиях заболевания (p<0,05). По данным Guo и соавторов, у больных с меланомой кожи заболевания наблюдается стадиоспецифичность: равномерное повышение уровня S-100B в сыворотке крови с максимальным показателем при III и IV стадиях заболевания [20].

Концентрация S-100B в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от локализации рецидива представлена в табл. 3.

тературным данным, при оценке уровня S-100B среди первичных больных меланомой кожи близкого возраста и сходной стадией заболевания у женщин наблюдаются достоверно более высокие значения S-100B [8].

Концентрации S-100B в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от глубины инвазии по Кларку представлены в табл. 5.

Оценивали уровень S-100B в зависимости от глубины инвазии по Кларку, так как толщина опу-

Табл. 3. Концентрация S-100B в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от локализации рецидива, нг/л

Показатель	Абсолютное количество больных	S-100B, M±m	Диапазон S-100B
Рецидив в регионарные лимфатические узлы	11	208,9±39,03	69,9–443,5
Отдаленные метастазы	7	231±65,61	86–477

Как следует из таблицы, вне зависимости от локализации рецидива наблюдается повышение концентрации сывороточного маркера S100B.

Концентрация S-100B в сыворотке крови больных первичной меланомой кожи в зависимости от пола представлена в табл. 4.

Как видно из таблицы, существенных различий в уровнях S-100B у женщин и мужчин мы не получили, наблюдается равномерное повышение S-100B. По ли-

холи определялась не у всех больных. Как следует из таблицы, даже при небольшой выборке первичных больных имеется тенденция к повышению уровня сывороточного маркера S-100B от глубины инвазии по Кларку. По данным литературы, уровень белка S-100B в сыворотке крови коррелирует с такими прогностическими факторами течения меланомы кожи, как толщина опухоли по Бреслау и уровень инвазии по Кларку, тем самым увели-

Таблица 4. Концентрация S-100B в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от пола, нг/л

Показатель	Абсолютное количество больных	S-100B M±m	Диапазон S-100B
	1-я группа		
Пол			
Ж	15	123,9±18,28	34,5–275,8
М	12	130,1±29,26	42,2–390,05
Всего	27	126,7±16,17	34,5–390,05

Примечание: M — среднее значение; m — ошибка среднего.

Таблица 5. Концентрация S-100B в сыворотке крови первичных больных меланомой кожи в зависимости от глубины инвазии по Кларку, нг/л

Показатель	Абсолютное количество больных	S-100B, М±m	Диапазон S-100B
Стадия по Кларку			
I	1	116,1	—
II	6	106,9±22,99	34,5–195,5
III	8	82,49±14,59	49,46–163,3
IV	2	210,3±39,65	170,7–249,99
V	3	222,9±29,9	172,29–275,8
Неизвестна	7	130,4±45,57	55,1–390,05
p	—	p>0,05	p>0,05

Примечание: М — среднее значение; m — ошибка среднего; p — достоверность различий в сравниваемых по уровню инвазии по Кларку группах.

чиваются чувствительность и специфичность маркера [9, 18].

Полученные результаты показали эффективность применения сывороточного белка S-100B в качестве чувствительного маркера рецидива заболевания, что соответствует данным литературы [8, 15, 20], и маркера первичной диагностики меланомы кожи. По данным зарубежной литературы не была установлена эффективность определения маркера S-100B для скрининга и раннего выявления заболевания, но в то же время продемонстрировано, что повышенный уровень S-100B в сыворотке крови первичных больных коррелирует с более агрессивным течением заболевания, что указывает на роль белка S-100B в качестве прогностического [9, 21].

Таким образом, необходимо продолжить дальнейшее изучение диагностической и прогностической значимости белка S-100 при меланоме кожи для оценки целесообразности его применения в клинической практике.

Выводы

1. Уровень S-100B в сыворотке крови больных первичной меланомой и рецидивом заболевания выше такового в группе контроля.

2. Определение концентрации белка S-100B в сыворотке крови больных показало хорошую чувствительность, специфичность и точность теста.

3. Наблюдается тенденция увеличения уровня сывороточного маркера S-100B от стадии меланомы и уровня инвазии по Кларку.

ЛИТЕРАТУРА

- Демидов Л.В., Утяшев И.А. Хирургическое лечение меланомы кожи. Практическая онкология. 2012, т. 13, № 2, с. 125–134.
- Vereecken P., Cornelis F., Van Baren N., Vandersleyen V., Baurain J.F. A synopsis of serum biomarkers in cutaneous melanoma patients. Hindawi Publishing Corporation Dermatology Research and Practice. 2012, v. 7.

- Liu S., Kirschmeier P., Simon J., Seidel-Dugan C., Puhlmann M. Prognostic and predictive molecular markers in cutaneous malignant melanoma: the first step toward personalized medicine. Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2008, v. 6, p. 272–294.
- Slominski A. Neuroendocrine activity of the melanocyte. Exp. Dermatol. 2009, v. 18, No. 9, p. 760–763.
- Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии. Практическая онкология. 2011, т. 12, № 4, с. 147–154.
- Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Значение биомаркеров для определения тактики лечения и прогноза злокачественных опухолей. Практическая онкология. 2011, т. 12, № 4, с. 166–170.
- Faries M.B., Gupta R.K., Ye Y. et al. A comparison of 3 tumor markers (MIA, TA901C, S-100B) in stage III melanoma patients. Cancer Invest. 2007, v. 25, No. 5, p. 285–293.
- Сергеева Н.С., Лазутина Т.Н., Мишунина М.П. и соавт. Определение белка S-100 как серологического опухоли-ассоциированного маркера при меланоме. Российский онкологический журнал. 2008, № 2, с. 19–22.
- Abraham H.D., Nobel P.L., Nicolaides K.H., Sherwood R.A. Maternal serum S100 protein in normal and Down Syndrome pregnancies. Prenatal Diagnosis. 1999, v. 19, p. 334–336.
- Smit L.H.M., Nieweg O.E., Mooi W.J., Bonfrer J.M.G., Haanen J.B.A.G., Kroon B.B.R., De Gast G.C. Value of serum S-100B for prediction of distant relapse and survival in stage III B/C melanoma. Anticancer Research. 2008, v. 28, p. 2297–2302.
- Maelandsmo G.M., Florenes V.A., Mellingsaeter T., Hovig E., Kerbel R.S., Fodstad O. Differential expression patterns of S100A2, S100A4 and S100A6 during progression of human malignant melanoma. Int. J. Cancer (Pred. Oncol.). 1997, v. 74, p. 464–469.
- Miwa N., Uebi T., Kawamura S. S100-annexin complexes — biology of conditional association. FEBS Journal. 2008, v. 275, p. 4945–4955.
- Banfalvi T., Boldizsar M., Gergye M., Gilde K., Kremmer T., Otto S. Comparison of prognostic significance of serum 5-S-Cysteinyl-dopa, LDH and S-100B protein in stage III–IV malignant melanoma. Pathology Oncology Research. 2002, v. 8, No. 3.
- Fritz G., Botelho H.M., Morozova-Roche L.A., Gomes C.M. Natural and amyloid self-assembly of S100 proteins:

