

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. Вишневецкая 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-кпр. 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.А. Кропотов д-р мед. наук	С.И. Ткачев д-р мед. наук, проф.
М.Р. Личиницер д-р мед. наук, проф., академик РАН	Е.М. Трещалина д-р мед. наук, проф.
А.Б. Лукьянченко 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. Делков (Украина)	И.В. Поддубная (Москва)
Л.В. Демидов (Москва)	В.Г. Поляков (Москва)
Д.З. Закираходжаев (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.А. Феденко. Модификация режимов химиотерапии сарком мягких тканей. Старые препараты и новые возможности 3

■ Саркомы костей

А.Б. Блудов, А.В. Федорова, Я.А. Щипахина, А.С. Неред, Н.В. Кочергина. Остеобластома 20

И.А. Камалов, И.Р. Сафин. Идиопатические венозные тромбозы у пациентов с саркомы костей и мягких тканей 31

Г.А. Серикбаев, Ж.О. Мауленов, Д.А. Тулеуова, А.К. Курманалиев, Г.С. Ахметова. Специализированная помощь больным со злокачественными и доброкачественными опухолями костей скелета. 10-летний анализ по материалам Казахского НИИ онкологии и радиологии 36

■ Саркомы мягких тканей

Г.И. Гафтон, Ю.В. Семилетова, К.Ю. Сенчик, А.М. Беляев, И.Г. Гафтон. Химиоперфузия – как метод выбора при диссеминированных сарcomaх 42

И.Р. Аглуллин, И.Р. Сафин, Д.В. Рукавишников, А.Ю. Родионова. Использование лучевого лоскута для реконструкции послеоперационных дефектов верхней конечности при операциях по поводу сарком мягких тканей и опухолей кожи 48

Н.В. Деньгина. О роли и возможностях лучевой терапии в лечении мягкотканых сарком 52

■ Опухоли кожи

Н.В. Васильев, А.А. Жеравин, Ю.И. Тюкалов. Рак Меркеля. Особенности заболевания и факторы прогноза 63

■ Хроника научной жизни

Конгрессы, конференции, форумы 69

Поздравляем с Днем Рождения! 70

■ Для авторов

Требования к оформлению рукописей 71

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: pharmpri@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

Fedenko A.A. Modifying soft tissue sarcoma chemotherapy regimens. Old drugs and new horizons 3

■ Bone Tumors

Bludov A.B., Fedorova A.V., Schipahina Ya.A., Nered A.S., Kochergina N.V. Osteoblastoma 20

Kamalov I.A., Safin I.R. Idiopathic venous thrombosis in patients with bone and soft tissue sarcomas 31

Serikbayev G.A., Maulenov Zh.O., Tuleuova D.A., Kurmanaliyev A.K., Akhmetova G.S. Management of patients with malignant and benign bone tumors. 10 Years experience of Kazakh scientific research institute of oncology and radiology 36

■ Soft tissue sarcomas

Gafton G.I., Semiletova U.V., Senchik K.U., Belyaev A.M., Gafton I.G. Chemoperfusion as a method of choice in sarcomas treatment 42

Agullin I.R., Safin I.R., Rukavishnikov D.V., Rodionova A.Yu. The use of the radial flap for the reconstruction of postoperative defects of the upper extremity during soft tissue sarcomas and skin tumors surgery 48

Dengina N.V. Implications and opportunities for radiotherapy in soft tissue sarcomas treatment 52

■ Skin Tumors

Vasiliev N.V., Zheravin A.A., Tiukalov U.I. Merkel carcinoma. Clinical behavior and prognostic factors 63

■ Chronicles

Congresses, Conferences 69

Birthday anniversaries 70

■ For Authors

Instructions for Authors 71

МОДИФИКАЦИЯ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ. СТАРЫЕ ПРЕПАРАТЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

А.А. Феденко

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

Ключевые слова: саркомы мягких тканей (СМТ), высокодозная химиотерапия, первая линия лечения

Проведен сравнительный анализ эффективности лечения 78 больных СМТ, получавших высокодозную химиотерапию режимом HD AI и 50 больных ретроспективно проходивших терапию режимом MAID. Отмечено увеличение ВВП на 44% в высокодозной группе с 5 до 7,2 месяцев и увеличение общей выживаемости с 10 до 19,2 месяцев соответственно ($p=0,00001$). Новый режим показал высокую эффективность и удовлетворительную переносимость и может быть рекомендован для использования в первую линию лечения на базе специализированных центров по лечению сарком на территории РФ.

Введение

Исторически до начала XXI в. химиотерапия диссеминированных сарком мягких тканей считалась малоперспективной ввиду низкой частоты объективных ответов и сомнительного влияния на показатели общей выживаемости. Это было связано как с большой гетерогенностью самой нозологической группы СМТ, в которую в настоящее время входит более 50 гистологических подтипов, так и с разнородностью внутри одного гистологического подтипа, например — липосаркомы, тем самым увеличивая численность СМТ по течению болезни и факторам прогноза до более чем 100 различных форм СМТ. Такая гетерогенность затрудняла и проведение клинических исследований, не позволяя сформировать гомогенные популяции для сравнения групп. Также зачастую включались химиорезистентные гистологические подтипы, такие как GIST, светлоклеточные, альвеолярные саркомы мягких тканей, солитарные фиброзные опухоли и опухоли разных локализаций, например, располагающиеся на конечностях и забрюшинном пространстве, которые различаются как по локализации метастатических очагов, так и по проявлению эффективности проводимой терапии, что, естественно, влияло на конечные результаты исследования, показывая низкую эффективность той или иной схемы [1]. Этим же можно объяснить и колебания эффективности по

данным различных авторов, которые различаются в два и более раза.

Медиана выживаемости больных диссеминированными СМТ составляет около 11 мес [2, 3], однако до 25% больных живут до 3 лет, что, вероятно, связано с биологией опухоли и/или неэффективностью химиотерапии. В литературе описано значительное количество наблюдений, когда диссеминированные больные после мультимодального лечения наблюдались в сроки от 10 до 20 лет без проявлений заболевания, но, конечно, для большинства пациентов использование комбинированных методов лечения приводит лишь к уменьшению распространенности опухолевого процесса, облегчению симптомов заболевания и улучшению качества жизни.

Большинство клинических исследований по изучению эффективности химиотерапии проводилось на общей популяции больных саркома мягких тканей, и только единичные исследования, в которые больных включались в зависимости от гистологического подтипа СМТ.

Переходя к анализу различных режимов химиотерапии, необходимо отметить, что при использовании в монорежиме только у трех препаратов отмечена эффективность, превышающая 20% по количеству объективных ответов, — это доксорубин, эпирубин и ифосфамид.

Впервые эффективность доксорубина в лечении диссеминированных СМТ была продемонстрирована в 1970-х гг. [4], позже была показана его дозозависимость эффективности. До настоящего времени считалось, что адекватной для достижения терапевтического эффекта является

Адрес для корреспонденции

Феденко А.А.

E-mail: fedenko@eesg.ru

доза, превышающая 60 мг/м² [5–7]. По данным более поздних исследований изучения эффективности доксорубина в дозировках от 70 до 80 мг/м² частота объективного ответа варьировала от 10 до 15% [8–12], при этом наиболее часто отмечались частичные ответы [13].

Эпирубин также относится к группе антрациклинов и был изучен в лечении больных СМТ в сравнении с доксорубином. В исследовании EORTC 334 пациента были рандомизированы на группу, получавшую доксорубин в дозе 75 мг/м² раз в 21 день, и 2 рукава с разными режимами введения эпирубина — по 50 мг/м² 1–3-й дни и 150 мг/м² в 1-й день. Эпирубин не показал преимущества в эффективности ни в одном из рукавов, при этом отмечена большая частота гематологической и кардиотоксичности по сравнению с доксорубином [14]. В другом исследовании 210 больных были рандомизированы на 2 группы — доксорубин и эпирубин с одинаковой дозировкой препаратов по 75 мг/м². Частота ответов была ниже в группе эпирубина (18 по сравнению с 25%), при этом ВБП и медиана ОВ оказались одинаковыми [15].

Ифосфамид в монотерапии показывает схожие результаты эффективности с доксорубином, частота ответов колеблется от 7 до 41% (в среднем 25%) у больных после прогрессии на антрациклинах [16]. Методика введения препарата сложна, особенно с учетом разнообразия описанных в литературе режимов дозирования и введения [17]. Длительные инфузии менее токсичны по сравнению с болюсным введением, однако некоторые авторы описывают более высокую эффективность при болюсном введении [18–23]. Для ифосфамида также была показана дозозависимость с минимальным порогом эффективности в дозировке более 6 г/м² и значимо более высокую эффективность при дозировках выше 10 г/м² [24, 25]. При прямом сравнении эффективности и переносимости ифосфамида в дозировке 3 г/м² в виде 4-часовой инфузии в течение 3 дней и 9 г/м² в виде непрерывной 72-часовой инфузии с доксорубином 75 мг/м² статистически значимых различий в эффективности не было получено. При этом токсичность была выше в рукавах с ифосфамидом [26].

Резюмируя монотерапию СМТ, можно сделать следующие выводы:

- Ввиду гетерогенности гистологических подтипов результаты опубликованных клинических исследований одинаковых режимов химиотерапии варьируют значительно.

- Эффективность монотерапии доксорубином и ифосфамидом практически одинакова и не превышает 25%, при этом токсичность ифосфамида выше.

- Доказана дозозависимость как доксорубина, так и ифосфамида, ориентироваться на результаты клинических исследований, в которых препараты применялись в субтерапевтических дозах, невозможно.

- Использование эпирубина при СМТ нецелесообразно, так как при использовании в эквивалентных дозах при сравнении с доксорубином выше гематологическая и кардиотоксичность.

В качестве комбинированной химиотерапии СМТ использовались наиболее часто такие режимы, как CYVADIC, AD, MAID, AIM, все они антрациклин-содержащие, однако не во всех присутствует ифосфамид. Использование циклофосфамида в эквитоксичных дозах по сравнению с циклофосфамидом нецелесообразно ввиду меньшей эффективности и большей токсичности в лечении СМТ, за исключением рабдомиосарком и экстраосальных форм саркомы Юинга [27]. Использование трех- и более компонентной химиотерапии приводит к занижению доз наиболее эффективных препаратов — доксорубина и ифосфамида. С 1993 г. проводились исследования по сравнению эффективности монотерапии доксорубином и комбинации с ифосфамидом. В Европе монотерапия доксорубином признана стандартом как адъювантной терапии, так и лечения диссеминированных форм, при этом в США придерживаются комбинированной тактики, и споры о преимуществе той или иной схемы длятся уже более 30 лет. Обусловлено это как раз разнообразием морфологических подтипов, использованием неадекватных доз препаратов и, вероятно, социальными моментами страховой медицины. Так, в последнем исследовании EORTC в 2014 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования III фазы по сравнению доксорубина в дозе 75 мг/м² и комбинации доксорубина в той же дозе с ифосфамидом 10 г/м² [28]. В исследование были включены 228 больных местнораспространенными и диссеминированными СМТ, проведена оценка токсичности, которая ожидаемо оказалась выше в группе комбинации, ВБП было вдвое выше в группе комбинации (7,4 vs 4,6 мес), непосредственная эффективность оказалась также в пользу комбинации (60 vs 31%), и общая выживаемость оказалась также выше в группе комбинации (14,3 vs 12,8 мес), но статистическая значимость не достигнута. По выводам авторов, доксорубин остается стандартом лечения СМТ, однако, если детально изучить популяцию больных в группах, большая часть пациентов без метастатических проявлений включена в группу доксорубина, что, естественно, должно значимо влиять на ОВ, также ВБП является суррогатным фактором влияния на ОВ, и в данном исследовании использование комбинированного режима позволило увеличить ВБП на 61%.

По результатам мета-анализа Cochrane database, в который вошел 2281 больной, не выявлено преимуществ использования комбинированного лечения. Были использованы данные с 1966 по

2002 г., когда не использовались адекватные дозы в комбинированных режимах, а в более раннем периоде отсутствовали колониестимулирующие факторы [29]. Также крайне интересен вывод, сделанный EORTC по результатам наблюдения 1888 больных СМТ в период с 1976 по 1990 г., выявивший 8% диссеминированных больных, которые пережили 5 лет от начала лечения, при этом положительными предикторами оказались: хороший физический статус больных, женский пол, опухоли G1 и достижение полного эффекта на химиотерапию [30]. Спустя десятилетия стало очевидным, что больным с низкой степенью злокачественности опухоли нецелесообразно проводить химиотерапию, и при наблюдательной тактике могут быть достигнуты схожие результаты; также в настоящее время очевидно, что опухоли G1 не метастазируют, и у больных, включенных в анализ, вероятно, была ошибочно определена степень злокачественности или опухоли со временем дедифференцировались.

Анализ использования комбинированных режимов позволяет сделать следующие выводы:

- В большинстве поведенных исследований не было стратификации по гистологическим подтипам, что обусловлено редкостью нозологии, однако проведенные подгрупповые анализы дали понимание о химиочувствительности различных подтипов СМТ.

- Успех лекарственного лечения зависит от индивидуализации выбора терапии в зависимости от гистологического подтипа, возраста пациента и адекватной оценки прогноза болезни, возможной токсичности терапии и качества жизни.

- Использование комбинированных режимов позволяет достичь лучших непосредственных результатов лечения, увеличить ВБП и, по данным отдельных авторов, увеличить ОВ, а в редких случаях добиться излечения.

- Использование в стандартах лечения монотерапии или комбинированной терапии вместе оправданно при выборе метода терапии для конкретного больного.

- Сложность подбора гомогенных групп сравнения в клинических исследованиях затрудняет интерпретацию полученных результатов уже на протяжении последних 25 лет.

Таким образом, мы приняли решение не продолжать изучение преимуществ монотерапии доксорубицином или комбинации с теми или иными цитостатиками, а провести сравнение режима MAID, являющегося стандартом лечения диссеминированных СМТ в Российской Федерации, с комбинацией ифосфамида с доксорубицином в терапевтических дозах. Основной дизайн статистического расчета основывался на увеличении общей выживаемости, поскольку увеличение ВБП уже было доказано в ряде исследований.

В 1974 г. Обрайном и в 1993 г. Робертом Бенджамином была доказана дозозависимость эффективности доксорубицина и ифосфамида (рис. 1), однако большинство клиник продолжало использовать такие комбинированные режимы химиотерапии, как MAID, CyvAdic и т. п., до настоящего времени, и саркомы мягких тканей продолжали считаться малочувствительными к химиотерапии опухолями. Согласно концепции Бенджамина и Обрайна, нами был разработан новый режим введения комбинации ифосфамида и доксорубицина HD AI (high dose — высокодозный AI) и как компаратор режим MAID, являющийся стандартом лечения СМТ в нашей стране (рис. 1).

Для комбинированного режима были выбраны средние дозы препаратов — доксорубицин 60 мг/м² в виде болюсного введения и ифосфамид 10 г/м² в виде пятидневной непрерывной инфузии. Предполагая выраженную миелосупрессию, профилактически использовались КСФ (колониестимулирующие факторы) с 6-го по 16-й дни в дозе 30 млн МЕ подкожно ежедневно.

Изучение влияния химиотерапии на общую выживаемость больных было основной целью данного исследования.

Материалы и методы

В исследование были включены 128 больных с местнораспространенными и диссеминированными СМТ для оценки непосредственных результатов и переносимости высокодозного режима и режима MAID (78 и 50 больных соответственно), ранее не получавших системное лечение, согласно критериям включения/исключения. Из них выделена подгруппа 113 больных только с диссеминированными саркомами мягких тканей для оценки отдаленных результатов, в которой проспективно 63 больных получили высокодозный режим и 50 больных получили лечение по схеме MAID — ретроспективный анализ.

Основные критерии включения:

- Больные местнораспространенными и диссеминированными СМТ, ранее не получавшие системного лечения.

- Гистологическая верификация диагноза с указанием степени злокачественности и точного гистологического подтипа (см. критерии исключения для отдельных гистологических подтипов). Результаты цитологического исследования не использовались.

- Возраст пациента от 18 до 63 лет.

- Нормальные показатели функции почек (клиренс креатинина более 60 мл/мин), печени (допускалось увеличение уровня сывороточных трансаминаз не более чем на 2 нормы при наличии поражения печени) и общего анализа крови.

- Отсутствие в анамнезе клинически значимой сердечной патологии.

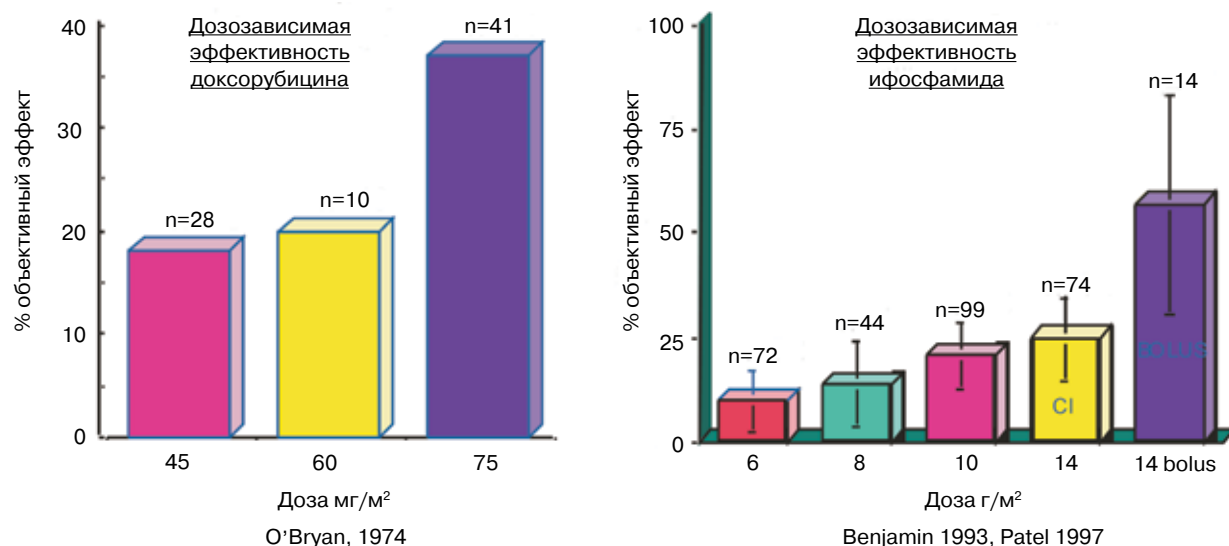


Рис. 1. Дозозависимость доксорубина и ифосфамида в монотерапии СТТ

Критерии исключения:

- ECOG более 2.
- Следующие гистологические подтипы: альвеолярная саркома, эпителиоидная саркома, светлоклеточная саркома, ангиосаркомы, GIST, рабдомиосаркома, экстраоссальная форма саркомы Юинга, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль.
- Наличие признаков нарушения функции почек — увеличение уровня сывороточного креатинина (клиренс креатинина менее 60 мл/мин, снижение показателей клубочковой фильтрации по данным реносцинтиграфии).
- Наличие кардиальной патологии со снижением функции левого желудочка менее 55% и/или нарушением проводимости.
- Наличие очагов хронического воспаления, включая ротовую полость, и наличие дренажей или дефектов кожного покрова после выполненных хирургических вмешательств.
- Отсутствие центрального венозного доступа (порт, ЦВК).

Перечень необходимых инструментальных и лабораторных тестов до начала химиотерапии:

1. Открытая биопсия опухоли.
2. Гистологическая верификация и исследование Ki 67.
3. Общий анализ крови.
4. Развернутый биохимический анализ крови — глюкоза, общий белок, альбумин, мочеви́на, креатинин, билирубин общий/прямой, АЛТ, АСТ, Na^{++} , K^{+} , Mg^{++} .
5. Общий анализ мочи.
6. ЭКГ, ЭхоКГ, при необходимости MUGO scan.
7. КТ грудной клетки и зоны первичной опухоли (МРТ) не позднее чем за 7–10 дней до начала лечения.
8. Установка порта или центрального венозного катетера.

9. УЗИ бр. полости и периферических л/узлов.

10. Скенирование костей скелета обязательно для следующих гистологических подтипов:

- миксоидная/круглоклеточная саркома,
- липосаркома,
- синовиальная саркома.

Оценка эффективности и токсичности:

Оценка эффективности проводилась в соответствии с критериями RECIST, при этом основным критерием эффективности является уменьшение плотности опухоли и/или появление очагов некрозов даже при увеличении размеров опухоли. Оценка токсичности проводится в соответствии с критериями NCI CTC v. 3.0.

В группе ретроспективного анализа проводилась химиотерапия по схеме MAID в стандартных дозах: ифосфамид 2500 мг/м²/сут в/в 1–3-й дни, уромитексан 2500 мг/м²/сут в/в 1–3-й дни, адриабластин 20 мг/м²/сут в/в 1–3-й дни, дакарбазин 250 мг/м²/сут в/в 1–3-й дни, интервал 21 день.

Побочные явления и неотложные состояния

- **Нейротоксичность** — повышенная сонливость или возбудимость, проявления периферической или центральной нейропатии. При наличии данной симптоматики категорически запрещается применение следующих групп препаратов: ингибиторы цитохрома P450, барбитураты, бензодиазепины, любые седативные, церукал (высокий риск появления экстрапирамидных расстройств). Тактика лечения сводится к увеличению объема в/в гидратации (более 2500 мл) с коррекцией электролитного равновесия, особенно сывороточного уровня Mg^{++} (более 1.0). При снижении уровня альбумина сыворотки крови ниже нижней границы нормы рекомендуется проведение инфузии р-ра альбумина.