- structural basis of functional diversity. FEBS Journal. 2010, v. 227, No. 22, p. 4578-4590.
15. Bottoni U., Izzo P., Richetta A., Mannoeranparampil T.J., Devirgiliis V., Giudice M.D., Reale M.G., Frati L., Calvieri S. S100 serum level: a tumour marker for metastatic melanoma. Melanoma Research. 2003, v. 13, p. 427-429.
 16. Tarhini A.A., Stuckert J., Lee S., Sander C., Kirkwood J.M. Prognostic significance of serum S100 protein in high-risk surgically resected melanoma patients participating in Intergroup Trial ECOG 1694. J. Clin. Oncol. 2009, v. 27, No. 1, p. 38-44.
 17. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J. of Clin. Oncol. 2009, v. 27, No. 36, p. 6199-6206.
 18. Bolander A., Agnarsdottir M., Wagenius G., Strömberg S., Ponten F., Ekmana S., Brattström D., Larsson A., Einarsone R., Ullenhaga G., Hesselius P., Bergqvist M. Serological and immunohistochemical analysis of S100 and new derivatives as markers for prognosis in patients with malignant melanoma. Melanoma Research. 2008, v. 18, p. 412-419.
 19. Palmer S.R., Erickson L.A., Ichetovkin I., Knauer D.J., Markovic S.N. Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma. Mayo Clin. Proc. 2011, v. 86, No. 10, p. 981-990.
 20. Guo H.B., Stoffel-Wagner B., Bierwirth T. et al. Clinical significance of serum S-100 in metastatic malignant melanoma. Eur. J. Cancer. 1995, v. 11, p. 1898-1902.
 21. Von Schoultz E., Hansson L.O., Djureen E., Hansson J., Karnell R., Nilsson B. et al. Prognostic value of serum analysis of S-100B protein in malignant melanoma. Melanoma Res. 1996, v. 6, p. 133-137.

Статья поступила 04.02.2016 г., принята к печати 12.03.2016 г.
Рекомендовано к публикации Т.К. Харатишвили

S-100B PROTEIN AND ITS DIAGNOSTIC VALUE IN MELANOMA

Mukhamatgaleeva L.Kh.^{1,2}, Afanaseva Z.A.², Usmanova G.A.³

¹ Kazan State Medical Academy, Russia

² Maryi El Cancer Center, Ioshkar-Ola, Russia

³ Clinical oncology center, Kazan, Russia

Key words: melanoma, serum tumor associated marker S-100B

We evaluated serum S-100B protein in 45 patients with melanoma and in 40 healthy donors as a control group. Results revealed elevation of S-100B in cases with primary tumors and cases with recurrent disease. Test sensitivity was 63%, specificity – 72,5%, accuracy – 67,4%. S-100B is primary diagnostic marker that may predict disease progression but further studies are needed.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ ОТЕКОВ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ю. Ивашков, В.А. Соболевский, Ю.С. Егоров

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

Ключевые слова: лимфатический отек, лимфостаз, постмастэктомический синдром, пересадка лимфатических узлов

Лимфатический отек — следствие хирургического повреждения лимфатических сосудов. Данная патология связана с лимфодиссекцией и/или лучевой терапией. Выбор методики лечения лимфатического отека варьирует в зависимости от тяжести отека и степени фиброза пораженной конечности. Лимфовенозный анастомоз является наиболее эффективным и долгосрочным решением для лечения лимфостаза конечностей. Суть методики пересадки васкуляризированных лимфатических узлов состоит в перемещении клетчатки, содержащей лимфатические узлы на питающих сосудах, с последующим наложением микрохирургического анастомоза в реципиентной области. В данной работе описан клинический пример отсроченной реконструкции левой молочной железы TRAM-лоскутом с одномоментной пересадкой паховых лимфатических узлов в аксиллярную область. Первая оценка эффективности операции произведена спустя 3 мес после операции, регресс лимфатического отека составляет около 29%. Использование современных методов реконструктивной хирургии и высокотехнологичного оборудования позволяет достичь как хорошего эстетического результата после хирургического лечения рака молочной железы, так и значительно уменьшить лимфатический отек верхних конечностей.

Введение

Рак молочной железы остается второй причиной смерти на протяжении последних трех десятилетий [1]. Хирургическое лечение рака молочной железы включает в себя как полное удаление ткани молочной железы — радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц, так и различные варианты органосохраняющих операций. В настоящий момент в России любой вариант радикального хирургического лечения рака молочной железы включает в себя выполнение подмышечной лимфодиссекции. Полное удаление подмышечных лимфоузлов сказывается на пассаже лимфы в руке на стороне лимфодиссекции. При условии, если хирургическое лечение рака молочной железы дополняется лучевой терапией, риск развития лимфатического отека значительно возрастает.

Этиология лимфатических отеков

Около 140 млн людей в мире страдают данной патологией [2]. Лимфатический отек — медленно прогрессирующее состояние, вызванное хирургической травмой, лучевой терапией, инфекцией. Патологической основой лимфатического отека является отек тканей, кожи, гипертрофия подкожно-жировой клетчатки. Накопление высокобелковой интерстициальной жидкости стимулирует клеточную пролиферацию и вызывает воспаление [3].

Хроническое воспаление в свою очередь приводит к фиброзу сохраненных лимфатических коллекторов и окружающих тканей, данные изменения являются необратимыми [4].

Существуют варианты первичной лимфедемы, как правило, наследственные.

Наследственный лимфатический отек был впервые описан в 1891 г. [5]. В 1892 г. Milroy описал случай семейного лимфатического отека, возникавшего у 26 членов одной семьи на протяжении 6 поколений. В 1898 г. Meige описал случай лимфатического отека, манифестирующего после полового созревания и сопровождающегося острым целлюлитом [6].

Адрес для корреспонденции

В.Ю. Ивашков

E-mail: vladimir_ivashkov@mail.ru

На данный момент известно около 80 различных вариантов первичного лимфатического отека, связанного с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным типами наследования и с различными генетическими мутациями.

При врожденном лимфостазе в патологический процесс вовлекаются обычно обе конечности. Вторичный лимфостаз развивается в результате повреждения или облитерации отводящих лимфатических коллекторов и узлов, нарушения их транспортной функции.

Материалы и методы

Лимфатический отек как следствие хирургического повреждения лимфатических сосудов называется вторичной лимфедемой. Наиболее часто данное состояние связано с лимфодиссекцией и/или лучевой терапией, когда повреждение лимфатической системы навязано соблюдением онкологических принципов, в первую очередь при лечении рака молочной железы. У многих пациентов, подвергшихся различным вариантам лимфодиссекции и/или лучевой терапии, данное состояние развивается спустя месяцы.

В западных странах вторичная лимфедема является чаще всего последствием хирургического лечения рака молочной железы [7]. От 38 до 89% больных раком молочной железы страдают от лимфедемы как следствия аксиллярной лимфодиссекции и/или облучения [8].

С появлением методики исследования сторожевого лимфоузла риск возникновения лимфатического отека у пациентов, страдающих раком молочной железы, значительно снизился — с 43 [9] до 22% [10].

Существуют различные шкалы оценки стадии лимфостаза, которые также можно использовать для оценки эффективности методов лечения.

Шкала, предложенная Международным обществом лимфологов в 2013 г.

Стадия 0 (субклиническая): лимфатический отек носит слабовыраженный и проходящий характер. Разница в окружности конечностей практически отсутствует.

Стадия 1: лимфедема включает дистальные части конечностей, таких как предплечья и кисти или голени и стопы. Разница в окружности составляет менее 4 см, изменения структуры тканей еще нет (сравнение со здоровой конечностью). При надавливании ямка практически не остается.

Стадия 2: лимфедема включает всю конечность. Разница в окружности больше 4, но меньше 6 см. Присутствуют изменения структуры тканей. Часто отмечается наличие рожистого воспаления. Гипертрофия жировой ткани в подкожной клетчатке. Остается выраженная ямка при надавливании.

Стадия 3: лимфедема включает всю конечность. Разница в окружности больше чем 6 см. Фибротические изменения подкожной клетчатки. Значительные изменения кожи, такие как ороговение или кератоз, кисты и/или свищи. Многократные эпизоды рожистого воспаления. При надавливании ямка практически не остается.