- **Нефротоксичность** — при повышении уровня креатинина более чем 140 мкмоль/л во время ин-

фузии инфузию ифосфамида прекратить. Дополнительная в/в гидратация возможна при наличии отрицательного водного баланса, использование при этом форсированного диуреза не рекомендуется в связи с повышенным риском развития канальцевого ацидоза и клубочкового некроза. Химиотерапия не возобновляется до полного восстановления показателей функции почек.

- Геморрагический цистит — возможны ранние проявления — во время инфузии появление микрогематурии в анализе мочи и поздние проявления после завершения инфузии в виде макрогематурии.

Тактика лечения: при появлении микрогематурии на фоне инфузии ифосфамида доза уремтексана увеличивается до 130%, увеличивается объем щелочной гидратации, из пищи исключаются острые, копченые и соленые продукты. При появлении макрогематурии после окончания инфузии ифосфамида в течение 3 дней назначается уремтексан по 800 мг/м² в/в 2 раза в сутки, увеличивается объем щелочной гидратации, из пищи исключаются острые, копченые и соленые продукты.

- Кардиотоксичность — основной побочный эффект антрациклинов, может проявляться при достижении кумулятивной дозы от 240 мг/м². Первым основным клиническим проявлением является резкое усиление слабости, одышка при незначительной физической нагрузке, отеки нижних конечностей.

Диагностический алгоритм:

1. ЭхоКГ или MUGO scan (в зависимости от того, что было выполнено исходно), при снижении ФВЛЖ более чем на 10% от исходного — прекращение химиотерапии.

2. R гр. клетки — увеличение размеров сердечной тени.

3. ЭКГ.

Лечение: ПХТ далее не продолжается, антрациклины не должны применяться в последующих схемах. Суть проводимых мероприятий сводится к стандартной терапии недостаточной функции левого желудочка — назначение К, Mg-сберегающих диуретиков, ограничение физической и водной нагрузки, возможна дигитализация.

- Ксероз (сухость кожных покровов и слизистых) отмечался в большом проценте случаев к 3–4-му курсам ПХТ при использовании данного режима, рекомендуется использование увлажняющих кремов без отдушки. Первым проявлением сухости слизистых оболочек является обильное слезотечение и появление насморка, что обусловлено нарушением явлений нормальной репарации слизистой оболочки носовых ходов и конъюнктивы, и как следствие этого гиперсекреция секреторных желез.

Лечение: в глаза — сбалансированный раствор, применяющийся при ношении контактных линз (искусственная слеза), при присоединении воспалительного компонента — глазные капли с антибиотиками.

- Тошнота. При использовании данных режимов отмечалась у больных на фоне антиэметической терапии. В 90% не выше 1-й степени. Отмечается прямая зависимость с нарушением режима гидратации. По возможности необходимо использовать пероральные антиэметики на фоне с парентеральными. При появлении постоянной тошноты и рвоты 2-й степени необходимо приостановить инфузию ифосфамида на 1,5–2 ч и провести в/в гидратацию:

р-р Рингера 400 мл + KCl 4% 10,0 + MgSO₄ 25% — 10,0;

р-р Рингера 400 мл + ондансетрон 16 мг + дексаметазон 8 мг глюкоза 5% 400 мл + глюкоза 40% 20,0 мл.

Проведение оценки эффективности лечения

1. Оценка эффективности проводится по КТ/МРТ пораженной области и грудной клетки.

2. УЗИ бр. полости и периферических л/узлов выполнялось у больных синовиальной саркомой, миксоидной/круглоклеточной липосаркомой.

Длительность проводимой химиотерапии

- Лечение проводилось до прогрессирования болезни или непереносимой токсичности.

Динамическое наблюдение

Динамическое наблюдение с проведением контрольных обследований (КТ грудной клетки и УЗИ послеоперационного рубца) проводилось раз в 3 мес для пациентов без проявлений болезни.

Сравнение эффективности и переносимости химиотерапии режимами высокодозного ифосфамида в комбинации с доксорубицином по сравнению с режимом MAID в терапии больных диссеминированными СМТ

Клинические данные и общая характеристика больных в группе высокодозной химиотерапии по схеме HD AI

В данную группу больных вошли 78 человек, проведена оценка непосредственной эффективности и токсичности нового высокодозного режима химиотерапии HD AI.

Возраст больных составил 17–63 года (верхняя граница была ограничена критериями включения, см. выше) при медиане 43 года. Количество пациентов-мужчин составило 34, женщин — 44.

Распределение пациентов в зависимости от морфологической структуры опухоли было следующим: синовиальная саркома — 24 больных, лейомиосаркома — 17 больных, липосаркома — 10 больных, злокачественная фиброзная гистиоцитома — 12 больных, злокачественная шваннома — 4 больных, фибросаркома — 6 больных, эндометриальная стромальная саркома — 2 больных, эпителиоидная саркома проксимального типа — 2 больных, у одного пациента была диагностирована саркома из дендритных клеток.

У большинства больных — 63 (80,8%) — имелись отдаленные метастазы, у 15 (19,2%) пациентов — местно-распространенный процесс. Локализация отдаленных метастазов у больных с IV стадией была следующей: легкие — 42 больных, лимфатические узлы — 21, печень — 7, кости — 5, мягкие ткани — 5, брюшная полость/таз — 4.

Распределение пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли составило:

- 1) G1 — 2 больных;
- 2) G2 — 24 больных;
- 3) G3 — 34 больных;
- 4) не оценено 18 больных (все с диссеминированным процессом).

В зависимости от локализации первичного очага больные распределились следующим образом:

- 1) конечности — 32 пациента;
- 2) забрюшинное пространство/таз — 5;
- 3) туловище — 24;
- 4) органы — 16;
- 5) голова/шея — 1.

Демографические и клинические характеристики больных обобщены в табл. 1.

Всего пациентам было проведено от 2 до 12 курсов химиотерапии, таким образом, в среднем каждый больной получил по 6 курсов лечения.

Всего было проведено 400 курсов химиотерапии, 18 больных получили 8 курсов лечения, 7 больных — по 7 курсов, 12 — по 6 курсов, 10 — по 5 курсов, 9 — по 4 курса, 6 — по 3 курса, 16 — по 2 курса. У одного из пациентов суммарное количество курсов химиотерапии составило 12.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики больных в высокодозной группе

Общее число — 78
Возраст 17–63 года
Медиана — 43 года
Пол:
мужской — 34, женский — 44
Распределение по стадиям:
местно-распространенная — 15 (19,2%);
диссеминированная — 63 (80,8%)

24 больных прекратили лечение досрочно: в 10 случаях причиной стали побочные явления (в среднем после 6 курсов), в 13 — прогрессирование болезни, в 1 — отказ больного от завершения химиотерапии после 2 курсов по парамедицинской причине.

Непосредственная эффективность и токсичность химиотерапии высокодозным режимом HD AI

Эффективность химиотерапии оценена у всех 78 больных. Всего было зарегистрировано: полная ремиссия — 8 (10,3%) пациентов, частичная ремиссия — 26 (33,3%), стабилизация процесса — 31 (39,7%), прогрессирование — 13 (16,7%). Таким образом, общая эффективность (полные и частич-

ные ремиссии) составила 43,6%. Контроль роста опухоли (полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация) достиг 83,3%.

У трех пациентов полный эффект был зарегистрирован после 4 курсов химиотерапии, у четырех — после 6 курсов и у одного — после 8 курсов. Частичный ответ отмечен: у одного пациента после 2 курсов, у десяти — после 4 курсов, у шести — после 12 курсов и у трех — после 8 курсов химиотерапии.

В табл. 2 проиллюстрирована эффективность данной схемы химиотерапии в зависимости от гистологического подтипа опухоли.

Как видно из табл. 2, данный режим химиоте-

Таблица 2. Эффективность химиотерапии высокодозным режимом в зависимости от гистологического подтипа опухоли

Подтип опухоли	Число больных	ПО	ЧО	СБ	ПБ
Синовиальная саркома	24	3	14	6	1
Лейомиосаркома	17	1	1	9	6
Липосаркома	10	2	3	3	2
ЗФГ	12	2	3	6	1
Эндометриальная стромальная саркома high grade	2	—	—	1	1
Фибросаркома	6	—	2	4	—
Саркома из дендритных клеток	1	—	—	1	—
Злокачественная шваннома	4	—	3	1	—
Эпителиоидная саркома проксим.	2	—	—	—	2
Итого	78	8	26	31	13

рапии показал наибольшую эффективность при синовиальных саркомах по количеству полных и частичных ответов, в свою очередь при лейомиосаркомах эффективность была значительно ниже, проявляясь в основном стабилизацией болезни, и при эпителиоидных саркомах проксимального типа был полностью неэффективным.

В табл. 3 продемонстрирована оценка эффективности химиотерапии по схеме HD AI в зависимости от степени злокачественности опухоли.

С учетом общеизвестных данных о механизме действия антрациклинов и алкилатов были ожидаемые результаты наибольшей эффективности при опухолях G3. У троих диссеминированных больных с G1, вероятно, была неточность определения степени злокачественности или как вариант дедифференцировка опухоли (см. табл. 3).

В табл. 4 суммирована эффективность химиотерапии по схеме HD AI в зависимости от локализации первичного очага.

Таблица 3. Оценка эффективности химиотерапии по схеме HD AI в зависимости от степени злокачественности опухоли

	Число больных	ПО	ЧО	СБ	ПБ
G1	3	2	—	1	—
G2	24	—	7	14	3
G3	34	6	12	11	5
Gx	17	—	7	5	5
Итого	78	8	26	31	13

Таблица 4. Эффективность химиотерапии по схеме HD AI в зависимости от локализации первичного очага

	Число больных	ПО	ЧО	СБ	ПБ
Конечности	32	2	12	16	2
Забр./таз	5	1	1	1	2
Туловище	24	3	9	8	4
Органные	16	2	4	5	5
Голова/шея	1	—	—	1	—
Итого	78	8	26	31	13

Максимальная эффективность достигнута при расположении первичной опухоли на конечностях и туловище, что лишний раз доказывает разную биологию одного и того же гистологического подтипа в зависимости от локализации первичной опухоли. Опухоли, локализующиеся забрюшинно или в полости малого таза, не относились к истинно забрюшинным, они исходили из мягких тканей полости малого таза, зоны поясничных и паравerteбральных мышц. Из 16 больных с органной локализацией у всех первичная опухоль располагалась в теле матки, режим показал неожиданно высокую эффективность с учетом низкой чувствительности лейомиосарком матки к ифосфамиду.

Проведена оценка побочных эффектов высокодозной химиотерапии, оценены все 78 больных. Результаты оценки приведены в табл. 5.

Основным побочным эффектом, послужившим причиной прекращения химиотерапии, являлась анемия. Данное нежелательное явление встречалось у 47 (60,3%) больных. Анемия 3–4-й степени, потребовавшая проведение гемотрансфузий, была отмечена у 11 (14,1%) пациентов, и у 4 из них это послужило основанием прекращения дальнейшей терапии и проведения сопутствующего лечения.

Следует отметить, что, несмотря на проводимую всем пациентам поддержку КСФ после каждого цикла химиотерапии, лейкопения и нейтропения встречались у 38 (48,7%) больных. При этом частота лейко- и нейтропении 3–4-й степени составила 3,8% (3 больных) и 6,4% (5 больных, из них у 4 фебрильная) соответственно. У двух пациентов выраженность лейко-/нейтропении привела к преждевременной отмене продолжения лечения. В остальных случаях данные нежелательные явления служили причиной увеличения длительности между циклами химиотерапии.

Тромбоцитопения была отмечена у 8 (10,3%) больных, из них у 2 (2,6%) пациентов — 3–4-й степени. В одном случае это привело к отмене дальнейшего лечения в связи с развитием геморрагического синдрома и длительным периодом восстановления показателей.

Самым часто встречающимся побочным действием явилась центральная нейротоксичность, проявляющаяся у пациентов патологической сонливостью, в дальнейшем способной перерасти в состояние оглушенности с галлюциногенными явлениями. Данное состояние связано с нарушением водно-электролитного баланса в случаях выраженной тошноты во время цикла химиотерапии и вследствие этого несоблюдения рекомендаций

Таблица 5. Токсичность химиотерапии высокодозным режимом по числу пациентов

Степень тяжести	1-я	2-я	3-я	4-я
Лейкопения	19 (24,4%)	16 (20,5%)	3 (3,8%)	0
Нейтропения	16 (20,5%)	17 (21,8%)	4 (5,1%)	1 (1,3%)
Анемия	19 (24,4%)	17 (21,8%)	10 (12,8%)	1 (1,3%)
Тромбоцитопения	4 (5,1%)	2 (2,6%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Центральная нейротоксичность	33 (42,3%)	11 (14,1%)	1 (1,3%)	0
Нефротоксичность	3 (3,8%)	0	1 (1,3%)	0
Дерматотоксичность	47 (60,3%)	7 (8,9%)	0	
Астения	6 (7,7%)	6 (7,7%)	3 (3,8%)	0
Тошнота	22 (28,2%)	27 (34,6%)	6 (7,7%)	0

необходимого приема жидкости пациентом. Данное осложнение встречалось у 33 (42,3%) больных и не превышало 1-й степени, не требующей медикаментозной коррекции, у 1 (1,3%) пациента отмечена нейротоксичность 3-й степени, послужившая причиной отмены дальнейшей терапии.

Также стоит отметить проявления у 54 (69,2%) больных дерматотоксичности, которая представляла собой повышенную сухость кожи, слезотечение, дерматиты. Данное нежелательное явление легко купировалось сопроводительной терапией и не привело к прекращению лечения ни у одного пациента.

Проявления нефротоксичности у 4 (5,1%) больных были связаны с предшествующей химиотерапии нефрэктомией в анамнезе у 1 больного и механической компрессией в остальных случаях. При этом лишь у 1 (1,3%) пациентки данное осложнение привело к невозможности продолжения лечения.

Несмотря на активную антиэметическую терапию (суммарная курсовая доза ондансетрона составляла 80 мг), тошнота встречалась у 55 больных, из них 1-й степени — 22 (28,2%), 2-й степени — 27 (34,6%), 3-й степени — 6 (7,7%). Однако ни в одном из случаев данное нежелательное явление не послужило причиной отмены лечения или удлинения интервалов между курсами химиотерапии.

Из всей группы пациентов удлинение интервалов между циклами потребовалось у 52 больных, причем у 24 из них — в 2 и более циклах. В большинстве случаев причиной была нейтропения 2-й степени и более, иногда в сочетании с анемией или тромбоцитопенией. Тактика редукции доз препаратов намеренно не применялась, исходя из принципов дозозависимости. Негематологическая токсичность не служила причиной задержки очередных циклов.

Клинические данные и общая характеристика больных в группе химиотерапии по схеме MAID

В ретроспективную группу сравнения были включены 50 больных диссеминированными СМТ, получавших лечение в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН в период с 2000 по 2006 г.

Возраст больных составил от 20 до 69 лет при медиане в 49 лет. Число мужчин составило 29 больных, женщин — 21.

Распределение пациентов в зависимости от морфологической структуры опухоли было следующим: лейомиосаркома — 14 больных, ЗФГ — 12 больных, синовиальная саркома — 7 больных, липосаркома — 7 больных, фибросаркома — 6 больных, злокачественная шваннома — 4 больных.

Распределение пациентов в зависимости от степени злокачественности опухоли составило:

- 1) G1 — 2 больных;
- 2) G2 — 10 больных;
- 3) G3 — 25 больных;

4) Gx — 13 больных.

В зависимости от локализации первичного очага больные распределились следующим образом:

- 1) конечности — 20 пациентов;
- 2) туловище — 12;
- 3) забр./таз — 10;
- 4) органые — 8.

У большинства больных — 38 (76%) — имелись отдаленные метастазы, у 12 (24%) пациентов — местно-распространенные стадии. Локализация отдаленных метастазов у больных с IV стадией оказалась следующей: легкие — 21 больной, в зоне лимфатических узлов — 21, мягкие ткани — 8, печень — 8, кости — 7, брюшина — 7 (14 больных имели отдаленные метастазы лишь одной локализации).

Всем пациентам химиотерапия проводилась в качестве лечебной.

У 43 больных исследовательская химиотерапия проводилась в первую линию, 7 — ранее 1-ю линию терапии (данный показатель включен в параметры цензурирования и не повлиял на корректность отдаленных результатов и сопоставимость групп).

Демографические и клинические характеристики больных обобщены в табл. 6.

Таблица 6. Демографические и клинические характеристики больных

Общее число — 50 больных
Возраст 20–69 лет
Медиана — 49 лет
Пол:
мужской — 29, женский — 21
Распределение по стадиям:
местно-распространенная — 12 (24%);
диссеминированная — 38 (76%)

Всего пациентам было проведено от 2 до 10 курсов химиотерапии, в среднем каждый больной получил по 5 курсов лечения.

Всего был проведен 251 курс химиотерапии, 3 больных получили 10 курсов лечения, 11 больных — по 8 курсов, 3 больных — 7 курсов, 8 — по 6 курсов, 3 — по 5 курсов, 5 — по 3 курса, 17 — по 2 курса.

Непосредственная эффективность и токсичность химиотерапии в группе MAID

Эффективность химиотерапии оценена у 50 больных. Всего было зарегистрировано: полная ремиссия — 2 (4%) пациента, частичная ремиссия — 10 (20%), стабилизация процесса — 16 (32%), прогрессирование — 22 (44%). Таким образом, общая эффективность (полные и частичные ремиссии) составила 24%. Контроль роста опухоли (полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация) был равен 56%.

Полный эффект был зарегистрирован у двух пациентов после 6 и 8 курсов химиотерапии. Ча-

стичный ответ: у двух больных — после 4 курсов, у шести — после 6 курсов, у двух — после 8 курсов химиотерапии.

В табл. 7 проиллюстрирована эффективность химиотерапии в данной группе в зависимости от гистологического подвида опухоли.

Таблица 7. Эффективность химиотерапии в данной группе в зависимости от гистологического подвида опухоли

	Число больных	ПО	ЧО	СБ	ПБ
Лейомиосаркома	14	—	3	5	6
ЗФГ	12	1	3	2	6
Синовиальная саркома	7	—	3	1	3
Липосаркома	7	—	—	3	4
Фибросаркома	6	1	1	3	1
Злокачественная шваннома	4	—	—	2	2

Обращает на себя внимание наличие полных ответов только у двух больных, при этом при морфологических подтипах, не характеризующихся высокой чувствительностью к химиотерапии, таких как ЗФГ и фибросаркома. Частичные ответы зарегистрированы всего у 5% больных.

В табл. 8 представлены данные оценки эффективности химиотерапии по схеме MAID в зависимости от степени злокачественности опухоли.

Таблица 8. Оценка эффективности химиотерапии по схеме MAID в зависимости от степени злокачественности опухоли

	Число больных	ПО	ЧО	СБ	ПБ
G1	2	—	—	2	—
G2	10	—	5	2	3
G3	25	1	2	9	13
Gx	13	1	3	3	6

В 30% случаев не определена степень злокачественности опухоли; это обусловлено тем, что в клинике рутинно началось определение степени G только после 2003 г. Наибольшее количество полных и частичных ответов отмечено в подгруппах промежуточной и высокой степени злокачественности, при этом частота прогрессирования болезни наиболее высока в группе высокой степени злокачественности, что также подтверждает теорию дозозависимости препаратов.

В табл. 9 приведены данные оценки эффективности химиотерапии по схеме MAID в зависимости от локализации первичного очага.

Как видно из представленной таблицы, сложно проследить какую-либо корреляцию в зависимости от локализации опухоли, но необходимо отметить отсутствие полных эффектов при расположении

Таблица 9. Оценка эффективности химиотерапии по схеме MAID в зависимости от локализации первичного очага

	Число больных	ПО	ЧО	СБ	ПБ
Конечности	20	1	4	7	8
Туловище	12	1	1	3	7
Забр./таз	10	—	2	3	5
Органные	8	—	3	3	2

первичной опухоли органно и в области таза/забрюшинного пространства.

Побочные действия химиотерапии оценены у всех 50 больных. Результаты оценки токсичности для всей группы по числу больных приведены в табл. 10.

Таблица 10. Оценка токсичности химиотерапии по схеме MAID

Степень тяжести	1-я	2-я	3-я	4-я
Лейкопения	10 (20%)	7 (14%)	5 (10%)	0
Нейтропения	10 (20%)	6 (12%)	3 (6%)	1 (2%)
Анемия	7 (14%)	4 (8%)	6 (12%)	1 (2%)
Тромбоцитопения	6 (12%)	3 (6%)	2 (4%)	1 (2%)
Центральная нейротоксичность	2 (4%)	1 (2%)	0	0
Тошнота	3 (6%)	2 (4%)	0	0
Дерматотоксичность	2 (4%)	1 (2%)	0	0

В данной группе больных наиболее часто встречающимися осложнениями были лейкопения и нейтропения, которые зарегистрированы у 22 (44%) и 20 (40%) пациентов соответственно. Лейкопения 1-й степени была отмечена у 10 (20%) больных, 2-й степени — у 7 (14%) больных, 3-й степени — у 5 (10%) больных, 4-й степени зарегистрировано не было. Нейтропения 1-й степени встречалась у 10 (20%) больных, 2-й степени — у 6 (12%) больных, 3-й степени — у 3 (6%) больных, 4-й степени — у 1 (2%) больной. В одном случае продолжающаяся лейко-/нейтропения 3–4-й степени послужила причиной отмены дальнейшей химиотерапии. В остальных случаях данное осложнение 3–4-й степени было основанием для увеличения сроков между циклами химиотерапии. Высокую частоту этого вида токсичности можно объяснить отсутствием в схеме лечения колониестимулирующих факторов, в те годы эта группа препаратов была недоступна в РФ, так же как и на момент разработки данной схемы лечения в мире.

Основным побочным действием, послужившим причиной прекращения химиотерапии, являлась

анемия. Данное нежелательное явление встречалось у 18 (36%) больных. Анемия 3-й степени была отмечена у 6 (12%) пациентов, 4-й степени — у 1 (2%) пациента, и у всех 7 больных это явилось основанием прекращения дальнейшей терапии и проведения сопутствующего лечения, проследить частоту проводимых гемотрансфузий не представляется возможным.

Тромбоцитопения была отмечена у 12 (24%) больных, из них у 6 (12%) пациентов — 1-й степени, у 3 (6%) пациентов — 2-й степени, у 2 (4%) пациентов — 3-й степени, у 1 (2%) — 4-й степени. В одном случае это привело к отмене дальнейшего лечения. В двух отмечено увеличение сроков между курсами химиотерапии.

Центральная нейротоксичность была отмечена у 3 (6%) больных, при этом у 2 (4%) пациентов — 1-й степени, у 1 (2%) — 2-й степени. Проявления дерматотоксичности были зарегистрированы у 3 (6%) больных. Из них у 2 (4%) пациентов — 1-й степени и у 1 (2%) — 2-й степени. Низкая частота нейротоксичности и дерматотоксичности обусловлена субтерапевтическими дозами ифосфамида.

Тошнота 1-й степени была отмечена у 3 (6%) пациентов, 2-й степени — у 2 (4%), однако сложно высказать о реальной частоте данного нежелательного явления из-за большого процента отсутствия данного нежелательного явления в первичной документации.

Сравнение непосредственной эффективности и токсичности групп HD AI и MAID

Прежде чем приступить к обсуждению полученных результатов, следует привести комментарии по поводу выбора схемы химиотерапии. Согласно данным многочисленных клинических исследований, наиболее эффективной схемой химиотерапии диссеминированных сарком мягких тканей является сочетание препаратов ифосфамид и доксорубицин. Однако результаты использования данных химиотерапевтических агентов нельзя назвать удовлетворительными. В связи с этим неоднократно предпринимались попытки интенсификации схемы, что в свою очередь приводило и к увеличению токсичности химиотерапии.

Стандартом лечения больных диссеминированными саркомами мягких тканей долгое время является схема MAID, которую мы использовали в качестве контрольной для сравнения эффективности и переносимости предложенной нами схемы HD AI.

Анализ эффективности в двух группах химиотерапии, высокодозного режима HD AI и стандартного MAID, показал, что частота полных регрессий была выше в первой группе пациентов: 8 (10,3%) из 78 и 2 (4%) из 50 соответственно ($p=0,008$). Частота частичных регрессий также была выше в группе больных, получавших химиотерапию по схеме HD

AI: 26 (33,3%) из 78 по сравнению с 10 (20%) из 50 ($p=0,047$) во второй группе. Стабилизации процесса зарегистрированы несколько больше также в первой группе пациентов — 31 (39,7%) из 78 по сравнению с 16 (32%) из 50 в ретроспективной группе, статистические различия не значимы ($p=0,82$). Таким образом, контроль роста опухоли среди пациентов, получавших лечение по высокодозной схеме HD AI, составил 83,3%, что значительно больше, чем в контрольной группе больных — 56%, сравнительные данные представлены в табл. 11.

Таблица 11. Сравнение непосредственной эффективности режимов HD AI и MAID

Параметр оценки	HD AI	MAID	p
Количество полных регрессий, %	10,3	4	0,008
Количество частичных регрессий, %	33,3	20	0,047
Контроль роста опухоли, %	83,3	56	0,034

За счет использования более высоких доз препаратов отмечается увеличение непосредственной эффективности химиотерапии в группе больных, получавших высокодозную схему HD AI. И если количество полных и частичных ответов отличается незначительно, то за счет более высокой частоты стабилизаций процесса мы видим значительное преимущество исследуемой схемы химиотерапии над контрольной схемой в показателях контроля роста опухоли.

При сравнении токсичности режимов химиотерапии были получены следующие данные, представленные в табл. 12.

Таблица 12. Сравнение токсичности режимов химиотерапии HD AI и MAID

Побочные явления	HD AI	MAID
Лейкопения	48,7%	44%
из них 3–4-й ст.	3,8%	10%
Нейтропения	48,7%	40%
из них 3–4-й ст.	6,4%	8%
Анемия	60,3%	36%
из них 3–4-й ст.	14,1%	14%
Тромбоцитопения	10,3%	24%
из них 3–4-й ст.	2,6%	6%
Центральная нейротоксичность	57,7%	6%
из них 3–4-й ст.	1,3%	0%
Дерматотоксичность	69,2%	6%
из них 3–4-й ст.	0%	0%
Тошнота	70,5%	10%
из них 3–4-й ст.	7,7%	0%

Частота встречаемости лейкопении была выше в группе высокодозной химиотерапии — 38 (48,7%) больных из 78 по сравнению с контрольной группой — 22 (44%) больных из 50 ($p=0,63$). Однако за счет более активной сопутствующей терапии лейкопении 3–4-й степени чаще встречались в контроль-

ной группе — 5 (10%) больных из 50 по сравнению с группой HD AI — 3 (3,8%) больных из 78.

Нейтропении также более часто были отмечены в группе высокодозной химиотерапии — 38 (48,7%) больных из 78 по сравнению с контрольной группой — 20 (40%) больных из 50 ($p=0,7$). При этом частота данного нежелательного явления 3–4-й степени в группе больных, получавших высокодозную химиотерапию, ниже, чем в контрольной группе, — 5 (6,4%) случаев и 4 (8%) соответственно.

Анемия более часто отмечалась в группе больных, получавших исследуемую химиотерапию, — 47 (60,3%) по сравнению с контрольной группой — 18 (36%), различия статистически значимы ($p=0,008$). Однако частота анемии 3–4-й степени в двух группах не отличалась — 11 (14,1%) для высокодозной химиотерапии и 7 (14%) для контрольной группы пациентов.

Тромбоцитопения чаще была зарегистрирована у больных, получавших химиотерапию по схеме MAID, — 12 (24%) из 50 по сравнению с 8 (10,3%) для группы исследуемой химиотерапии, статистические значимые различия не выявлены ($p=0,89$). Частота тромбоцитопении 3–4-й степени также была несколько выше в контрольной группе — 3 (6%) пациента из 50 по сравнению с группой высокодозной химиотерапии — 2 (2,6%).

Было отмечено выраженное отличие в частоте регистрации центральной нейротоксичности, которая в группе исследуемой терапии встречалась у 45 (57,7%) больных из 78, при этом 2–3-й степени — у 12 (15,4%) больных. Среди пациентов группы MAID данное осложнение было отмечено в 3 (6%) случаях, тяжелой нейротоксичности не встречалось. Данные различия достоверны ($p=0,0003$), разница в курсовой дозе ифосфамида составляет 4 г/м^2 , что позволяет достичь истинно терапевтической концентрации, однако необходимо отметить, что в большинстве случаев в высокодозной группе данное побочное явление не требовало медикаментозной коррекции.

Также следует отметить и более частое проявление тошноты у пациентов, получавших высокодозную химиотерапию, — 55 (70,5%), из них тяжелая тошнота 3-й степени у 6 (7,7%) больных. В контрольной группе больных данное осложнение встречалось у 5 (10%) человек, 3-й степени не отмечено. Реально в контрольной группе частота должна быть выше, но с учетом ретроспективного анализа сравнение проводить некорректно ввиду редкого использования блокаторов серотониновых рецепторов в то время.

Характерное при использовании ифосфамида нежелательное явление дерматотоксичность также ожидаемо чаще встречалось в группе больных, получавших высокодозную химиотерапию, — 54 (69,2%) из 78. В контрольной группе частота данного осложнения составила 6% (3 больных) ($p=0,0002$).

Оценка отдаленных результатов лечения и сравнение групп нового высокодозного режима комбинации ифосфамида с доксорубицином и режима MAID

В исследование отдаленных результатов были включены 113 больных с диссеминированными СМТ, ранее не получавшие системного лечения, в группу HD AI — 63 пациента (выборка из общей группы HD AI только диссеминированных больных), из них 26 мужчин и 37 женщин в возрасте от 18 до 63 лет, и в ретроспективную группу MAID — 50 больных, из них 29 мужчин и 21 женщина в возрасте от 18 до 69 лет. Группы сбалансированы по возрасту, гистологическим подтипам и степени злокачественности опухоли. Морфологические характеристики опухолей в двух группах представлены в табл. 13, 14.

Таблица 13. Морфологическая характеристика группы MAID

Морфологическая х-ка MAID	n	%
Синовиальная саркома	7	14
Лейомиосаркома	14	28
Липосаркома	7	14
Фибросаркома	6	12
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	12	26
Опухоль из оболочек периферических нервов MPNST	4	8

Таблица 14. Морфологическая характеристика группы HD AI

Морфологическая х-ка HD AI	n	%
Синовиальная саркома	20	31,75
Лейомиосаркома	16	25,40
Липосаркома	7	11,11
Фибросаркома	3	6
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	8	12,7
Опухоль из оболочек периферических нервов MPNST	4	6,35
Эндометриальная стромальная SA high grade	2	3,17
Саркома из дендритных клеток	1	1,59

При оценке времени до прогрессирования в обеих группах были получены статистически достоверные различия ($p=0,039$), ВБП в группе MAID составило 5 мес по сравнению с 7,2 мес в группе HD AI, что составляет 44% увеличения времени до прогрессирования при использовании высокодозного режима. На рис. 2, 3 представлены кривые ВБП в двух группах.

Как видно на представленной кривой, большая часть больных прогрессировала сразу после начала терапии, при этом максимальная выживаемость составила 16 мес, что лишь на 5 мес превышает медиану выживаемости больных диссеминированными СМТ без лечения. Это говорит о том, что использование данного режима химиотерапии с субтерапевтическими дозами препаратов не влияет на выживаемость этой группы больных и, как показано в ряде исследований, может только влиять на

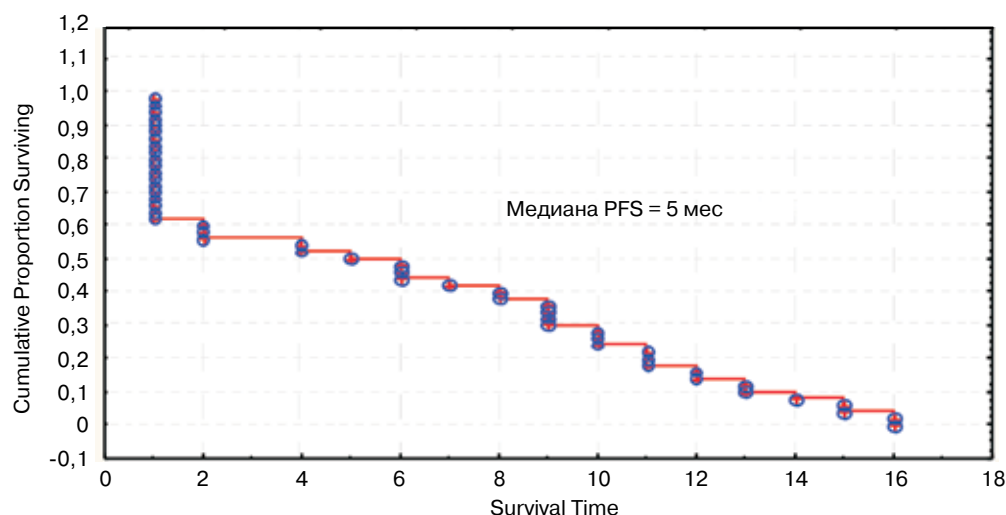


Рис. 2. Медиана времени без прогрессирования в группе MAID

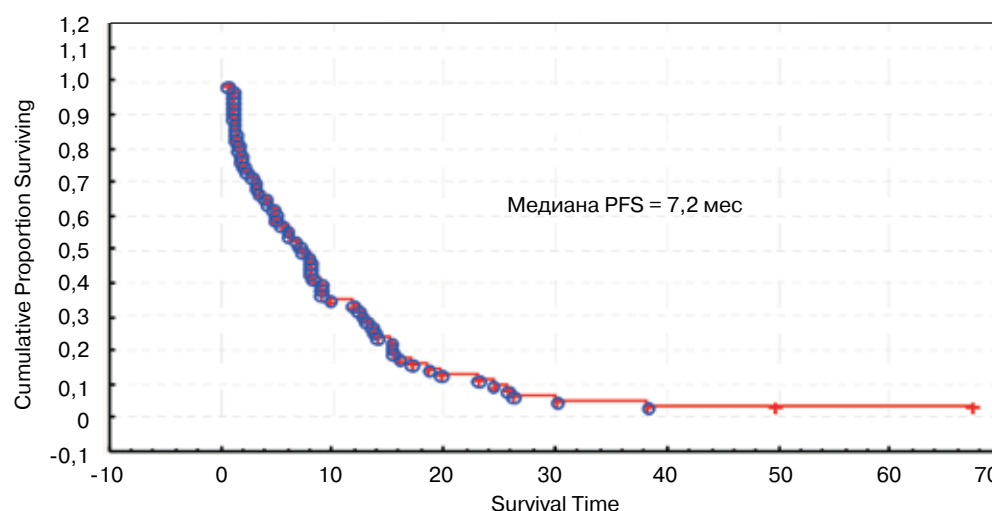


Рис. 3. Медиана времени без прогрессирования в группе HD AI

симптомы болезни и тем самым на качество жизни. У большинства больных СМТ нечасто присутствуют симптомы заболевания, отрицательно влияющие на качество жизни, поэтому в принципе использование такого режима химиотерапии по сравнению с наблюдением может быть не оправданно.

Кривая времени до прогрессирования в группе высокодозного режима более сглаженная, это говорит о том, что у большинства больных отмечается положительное влияние проводимой химиотерапии на показатели времени без прогрессирования с самого начала лечения. Необходимо отметить и значимое число больных, переживших 16-месячный рубеж группы MAID. В основном это пациенты с синовиальными саркомами, липосаркомами и ЗФГ, как раз те, у которых был отмечен положительный объективный эффект при оценке непосредственной эффективности. Так же на представленной кривой видны так называемые излеченные больные, последний пациент с диагнозом «синовиальная саркома мягких тканей аксиллярной области с метастазами в легкие» жив до настоящего времени без проявлений болезни, время наблюдения после

окончания лечения составило 8 лет, на этапе химиотерапии был достигнут полный эффект. С учетом быстрых темпов роста как первичной опухоли, так и метастатических проявлений на этапе до начала терапии связать это достижение с биологией опухоли невозможно.

На рис. 4 суммированы сравнительные кривые ВБП двух групп и показана достоверность статистически значимых различий тремя различными методами ($p=0,0034-0,026$), что говорит о большом запасе статистической прочности.

ВБП является суррогатным фактором прогноза влияния на общую выживаемость, однако в нашем исследовании мы получили статистически значимое увеличение общей выживаемости при сравнении этих двух режимов. На рис. 5, 6 представлены кривые медиан выживаемости больных в двух группах, максимальные сроки выживаемости в группе MAID составили 24 мес (2 года), а в высокодозной группе трое больных пережили отметку в 50 мес (4,2 года). Также необходимо отметить, что практически половина больных пережила более 20 мес.

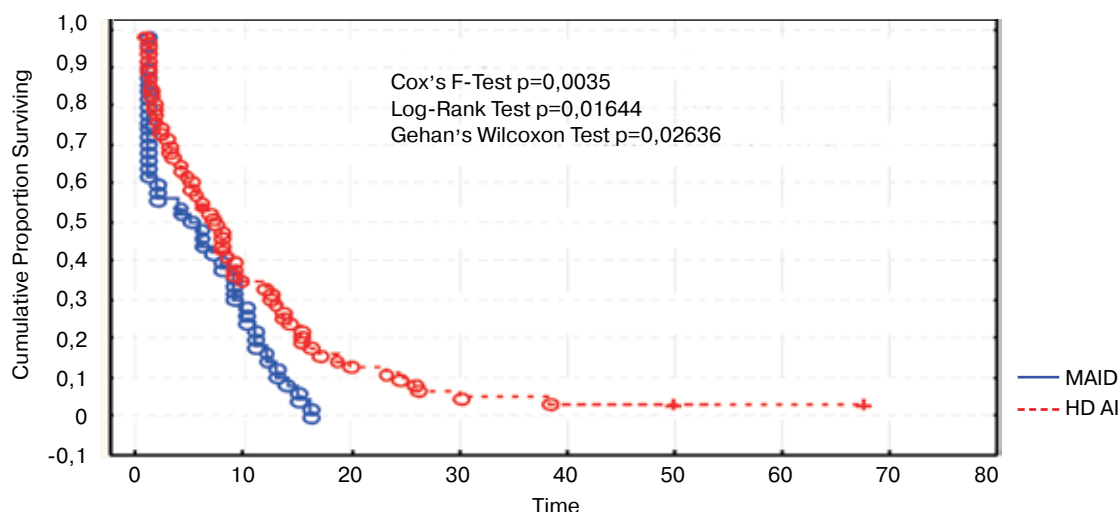


Рис. 4. Сравнение выживаемости без прогрессирования (PFS) двух групп

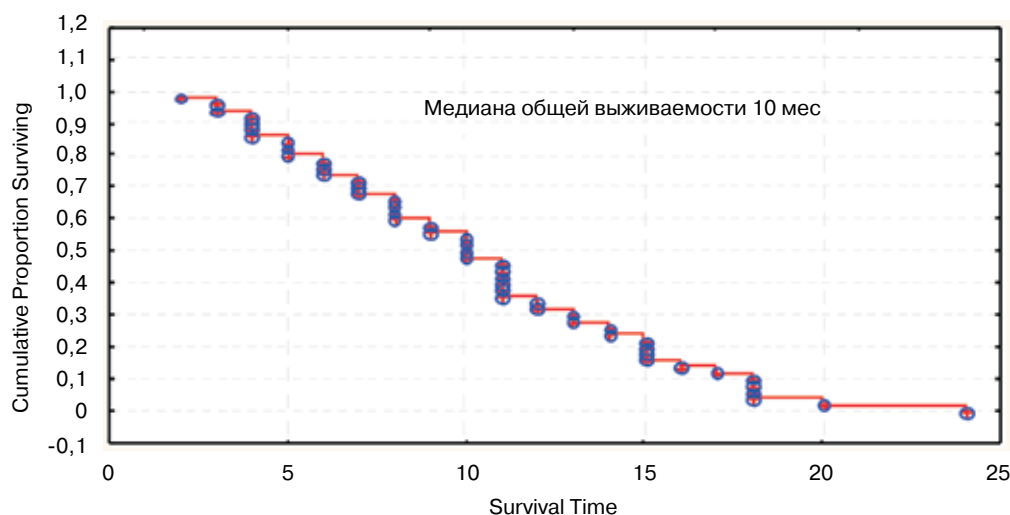


Рис. 5. Медиана общей выживаемости в группе MAID

Кривая общей выживаемости в группе MAID отражает истинное влияние биологии опухоли на выживаемость, а не проведенного лечения, это видно по гладкости распределения кривой и отсутствия пиковых событий.

Медиана общей выживаемости в группе MAID составила 10 мес по сравнению с 19,2 мес в группе HD AI, значения статистически достоверны ($p=0,00000-0,00002$), что четко отображено на рис. 5. Особое внимание обращает на себя уровень достоверности, подтвержденный тремя различными методами при сравнении показателей в двух группах.

На представленном рис. 7 четко видно расхождение кривых от начала лечения, при этом виден и второй этап их расхождения на уровне 10 мес, это может говорить о быстром прогрессировании на фоне лечения и летальном исходе в пределах 10–11-месячного диапазона, связанном с химиорезистентностью опухоли к проводимой терапии, отражая естественное течение болезни,

обусловленное биологией опухоли. Полученные результаты после этого диапазона в высокодозной группе четко показывают влияние высокодозного режима на выживаемость, а запас статистической прочности позволяет нивелировать возможные влияния других факторов, не вошедших в многофакторный анализ.