Патофизиология

Когда лимфатическая недостаточность становится настолько выраженной, что объем лимфатической жидкости превышает транспортную способность лимфатической системы, ненормальное количество богатой белком жидкости накапливается в тканях пораженной области. При отсутствии лечения застой богатой белком жидкости вызывает отек и фиброз тканей, снижение доступности кислорода для клеток. Это препятствует заживлению ран и обеспечивает богатую культуральную среду для роста бактерий, которые могут привести к инфекции: целлюлиту, лимфангиту, лимфадениту.

Лечение

Сведения о лечении лимфостаза обнаруживаются в древних манускриптах и на античных скульптурах. Самыми первыми методами лечения были консервативные. Однако развитие хирургии в XIX–XX веках позволило достичь значительного прогресса в оперативном лечении лимфостаза. Описаны случаи применения мостовидных лоскутов, имплантации дренажей в подкожную клетчатку конечностей для лечения лимфатических отеков. Различные типы резекционных методик, которые могут быть этапными или одномоментными, в зависимости от степени поражения конечности и общего состояния больного. Суть операции заключается в тотальном иссечении подкожной основы и фасции и последующем закрытии раневой поверхности свободным перфорированным кожным лоскутом, взятым на этой же конечности или из здорового участка тела. Данные методики в настоящее время используются только при 3-й степени лимфатического отека конечностей. Выбор методики в каждом конкретном случае варьирует в зависимости от тяжести отека и степени фиброза пораженной конечности.

Выделяют следующие виды хирургического лечения:

- Лимфовенозные анастомозы.
- Пересадка лимфатических узлов.
- Липосакция.
- Лимфовенозное шунтирование by-pass.
- Комбинированные методики.
- Резекционные техники.

Лимфовенозный анастомоз (ЛВА) может быть эффективным и долгосрочным решением для лечения лимфостаза конечностей, результат у большинства

пациентов варьирует от умеренного улучшения к почти полному решению проблемы. ЛВА наиболее эффективны у пациентов, окружность конечности которых значительно снижается после бандажирования, указывая, что большей частью отека является жидкость. У пациентов, которые не отвечают на компрессию, менее вероятно удастся достичь хорошего результата, используя ЛВА, так как большее количество увеличенного объема конечностей состоит из фиброзной ткани, белков или жиров [11].

ЛВА был впервые предложен О'Брайен для лечения лимфедемы конечностей в 1977 г. О'Брайен доказал регрессию лимфатического отека от 42 до 83% у пациентов, которым были наложены ЛВА (рис. 1) [12]. В 2003 г. Isao Koshima, пионер в области

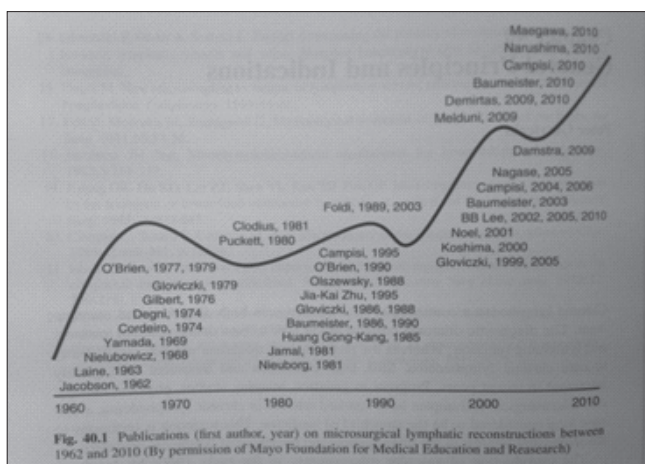


Рис. 1. Количество публикаций в мировой литературе, посвященных методике лимфовенозных анастомозов

supermicrosurgery, со своими коллегами значительно улучшили операцию, используя супермикрохирургический метод, и установили новый стандарт в реконструктивной микрохирургии. В своем исследовании I. Koshima показал значительное улучшение результатов ЛВА по сравнению с консервативным лечением с использованием компрессионных чулок и пневмуракава. В своих исследованиях I. Koshima продемонстрировал уменьшение обхвата конечности в среднем на 4,1 см (47,3%) [13]. Все этапы операции, кроме разреза кожи и шва раны, выполняют с использованием операционного микроскопа и микрохирургического инструментария. Лимфатические сосуды выделяют путем поэтапного расслоения клетчатки.

В нашей стране Н.А. Бубнова, К.Г. Абалмасов в 1992 г. доказали, что ЛВА эффективны в большей степени в случае вторичных лимфатических отеков, что связано с гипертензией в лимфатическом русле. Наиболее целесообразным считается наложение прямого анастомоза «конец лимфатического сосуда в конец вены», который выполняют, если лимфатический сосуд и вена имеют приблизительно одинаковый диаметр.

Пересадка васкуляризированных лимфатических узлов (ПВЛУ)

Данная микрохирургическая методика основана на перемещении клетчатки, содержащей лимфатические узлы на питающих сосудах, с последующим наложением микрохирургического анастомоза в реципиентной области. С. Becker доложила результаты пересадки лимфатических узлов в подмышечную впадину у 17 пациентов, у 7 пациентов была выполнена пересадка лимфатических узлов в локтевую ямку [14]. У 42% пациентов удалось достичь полной регрессии лимфатического отека, в 50% случаев отмечено улучшение (в виде уменьшения объема пораженной конечности). Необходимость выполнения послеоперационной компрессионной терапии возникла у 37,5% пациентов из обеих групп [15]. В нашей стране аутотрансплантацией лимфатических узлов и тканей занимались И.Д. Кирпатовский в 1987 г. [16], К.Г. Абалмасов в 1992 г., Ю.С. Егоров в 1992 г. [17]. С 1997 г. в литературе встречаются данные о пересадке паховых лимфатических узлов в область кисти для лечения лимфатического отека верхних конечностей у пациенток после комплексного лечения рака молочной железы. Значительное уменьшение объема пораженной конечности отмечено в 50% случаев, средний период наблюдения 56 мес [18].

Существует несколько вариаций методики пересадки лимфатических узлов. Наиболее часто используется клетчатка паховой области для перемещения в подмышечную впадину на стороне лимфостаза. Описан вариант пересадки лимфоузлов из подмышечной впадины с контралатеральной стороны (Travedick), шейных лимфоузлов [19], лимфатических узлов 2-го межпальцевого промежутка на стопе (Koshima).

Одним из вариантов использования данной методики является одномоментное выполнение реконструкции молочной железы DIEP-лоскутом с комплексом васкуляризированных лимфоузлов [20]. Патофизиологическое обоснование ПВЛУ недостаточно изучено, общепринятая гипотеза объясняет это тем, что васкуляризированный комплекс тканей, содержащий лимфатические узлы, является стимулятором неолимфогенеза. Вновь образованные лимфатические связи с пересеженными лимфатическими узлами способствуют снятию блока пассажа лимфы в пораженной конечности. Cheng доказал возможность транспорта лимфы во вновь пересеженные лимфоузлы в реципиентной зоне: после перемещения паховых лимфатических узлов в подмышечную впадину и наложения артериального и венозного анастомозов Cheng вводил в край лимфатического лоскута индоцианин зеленый. Через 10 мин данный препарат определялся в венозном сосуде пересеженного лоскута [21].

Самым популярным лимфатическим лоскутом остается паховый (рис. 2). Особенности данного лоскута: 1) постоянство анатомии питающих сосудов (поверхностная огибающая подвздошную кость артерия и вена); 2) диаметр питающих сосудов 1–1,5 мм; 3) потенциальный риск развития лимфатического отека ноги после забора пахового лоскута. Viltanen и соавторы проанализировали отдаленные результаты состояния донорской зоны и лимфодинамики нижних конечностей после выделения пахового лимфатического лоскута. Ни у одного пациента не было выявлено каких-либо значимых изменений показателей лимфодинамики (по данным сцинтиграфии) [22].

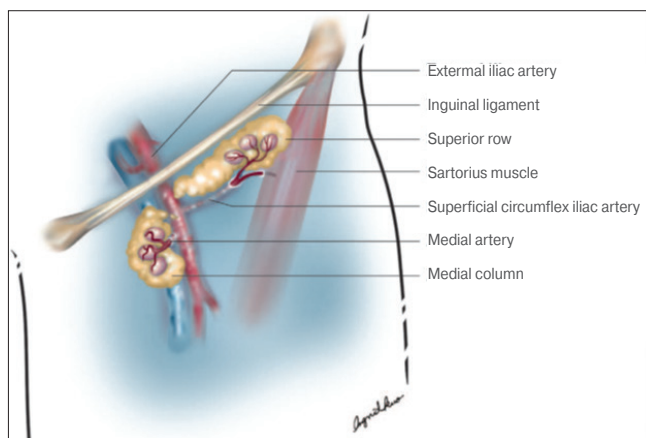


Рис. 2. Локализация латеральной группы паховых лимфатических узлов

Пересадка васкуляризированных лимфатических узлов наиболее эффективна у пациентов, окружность конечности которых значительно снижается после бандажирования.

Липосакция

Данная процедура была предложена шведским доктором Nakan Brorson в 1987 г. [23]. Методика заключается в удалении гипертрофированной жировой клетчатки и отечной жидкости из подкожного сегмента. Показана пациентам, ответ которых на физиотерапевтические методики незначительный, как правило, это пациенты с лимфатическим отеком 3-й стадии. Является альтернативой резекционным методикам.

Патолофизиологическое обоснование метода: при удалении избыточного объема жировой ткани и лимфатической жидкости происходит активация глубоких лимфатических коллекторов [24].

Наиболее современной модификацией липолимфосакции является использование вибрационных канюль. Использование данных канюль улучшает результаты процедуры, сокращает время, нагрузку на хирурга [24].

Лимфовенозное шунтирование

В 1980 г. в Институте Людвиг Максимилиана в Мюнхене Ruediger Baumeister предложил выделять лимфати-

ческий сосуд на протяжении в донорской зоне, затем использовать его для создания обходного пути оттока лимфы в пораженной конечности [25]. Эффективность данного метода была доказана многими последующими исследованиями. Даже спустя 12 лет, по данным МРТ, пересаженные лимфатические сосуды сохраняют свою функциональность и полностью проходимы.

Клинический пример пересадки васкуляризированных лимфоузлов (ПВЛУ)

Пациентка, 46 лет (рис. 3, 4). Диагноз: рак левой молочной железы T1N3M0, IIIC стадия. Состояние после комплексного лечения 2012–2013 гг. Лимфатический отек левой руки ISL 2.



Рис. 3, 4. Вид пациентки до операции

В отделении реконструктивной и пластической хирургии данной пациентке выполнена отсроченная реконструкции левой молочной железы TRAM-лоскутом с пересадкой паховых лимфатических узлов в левую аксиллярную область. Подобный тип операции впервые предложен J. Masia под названием TBAR (Total Breast Anatomy Restoration).

Предоперационно у данной пациентки при помощи индоцианина зеленого и аппарата Novadaq Spy произведена флуоресцентная лимфография и разметка латеральной группы паховых лимфоузлов (рис. 5–7).

Во время операции индоцианин зеленый введен внутривенно, что позволило оценить перфузию различных зон TRAM-лоскута, а также перфузию лимфатического лоскута. Далее TRAM-лоскут перемещен в позицию левой молочной железы, лимфатический лоскут уложен в левую аксиллярную область.

Результат. Первая оценка эффективности операции произведена спустя 3 мес после операции (рис. 9, 10). По данным УЗИ, в левой подмышечной области определяются лимфоузлы с четкой структурой, что доказывает их функциональную активность, так как при ее отсутствии лимфатический узел утрачивает свою структуру и склерозизируется. По результатам измерений (рис. 8) регресс лимфатического отека составляет около 30%.

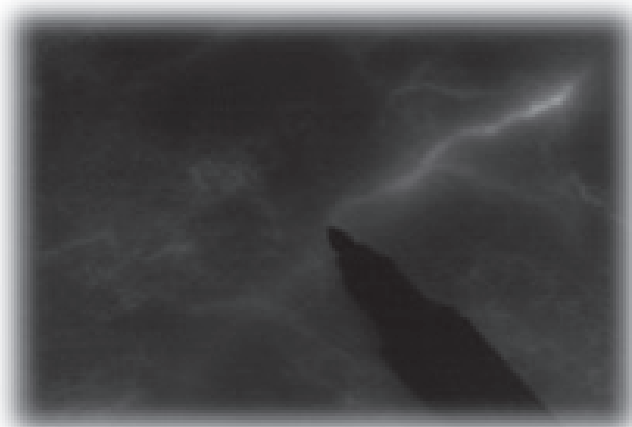


Рис. 5. Флуоресцентная лимфография

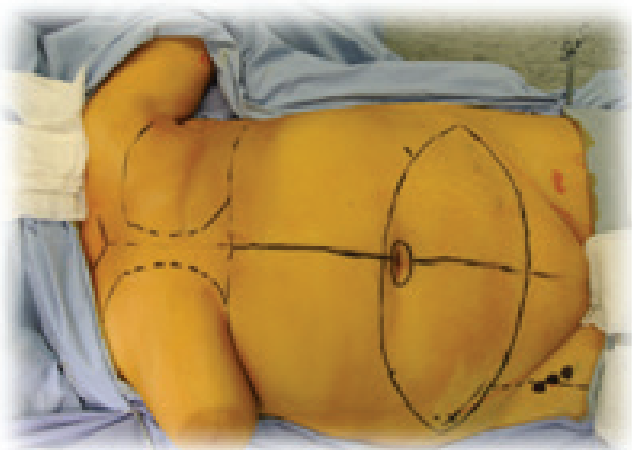


Рис. 6. Разметка латеральной группы паховых лимфоузлов. Звездочками помечены места введения индоцианина зеленого

Таблица 1. Данные измерения окружностей обеих рук

Время	Размер правой руки	Размер левой руки
До операции	A=34 см CF=28 см B=25 см C=22 см D=17 см E=20 см	A=34 см CF=31 см B=29 см C=26 см D=19 см E=22,5 см
Спустя 3 мес	A=34 см CF=29 см B=28 см C=21 см D=17 см E=21,5 см	A=34 см CF=30 см B=28 см C=23 см D=17 см E=21 см

Результаты и обсуждение

Лимфатический отек является функционально и эстетически ограничивающим состоянием, вызывает трудности в повседневной жизни, мешает полноценной физической и психологической реабилитации онкологических больных. Использование современных методов реконструктивной хирургии