Таким образом, использование высокодозного режима химиотерапии позволило практически вдвое увеличить время без прогрессирования и вдвое увеличить общую выживаемость больных с диссеминированными саркомами мягких тканей. Данный режим химиотерапии может быть рекомендован для лечения больных саркомами мягких тканей в специализированных центрах, а также включен в стандарты оказания медицинской помощи на территории Российской Федерации в качестве первой линии лечения в особенности диссеминированных синовиальных сарком, липосарком и ЗФГ. Для остальных гистологических подтипов необходимо

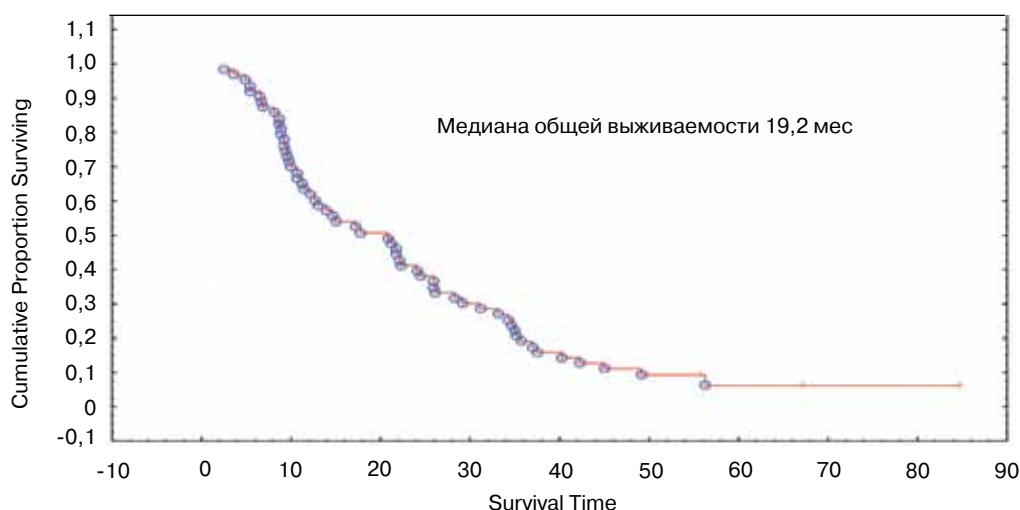


Рис. 6. Медиана общей выживаемости в группе HD AI

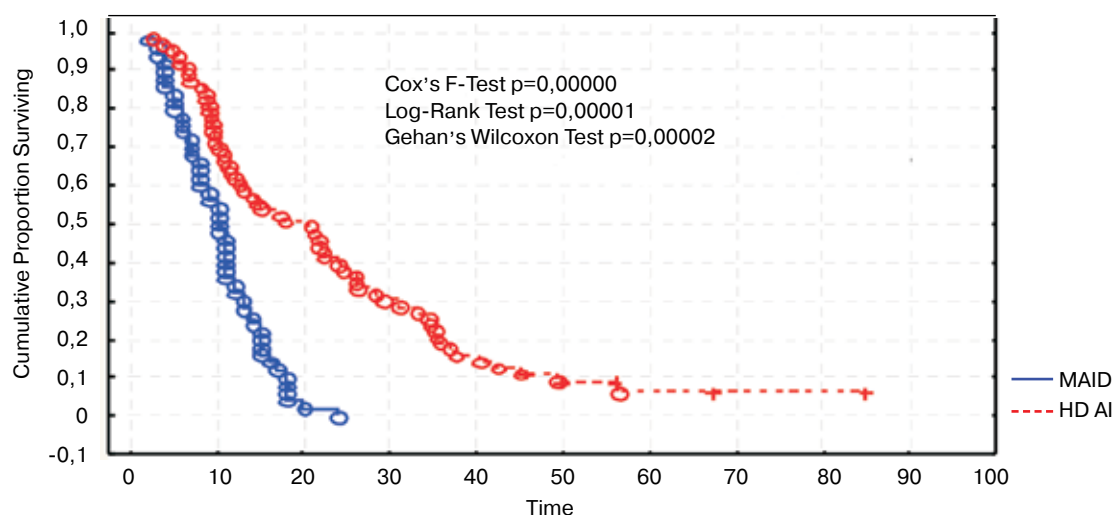


Рис. 7. Сравнение показателей общей выживаемости в группах MAID и HD AI

взвешенное принятие решения и обсуждения с пациентом возможной токсичности и преимуществ предлагаемого лечения.

Обсуждение полученных результатов

В нашей стране до сих пор МЗ РФ использует стандарты лечения сарком мягких тканей от 2006 г., где для лекарственного лечения рекомендовано использование всего 4 лекарственных препаратов (ифосфамид, доксорубицин, этопозид и цисплатин), при этом два последних обладают крайне низкой активностью в отношении СМТ. Нечасто использовалась схема MAID, и только для диссеминированных больных, не говоря уже об адъювантном или неoadъювантном применении. Именно эти факторы относили СМТ к химиорезистентным опухолям. В табл. 15 представлены данные различных вариаций комбинированной химиотерапии на основе антрациклинов с максимальной медианой выживаемости от 7,3 до 12 мес и от 17 до 32%

объективного ответа. В то время отсутствовала стратификация по гистологическим подтипам, и, вероятно, в исследования включались пациенты с резистентными к цитостатической терапии опухолями, что, конечно, дискредитировало химиотерапию как метод.

С середины 90-х годов активно начал применяться ифосфамид, и как видно из начала табл. 16, ситуация не сильно изменилась в отношении непосредственной эффективности и отдаленных результатов. Первое исследование по изучению высоких доз антрациклинов и ифосфамида было опубликовано в 2000 г., было показано практически удвоение медианы выживаемости и объективного ответа опухоли, однако показатели переносимости оставляли желать лучшего по сравнению со стандартными дозами. В последующем, с появлением КСФ, переносимость улучшилась, многие мировые саркомные центры пытались повторить результат MDACC, но безуспешно, что

Таблица 15. Эффективность различных режимов химиотерапии до 1995 г.

Исследование	Схема х/т	Режим х/т	Число пациентов	Общая эффективность (%)	Медиана выживаемости (мес)
Schoenfeld et al., 1982 ECOG	DOX DOX VCR CYCLO	70 mg/m ² IV bolus	71	27	8,5
		50 mg/m ² IV bolus 1,4 mg/m ² IV bolus 750 mg/m ² IV bolus	80	19	7,8
Omura et al., 1983 GOG	DOX DOX DTIC	60 mg/m ² IV bolus	155	16	7,7
		60 mg/m ² IV bolus 250 m/m ² IV bolus days 1–5	160	24	7,3
Muss et al., 1985 GOG	DOX DOX CYCLO	60 mg/m ² IV bolus	50	19	11,6
		60 mg/m ² IV bolus 500 mg/m ² IV bolus	54	19	10,9
Borden et al., 1987 ECOG	DOX DOX	70 mg/m ² IV bolus	94	18	8
		20 mg/m ² days 1 IV bolus then 15 mg/ m ² /week	88	17	8,4
	DOX DTIC	60 mg/m ² IV bolus	92	30	8
		250 mg/m ² IV bolus days 1–5			
Borden et al., 1990 ECOG	DOX DOX VND	70 mg/m ² IV bolus	151	17	9,4
		70 mg/m ² IV bolus 3 mg/m ² IV bolus	147	18	9,9
Edmonson et al., 1993 ECOG	DOX DOX	80 mg/m ² IV bolus	90	20	8,4
		60 mg/m ² IV bolus 3,75 g/m ² IV 4 h x 2 days	88	34	11,5
	IFOS DOX MITC DDP	40 mg/m ² IV bolus	84	32	9,4
		8 mg/m ² IV bolus 60 mg/m ² IV bolus			
Santoro et al., 1995 EORTC	DOX DOX VCR CYCL DTIC	75 mg/m ² IV bolus	240	23	12
		50 mg/m ² IV bolus	134	28	11,8
		1,5 mg/m ² IV bolus			
		500 mg/m ² IV bolus 750 mg/m ² IV 30 minutes			
	DOX IFOS	50 mg/m ² IV bolus 5 g/m ² IV 24 h	231	28	12,7

Таблица 16. Эффективность комбинации ифосфамида и доксорубина в различных дозировках

Группа	Доза AI/м2	Число больных	%ОЭ (ПЭ)	МВ (мес)
EORTC'95	50/5	258	25 (5)	12,8
EORTC'00	75/5	133	23	12,8
ECOG'93	60/7,5	88	34 (3)	12
MDACC'00	75–90/10	63	57 (10)	21
РОИЦ'15	60/10	78	43,6 (10,3)	19,2

вызывало многочасовые дискуссии на международных конференциях.

Нам удалось модифицировать дозы и изменить режим введения препаратов, при этом сохранить благоприятный профиль токсичности путем использования сопутствующей терапии. Также, в сравнении с режимом MAID, который до сих пор используется в ряде стран мира, увеличить выживаемость без прогрессирования на 44% (5 и 7,2 мес соответственно) и удвоить общую выживаемость (10 и 19,2 мес соответственно).

Полученные результаты позволяют рекомендовать разработанный режим химиотерапии по схеме HD AI для включения в национальные стандарты лечения СМТ в качестве 1-й линии лечения больных.

Выводы

- Полученные результаты показали предпочтение использования режима HD AI для следующих гистологических подтипов СМТ: синовиальная саркома, липосаркома, ЗФГ. Режим показал низкую эффективность в отношении лейомиосарком.

• Показанное увеличение ВБП на 44% и показателей общей выживаемости вдвое говорит о высокой эффективности режима HD AI и необходимости изменения стандартов лечения на федеральном и региональном уровнях.

• Низкий уровень токсичности высокодозного режима обусловлен объемной сопроводительной терапией, что говорит о необходимости его использования только в специализированных центрах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patel S.R., Vadhan-Raj S., Papadopolous N., Plager C., Burgess M.A., Hays C., Benjamin R.S. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies--dose-response and schedule dependence. *J. Clin. Oncol.* 1997, v. 15 (6), p. 2378.
2. Billingsley K.G., Burt M.E., Jara E., Ginsberg R.J., Woodruff J.M., Leung D.H., Brennan M.F. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann. Surg.* 1999, v. 229 (5), p. 602.
3. Van Glabbeke M., van Oosterom A.T., Oosterhuis J.W., Mouridsen H., Crowther D., Somers R., Verweij J., Santoro A., Buesa J., Tursz T. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1999, v. 17 (1), p. 150.
4. Benjamin R.S., Wiernik P.H., Bachur N.R. Adriamycin: a new effective agent in the therapy of disseminated sarcomas. *Med. Pediatr. Oncol.* 1975, v. 1 (1), p. 63.
5. Borden E.C., Amato D.A., Rosenbaum C., Enterline H.T., Shiraki M.J., Creech R.H., Lerner H.J., Carbone P.P. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 1987, v. 5 (6), p. 840.
6. Borden E.C., Amato D.A., Rosenbaum C., Enterline H.T., Shiraki M.J., Creech R.H., Lerner H.J., Carbone P.P. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *Clin. Oncol.* 1987, v. 5 (6), p. 840.
7. Judson I., Radford J.A., Harris M., Blay J.Y., van Hoesel Q., le Cesne A., van Oosterom A.T., Clemons M.J., Kamby C., Hermans C., Whittaker J., Donato di Paola E., Verweij J., Nielsen S. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer.* 2001, v. 37 (7), p. 870.
8. Santoro A., Tursz T., Mouridsen H., Verweij J., Steward W., Somers R., Buesa J., Casali P., Spooner D., Rankin E. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J. Clin. Oncol.* 1995, v. 13 (7), p. 1537.
9. Edmonson J.H., Ryan L.M., Blum R.H., Brooks J.S., Shiraki M., Frytak S., Parkinson D.R. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 1993, v. 11 (7), p. 1269.
10. Borden E.C., Amato D.A., Edmonson J.H., Ritch P.S., Shiraki M. Randomized comparison of doxorubicin and vindesine to doxorubicin for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *Cancer.* 1990, v. 66 (5), p. 862.
11. Houridsen H.T., Bastholt L., Somers R., Santoro A., Bramwell V., Mulder J.H., van Oosterom A.T., Buesa J., Pinedo H.M., Thomas D. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1987, v. 23 (10), p. 1477.
12. Schoenfeld D.A., Rosenbaum C., Horton J., Wolter J.M., Falkson G., De Conti R.C. A comparison of adriamycin versus vincristine and adriamycin, and cyclophosphamide versus vincristine, actinomycin-D, and cyclophosphamide for advanced sarcoma. *Cancer.* 1982, v. 50 (12), p. 2757.
13. Demetri G.D., Elias A.D. Results of single-agent and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. Implications for decision making in the clinic. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1995, v. 9 (4), p. 765.
14. Nielsen O.S., Dombernowsky P., Mouridsen H., Crowther D., Verweij J., Buesa J., Steward W., Daugaard S., van Glabbeke M., Kirkpatrick A., Tursz T. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Br. J. Cancer.* 1998, v. 78 (12), p. 1634.
15. Mouridsen H.T., Bastholt L., Somers R., Santoro A., Bramwell V., Mulder J.H., van Oosterom A.T., Buesa J., Pinedo H.M., Thomas D. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1987, v. 23 (10), p. 1477.
16. Patel S.R., Vadhan-Raj S., Papadopolous N., Plager C., Burgess M.A., Hays C., Benjamin R.S. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies--dose-response and schedule dependence. *J. Clin. Oncol.* 1997, v. 15 (6), p. 2378.
17. Van Oosterom A.T., Mouridsen H.T., Nielsen O.S., Dombernowsky P., Krzemieniecki K., Judson I., Svancarova L., Spooner D., Hermans C., van Glabbeke M., Verweij J. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur. J. Cancer.* 2002, v. 38 (18), p. 2397.
18. Antman K.H., Ryan L., Elias A., Sherman D., Grier H.E. Response to ifosfamide and mesna: 124 previously treated patients with metastatic or unresectable sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1989, v. 7 (1), p. 126.
19. Nielsen O.S., Judson I., van Hoesel Q., le Cesne A., Keizer H.J., Blay J.Y., van Oosterom A., Radford J.A., Svancarova L., Krzemieniecki K., Hermans C., van Glabbeke M., Oosterhuis J.W., Verweij J. Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer.* 2000, v. 36 (1), p. 61.
20. Cerny T., Leyvraz S., von Briel T., Küpfer A., Schaad R., Schmitz S.F., Honegger P., Sessa C., Brunner J., Boddy A.V. Saturable metabolism of continuous high-dose ifosfamide with mesna and GM-CSF: a pharmacokinetic study in advanced sarcoma patients. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann. Oncol.* 1999, v. 10 (9), p. 1087.
21. Buesa J.M., López-Pousa A., Martín J., Antón A., García del Muro J., Bellmunt J., Arranz F., Valenti V., Escudero P., Menéndez D., Casado A., Poveda A. Phase II trial of first-line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: a study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Ann. Oncol.* 1998, v. 9 (8), p. 871.
22. Van Oosterom A.T., Mouridsen H.T., Nielsen O.S., Dombernowsky P., Krzemieniecki K., Judson I., Svancarova L., Spooner D., Hermans C., van Glabbeke M., Verweij J. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur. J. Cancer.* 2002, v. 38 (18), p. 2397.

23. Palumbo R., Palmeri S., Antimi M., Gatti C., Raffo P., Vilani G., Toma S. Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Ann. Oncol.* 1997, v. 8 (11), p. 1159.
24. Le Cesne A., Antoine E., Spielmann M., Le Chevalier T., Brain E., Toussaint C., Janin N., Kayitalire L., Fontaine F., Genin J. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 1995, v. 13 (7), p. 1600.
25. Rahal A.S. et al. High-dose ifosfamide (HDI) in metastatic synovial sarcoma: The Institut Gustave Roussy experience. *J. Clin. Oncol.* 30, 2012 (suppl; abstr. 10044).
26. Lorigan P., Verweij J., Papai Z., Rodenhuis S., Le Cesne A., Leahy M.G., Radford J.A., van Glabbeke M.M., Kirkpatrick A., Hogendoorn P.C., Blay J.Y. European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2007, v. 25 (21), p. 3144.
27. Bramwell V.H., Mouridsen H.T., Santoro A., Blackledge G., Somers R., Verweij J., Dombernowsky P., Onsrud M., Thomas D., Sylvester R. Cyclophosphamide versus ifosfamide: a randomized phase II trial in adult soft-tissue sarcomas. The European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC], Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1993, v. 31, Suppl. 2, p. 180.
28. Judson I., Verweij J., Gelderblom H., Hartmann J.T., Schöffski P., Blay J.Y., Kerst J.M., Suflarsky J., Whelan J., Hohenberger P., Krarup-Hansen A., Alcindor T., Marreud S., Litière S., Hermans C., Fisher C., Hogendoorn P.C., Dei Tos A.P., van der Graaf W.T. European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014, v. 15 (4), p. 415.
29. Bramwell V.H., Anderson D., Charette M.L. Sarcoma Disease Site Group Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003.
30. Blay J.Y., van Glabbeke M., Verweij J., van Oosterom A.T., Le Cesne A., Oosterhuis J.W., Judson I., Nielsen O.S. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *ur J. Cancer.* 2003, v. 39 (1), p. 64.

Статья поступила 11.01.2016 г., принята к печати 15.01.2016 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

MODIFYING SOFT TISSUE SARCOMA CHEMOTHERAPY REGIMENS. OLD DRUGS AND NEW HORIZONS

Fedenko A.A.

FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: soft tissue sarcoma (STS), high dose chemotherapy, front line

We report results of single institution trial of 78 STS pts treated with front line high dose doxorubicin with ifosfamide in comparison with 50 pts treated retrospectively with standard MAID regimen. We achieved 44% increase in PFS (from 5 to 7.2 month) and OS (from 10 to 19.2 month) in high dose subgroup ($p=0.00001$). New regimen showed high activity and durable toxicity profile and can be used routinely only in specialized sarcoma centers across the country.

ОСТЕОБЛАСТОМА

А.Б. Блудов, А.В. Федорова, Я.А. Щипахина, А.С. Неред, Н.В. Кочергина
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

Ключевые слова: остеобластома, доброкачественные опухоли костей, костеобразующие опухоли, костно-мышечная система, лучевая диагностика

Представлен обзор литературы, посвященный классификации, эпидемиологии, клинической картине и лучевой диагностике остеобластомы. Остеобластома — редкая опухоль, которая относится к группе доброкачественных костеобразующих опухолей скелета, характерных для людей молодого возраста. Гистологическое строение остеобластомы аналогично остеоид-остеоме. Однако эти две опухоли выделены в самостоятельные нозологические формы на основании их клинко-рентгенологической картины. Основным критерием различия являются размеры, которые в случаях остеобластомы превышают 2 см.

Остеоид-остеома и остеобластома представляют собой опухоли единого гистогенеза, которые имеют одинаковое микроскопическое строение. По этой причине одно из названий остеобластомы — гигантская остеоид-остеома. Тем не менее в классификации ВОЗ остеоид-остеома и остеобластома выделены в самостоятельные нозологические единицы. Причиной разделения этих двух процессов являются их различные клинические и рентгенологические проявления. Эти различия проявляются прежде всего в клинических симптомах и течении процесса, различной величине (остеобластома более 2 см в наибольшем измерении), локализации, различной рентгенологической картине.

Остеобластома была впервые описана Jaffe и Mayer в 1932 г. на примере «опухоли пястной кости, которая продуцировала остеоид» [1]. Позже, в 1956 г., Jaffe и Lichtenstein выделили остеобластома в самостоятельную нозологическую единицу [2, 3]. Опухоль по гистологической структуре аналогична остеоид-остеоме, но отличается от нее прежде всего двумя главными признаками: размерами более 2 см и практически полным отсутствием зоны реактивного костеобразования [4]. Классификация ВОЗ относит остеобластома, с одной стороны, к редко встречающимся доброкачественным костеобразующим опухолям, а с другой стороны, вследствие местно агрессивного роста, — к промежуточным костеобразующим опухолям с кодом 9200/0 [5].

В классификации ВОЗ остеобластома не содержит подтипов, однако выделяется ее самостоятель-

ная форма, которая отличается по своей клинко-рентгено-морфологической картине. Этот вариант опухоли обозначается как агрессивная остеобластома [6], злокачественная остеобластома [7] или эпителиоидная остеобластома [5]. Помимо этого в 1979 г. Мигга и соавторы [8] описывали случаи остеобластомы, при которых наблюдалась гиперреактивность иммунного ответа в виде системных проявлений, которые заключались в повышении температуры, анорексии, потери веса, генерализованной периостальной реакции [9, 10]. Мигга интерпретировал такое клиническое течение опухоли как «токсическая остеобластома».

Эпидемиология

Остеобластома — редкая костеобразующая опухоль, которая выявляется реже, чем остеоид-остеома, и составляет около 2–3% от всех доброкачественных опухолей скелета [11]. Опухоль встречается в возрасте от 5 до 70 лет, наиболее часто в возрасте 10–30 лет [5]. Чаше заболевают мужчины (2,5:1) [5]. Более 50% всех случаев приходится на первые два десятилетия жизни [4]. Остеобластома — заболевание подростков и молодых людей.

Клинические данные

Остеобластома имеет схожие с остеоид-остеомой клинические проявления. Ведущим клиническим симптомом является боль, возникающая в 70–80% случаев [12, 13], но в отличие от остеоид-остеомы болевой симптом менее выражен, ночные боли не столь интенсивные [12], а нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) эффективны только в 7% случаев [14]. Боль является ведущим симптомом при локализации остеобластомы в тазо-

Адрес для корреспонденции

Блудов А.Б.
E-mail: bludov1982@gmail.com

вых костях и костях кистей и стоп. В последнем случае клиническая картина напоминает ревматоидный артрит в период обострения [11]. При локализации остеобластомы в позвонке боль, мышечный спазм, сколиоз встречаются чаще и более выражены, чем при остеоид-остеоме, что, вероятно, обусловлено большими размерами [13, 15]. Могут возникать симптомы компрессии корешков спинномозговых нервов и спинного мозга в виде радикулопатий, парапарезов и параплегий. Сколиоз также может развиваться и при локализации опухоли в ребре [15]. В случаях субпериостального расположения опухоли могут появляться локальные симптомы в виде гиперемии и отека. В целом при остеобластоме можно отметить клинически более агрессивное местное протекание процесса, чем в случаях остеоид-остеома [4].