Рис. 7. TRAM-лоскут. Помечены паховые лимфоузлы, включенные в состав лоскута

Рис. 8. Методика проведения замеров для верхней конечности

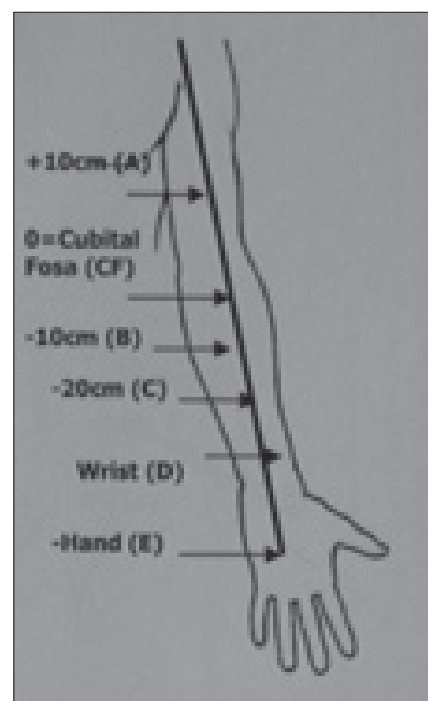


Рис. 9, 10. Результат спустя 3 мес после операции

и высокотехнологичного оборудования позволяет достичь как хорошего эстетического результата после хирургического лечения рака молочной железы, так и значительно уменьшить лимфатический отек верхних конечностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T. et al. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2008, v. 58, p. 71-96.
2. Brorson H., Ohlin K., Olsson G., Svensson B., Svensson H. Controlled compression and liposuction treatment for lower extremity lymphedema. *Lymphology.* 2008, v. 41 (2), p. 52-63.
3. Rockson S.G. The unique biology of lymphatic edema. *Lymphatic Research and Biology.* 2009, v. 7 (2), p. 97-100.
4. Kobayashi M.R., Miller T.A. Lymphedema. *Clinics in Plastic Surgery.* 1987, v. 14, p. 303-313.
5. Nonne M. Vier Falle von Elephantiasis congenita hereditaria. *Virchows Arch.* 1891, v. 125, p. 189-196.
6. Brice G., Child A.H., Evans A. et al. Milroy disease and the VEGFR-3 mutation phenotype. *Journal of Medical Genetics.* 2005, v. 42 (2), p. 98-102.
7. Brorson H., Ohlin K., Olsson G., Svensson B., Svensson H. Controlled compression and liposuction treatment for lower extremity lymphedema. *Lymphology.* 2008, v. 41 (2), p. 52-63.
8. Kissin M.W., Querci della Rovere G., Easton D., Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *British Journal of Surgery.* 1986, v. 73 (7), p. 580-584.
9. Miller C.L., Specht M.C., Skolny M.N. et al. Sentinel lymph node biopsy at the time of mastectomy does not increase the risk of lymphedema: Implications for prophylactic surgery. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2012, v. 135, p. 781-789.
10. Armer J., Fu M.R., Wainstock J.M., Zagar E., Jacobs L.K. Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy. *Lymphology.* 2004, v. 37, p. 73-91.
11. Campisi C., Eretta C., Pertile D. et al. Microsurgery for treatment of peripheral lymphedema: long-term outcome and future perspectives. *Microsurgery.* 2007, v. 27 (4), p. 333-338.
12. O'Brien B.M., Sykes P., Threlfall G.N., Browning F.S. Micro-lymphaticovenous anastomoses for obstructive lymphedema. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 1977, v. 60, p. 197-211.
13. Koshima I., Nanba Y., Tsutsui T., Takahashi Y., Itoh S. Long-term follow-up after lymphaticovenular anastomosis for lymphedema in the leg. *Journal of Reconstructive Microsurgery.* 2003, v. 19 (4), p. 209-215.
14. Becker C., Assouad J., Riquet M., Hidden G. Postmastectomy lymphedema: Long-term results following microsurgical lymph node transplantation. *Annals of Surgery.* 2006, v. 243, p. 313-315.
15. Becker C., Assouad J., Riquet M., Hidden G. Postmastectomy lymphedema: Long-term results following microsurgical lymph node transplantation. *Annals of Surgery.* 2006, v. 243, p. 313-315.
16. Кирпатовский И.Д., Шеремет П.Ф. Микрохирургические лимфовазовенозные и лимфоподулоуенозные анастомозы и их функциональная оценка. Проблемы микрохирургии. Тез. II Всесоюз. симп. микрохирургов. М., 1985, с. 117-118.
17. Егоров Ю.С., Бурков И.В., Абалмасов К.Г., Быстров А.А., Куров Е.А. Применение свободной пересадки большого сальника с целью создания дренажа лимфы при первичном лимфостазе у детей. Проблемы микрохирургии. Саратов, 1989, № 3, с. 145-146.
18. Lin C.H., Ali R., Chen S.C. et al. Vascularized groin lymph node transfer using the wrist as a recipient site for management of postmastectomy upper extremity lymphedema. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2009, v. 123, p. 1265-1275.
19. Cheng M.H., Huang J.J., Nguyen D.H. et al. A novel approach to the treatment of lower extremity lymphedema by transferring a vascularized submental lymph node flap to the ankle. *Gynecological Oncology.* 2012, v. 126, p. 93-98.
20. Saarto A.M., Niemi T.S., Viitanen T.P., Tervala T.V., Hartiala P., Suominen E.A. Microvascular breast reconstruction and lymph node transfer for postmastectomy lymphedema patients. *Annals of Surgery.* 2012, v. 255, p. 468-473.
21. Cheng M.H., Huang J.J., Nguyen D.H. et al. A novel approach to the treatment of lower extremity lymphedema by transferring a vascularized submental lymph node flap to the ankle. *Gynecological Oncology.* 2012, v. 126, p. 93-98.
22. Viitanen T.P., Maeki M.T., Seppanen M.P. et al. Donor-site lymphatic function after microvascular lymph node transfer. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2012, v. 130, p. 1246-1253.
23. Brorson H., Ohlin K., Olsson G., Svensson B., Svensson H. Controlled compression and liposuction treatment for lower extremity lymphedema. *Lymphology.* 2008, v. 41 (2), p. 52-63.
24. Brorson H., Ohlin K., Olsson G., Svensson B., Svensson H. Controlled compression and liposuction treatment for lower extremity lymphedema. *Lymphology.* 2008, v. 41 (2), p. 52-63.
25. Baumeister R.G., Seifert J., Wiebecke B., Hahn D. Experimental basis and first application of clinical lymph vessel transplantation of secondary lymphedema. *World Journal of Surgery.* 1981, v. 5, p. 401-407.

Статья поступила 08.02.2016 г., принята к печати 12.03.2016 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

MODERN ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT OF UPPER LIMB LYMPHEDEMA IN PATIENTS AFTER COMBINED TREATMENT OF BREAST CANCER

Ivashkov V.Ju., Sobolevsky V.A., Egorov Ju.S.

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

Key words: lymphedema, lymphostasis, postmastectomy syndrome, lymph node transplantation

Lymphedema — the consequence of surgical damage to the lymphatic vessels. This pathology is associated with lymph node and/or radiotherapy. Selecting treatment methods lymphedema varies depending on the severity of edema and fibrosis of the affected limb. Lymphovenous anastomosis is the most effective and long term solution for the treatment of lymphostasis limbs. The technique of vascularized transplantation of lymph nodes is to move the tissue containing the lymph nodes in the supply vessels, followed by the imposition of microsurgical anastomosis in the recipient area. This paper describes a clinical case of delayed reconstruction of the left breast TRAM-flap with simultaneous transfer of the inguinal lymph nodes in the axilla. The first evaluation of the effectiveness of the operation carried out 3 months after surgery, regression of lymphedema is about 29%. The use of modern methods of reconstructive surgery and high-tech equipment allows you to achieve both a good aesthetic results after surgical treatment of breast cancer, and significantly reduce lymphedema of the upper limbs.

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.А. Буров¹, Я.А. Божченко¹, А.А. Тарарыкова², Б.Ю. Бохян¹

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

² ФГПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва

Ключевые слова: меланома кожи, первично-множественная меланома, хирургическое лечение меланомы

Представлен клинический случай, демонстрирующий пример течения первично-множественной меланомы. Временные промежутки возникновения меланомы в пределах одной анатомической области составили 2 и 3 года. Срок наблюдения за больным с момента установки диагноза более 4 лет. За указанный срок в одной анатомической зоне диагностированы 6 меланом с различной гистологической картиной и основных характеристик. Отсутствие отдаленных и регионарных метастазов свидетельствует об относительно благоприятном прогнозе первично-множественной меланомы.

Введение

Представлен клинический случай редкого наблюдения пациента с первично-множественной меланомой.

Ежегодно в мире меланомой кожи болеет до 160 тыс. человек, а умирают от данной патологии около 50 тыс. В нашей стране ежегодно регистрируются более 8000 новых случаев меланомы. Практически во всех странах сохраняется тенденция к росту заболеваемости, которая за последние 25 лет увеличилась в 5 раз. Несколько чаще меланома кожи встречается у лиц мужского пола [1–3].

Течение и прогноз заболевания имеют четкую корреляцию со стадией процесса. От достаточно благоприятного при меланоме *in situ* и I стадии до плачевно низких показателей при метастатической меланоме. Достижения современной лекарственной терапии, основанные на изучении определенных мишеней в опухоли, резко и положительно изменили результаты лечения метастатической меланомы. Однако в течение десятилетий хирургия остается основным методом лечения первичной меланомы и ее регионарных метастазов. Обособленное место занимают варианты прогрессирования меланомы в виде внутрикожных метастазов, сателлитов и экстрависцеральных и экстранодальных метастазов. В этих случаях возрастает роль локальной терапии, от хирургии и радиотерапии до изолированной химиоперфузии. Все вышеперечисленное относится к «закономерному и прогнозируемому» течению прогрессирующего процесса. Однако, как и другие

злокачественные опухоли, меланома может иметь редкое и трудно прогнозируемое клиническое течение. К последнему относится первично-множественная меланома.

Под первично-множественностью опухолей в настоящее время понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. Синхронные первично-множественные новообразования – это опухоли, выявленные одновременно или в сроки до 6 мес включительно. Метахронными считаются опухоли, обнаруженные через большой период времени [1].

Частота первично-множественных меланом кожи по отношению ко всем первичным меланомам кожи варьирует от 5 до 5,7% случаев [2]. Средний интервал возникновения опухолей составляет 3,7 года. У мужчин риск развития первичной множественности опухолевого процесса выше, чем у женщин [6]. Наиболее часто (77,5%) встречаются по две опухоли, локализующиеся на туловище (44,6%) и нижних конечностях (31,5%). Чаще всего синхронные опухоли возникают на интактной коже, локализуясь на одном анатомическом участке, в то время как метахронные – на разных участках, им предшествуют разные типы невусов [5]. В диагностике первично-множественных меланом кожи имеют место некоторые особенности, так как в ряде случаев достаточно сложно отличить возникшую новую опухоль от внутрикожного метастаза или рецидива первой опухоли, тем более что встречается их сочетание [4]. Наличие поражения на коже и характерная гистологическая картина позволяют провести дифференциальную диагностику между внутрикожным поражением, сателлитом и первичной меланомой. Многие авторы отмечают лучшие результаты лечения у больных первично-множе-

Адрес для корреспонденции

Б.Ю. Бохян

E-mail: b.bokhyan@eesg.ru

ственными меланомами кожи, чем у пациентов только с одной опухолью, причем данный факт объясняется меньшей гистологической злокачественностью и меньшей частотой регионарного метастазирования первично-множественных меланом кожи [6].

Описание клинического случая

Далее приводится наблюдение первично-множественной метакронной меланомы кожи.

Пациент Ю., 1972 г.р., впервые обратился с жалобами на пигментное образование кожи в верхней трети задней поверхности левого бедра летом 2011 г. к онкологу по месту жительства. 05.08.2011 г. было выполнено иссечение образования. В последующем специфического лечения не получал, но динамически наблюдался. В марте 2013 г. обратился в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в связи с ростом опухолевого образования в толще послеоперационного рубца на задней поверхности левого бедра. При цитологическом исследовании выявлена картина метастаза меланомы. Пациент предоставил гистологические препараты от 05.08.2011 г. для пересмотра. При изучении данного материала выявлена картина узловой эпителиоидноклеточной пигментосодержащей меланомы небольших поверхностно взятых и деформированных фрагментов кожи. Из-за деформации тканей определить наличие или отсутствие поверхностного изъязвления невозможно. Нижний край разреза проходит по опухолевой ткани, уровень инвазии по Кларку не менее 3, толщина по Бреслоу — не менее 1,5 мм. С диагнозом «рецидив меланомы кожи левого бедра» пациент госпитализирован в отел общей онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ для проведения хирургического лечения. 20.06.2013 г. выполнено иссечение опухоли. Гистологическое исследование операционного материала: в дерме и частично в прилежащей подкожной жировой клетчатке разрастание веретеноклеточной меланомы. В краях резекции без признаков опухолевого роста. В послеоперационном периоде получал иммунотерапию в течение года.

В январе 2016 г. обратился в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с жалобами на появление пигментных образований на коже левого бедра в зоне послеоперационного рубца. Локально на коже задней поверхности левого бедра по медиальному краю послеоперационного рубца определяются пигментные образования кожи, $n=5$. Три из них коричневого цвета, 2 серовато-черного. Первое узловое образование коричневого цвета имеет размеры $7 \times 5 \times 5$ мм, второе на расстоянии 1 см от первого имеет размеры $10 \times 6 \times 6$ мм, изъязвленную поверхность серо-черного цвета с участком депигментации. На расстоянии 3 см от последнего расположены III,

IV и V опухолевые образования размерами $10 \times 5 \times 5$, $5 \times 5 \times 3$ и $30 \times 3 \times 3$ мм, расстояния между ними от 2 мм. Послеоперационный рубец длиной 10 см, без признаков воспаления (рис. 1).



Рис. 1. Status localis 20 января 2016 г.

Доступные пальпации лимфатические узлы без патологии. По данным обследования: рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, малого таза, зон регионарного метастазирования — данных за прогрессирование нет. 20.01.2016 г. пациенту было выполнено хирургическое лечение — иссечение опухолевых образований кожи. Морфологическое исследование операционного материала от 29.01.2016 г.: макроскопическое описание: лоскут кожи ромбовидной формы размером 12×6 см с подлежащей жировой клетчаткой толщиной до 3 см. На коже 5 бляшковидных образований, 3 из них серовато-коричневого цвета, 2 — серовато-черного цвета. На расстоянии 0,5 и 1 см от краев резекции располагается первое образование размером $0,7 \times 0,5 \times 0,3$ см. На расстоянии 0,7 см от него определяется второе опухолевое образование размером $1 \times 0,5 \times 0,5$ см серовато-черного цвета. На расстоянии 3 см от 2-го опухолевого образования располагаются 3-, 4- и 5-е опухолевые образования размерами $1 \times 0,5 \times 0,5$, $0,5 \times 0,5 \times 0,3$, $3 \times 0,3 \times 0,3$ см (каждое на расстоянии 0,2 см друг от друга). Маркировки: I — 1-е опухолевое образование; II — 2-е опухолевое образование; III — 3-, 4-, 5-е опухолевые образования. Микроскопическое описание: в краях резекций элементов опухолевого роста не обнаружено.

I — образование на коже имеет строение узловой слабопигментированной, веретеноклеточной меланомы с микроизъязвлениями, с наличием единичных раковых эмболов в лимфатических сосудах, со слабо выраженной перитуморальной лимфоцитарной инфильтрацией. Толщина опухоли по Бреслоу 3 мм, уровень инвазии по Кларку — III (рис. 2, 3).