Типичная локализация

Остеобластома имеет склонность поражать плоские кости, чаще всего позвоночник и крестец (40–50% всех случаев) [5]. По данным ряда авторов [12, 13, 15, 16], локализация в позвонках составляет 32–46% всех остеобластом. Опухоль примерно в равной степени может располагаться в любом отделе позвоночника, хотя Веггу и соавторы [12] указывали на более частую локализацию в поясничном отделе. Как правило, опухоль поражает задний отдел дуги позвонка с распространением на его ножку и тело [14, 15]. Первичная локализация в теле позвонка редка и составляет не более 3–6% [13, 15, 16].

В длинных трубчатых костях опухоль обнаруживается в 26–56% случаев, чаще всего вовлекая бедренную, плечевую и большеберцовую кости [12, 15, 17]. В 75% случаев опухоль развивается в проксимальном отделе кости, при этом в 24–42% в метафизе и в 36–76% в диафизе [12, 14–16]. Опухоль может также обнаруживаться в мелких костях кистей и стоп (чаще таранной и пяточной) в 8–26% случаев [17].

Подобно остеоид-остеоме, остеобластома может располагаться в губчатом веществе кости (медуллярно), в корковом слое (кортикально) и субпериостально [4].

Общие данные патоморфологической картины

Макроскопическая картина. Остеобластома имеет обильное кровоснабжение, с которым скорее всего связано формирование вторичных аневризмальных костных кист; поэтому на распиле опухоль имеет красный или красно-коричневый цвет, часто с включениями опухолевой костной ткани наподобие «песка» или «наждачной бумаги» [5]. Опухоль обычно имеет округлую или овальную форму, с истонченным корковым слоем. В случаях отсутствия коркового слоя по периферии опухоли

определяется тонкая костная пластинка в результате периостальной реакции по типу «скорлупы». При наличии кистозного компонента ярко выражены заполненные кровью пространства, напоминающие аневризмальные костные кисты. Граница между опухолью и костномозговым каналом четкая, часто с небольшим формированием реактивной костной ткани.

Микроскопически остеобластома имеет гистологическую структуру, аналогичную остеоид-остеоме [4]. Опухоль построена из примитивных остеоидных и слабо обызвествленных балочек, которые формируют беспорядочную сеть. В петлях, образованных этими костными структурами, располагается богато васкуляризованная клеточно-волокнистая фиброзная ткань. Клеточные элементы соединительной ткани представлены фибробластами, многочисленными остеобластами и единичными остеокластами. В некоторых полях зрения костные балочки могут отсутствовать, вместо них определяются бесформенные очаги остеоидных отложений. Опухоль имеет обильное кровоснабжение. Остеобласты могут быть в стадии митоза, но не атипичного. Часто представлены диффузно расположенные многоядерные гигантские клетки, похожие на остеокласты, что может напоминать гигантоклеточную опухоль. В литературных источниках имеются данные, что в отдельных случаях в остеобластомах между костными балками могут определяться хрящевые включения [18].

Отдельно стоит отметить, что важнейшими дифференциально-диагностическими критериями остеобластомы и остеоидной остеома являются данные методов лучевой диагностики, а именно размеры опухоли и степень выраженности перитуморального остеосклероза.

Молекулярно-генетический анализ. Хромосомные нарушения были описаны в четырех случаях, с набором хромосом в диапазоне от гипопloidии (уменьшения количества хромосом) до гиперпloidии (увеличения количества хромосом) [19–22]. Среди этих случаев не было выявлено каких-либо постоянных aberrаций (хромосомных нарушений). Остеобластомы не проявляют теломеразной активности [23], что соответствует характеристикам доброкачественной опухоли. Повышенная экспрессия фактора роста (MET/HGF рецепторов), трансмембранной тирозинкиназы, закодированной протоонкогеном MET, была определена при полимеразно-цепной реакции (ПЦР), но отсутствовала при проведении Вестерн-блоттинга (белковый иммуоблот) [24]. Серийный анализ образцов ДНК одного из случаев агрессивной остеобластомы показал, что наличие анеупloidии (изменения количества хромосом) может быть определено раньше, чем опухоль становится морфологически определяемой [25].

Семиотика методов лучевой диагностики

Рентгенологическая симптоматика. По данным Н.В. Кочергиной [11], рентгенологические симптомы остеобластомы зависят от стадии течения процесса. В начальном периоде развития остеобластома представлена зоной остеолитической деструкции с нечеткими неровными контурами с тенденцией к заметному прогрессированию. Однако к концу первого года процесс стабилизируется и переходит во вторую стадию с развитием остеосклероза. В этой стадии возможно локальное умеренное «вздутие» кости. В третьей стадии отмечается нарастание остеосклероза, который приобретает доминирующее значение. Таким образом, в конечном своем развитии опухоль может быть полностью представлена в виде зоны плотной компактной кости (эностоз) с четкими неровными контурами (рис. 1).

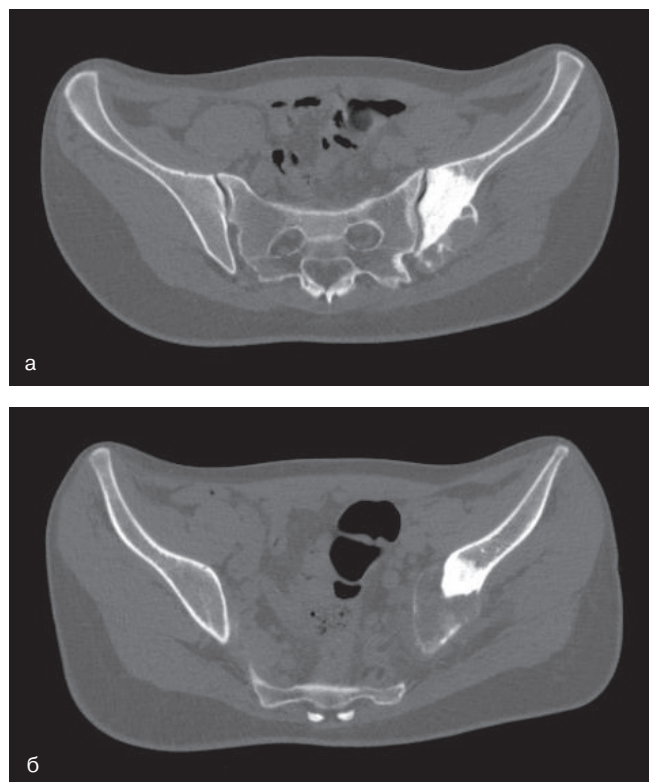


Рис. 1, а, б. Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) таза. В ниже-внутреннем отделе крыла левой подвздошной кости выявляется остеобластома в виде зоны остеосклероза по типу плотной компактной кости с четкими неровными контурами и с наличием небольшого внекостного компонента, окруженного тонкой полоской костной ткани (периостальная реакция по типу «гладкой скорлупы»)

По данным других авторов [13–16], существуют три варианта рентгенологического проявления остеобластом. Первый вариант подобен остеоид-остеоме, но больших размеров (более 2 см), представлен в виде зоны остеолитической деструкции с остеосклерозом по периферии с наличием или без

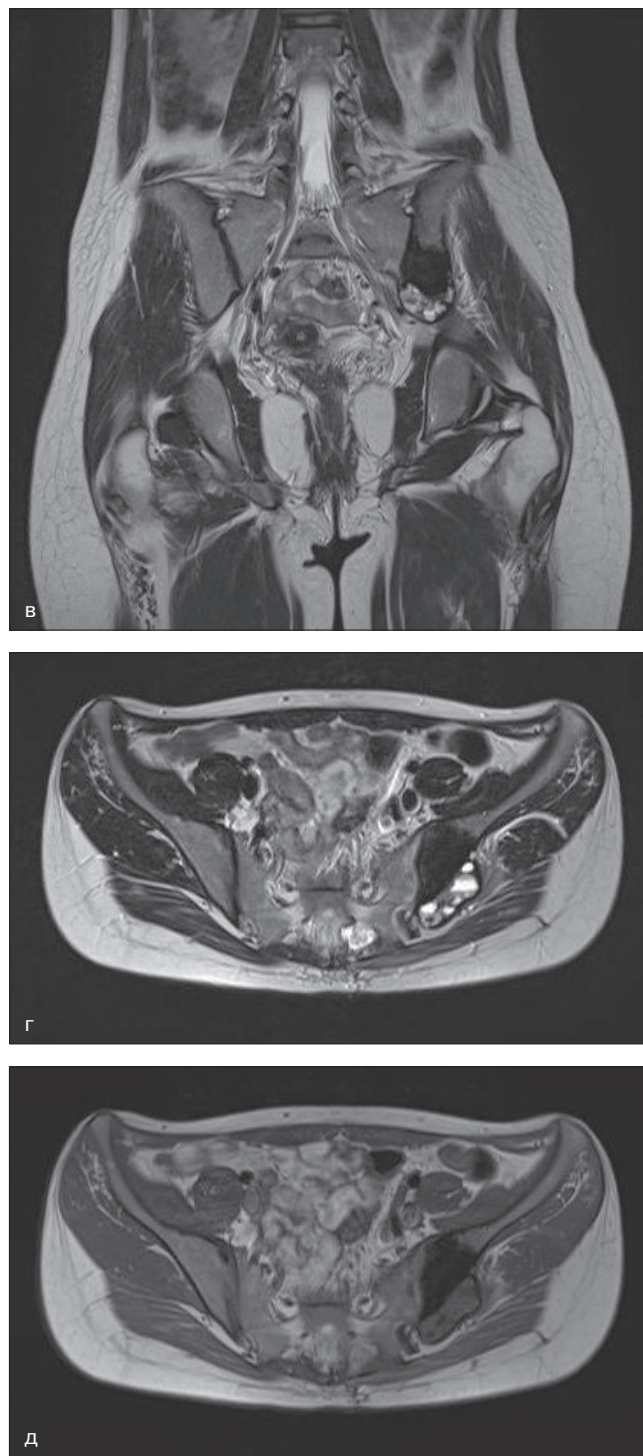


Рис. 1, в–д. Магнитно-резонансная томография в прямой проекции в режиме T2 ВИ и в поперечной проекции в T2 ВИ и T1 ВИ. На МР-исследовании можно выявить, что внекостный компонент имеет неоднородную кистозную структуру в виде множества мелких кист с наличием симптома «уровней» в отдельных из них

участков оссификации (рис. 2). Второй вариант сопровождается признаками экспансивного роста с умеренным «вздутием» коркового слоя, остеосклерозом по периферии и наличием в структуре множественных мелких участков оссификации.

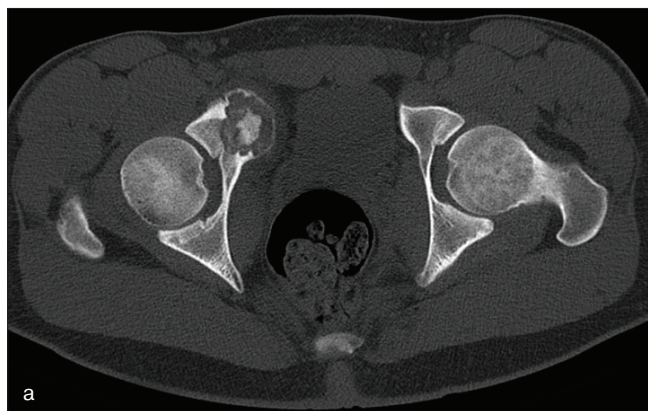


Рис. 2, а. Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) таза в костном режиме. В переднем отделе правой вертлужной впадины выявляется остеобластома в виде зоны остеолитической деструкции с четкими неровными мелкобугристыми контурами с истончением и умеренным «вздутием» коркового слоя (периостальная реакция по типу «гладкой скорлупы»), но с сохранением его целостности. В центре зоны остеолитической деструкции выявляется участок оссификации в виде включения по типу «попкорна». Данное рентгенологическое проявление остеобластомы напоминает остеоид-остеоому, но больших размеров, превышающих 2 см, с истончением и «вздутием» коркового слоя и практически с полным отсутствием перифокального остеосклероза

Подобное проявление остеобластомы характерно при локализации в позвонках. Третий вариант характеризуется признаками более агрессивного роста с деформацией кости вследствие выраженного «вздутия» коркового слоя, а также и его деструкции, с наличием в структуре множественных различных размеров участков оссификации.

Несмотря на несколько отличающуюся в различных источниках интерпретацию рентгенологической картины остеобластомы, можно отметить ряд ее общих симптомов. Остеосклероз в случаях остеобластомы либо отсутствует вовсе, либо менее выражен, чем при остеоид-остеоме, и, как правило, представлен в виде тонкой полосы по периферии зоны остеолитической деструкции. По данным некоторых авторов [16], на момент обнаружения большинство остеобластом полностью представлены зонами остеолитической деструкции, и лишь менее чем в 30% случаев в их структуре могут определяться участки оссификации в виде различных видов включений: «глыбок» (точечные), «попкорна», по типу участков оссификаций в хрящевой ткани — полукольца (арки), кольца. В большинстве случаев участки оссификации имеют множественный характер и распределены по всей площади опухоли в отличие от центральной локализации при остеоид-остеоме. По мере своего роста опухоль приводит к деформации кости вследствие истончения и «вздутия» коркового слоя (периостальная реакция по типу «гладкой или дольчатой скорлупы»), что повышает риск развития переломов в этих местах. При субпериостальном расположении опухоль распространяется в окружа-

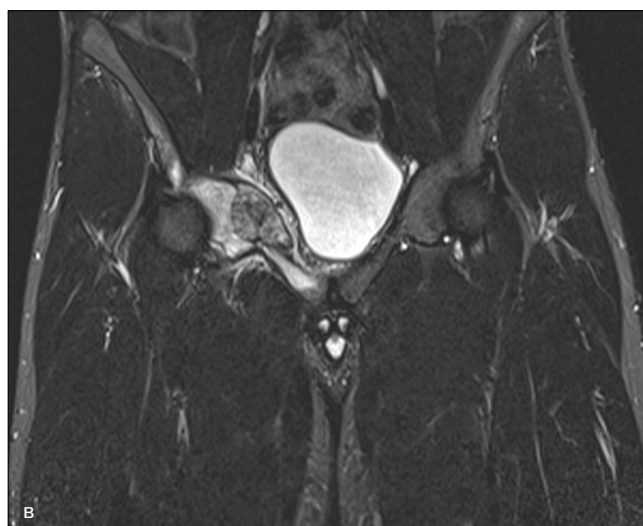
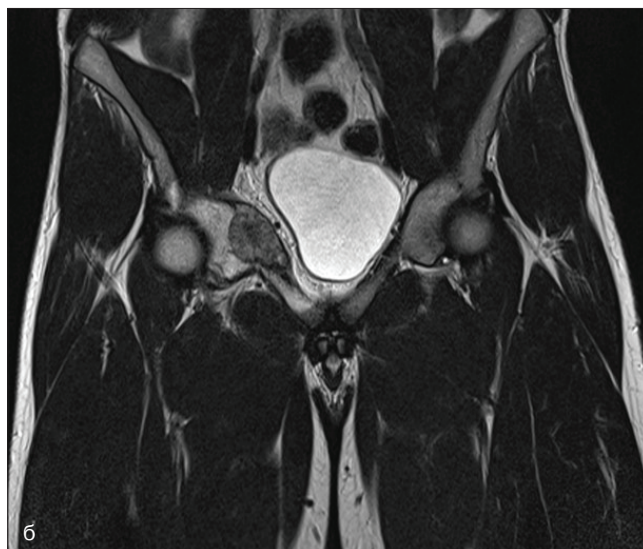


Рис. 2, б–г. Магнитно-резонансная томография в прямой проекции в режимах T2 ВІ, режиме с подавлением жира TIRM и в поперечной проекции в T1 ВІ. На МР-исследовании можно отчетливо видеть, что опухоль представлена только солидным компонентом, ее ткань по характеристикам сигнала в большей степени подобна мышечной ткани. Участок оссификации в центре опухоли практически не визуализируется во всех режимах МР-исследования на фоне МР-сигнала от опухолевой ткани. В режиме с подавлением жира отчетливо выявляется интенсивный перифокальный отек костного мозга вертлужной впадины и верхней ветви правой лонной кости

юющие мягкие ткани, будучи отделена тонкой периостальной скорлупой. Стоит отметить, что, несмотря на то, что выраженно истонченный корковый слой на отдельных участках рентгенологически может уже не проследиваться (нарушение целостности), тем не менее надкостница сохраняется, так как для опухоли не свойственно инфильтративное прорастание окружающих тканей.

Размеры опухоли варьируются от малых (2–3 см) до значительных (до 15 см и более), наиболее часто составляя 3–10 см. Опухоли с большими размерами в подавляющем большинстве случаев содержат в своей структуре вторичные аневризмальные костные кисты [5], которые встречаются в 10–15% случаев [7].

При локализации в позвонке остеобластома рентгенологически может быть подобна аневризмальной костной кисте. При такой локализации опухоль часто распространяется паравертебрально в окружающие мягкие ткани, а также и в позвоночный канал (интраканально).

Магнитно-резонансная томография. В T1 ВИ ткань опухоли характеризуется МР-сигналом, практически идентичным, что и мышечная ткань, только без жировых прослоек (изомышечный сигнал). В T2 ВИ опухоль представлена «серой» тканью, МР-сигнал от которой также в большей степени подобен мышечной ткани. В режимах с подавлением жира ткань опухоли повышает сигнал, приближаясь к сигналу жидкости. МР-сигнал «серой» ткани в T2 ВИ, а также его повышение в режимах с подавлением жира, вероятнее всего, во многом обусловлены интенсивным кровоснабжением остеобластомы и нередко встречаются при различных высоковаскуляризованных злокачественных и доброкачественных опухолевых процессах. Что касается участков оссификации (включений), а также перитуморального остеосклероза, то они имеют низкий сигнал во всех режимах исследования, подобно корковому слою, и очень неотчетливо визуализируются на фоне МР-сигнала от ткани опухоли (см. рис. 2). Помимо этого отмечается перитуморальный отек костного мозга различной степени выраженности, который отчетливо визуализируется в режимах с подавлением жира (см. рис. 2). Кистозный компонент в остеобластоме с геморрагическим содержимым (вторичные аневризмальные кисты) характеризуется неоднородным преобладающим сигналом жидкости — низкий в T1 ВИ, высокий в T2 ВИ и в режимах с подавлением жира (см. рис. 1). Вторичные аневризмальные кисты очень часто сопровождаются появлением симптома «уровней» («fluid-fluid levels») в T2 ВИ и в режимах с подавлением жира, а также в их структуре нередко обнаруживаются зоны с высоким сигналом в T1 ВИ, что характерно для геморрагических кист и отражает наличие признаков распада эритроцитов на стадии метгемоглобина. Также можно отметить тот факт, что даже при небольших размерах опухоли вто-

ричные аневризмальные кисты могут в значительной степени преобладать над ее солидной частью, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику с первичной аневризмальной костной кистой.

Радиоизотопное исследование

При остеосцинтиграфии определяется интенсивное накопление радиофармпрепарата (РФП) во все фазы сканирования, что отражает интенсивное кровоснабжение опухоли и ее возможность формировать костную ткань.

Ангиография

Ангиография не используется как метод диагностики остеобластом. По литературным данным [11], ангиография в начальном периоде развития опухоли позволяет определить высокую васкуляризацию очага, длительное его контрастирование, атипичную форму сосудов и ранний венозный отток.

Дифференциальная диагностика

Остеобластоме следует дифференцировать с многими процессами, прежде всего с остеонид-остеомой, аневризмальной костной кистой, особенно при ее локализации в позвонке, а также с хондробластомой.

Остеонид-остеома. Как уже было сказано ранее, остеобластома и остеонид-остеома представляют два близкородственных процесса, не отличающихся гистологически. По этой причине важное дифференциально-диагностическое значение приобретают клиничко-рентгенологические данные. Клинически остеобластома характеризуется более быстрым местным прогрессированием процесса, но более бессимптомным его течением и менее выраженным болевым синдромом (до момента, когда опухоль, достигнув определенных размеров, не начинает сдавливать окружающие структуры). Чаще всего это происходит при локализации опухоли в позвонках (синдром сдавления спинного мозга, «корешковый» синдром). Остеобластома чаще локализуется в плоских костях и позвонках, всегда имеет большие размеры (более 2 см в диаметре) и сопровождается менее выраженным перитуморальным остеосклерозом. Зоны оссификации в виде различных включений в остеобластоме, как правило, распределены диффузно в отличие от остеонид-остеомы, где всегда отмечается их центральное расположение, создающее симптом «мишени» или «яйца в гнезде». Кистозный компонент в остеонид-остеоме не встречается.

Аневризмальная костная киста (АКК). Особые трудности в дифференциальной диагностике с АКК возникают при локализации остеобластомы в позвонке. В такой ситуации наибольшее значение приобретает МР-исследование, позволяющее разграничить эти процессы на основании их структуры. Даже в случаях преобладающего кистозного компонента в остеобластоме обнаруживается солидная часть, в то время как АКК представлена только кистами с геморрагическим содержимым. В структуре АКК не встречаются зоны

оссификации в виде различных включений, а также отсутствует перитуморальный отек костного мозга. Симптом истончения и «вздутия» коркового слоя в случаях АКК, как правило, носит более выраженный характер.