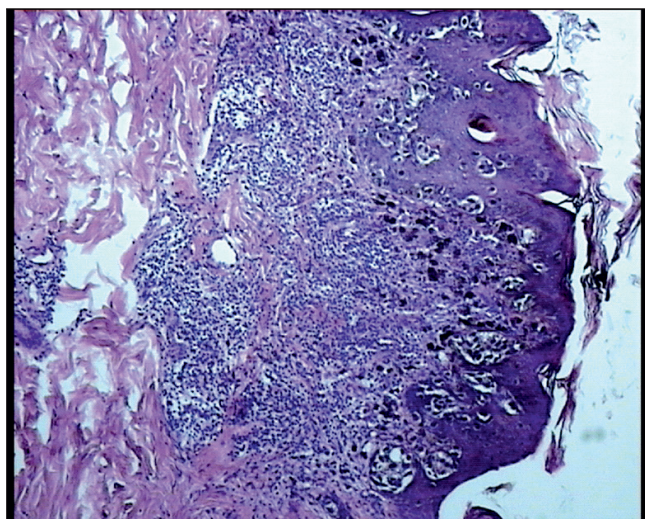


Рис. 2. Микропрепарат образования 1. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 5$

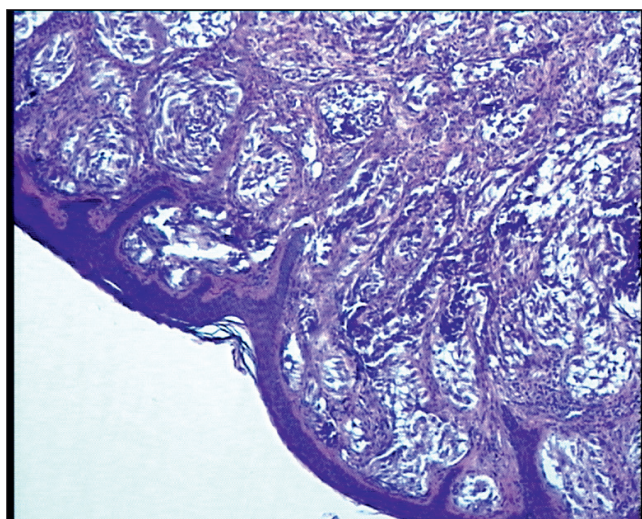


Рис. 4. Микропрепарат образования 2. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 5$

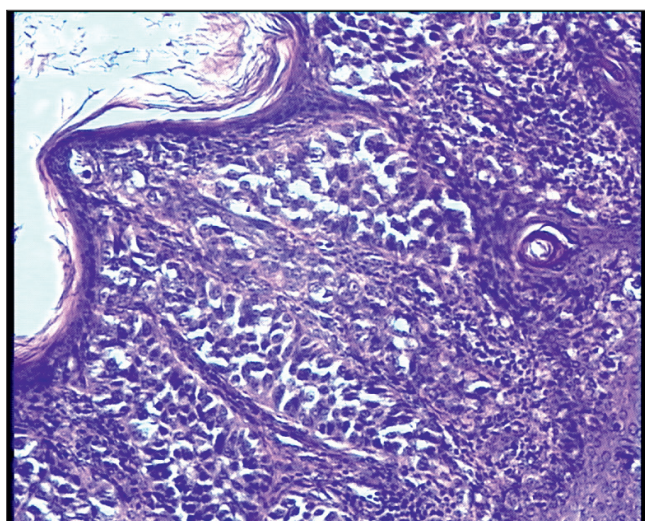


Рис. 3. Микропрепарат образования 1. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 40$

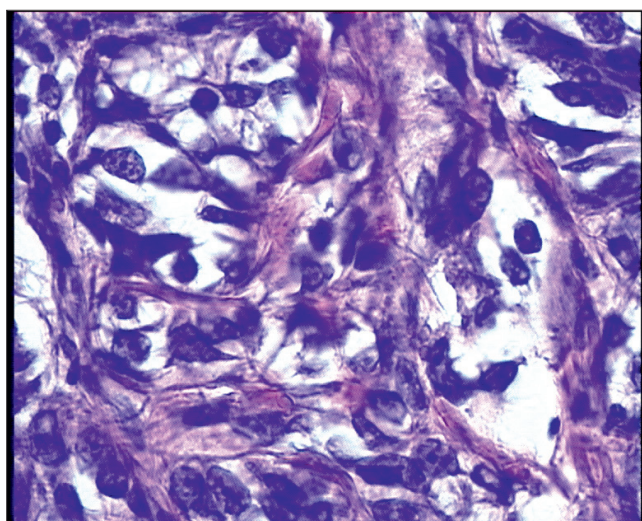


Рис. 5. Микропрепарат образования 2. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 40$

II — образование на коже имеет строение узловой слабопигментированной, веретенноклеточной меланомы без изъязвления, без достоверных признаков ангиолимфатической сосудистой инвазии, со слабо выраженной перитуморальной лимфоцитарной инфильтрацией. Толщина опухоли по Бреслоу 3 мм, уровень инвазии по Кларку — III (рис. 4, 5).

III — три образования на коже имеют строение узловой и поверхностно распространяющейся слабопигментированной, веретенноклеточной и эпителиоидноклеточной меланом без изъязвления, без достоверных признаков ангиолимфатической сосудистой инвазии, с умеренно выраженной перитуморальной лимфоцитарной инфильтрацией. Толщина поражения по Бреслоу 3 мм, уровень инвазии по Кларку — IV. В участках кожи между опухолевыми образованиями элементов опухолевого роста не обнаружено (рис. 6–8).

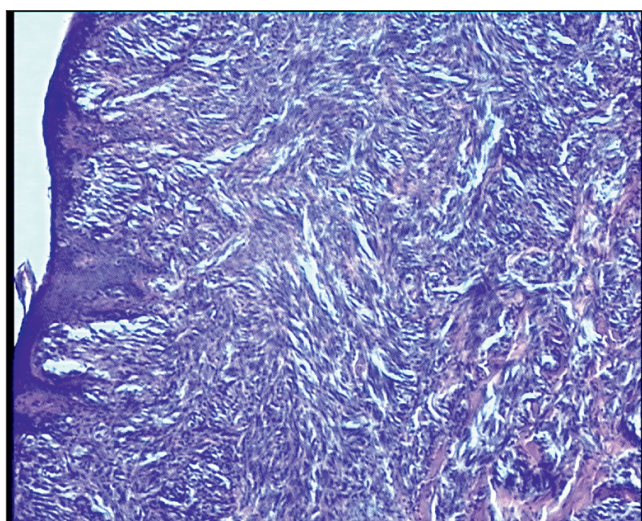


Рис. 6. Микропрепарат образования 3. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 10$

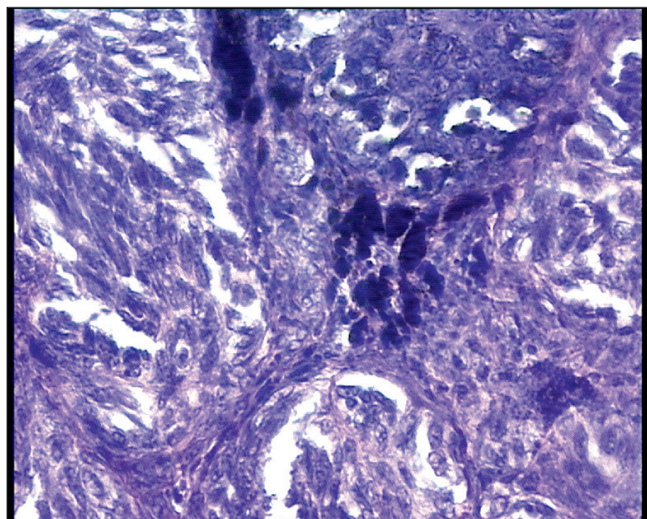


Рис. 7. Микропрепарат образования 4. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. ×20