Хондробластома. Дифференциальная диагностика с хондробластомой представляет значительные трудности по причине их клинической и рентгенологической «схожести». Во-первых, обе опухоли встречаются редко и в одной возрастной группе. Во-вторых, для них характерен остеосклероз по периферии, а также перитуморальный отек костного мозга. В-третьих, включения в их структуре имеют схожий вид, только в остеобластоме они являются следствием прямого костеобразовательного процесса (прямого остеогенеза), а в хондробластоме — результатом вторичного остеогенеза в процессе замещения хрящевой ткани

на костную. В обеих опухолях может присутствовать кистозный компонент. При их дифференциальной диагностике стоит помнить, что хондробластома чаще всего локализуется в проксимальном эпиметафизе плечевой кости либо в костях, формирующих коленный сустав. Хондробластома склонна располагаться центрально в кости, вследствие чего симптом истончения и «вздутия» коркового слоя для нее не характерен. Как и в случаях аневризмальной костной кисты, немаловажное значение приобретает МР-исследование. Хондробластома по характеристикам МР-сигнала в большей степени подобна хрящевой ткани, для сравнения — гиалиновому хрящу суставных поверхностей костей, в то время как структура остеобластомы ближе к мышечной ткани.

Дифференциально-диагностические критерии представлены в таблице.

Таблица. Дифференциально-диагностические критерии

Нозология Признаки заболевания	Остеоид-остеома	Остеобластома	Хондробластома	Аневризмальная костная киста (АКК)
Болевой синдром	Постоянный, со временем интенсивный	Непостоянный, умеренный	Постоянный, умеренный	Различная
Признаки локальных изменений (повышение температуры, гиперемия, усиление сосудистого рисунка и т. д.)	Неотчетливые или отсутствуют	Возможны, особенно при больших размерах и субпериостальной локализации опухоли	Неотчетливые или отсутствуют	Возможны, особенно при больших размерах
Динамика развития процесса	Медленное прогрессирование	Возможно быстрое прогрессирование	Медленное прогрессирование	Возможно быстрое прогрессирование
Атрофия мышц	Характерна	Не характерна	Не характерна	Не характерна
Преобладающая локализация в скелете	Длинные трубчатые кости	Плоские кости, позвонки	Проксимальный отдел плечевой кости, бедренная и большеберцовая кости в области формирования коленного сустава	Длинные трубчатые кости
Преобладающая локализация в трубчатой кости	Корковый слой метафиза и диафиза	Корковый слой метафиза и диафиза	Эпифиз, эпиметафиз	Корковый слой диафиза
Размеры	До 2 см в диаметре	Более 2 см в диаметре (чаще всего 3–10 см)	Различный	Различный
Остеосклероз по периферии	Выражен, формируется уже на ранних стадиях процесса	Не выражен, отсутствует в начальных стадиях процесса	Не выражен	Не выражен
Наличие зон оссификации (включений)	Всегда центральные, создающие симптом «мишени» или «яйца в гнезде»	Различные типы включений, которые в большинстве случаев располагаются диффузно	Характерные включения в хрящевой ткани в виде колец и полуколец (арок), которые в большинстве случаев располагаются диффузно	Отсутствуют
Симптом «вздутия» и истончения коркового слоя (периостальная реакция по типу «скорлупы»)	Отсутствует	Особенно выражен при субпериостальном расположении опухоли	Нехарактерен	В большинстве случаев выражен
Наличие кистозного компонента	Отсутствует	Возможно, с формированием вторичных аневризмальных костных кист	Возможно, с формированием вторичных аневризмальных костных кист	Представлена только множественными кистами с симптомом «уровней»

Лечение и прогноз

Основной метод лечения — хирургический. В большинстве случаев производится экскохлеация опухоли с замещением дефекта аутокостью или синтетическими материалами. Прогноз благоприятный, рецидивы не характерны, могут встречаться в случаях, когда экскохлеация производилась из хирургически труднодоступных мест.

Агрессивная остеобластома

Термин «агрессивная остеобластома» впервые был введен Dorfman и Weiss в 1984 г. [6]. Также этот вариант опухоли в литературе обозначается как злокачественная остеобластома [7] или эпителиоидная остеобластома [5].

Термин «агрессивная остеобластома» был предложен для группы остеобластом, которые по клинко-рентгенологическим признакам проявляли себя агрессивнее, с более быстрыми темпами роста, большими размерами очага поражения и тенденцией к рецидивированию, а также имели и некоторые микроскопические особенности. В отличие от «доброкачественных» остеобластом агрессивные остеобластомы в более выраженной степени разрушают костные структуры и корковый слой кости с распространением в окружающие мягкие ткани. Тем не менее опухоль не обладает истинно инфильтрирующим ростом и не сопровождается столь важным признаком злокачественности, как метастазирование. В классификации ВОЗ 1994 г. опухоль была отнесена к категории костеобразующих промежуточных опухолей [26], но в классификации ВОЗ 2013 г. [5] эта нозологическая единица отдельно не рассматривается и не расценивается как опухоль с более неблагоприятным прогнозом.

Эпидемиология

Возраст больных колеблется в широких пределах от 6 до 80 лет (в среднем 33 года). С одинаковой частотой обнаруживается как у мужчин, так и у женщин [4]. Встречается в 20 раз реже, чем остеосаркома [27].

Типичная локализация

Может локализоваться в различных отделах скелета: в позвонках, длинных трубчатых костях, подвздошных костях, черепе, костях кистей и стоп [4]. В длинных трубчатых костях располагается в метафизе, но может распространяться и на эпифиз.

Общие данные патоморфологической картины

Микроскопическая картина. Основным тканевым компонентом является сеть переплетающихся костных балочек разной степени зрелости, между которыми располагается клеточно-волоконистая соединительная ткань с фибробластами, остеобла-

стами и малочисленными остеокластами. В опухоли сохраняется балочная структура остеοидной ткани, характерная для типичной остеобластомы. Костные балки шире, крупнее и располагаются менее упорядоченно. В агрессивной остеобластоме практически не выявляются остеοидных структур. По мнению ряда авторов, в опухоли никогда не удается обнаружить хряща [16, 28, 29].

Главное микроскопическое отличие заключается в изменении качественного и количественного состава остеобластов, число которых значительно увеличено. Остеобласты всегда большей величины (в 2–3 раза крупнее обычных), с крупными ядрами, содержащими грубый глыбчатый хроматин. Для них часто характерен значительно выраженный клеточный и ядерный полиморфизм [4]. Часто остеобласты могут приобретать эпителиοидный вид, напоминая эпителиοидные клетки или гистиоциты, благодаря чему опухоль приобрела одно из своих названий — *эпителиοидная остеобластома*. В опухолях нередко наблюдается значительное количество фигур митоза, однако патологические фигуры деления не встречаются [16, 28, 29].

Семиотика методов лучевой диагностики

Рентгенологическая картина подобна обычной остеобластоме. Более агрессивное проявление опухолевого процесса заключается, как правило, в больших размерах зоны остеолитической деструкции, более выраженном симптоме истончения и «вздутия» коркового слоя, а также и нарушения его целостности с распространением опухолевых масс в окружающие мягкие ткани, что в свою очередь сопровождается более выраженной местной клинической симптоматикой. Участки оссификации в опухоли имеют аналогичный характер, как и в случаях «доброкачественных» остеобластом.

Дифференциальная диагностика

Особенность агрессивной остеобластомы заключается в том, что рентгенологически ее приходится дифференцировать с остеосаркомой. Остеосаркома характеризуется более агрессивными рентгенологическими признаками опухолевого роста, вызывая различные виды агрессивной периостальной реакции: линейная неассимилированная, спикурообразная, по типу «козырька», по типу угла Кодмана. Симптом истончения и «вздутия» коркового слоя (периостальная «скорлупа») для остеосарком не типичен, так как опухоль достаточно быстро разрушает корковый слой с формированием внекостного компонента.

Лечение и прогноз

Лечение и прогноз [5] аналогичны тем, что применяются в случаях «доброкачественных» остеобластом.

Резюме

Общие данные

- Редкая доброкачественная костеобразующая опухоль, которая составляет около 2–3% от всех доброкачественных опухолей скелета.
- По гистологической структуре не отличается от остеоид-остеома.
- Встречается наиболее часто в возрасте 10–30 лет.
- Остеобластома — заболевание подростков и молодых людей.

Клинические данные

- Ведущим клиническим симптомом является боль, возникающая в 70–80% случаев.
- В отличие от остеоид-остеома болевой симптом менее выражен, ночные боли не столь интенсивные.
- При локализации в позвоночнике возможны мышечный спазм, сколиоз, неврологическая симптоматика, обусловленная компрессией спинного мозга и корешков спинномозговых нервов.
- При субпериостальном расположении опухоли могут появляться локальные симптомы: гиперемия, отечность.

Типичная локализация

- Склонна поражать плоские кости, чаще всего позвоночник и крестец.
- Часто поражает задний отдел дуги позвонка с распространением на ножку и тело позвонка.
- Первичная локализация в теле позвонка редка и не превышает 3–6% всех случаев.
- В длинных трубчатых костях опухоль обнаруживается чаще всего в бедренной, плечевой и большеберцовой костях.
- В длинных трубчатых костях чаще всего располагается в проксимальном метадиафизе.
- Может также развиваться в мелких костях кистей и стоп (чаще таранной и пяточной костях).
- Подобно остеоид-остеома может располагаться в губчатом веществе кости (медуллярно), в корковом слое (кортикально) и субпериостально.
- Размеры варьируются от малых (2–3 см) до огромных (до 15 см и более), наиболее часто составляют 3–10 см.

Общие данные патоморфологической картины

Макроскопическая картина

- Имеет красный или красно-коричневый цвет, часто с включениями опухолевой костной ткани наподобие «песка» или «наждачной бумаги».
- Имеет обильное кровоснабжение, с которым скорее всего связано формирование вторичных аневризмальных костных кист.

Микроскопическая картина

- Имеет гистологическую структуру, аналогичную остеоид-остеома.
- Построена из примитивных остеоидных и слабо обызвествленных балочек, которые формируют беспорядочную сеть.
- В петлях, образованных этими костными структурами, располагается богато васкуляризованная клеточно-волоконная фиброзная ткань.
- Клеточные элементы соединительной ткани представлены фибробластами, многочисленными остеобластами и единичными остеокластами.

Семиотика методов лучевой диагностики

Рентгеносемиотика

По данным Н.В. Кочергиной:

- Рентгенологические симптомы зависят от стадии течения процесса.
- В начальной фазе развития остеобластома представлена зоной остеолитической деструкции с нечеткими неровными контурами с тенденцией к заметному прогрессированию.
- Во второй фазе (к концу первого года) процесс стабилизируется, и развивается остеосклероз.
- В третьей стадии отмечается нарастание остеосклероза, который приобретает доминирующее значение, таким образом, в конечном своем развитии опухоль может быть полностью представлена в виде зоны плотной компактной кости (эностоз) с четкими неровными контурами.

По данным других авторов (Murphey M.D., McLeod R.A., Kroon H.M., Lucas D.R.):

- Существуют три варианта рентгенологического проявления остеобластом.
- Первый вариант подобен остеоид-остеома, но больших размеров (более 2 см).
- Второй вариант сопровождается признаками экспансивного роста с умеренным «вздутием» коркового слоя, остеосклерозом по периферии и наличием в структуре множественных мелких участков оссификации. Подобное проявление остеобластомы характерно при локализации в позвонках.
- Третий вариант характеризуется признаками более агрессивного роста с деформацией кости вследствие выраженного «вздутия» коркового слоя, а также с наличием в своей структуре множественных различных размеров участков оссификации.

Несмотря на несколько отличающуюся в различных источниках интерпретацию рентгенологической картины остеобластомы, можно отметить ряд ее общих симптомов:

- Остеосклероз в случаях остеобластомы либо отсутствует вовсе, либо менее выражен, чем при остеоид-остеома, и, как правило, представлен в виде тонкой полосы по периферии зоны остеолитической деструкции.

- Менее чем в 30% случаев могут выявляться участки оссификации в виде различных видов включений, которые в большинстве случаев имеют множественный характер и распределены по всей площади зоны остеолитической деструкции.

- По мере своего роста опухоль приводит к деформации кости вследствие истончения и «вздутия» коркового слоя (перитуморальная реакция по типу «гладкой или дольчатой скорлупы»).

Магнитно-резонансная томография

- В T1 ВИ ткань опухоли характеризуется МР-сигналом, практически идентичным, что и мышечная ткань, только без жировых прослоек (изомышечный сигнал).

- В T2 ВИ опухоль представлена «серой» тканью, МР-сигнал от которой также в большей степени подобен мышечной ткани.

- В режимах с подавлением жира ткань опухоли повышает сигнал, приближаясь к сигналу жидкости.

- Участки оссификации (включений), а также перитуморальный остеосклероз имеют низкий сигнал во всех режимах исследования, подобно корковому слою кости.

- Имеется перитуморальный отек костного мозга различной степени выраженности, который отчетливо визуализируется в режимах с подавлением жира.

- Кистозный компонент в остеобластоме с геморрагическим содержимым (вторичные аневризмальные кисты) характеризуются неоднородным преобладающим сигналом жидкости.

- Вторичные аневризмальные кисты очень часто сопровождаются появлением симптома уровней («fluid-fluid levels») в T2 ВИ и в режимах с подавлением жира.

Радиоизотопное исследование

- При остеосцинтиграфии определяется интенсивное накопление радиофармпрепарата (РФП) во все фазы сканирования, что отражает интенсивное кровоснабжение опухоли и ее возможность формировать костную ткань.

Дифференциальная диагностика

Остеоид-остеома

- Остеобластома и остеоид-остеома представляют два близкородственных процесса, не отличающихся гистологически.

- Важное дифференциально-диагностическое значение приобретают клиничко-рентгенологические данные.

- Остеобластома характеризуется более быстрым местным прогрессированием процесса, но более бессимптомным его течением.

- Остеобластома чаще локализуется в плоских костях и позвонках.

- Остеобластома всегда имеет большие размеры (более 2 см).

- Остеобластома сочетается с менее выраженным перитуморальным остеосклерозом.

- В остеобластоме участки оссификации, как правило, распределены диффузно.

- В остеоид-остеоиде кистозный компонент не встречается.

Аневризмальная костная киста (АКК)

- Особые трудности в дифференциальной диагностике с АКК возникают при локализации остеобластомы в позвонке. В такой ситуации наибольшее значение приобретает МР-исследование, позволяющее разграничить эти процессы на основании их структуры.

- Даже в случаях преобладающего кистозного компонента в остеобластоме обнаруживается солидная часть, в то время как АКК представлена только кистами с геморрагическим содержимым.

- В структуре АКК не встречаются зоны оссификации в виде различных включений, а также отсутствует перитуморальный отек костного мозга.

- Симптом истончения и «вздутия» коркового слоя в случаях АКК, как правило, носит более выраженный характер.

Хондробластома

- Дифференциальная диагностика с хондробластомой представляет значительные трудности по причине их клинической и рентгенологической «схожести».

- Во-первых, обе опухоли встречаются редко и в одной возрастной группе.

- Во-вторых, для них характерен остеосклероз по периферии, а также перитуморальный отек костного мозга.

- В-третьих, включения в их структуре имеют схожий вид.

- При их дифференциальной диагностике стоит помнить, что хондробластома чаще всего локализуется в проксимальном эпиметафизе плечевой кости либо в костях, формирующих коленный сустав.

- Хондробластома склонна располагаться центрально в кости, вследствие чего симптом истончения и «вздутия» коркового слоя для нее не столь характерен.

- Немаловажное значение при дифференциальной диагностике приобретает МР-исследование.

- Хондробластома по характеристикам МР-сигнала в большей степени подобна хрящевой ткани, для сравнения — гиалиновому хрящу суставных поверхностей костей, в то время как структура остеобластомы ближе к мышечной ткани.

Лечение

- Основной метод лечения — хирургический: в большинстве случаев производится экскохлеация опухоли с замещением дефекта аутокостью или синтетическими материалами.

Агрессивная остеобластома

Клиническая характеристика

- Термин «агрессивная остеобластома» впервые был введен Dorfman и Weiss в 1984 г.

- Помимо агрессивной остеобластомы в литературе также встречаются и другие названия, такие как злокачественная остеобластома или эпителиоидная остеобластома.

- Термин «агрессивная остеобластома» был предложен для группы остеобластом, которые по клинико-рентгенологическим признакам проявляли себя агрессивнее, с более быстрыми темпами роста опухоли, большими размерами очага поражения и тенденцией к рецидивированию, а также имели и некоторые микроскопические особенности.

- Не метастазирует.
- Встречается в возрасте 6–80 лет (в среднем 33 года).

Типичная локализация

- В различных отделах скелета: в позвонках, длинных трубчатых костях, подвздошных костях, черепе, костях кистей и стоп.

- В длинных трубчатых костях располагается в метафизе, но может переходить и на эпифиз.

Общие данные патоморфологической картины

Микроскопически

- Главное микроскопическое отличие от остеобластомы заключается в изменении качественного и количественного состава остеобластов, число которых значительно увеличено.

- Остеобласты всегда большей величины (в 2–3 раза крупнее обычных).

- Часто остеобласты могут приобретать эпителиоидный вид, напоминая эпителиоидные клетки или гистиоциты.

- Часто характерен значительно выраженный клеточный и ядерный полиморфизм.

- Патологические фигуры деления не встречаются.

Семиотика методов лучевой диагностики

- Рентгенологическая картина подобна неагрессивной остеобластоме.

- Более агрессивное проявление опухолевого процесса заключается, как правило, в больших размерах зоны остеолитической деструкции, более выраженном симптоме истончения и «вздутия» коркового слоя, а также и нарушения его целостности с распространением опухолевых масс в окружающие мягкие ткани.

- Участки оссификации в опухоли имеют аналогичный характер, как и в случаях неагрессивных остеобластом.

Дифференциальная диагностика

Остеосаркома

- Остеосаркома характеризуется более агрессивными рентгенологическими признаками опухолевого роста, вызывая различные виды агрессивной периостальной реакции: линейная неассимилированная, спикулообразная, по типу «козырька», по типу угла Кодмена.

- Симптом истончения и «вздутия» коркового слоя (периостальная «скорлупа») для остеосарком не типичен, так как опухоль достаточно быстро разрушает корковый слой с формированием внекостного компонента.

Лечение и прогноз

Лечение и прогноз аналогичны тем, что применяются в случаях неагрессивных остеобластом.

ЛИТЕРАТУРА

- Davies A.M., Sundaram M., James S.L.J. (Eds.). Imaging of bone tumors and tumor-like lesions, Techniques and applications. Diagnostic imaging, Springer. 2009, p. 269-274.
- Jaffe H.L. Benign osteoblastoma. Bull. Hosp. Joint Dis. 1956, v. 17, p. 141-151.
- Lichtenstein L. Benign osteoblastoma: a category of osteoid-and-bone forming tumors other than classical osteoid osteoma, which may be mistaken for giant-cell tumor or osteogenic sarcoma. Cancer. 1956, v. 9, p. 1044-1052.
- Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. 2007, с. 46-51.
- Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization Classification of Tumours. 2013, p. 279-280.
- Dorfman H.D., Weiss S.W. Borderline osteoblastic tumors: problems in the differential diagnosis of aggressive osteoblastoma and low-grade osteosarcoma. Semin. Diagn. Pathol. 1984, v. 1, p. 215-234.
- Schajowicz F., Lemos C. Osteoid osteoma and osteoblastoma. Closely related entities of osteoblastic derivation. Acta Orthop. Scand. 1970, v. 41, p. 272-291.
- Mirra J.M., Cove K., Theros E., Paladugu R., Smasson J. A case of osteoblastoma associated with severe systemic toxicity. Am. J. Surg. Pathol. 1979, v. 3, p. 463-471.
- Dale S., Breidahl W.H., Baker D., Robbins P.D., Sundaram M. Severe toxic osteoblastoma of the humerus associated with diffuse periostitis of multiple bones. Skeletal Radiol. 2001, v. 30, p. 464-468.
- Theologis T., Ostlere S., Gibbons C.L., Athanasou N.A. Toxic osteoblastoma of the scapula. Skeletal Radiol. 2007, v. 36, p. 253-257.
- Кочергина Н.В. Лучевая диагностика опухолей и опухолеподобных поражений костей и мягких тканей. Практическое руководство. 2005, с. 22-24.
- Berry M., Mankin H., Gebhardt M., Rosenberg A., Hornicek F. Osteoblastoma: a 30-year study of 99 cases. J. Surg. Oncol. 2008, v. 98, p. 179-183.
- Murphey M.D., Andrews C.L., Flemming D.J., Temple H.T., Smith W.S., Smirniotopoulos J.G. From the archives of the

- AFIP. Primary tumors of the spine: radiologic pathologic correlation. Radiographics. 1996, v. 16, p. 1131-1158.
14. McLeod R.A., Dahlin D.C., Beabout J.W. The spectrum of osteoblastoma. Am. J. Roentgenol. 1976, v. 126, p. 321-325.
 15. Kroon H.M., Schurmans J. Osteoblastoma: clinical and radiologic findings in 98 new cases. Radiology. 1990, v. 175, p. 783-790.
 16. Lucas D.R., Unni K.K., McLeod R.A., O'Connor M.I., Sim F.H. Osteoblastoma: clinicopathologic study of 306 cases. Hum. Pathol. 1994, v. 25, p. 117-134.
 17. Unni K.K. Osteoid osteoma. In: Unni K.K. (Ed.). Dahlin's bone tumors. General aspects and data on 11,087 cases, 5th edn. Lippincott-Raven, Philadelphia. 1996a, p. 121-130.
 18. Healey J., Chelman B. Osteoid osteoma and osteoblastoma. Current concepts and recent advances. Clin. Orthop. 1986, v. 204, p. 76-85.
 19. Dal Cin P., Sciort R., Samson I., de Wever I., van den Berghe H. Osteoid osteoma and osteoblastoma with clonal chromosome changes. Br. J. Cancer. 1998, v. 78, p. 344-348.
 20. Mascarello J.T., Krous H.F., Carpenter P.M. Unbalanced translocation resulting in the loss of the chromosome 17 short arm in an osteoblastoma. Cancer Genet. Cytogenet. 1993, v. 69, p. 65-67.
 21. Radig K., Schneider-Stock R., Mittler U., Neumann H.W., Roessner A. Genetic instability in osteoblastic tumors of the skeletal system. Pathol. Res. Pract. 1998, v. 194, p. 669-677.
 22. Kunze E., Enderle A., Radig K., Schneider-Stock R. Aggressive osteoblastoma with focal malignant transformation and development of pulmonary metastases. A case report with a review of literature. Gen. Diagn. Pathol. 1996, v. 141, p. 377-392.
 23. Kido A., Schneider-Stock R., Hauptmann K., Roessner A. Telomerase activity in benign bone tumors and tumor-like lesions. Pathol. Res. Pract. 1999, v. 195, p. 753-757.
 24. Ferracini R., Scotlandi K., Cagliero E., Acquarone F., Olivero M., Wunder J., Baldini N. The expression of Met/hepatocyte growth factor receptor gene in giant cell tumors of bone and other benign musculoskeletal tumors. J. Cell. Physiol. 2000, v. 184, p. 191-196.
 25. Grace J., McCarthy S., Stankovic R., Marsden W. Malignant transformation of osteoblastoma: study using image analysis microdensitometry. J. Clin. Pathol. 1993, v. 46, p. 1024-1029.
 26. Соловьев Ю.Н. Новые нозологические формы в классификации опухолей костей. Арх. патол. 1998, № 4, с. 57-61.
 27. Ortmann F., Eady J. Osteoblastoma. Medscape. Feb, 2009.
 28. Marcove R., Heelan R., Huvos A., Healey J., Lindeque B. Osteoid osteoma. Diagnosis, localization and treatment. Clin. Orthop. 1991, v. 254, p. 197-201.
 29. Spouge A., Thain L. Osteoid osteoma: MR imaging revisited. Clin. Imaging. 2000, v. 24, p. 19-27.