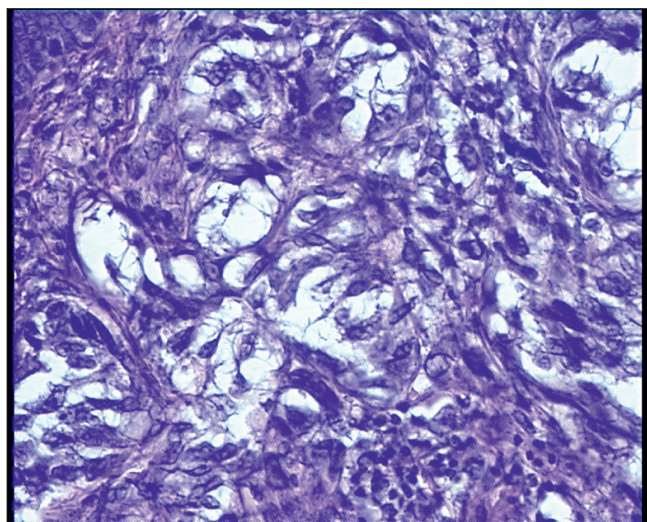


Рис. 8. Микропрепарат образования 5. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. ×20

Послеоперационный период без осложнений, швы сняты на 14-е сутки после операции, рана зажила первичным натяжением (рис. 9).

Тактика дальнейшего лечения определена на консилиуме. Пациент получает иммунотерапию интерферон 2 альфа по 3 000 000 ЕД через день.

Таким образом, анализируя клиничко-анамнестические данные и основываясь на результатах патоморфологического исследования, пациенту выставлен диагноз: первично-множественная меланома кожи левого бедра. T3bN0M0, Ib. Состояние после комбинированного лечения первичных очагов и рецидива в 2011, 2013 и 2016 гг. Состояние в процессе иммунотерапии.

Период наблюдения за пациентом со времени последнего оперативного вмешательства 4 мес. По данным обследования — данных за прогрессирующие опухоли нет.



Рис. 9. Status localis — через месяц после операции

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует пример течения первично-множественной меланомы. Все опухоли возникли в одной анатомической зоне. Разная гистологическая картина первичных меланом явилась критерием дифференциальной диагностики между метастазами первичной опухоли и проявлениями новых новообразований. Временные промежутки возникновения меланом в пределах одного анатомического очага составили 2 и 3 года. Срок наблюдения за больным с момента установки диагноза более 4 лет. За указанный срок в одной анатомической зоне диагностированы 6 меланом с различной гистологической картиной и основных характеристик. Отсутствие отдаленных и регионарных метастазов соответствует мнению об относительно благоприятном прогнозе первично-множественной меланомы. Наблюдение за пациентом продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казубская Т.П. и соавт. Клиничко-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований. Российский онкологический журнал. 2007, № 2, с. 4-9.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds.). Злокачественные новообразования в России в 2010 году

- (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012.
3. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., Buzaid A.C., Cochran A.J., Coit D.G., Ding S. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J. Clin. Oncol.* 2009, v. 27 (36), p. 6199-6206.
 4. Пржедецкий Ю.В., Захарова Н.А., Хохлова О.В. и соавт. Редкий случай метакронной первично-множественной меланомы кожи. *International journal of applied and fundamental research.* 2015, № 5, с. 432-434.
 5. Трапезников Н.Н., Хасанов Ш.Р. Первично-множественные меланомы кожи. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 1991, № 1, т. 2, с. 3-6.
 6. Buljan M., Tomić Sremec N., Sremec J., Tomas D., Crnaric I., Šitum M. Disease Progression in Cases of Multiple Primary Melanoma. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2015, v. 23 (4), p. 260-264.
- Статья поступила 27.01.2016 г., принята к печати 12.03.2016 г.
Рекомендовано к публикации Г.Ю. Харкевич

PRIMARY MULTIPLE MELANOMA. CASE REPORT

Burov D.A.¹, Bozhenko Y.A.¹, Tararikova A.A.², Bokhyan B.U.¹

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

² Moscow University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Key words: melanoma, primary multiple melanoma, surgery

Case report of patient with primary multiple melanomas in one anatomic area in different time frames and different pathologic characteristics is presented. Time intervals were 2 and 3 years between new lesions. Follow up was 4 year. Absence of distant metastasis during follow up period shows better prognosis in primary multiple melanoma comparing to recurrent disease cases.

КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, ФОРУМЫ

2016

The 6th ESMO Sarcoma & GIST Conference

16–17 February, 2016,
was held in Milan, Italy

Global Spine Congress 2016 and World Forum for Spine Research 2016

13–16 April, 2016
Dubai UAE

4th International Spine Tumor Days

8–9 April, 2016
Dresden

EMSOS 29th annual meeting of the European Musculo Skeletal Oncology Society and 17th EMSOS Nurse and allied professional Group Meeting

La Baule, France, 2
5th, 26th, 27th May 2016.

ASCO Annual Meeting

3–7 June, 2016
Chicago, Illinois

IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ

15–17 Июня, 2016
Минск, Беларусь

II Петербургский онкологический форум

«Белые ночи – 2016»
22–24 июня, 2016
Санкт-Петербург, РФ

37th SICOT Orthopaedic World Congress

8–10 September, 2016
Rome, Italy

Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи Конференция и экспертный совет EESG

Сентябрь, 2016
Сочи, РФ

MSTS (Musculoskeletal tumor society)

2016 Annual Meeting

5–7 October, 2016
Detroit, USA

ESMO –2016

7–11 October, 2016
Copenhagen, Denmark

EUROSPINE 2016 World Congress

5–7 October, 2016
Berlin, Germany

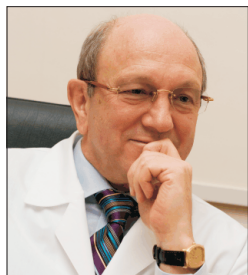
2016 CTOS ANNUAL MEETING. 21st annual meeting of the Connective Tissue Oncology Society

9–12 November, 2016
Lisbon, Portugal

Российский онкологический конгресс

17–19 ноября, 2016
Москва, РФ

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ДНЕМ РОЖДЕНИЯ!



Г.М. Манихас
2 января



А.М. Галстян
3 января



И.Б. Эборовская
7 января



Г.И. Губина
18 января



В.А. Соколовский
6 февраля



Б.И. Копнин
8 февраля



Б.И. Долгушин
15 февраля



О.П. Близнюков
25 февраля



Т.К. Харатишвили
28 февраля



Р.Ш. Хасанов
8 марта



Г.А. Серикбаев
12 марта



Д.А. Алиев
30 марта



К.Ш. Нургазиев
30 марта



В.А. Горбунова
2 апреля



В.А. Соболевский
4 апреля

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

Правила для авторов

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

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

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

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

При оформлении рукописи следует придерживаться следующих общих требований:

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблицы и иллюстрации

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

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

Литература

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

Оригинальные статьи

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

1) Описать дизайн исследования:

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

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

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

— Разъяснить способ разбиения выборки на группы.

— В случае применения рандомизации назвать ее метод.

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

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

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

В разделе «Результаты» следует:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В списке литературы желательно указывать не более 15 источников.

Обзоры

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

Лекции

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

Описание случаев из практики

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

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

Параметры электронных версий

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

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

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

Формат электронной версии текста:

MS Word 97/98/2000/XP.

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

Адрес для отправки материалов:

Ответственному секретарю редакции
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 2016 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. farmaus@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 30101810400000000225,
Публичное акционерное общество «Сбербанк России», 117997, Москва, ул. Вавилова, д. 19

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

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп

Кассир

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.



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

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

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп

Квитанция

Индекс и адрес подписчика:

Кассир

Ф.И.О.