Статья поступила 29.12.2015 г., принята к печати 12.01.2016 г.
Рекомендована к публикации В.А.Соколовским

OSTEOBLASTOMA

Bludov A.B., Fedorova A.V., Schipahina Ya.A., Nered A.S., Kochergina N.V.

FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: osteoblastoma, benign bone lesions, bone producing tumors, musculoskeletal system, radiology

The review of the literature is devoted to the classification, epidemiology, clinical presentation and radiological findings of osteoblastoma. Osteoblastoma is a rare benign bone producing tumor, that develops in a young group of patients. Histological structure of osteoblastoma is similar to osteoid-osteoma. However, these two benign tumours are classified into different nosological forms based on their clinical and radiological manifestation. Size is the main criterion for differentiation of these two processes, which exceeds 2 cm in cases of osteoblastoma.

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САРКОМАМИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

И.А. Камалов, И.Р. Сафин

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, злокачественные новообразования, идиопатические тромбозы, саркомы, тромбоэмболия легочной артерии

В настоящем исследовании проанализированы результаты обследования 179 пациентов, проведенных с целью выявления у них злокачественных новообразований в условиях Республиканского клинического онкологического диспансера. Всем пациентам проводились ультразвуковые исследования нижней полой вены, подвздошных вен, вен нижних конечностей. Среди пациентов с саркомами костей и мягких тканей число пациентов с венозными тромбозами было достоверно больше, чем среди пациентов без онкологической патологии. Проявления прокоагулянтной активности сарком костей и мягких тканей могут быть установлены путем ультразвуковой диагностики идиопатических тромбозов вен системы нижней полой вены у этой группы пациентов.

Введение. Изучение проявлений прокоагулянтной активности сарком костей и мягких тканей в виде идиопатических венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) представляет большой клинический интерес. Группа исследователей (США) на основании анализа медицинской документации 5234 пациентов с саркомами мягких тканей и 6241 пациента с тромбозами глубоких вен нижних конечностей пришла к выводам, что тромбозы глубоких вен могут быть первоначальным проявлением сарком мягких тканей. По наблюдениям авторов, наиболее часто тромбозы глубоких вен предшествовали диагностике сарком мягких тканей бедра, а диагностика сарком в среднем запаздывала на 3,6 мес [1]. Пациенты с опухолями костей и мягких тканей имеют высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений. По экспериментальным данным некоторых авторов, фибросаркома, как и многие другие опухоли, может активировать свертывание крови, и такая прокоагулянтная активность фибросаркомы является признаком прогрессирования опухоли [2]. Greenwald и соавторы (2004 г.) сообщили о случае обнаружения у 28-летней женщины эпителиоидной ангиосаркомы через два года после диагностики и лечения

тромбоза наружной подвздошной вены. Авторы указывают, что тромбоз глубоких вен — без существенных факторов его возникновения и особенно у молодых пациентов — может быть первоначальным проявлением саркомы мягких тканей [3]. Группой исследователей (Швеция) в период с 1965 по 1983 г. была изучена онкологическая заболеваемость среди 61 998 пациентов, доставленных в госпитали с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ранее у этих пациентов злокачественные новообразования не были диагностированы). Авторы обнаружили, что в течение первого года после выявления идиопатических венозных тромбозов вероятность диагностики злокачественных опухолей (практически всех локализаций) среди этих пациентов было выше обычно ожидаемой для этого региона величины в 4,4 раза, а в последующие годы уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями среди них стойко повышался до 30% [4].

Существует статистически достоверная и клинически важная связь между идиопатическими венозными тромбозами и последующим развитием злокачественных новообразований [5]. Еще в 1865 г. известный французский врач Арман Труссо в своей лекции «Phlegmasia Alba Dolens» впервые высказал предположение о наличии причинно-следственной связи между венозными тромбозами и злокачественными опухолями. В последующие годы предположение А. Труссо многократно под-

Адрес для корреспонденции

Ильяс Аглямич Камалов
E-mail: ki20@bk.ru

тверждалось. В понимании генеза раковых тромбозов первостепенное значение имело осознание того факта, что опухолевые клетки синтезируют и выделяют в кровь большое количество прокоагулянтных молекул. Венозные тромбоэмболические осложнения и злокачественные новообразования (ЗНО) имеют двухстороннюю клиническую связь: с одной стороны, венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) могут быть особенностью occultной злокачественной опухоли, а с другой – ВТЭО могут проявляться на любом этапе злокачественного процесса. У пациентов с венозными тромбозами в отсутствие обычных факторов риска развития ВТЭО злокачественная опухоль может быть выявлена в 10% случаев [6–9]. Фатальная тромбоэмболия легочной артерии, обусловленная прокоагулянтной активностью злокачественных новообразований, существенно ухудшает результаты лечения пациентов с саркомами костей и мягких тканей. Согласно результатам аутопсий, 20–30% смертности от злокачественных новообразований может быть отнесено к смертности от легочной эмболии [10]. Наличие злокачественной опухоли сопровождается увеличением риска развития венозного тромбоза в 4 раза [11]. Наиболее частыми источниками тромбоэмболии легочной артерии (в 90% случаев) являются тромбы, сформировавшиеся в венах системы нижней полой вены [12]. Достоверная ультразвуковая диагностика эмболоопасных тромбозов вен системы нижней полой вены является залогом целенаправленной профилактики ТЭЛА, направленной на предотвращение развития фатальной легочной эмболии среди пациентов с саркомами костей и мягких тканей.

Обоснование возможности эхографической визуализации идиопатических тромбозов, предшествующих клиническим проявлениям злокачественных опухолей костей и мягких тканей, и прокоагулянтной активности сарком костей и мягких тканей в виде эмболоопасных венозных тромбозов придает актуальность настоящему исследованию.

Материалы и методы. Исследование проводилось в условиях ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ГАУЗ «РКОД МЗ РТ») в 2014–2015 гг. Наблюдались и были обследованы 179 пациентов, которые были направлены ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» с подозрением на наличие у них сарком костей и мягких тканей. В основную группу были включены 89 пациентов (49 женщин и 40 мужчин; средний возраст пациентов 58 лет) с саркомами костей и мягких тканей различных локализаций, диагностированными в период обследования в условиях ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» (табл. 1). В контрольную группу были вклю-

Таблица 1. Структура злокачественных новообразований у пациентов основной группы

Локализации новообразований	Число пациентов
Синовиальная саркома коленного сустава	8
Синовиальная саркома голеностопного сустава	6
Липосаркома мягких тканей туловища и конечностей	15
Забрюшинная липосаркома	13
Злокачественная фиброзная гистиоцитома мягких тканей туловища и конечностей	14
Фибросаркома мягких тканей мягких тканей туловища и конечностей	14
Остеосаркома бедренной кости	8
Хондросаркома большеберцовой кости	5
Хондросаркома локтевой кости	6
Всего	89

чены 90 пациентов (48 женщин и 42 мужчины; средний возраст пациентов 57 лет). У пациентов контрольной группы в процессе обследования в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» данных за онкопатологию не было выявлено.

Всем пациентам (обеих групп) выполнялись ультразвуковые исследования (УЗИ) нижней полой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей. Ультразвуковые исследования проводились на ультразвуковом сканере Logiq 7 (General Electric, США).

У пациентов обеих групп изучались анамnestические сведения и медицинская документация и о ранее перенесенных венозных тромбоэмболических осложнениях.

Для проведения исследования пациенты были отобраны с применением генератора случайных чисел компьютерной программы Microsoft Excel. Необходимый объем выборки определялся с помощью номограммы Альтмана [13]. При анализе полученных результатов исследования проводились расчеты t-критерия Стьюдента для парных выборок (параметрический критерий) и T-критерия Вилкоксона для связанных выборок (непараметрический ранговый критерий). Статистическая обработка проводилась с использованием программ Statistica 10, Microsoft Excel. Входные параметры для расчетов были следующими:

- мощность (чувствительность) критерия – 0,95;
- уровень значимости – 0,05.

Проверка однородности групп проводилась критериями для парных выборок по следующему набору параметров:

- по возрасту, полу, количественному составу;
- по профилю предварительного диагноза – все пациенты были направлены в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ»

с подозрениями на наличие у них сарком костей и мягких тканей;

— по проведенным методам обследования в условиях ГАУЗ «РКОД МЗ РТ»;

— по долям пациентов с варикозной болезнью и клапанной несостоятельностью вен нижних конечностей;

— по признаку: ранее (до направления в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» с подозрением на наличие злокачественной опухоли костей и мягких тканей) пациенты обеих групп ранее диагноза ЗНО не имели.

Вывод однородности основной и контрольной групп был сделан на основании анализа статистических критериев: t-критерий Стьюдента, p-значение двустороннее = 1; t-критерий Вилкоксона, p-значение (двустороннее) = 0,71.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 2.

у 17 (19%) пациентов, а в контрольной группе у 2 (2%) пациентов.

Диагностированные венозные тромбозы у пациентов основной группы не были обусловлены сдавлением венозных стволов злокачественными опухолями мягких тканей и костей.

В процессе проведения ультразвуковых исследований нижней полой вены, подвздошных вен, вен нижних конечностей у 7 пациентов основной группы были выявлены эмболоопасные тромбозы.

У 4 пациентов был выявлен тромбоз большой подкожной и общей бедренной вен с флотацией проксимальной части тромба в просвете общей бедренной вены. По отношению к этим пациентам были предприняты хирургические меры профилактики ТЭЛА: удаление из общей бедренной вены флотирующей части тромба и кроссэктомия.

У 2 пациентов был выявлен тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ОБВ, ГБВ, ПБВ,

Таблица 2. Результаты ультразвуковой диагностики венозных тромбозов и последствий перенесенных тромбозов вен

Результаты ультразвуковых исследований	Количество		% соотношение	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Последствия перенесенных тромбозов вен системы нижней полой вены	17	2	19%	2%
Тромбозы (тромбофлебиты) БПВ и МПВ	7	1	8%	1%
Тромбоз БПВ и ОБВ (с выходом тромба через СФС в ОБВ и флотацией верхушки)	4		4%	
Тромбоз суральных вен	5	1	6%	1%
Тромбоз ПКВ, суральных вен	3		3%	
Тромбоз ГБВ, БПВ, ОБВ	2		2%	
Тромбоз ОБВ, ГБВ, ПБВ, ПКВ суральных вен с флотацией проксимальной части	2		2%	
Илеофemorальный тромбоз	1		1%	
Всего	41	4	46%	4%

Примечание: ОБВ — общая бедренная вена; ПБВ — поверхностная бедренная вена; ГБВ — глубокая бедренная вена; ПКВ — подколенная вена; БПВ — большая подкожная вена; МПВ — малая подкожная вена; СФС — сафенофemor. соустье.

Из табл. 2 усматривается достоверное различие между основной и контрольной группами.

1) Венозные тромбозы были выявлены в основной группе у 24 (27%) пациентов основной группы (острые тромбозы у 14 пациентов, подострые тромбозы у 10 пациентов), в контрольной группе у 2 (2%) пациентов были выявлены подострые венозные тромбозы.

2) Последствия перенесенных тромбозов вен системы нижней полой вены (утолщения стенок вен, синехии, пристеночные тромботические наложения) были диагностированы в основной группе

ПКВ, суральных вен) с флотацией проксимальной части тромба в просвете общей бедренной вены. По отношению к этим пациентам были предприняты хирургические меры профилактики ТЭЛА: удаление из общей бедренной вены флотирующей части тромба и перевязка поверхностной бедренной вены у устья (ниже места впадения глубокой бедренной вены в общую бедренную вену).

У 1 пациента был выявлен илеофemorальный тромбоз с эхографическими признаками эмболоо-

пасности. Пациенту была произведена имплантация кава-фильтра в нижнюю полую вену.

В контрольной группе пациентов с эмболоопасными тромбозами не было.

Среди пациентов обеих групп признаков развития тромбоэмболии легочной артерии не было выявлено.

На основании изучения медицинской документации и анамнестических данных пациентов обеих групп проведен анализ сроков перенесенных тромбозов вен, предшествующих диагностике сарком костей и мягких тканей. В основной группе у 17 пациентов были выявлены хронические последствия тромбозов вен системы нижней полой вены в виде эхографических признаков утолщений стенок вен, синехий, пристеночных тромботических наложений. Было установлено, что эти пациенты перенесли венозные тромбозы в различное время до диагностики у них злокачественных опухолей:

- 8 пациентов за 13–18 мес до диагностики сарком мягких тканей;
- 5 пациентов за 10–12 мес до диагностики сарком костей и мягких тканей;
- 4 пациента за 6–7 мес до диагностики сарком костей и мягких тканей.

Только у одного пациента из 17 пациентов с хроническими венозными тромбоэмболическими осложнениями (основная группа) был выявлен фактор риска возникновения венозного тромбоза — мерцательная аритмия.

Хронические последствия тромбоза (тромбофлебита) подкожных вен были выявлены у 2 пациентов контрольной группы. У обоих пациентов были явные факторы риска возникновения венозных тромбоэмболических осложнений: варикозная трансформация большой подкожной вены и несостоятельность клапанов сафенофemorального соустья и большой подкожной вены.

У 2 пациентов контрольной группы были выявлены подострые венозные тромбозы. У одного из этих пациентов был фактор риска возникновения тромбоза (тромбофлебита) малой подкожной вены: избыточная масса тела, перенесенная операция (за 1 мес до обращения в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ») по поводу деструктивного холецистита, варикозная трансформация малой подкожной вены с клапанной несостоятельностью сафенопоплитеального соустья. У второго пациента из контрольной группы, с тромбозом суральных (икроножных) вен, явных причин возникновения тромбоза установить не удалось — факторы риска возникновения тромбоза у него не было выявлены. Этому пациенту было рекомендовано повторное обследование (через 3 мес) в условиях онкологического диспансера.

Эхографические признаки венозных тромбозов у пациентов со злокачественными новообразо-

ваниями подвержены значительным динамическим изменениям. При каждом ультразвуковом исследовании для визуализации доступен лишь текущий этап эволюции венозного тромба. Констатированные при проведении настоящего исследования разные эхографические формы венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с саркомами костей и мягких тканей (последствия перенесенного тромбоза, острые тромбозы, подострые тромбозы) могут быть проявлениями различных этапов прокоагулянтной активности злокачественных новообразований.

Выводы

1. Прокоагулянтная активность сарком костей и мягких тканей может быть установлена путем ультразвуковой диагностики идиопатических тромбозов вен системы нижней полой вены.

2. Ультразвуковая визуализация проявлений прокоагулянтной активности злокачественных новообразований костей и мягких тканей в виде эмболоопасных венозных тромбозов является основой результативной, целенаправленной профилактики тромбоэмболии легочной артерии.

3. Обследование пациентов с тромбозами вен системы нижней полой вены с целью выявления злокачественных опухолей может выявить скрыто протекающие формы сарком костей и мягких тканей, и поэтому широкое применение ультразвукового скрининга нижней полой вены, подвздошных вен, вен нижних конечностей у пациентов без клинических проявлений ЗНО является важным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bennis M., Dalsing M., Sawchuck A. et al. Soft tissue sarcomas may present with deep vein thrombosis. *Journal of Vascular Surgery*. 2006, v. 43 (4), p. 788-793.
2. Amirkhosravi M., Francis J.L. Procoagulant activity of the MC28 fibrosarcoma cell line *in vitro* and *in vivo*. *Br. J. Haematol.* 1993, v. 85 (4), p. 736-744.
3. Greenwald U., Newman E., Taneja S., Rockman C. Malignant epithelioid angiosarcoma of the external iliac vein presenting as venous thrombosis. *Ann. Vasc. Surg.* 2004, v. 18, p. 493-496.
4. Baron J.A., Gridley G., Weiderpass E. et al. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet*. 1998, v. 351, p. 1077-1080.
5. Prandoni P., Lensing A.W.A., Buller H.R. et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992, v. 327, p. 1128-1133.
6. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. London: New Sydenham Society. 1872, p. 281-295.
7. Шапошников С.А., Синьков С.В., Заболотских И.Б. Нарушения гемостаза при онкологическом процессе: Современный взгляд на проблему. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2011, т. 22, № 3 (85), с. 12-20.

8. Шилова А.Н., Баркаган З.С. Современные данные о частоте и патогенезе онкотромбозов. Тромбоз. Гемостаз. Реология. 2006, № 1, с. 6-15.
 9. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. Thromb Haemost. 1997, v. 78 (1), p. 117-120.
 10. Sallah S., Wan J.Y., Nguyen N.P. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. J. Thromb. Haemost. 2002, v. 87, p. 575-579.
 11. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. Arch. Intern. Med. 2000, No. 160, p. 809-815.
 12. Савельева В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и соавт. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010, № 1, с. 1-37.
 13. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. В.П. Леонова. М.: Гэотар-Медиа. 2003, 144 с.
- Статья поступила 19.01.2016 г., принята к печати 25.01.2016 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

IDIOPATHIC VENOUS THROMBOSIS IN PATIENTS WITH BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS

Kamalov I.A., Safin I.R.

The State Health Care Institution «Republic Clinical Oncology Dispensary» of the Ministry of Health, Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Key words: venous thromboembolism, malignant neoplasms, idiopathic thrombosis, sarcomas, pulmonary embolism

The present study analyzed the results of a survey conducted with 179 patients to identify their malignant neoplasms under the National Clinical Oncology Center. All patients underwent ultrasound of the inferior vena cava, iliac veins, the veins of the lower extremities. Among patients with sarcomas of bone and soft tissues of the number of patients with venous thrombosis was significantly higher than in patients without cancer. Manifestations of procoagulant activity of sarcomas can be set by ultrasound diagnosis of idiopathic venous thrombosis of the inferior vena cava in this group of patients.

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА. 10-ЛЕТНИЙ АНАЛИЗ ПО МАТЕРИАЛАМ КАЗАХСКОГО НИИ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

Г.А. Серикбаев, Ж.О. Мауленов, Д.А. Тулеуова, А.К. Курманалиев, Г.С. Ахметова
Казахский НИИ онкологии и радиологии, г. Алматы

Ключевые слова: саркомы костей, динамика заболеваемости, результаты комплексного лечения, полихимиотерапия

Первичные опухоли костей встречаются относительно редко и составляют 0,2–1% от всех онкологических заболеваний (1,2–1,9 случая на 100 000 населения). В динамике за 10 лет, по статистическим данным РК, отмечается стабильная картина заболеваемости, снижение смертности, запущенности. А также необходимо отметить повышение показателей 5-летней выживаемости на 10%.

Отделение, а с 11.02.2012 г. Центр опухолей костей, мягких тканей и меланом занимается лечением больных со злокачественными новообразованиями костей, мягких тканей и кожи. Проводится разработка новых и усовершенствование существующих методик хирургического, комбинированного и комплексного лечения опухолей данной локализации, высокодозная полихимиотерапия, конформная лучевая терапия.

Данный анализ затрагивает период с 2005 по 2014 г. За данный период через отделение (центр) опухолей костей и мягких тканей КазНИИОнР прошли 772 пациента (с впервые выявленным диагнозом) с первичными опухолями костей, мягких тканей, при которых имелось поражение кости, и вторичными (метастатическими) опухолями.

Первичные опухоли костей встречаются относительно редко и составляют 0,2–1% от всех онкологических заболеваний (1,2–1,9 случая на 100 000 населения). Мужчины болеют в 1,5 раза чаще. Доброкачественные опухоли костей встречаются в 2–3 раза реже, чем злокачественные. Обычно опухоли локализируются в длинных трубчатых костях конечностей (от 40 до 70%). Нижние конечности поражаются у 2–2,5 раза чаще, чем верхние. Проксимально расположенные опухоли длинных трубчатых костей чаще характеризуются злокачественным течением. Очень редко опухоли локализируются в костях стопы и кисти.

Злокачественные опухоли костей — группа злокачественных новообразований, которые развиваются из тканей скелета. Данные опухоли могут развиваться самостоятельно или вследствие перерождения доброкачественных опухолей в злокачественные.

Адрес для корреспонденции

Серикбаев Г.А.
E-mail: ganiserikbaev@mail.ru

Отметим, что опухоли костей — это довольно редкое заболевание, доля которого среди прочих злокачественных новообразований занимает всего 1%. В то же время следует учитывать тот факт, что кости являются местом, где могут образовываться метастазы при опухолях, например, молочной железы, легкого и других органов. Соответственно, различают первичные опухоли костей и вторичные.

Основная часть злокачественных опухолей костей наблюдается у лиц в возрасте от 10 до 40 лет, в этот период чаще развиваются остеосаркомы и саркома Юинга. Второй пик развития сарком костей — после 60 лет. В этот период чаще развиваются хондросаркомы, ретикулосаркомы, фибросаркомы. Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО), или остеобластокластома, встречается в 15–20% всех случаев доброкачественных опухолей костей.

Проблема лечения первичных злокачественных и доброкачественных опухолей костей представляется чрезвычайно актуальной. Так, в Казахстане в 2014 г. средний стандартизованный показатель частоты заболеваемости злокачественными опухолями ко-

стей и суставного хряща был равен 1,3 на 100 тыс. населения. В настоящее время для лечения этой патологии применяются хирургический, лучевой и лекарственный методы, а также их комбинации. Хирургическое лечение перешло сегодня в качественно новое состояние — от калечащих операций к органосохраняющим [1].

В равной мере общий результат лечения больного с патологией скелета определяют адекватная хирургическая тактика и адекватное замещение дефекта. На сегодняшний день для этого применяются аллотрансплантация костей, аутоотрансплантация костей, в том числе с использованием васкуляризированных трансплантатов, и эндопротезирование [2, 3].

Динамика заболеваемости злокачественными опухолями костей скелета за 10 лет отражена в табл. 1.

Таблица 1. Динамика за 2005–2014 гг.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Заболеваемость	1,6	1,5	1,5	1,4	1,4	1,5	1,3	1,2	1,2	1,3
Смертность	2,2	0,9	1	0,9	0,9	0,9	0,9	1,4	0,7	0,7
1-годовая летальность	27,7		38	30	25	25,8	34,9	27,3	33,9	33,9
I–II степень	39,2	38,4	41,5	41,7	50,4	47,9	46,7	48,3	51,9	46,6
IV степень	19,6	21,4	23,6	17,5	13,8	14,2	15,6	12,7	16,2	11,6
5-летняя выживаемость	54,5	60,7	63,6	65,2	65,2	65,4	65,4	66,1	64,3	64,3
Всего	241	226	226	233	226	227	244	216	208	238

В динамике за 10 лет, по статистическим данным РК, отмечается стабильная картина заболеваемости. Снижение смертности, запущенности. А также необходимо отметить повышение показателей 5-летней выживаемости на 10%.

Материалы и методы

Отделение, а с 11.02.2012 г. Центр опухолей костей, мягких тканей и меланом занимается лечением больных со злокачественными новообразованиями костей, мягких тканей и кожи. Проводится разработка новых и усовершенствование существующих методик хирургического, комбинированного и комплексного лечения опухолей данной локализации. Высокодозная полихимиотерапия. Конформная лучевая терапия.

Данный анализ затрагивает период с 2005 по 2014 г. За данный период через отделение (центр)

опухолей костей и мягких тканей КазНИИОиР прошли 772 пациента (с впервые выявленным диагнозом) с первичными опухолями костей, мягких тканей, при которых имелось поражение кости, и вторичными (метастатическими) опухолями (табл. 2).

Основной процент первичных больных приходился на злокачественные опухоли костей — 47%. На гигантоклеточную опухоль пришлось 27% случаев.

При злокачественных опухолях пациентам проводились от 2 до 4 курсов высокодозной неоадьювантной полихимиотерапии различными схемами ().

Различные хирургические вмешательства — от калечащих операций до органосохраняющих вмешательств — выполнены 772 больным. Объем хирургической помощи отражен в табл. 3.

Как видно из таблицы, на органосохраняющие операции пришлось 79,6% всех операций. Последние годы резко увеличилось число пациентов, перенесших эндопротезирование: с 1 случая в 2006 г. до 48 в 2014 г (рис.1).

В хирургическую практику нашего центра внедрены операции по замене всех суставов, кроме голеностопного (редкость поражения дистального отдела большеберцовой кости, отсутствие протезов у данной фирмы) (рис.2).

Наибольшее количество приходится на эндопротезы коленного сустава при поражении дистальных отделов бедренной кости — 38,9%, что соответствует мировой статистике опухолевого поражения трубчатых костей (рис.3, 4).

Реэндопротезирование из-за нестабильности ножки протеза было у 1,5% пациентов и связано с недостатками конструкции ножки протеза БМСИ.

Таблица 2. Нозологические формы первичных больных

№	Нозологические формы	Количество (%)
1	Саркомы костей	359 (46,5)
2	Гигантоклеточная опухоль	207 (26,8)
3	Метастазы в кости	82 (10,6)
4	Саркомы мягких тканей (ампутации, экзартикуляции, МПБА, МГА)	124 (16,0)
5	Всего	772

Таблица 3. Виды хирургических операций

№	Объем хирургического вмешательства	Количество (%)
1	Резекция кости	198 (24,9)
2	Эксхолеации опухоли	184 (23,2)
3	Резекции костей таза, крестца	21 (2,6)
4	Резекции ребер	37 (4,6)
5	Ампутации, экзартикуляции, МПБА, МЛГА	178 (22,4)
6	Резекция кости с эндопротезированием сустава	131 (16,5)
7	Резекции позвонка с транспедикулярной фиксацией	16 (2,0)
8	Реэндопротезирование (нестабильность ножки протеза)	15 (1,9)
9	Резекция кости с установкой цементного спейсера	7 (0,9)
10	Удаление протеза с установкой спейсера	7 (0,9)
11	Всего	794

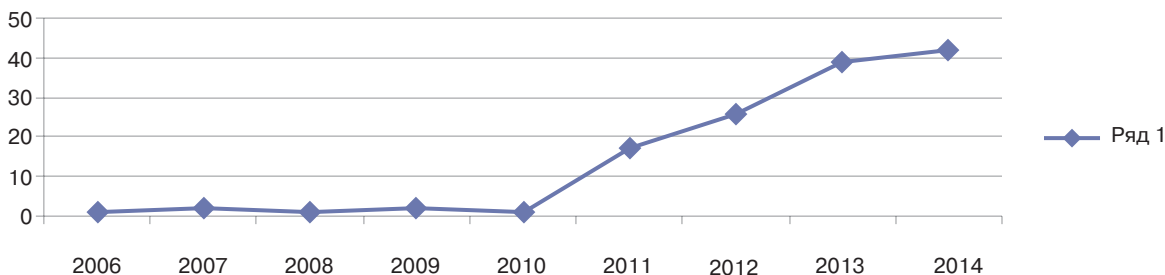


Рис. 1. Распределение больных по органосохранным вмешательствам

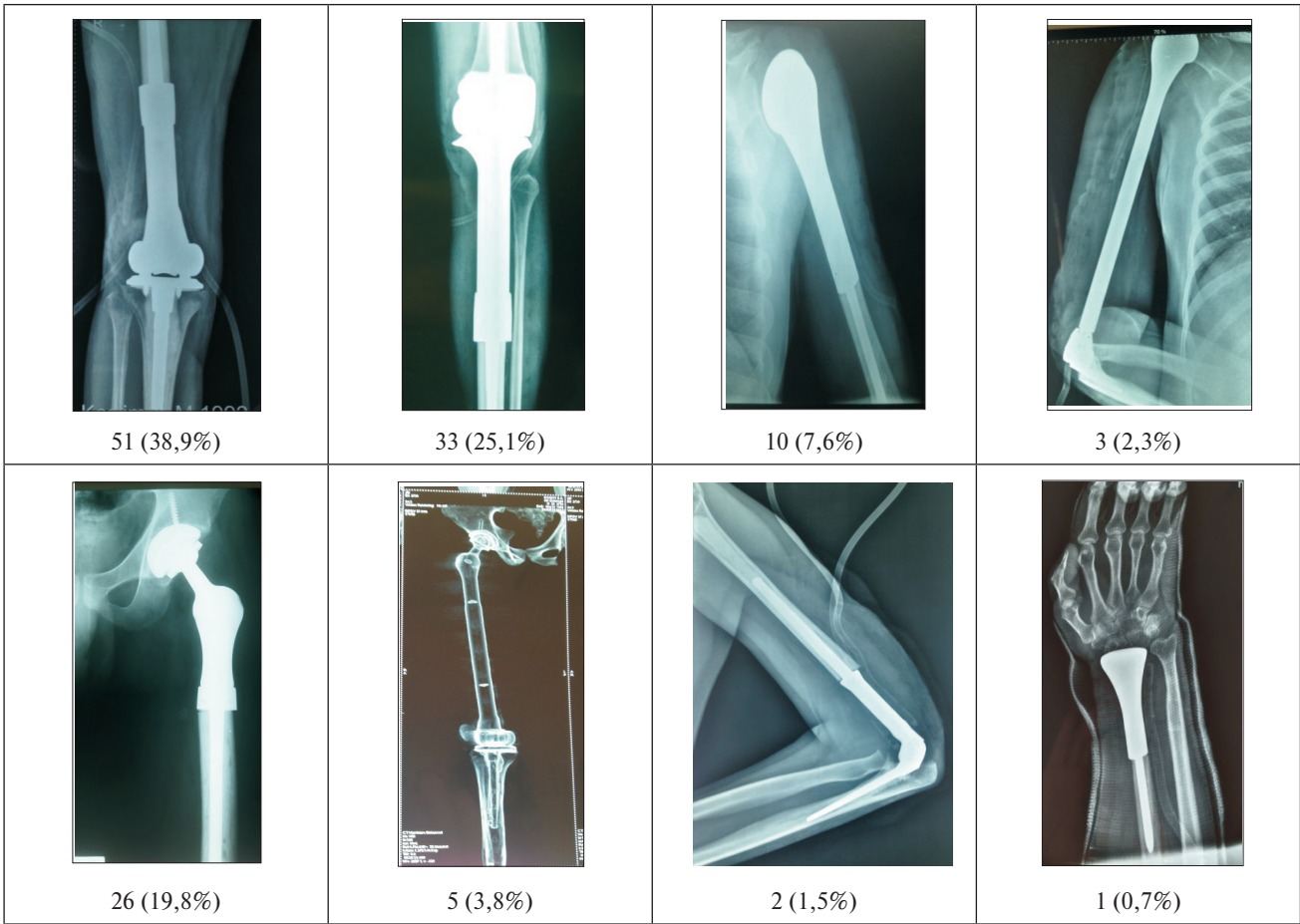


Рис. 2. Виды и количество протезов

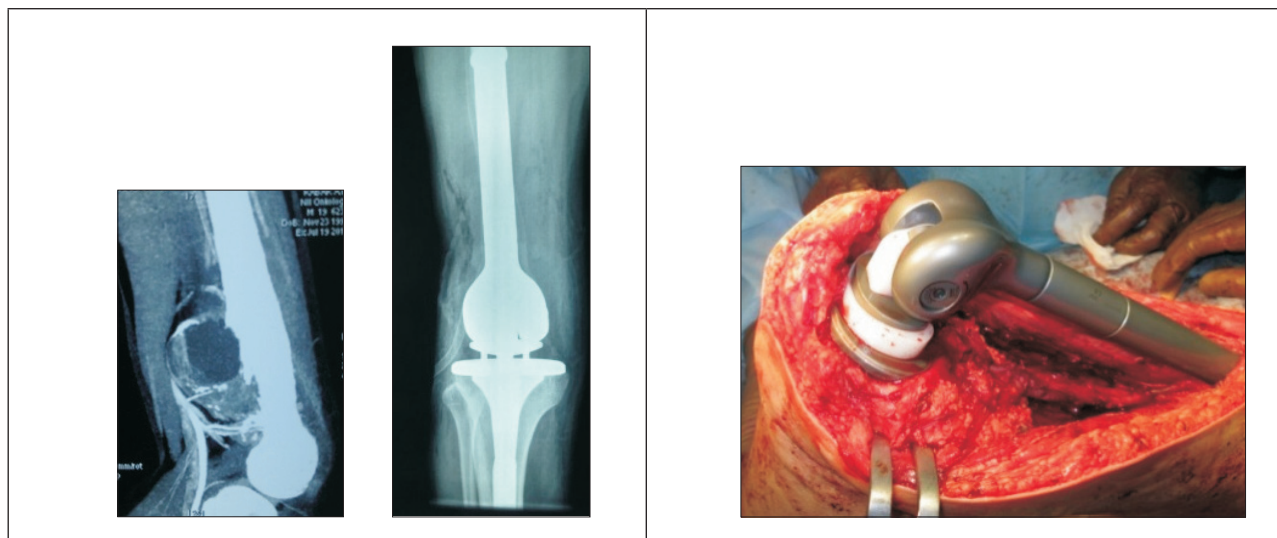


Рис. 3. Резекция дистального метадиафиза бедренной кости при остеогенной саркоме (после 3 курсов НАПХТ)



Рис.4. Резекция проксимального метадиафиза большеберцовой кости при остеогенной саркоме (после 3 курсов НАПХТ)

По причине перипротезной инфекции в 0,9% случаев произведено удаление протеза с установкой спейсера.

С конца 2014 г. в нашем центре устанавливаются модульные эндопротезы турецкого производства TIPSAN (PENTA MERS).

Также внедрены органосохранные операции при опухолевом поражении костей таза.

Несмотря на успехи современной онкологии, лечение злокачественных опухолей таза до сих пор остается сложной проблемой клинической онкологии. Операции при опухолях костей таза являются менее разработанными и недостаточно освещенными в литературе по сравнению с заболеваниями других отделов опорно-двигательного аппарата. По данным Н.Н. Трапезникова с соавторами [4], удельный вес первичных злокачественных опухолей костей таза составляет 15,7% от всех злокачественных опухолей костей. Костные

саркомы таза имеют худший прогноз, чем при локализации в длинных трубчатых костях. Этот факт связан с несколькими причинами. Во-первых, большинство пациентов обращаются в специализированные учреждения при наличии опухоли уже достаточно больших размеров, особенно при росте ее в полость таза. Во-вторых, кости таза являются сложной зоной для рентгенологического обнаружения опухоли. В-третьих, сложное пространственное строение таза, близость жизненно важных структур (магистральных сосудов, нервов, органов малого таза) часто делают невозможным выполнение радикального оперативного вмешательства. Кроме того, пациентам этого профиля нередко в ортопедических клиниках выполняют неадекватные операции, что также ухудшает прогноз.

К сожалению, большинство пациентов в нашей стране не получают квалифицированной диагностики и лечения на местах и прибывают с

запущенными формами опухолей. Позднее обращение больных в специализированные учреждения значительно усложняет лечение, а зачастую служит отказом от лечения. По данным М.Д. Алиева с соавторами (2006), около 80% пациентов до установления правильного диагноза проходили лечение по поводу других неонкологических заболеваний.

Хирургическое лечение опухолей костей таза отличается высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений, наиболее грозными из которых являются кровотечение и инфицирование раны с последующим развитием сепсиса. Резекции костей таза требуют знания онкологической ортопедии, сосудистой, абдоминальной, пластической хирургии, нейрохирургии. Тем не менее с развитием анестезиологии, реанимации и трансфузиологии увеличивается количество и объем оперативных вмешательств.

Объем резекции при опухолях костей таза представлен на рис. 5.

Заключение

1. Динамика заболеваемости и смертности остается стабильной. Необходимы мероприятия, направленные на повышение безрецидивной и общей выживаемости.

2. При выборе тактики лечения при опухолях опорно-двигательного аппарата необходим мультидисциплинарный подход с участием хирурга, химиотерапевта, радиолога, врача-патоморфолога и врача лучевой диагностики.

3. Строгое следование основному принципу онкологии — принципу абластичности — наряду с усовершенствованием хирургической техники, дизайна эндопротезов и принципов лечения инфекции ложа эндопротеза при возникновении данных осложнений позволит в дальнейшем расширить показания к эндопротезированию и получить хорошие результаты.

4. Внедрение в клиническую практику новых эффективных методов борьбы с инфекционными

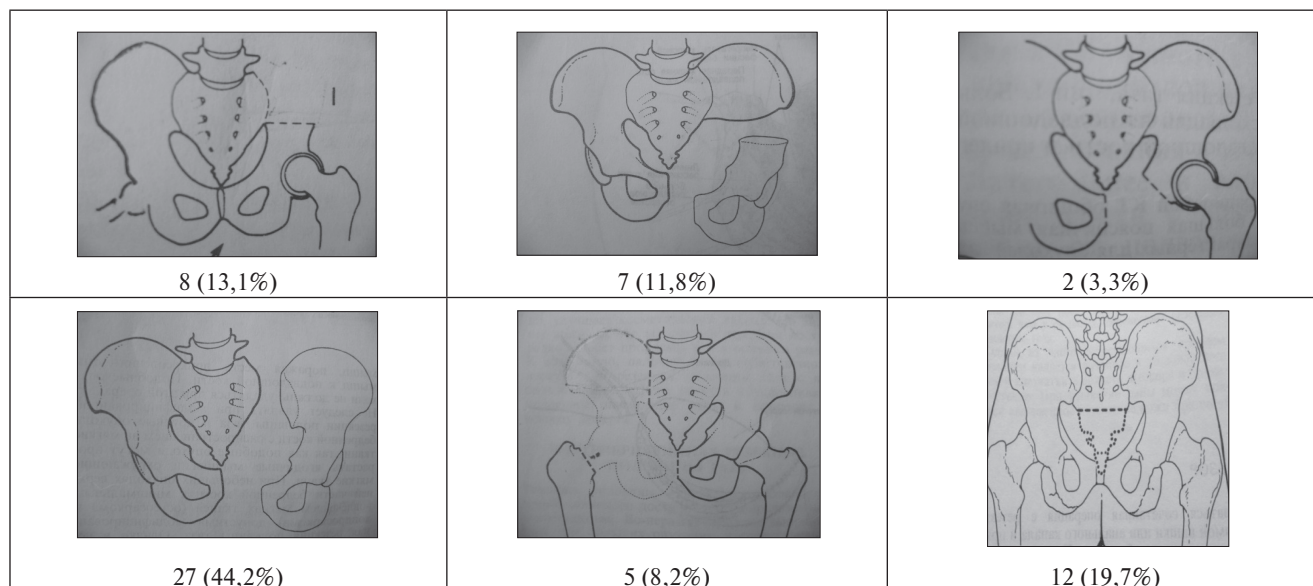


Рис. 5. Объем резекции костей таза

По литературным данным, резекции костей таза относятся к высокотравматичным оперативным вмешательствам и, несмотря на высокий современный уровень вспомогательных служб, по-прежнему отличаются высокой частотой осложнений, в том числе и фатальных. Наиболее частые причины смерти — тромбоэмболия легочной артерии, кровотечение, сепсис.

В нашей практике из всех случаев операций на костях таза был лишь 1 (1,6%) случай смерти пациента в послеоперационном периоде из-за почечной недостаточности, и 1 (1,6%) нагноения ложа протеза после внутренней резекции таза.

осложнениями сделало актуальным вопрос качества жизни пациентов.

5. Результаты лечения больных опухолями костей таза зависят не только от хирургической техники, но и от оснащения клиники современной диагностической службой, уровня анестезиологического, трансфузионного и реанимационного оснащения, опыта работы врачей соответствующего профиля, возможности быстрее включения в операцию нейрохирурга, абдоминального и пластического хирургов, а также доступности долгосрочной ортопедической и социальной реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арзыкулов Ж.А., Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д. и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2005–2014 год. (стат. материалы).
2. Алиев М.Д. Эндопротезирование как основа онко-ортопедии. Поволжский онкологический вестник. 2012, № 2, с. 14.
3. Алиев М.Д. Инфекционные осложнения эндопротезирования суставов у онкологических больных.

- Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. Научно-практический журнал Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком. 2011, № 1, с. 3.
4. Алиев М.Д., Мусаев Э.Р. Хирургическое лечение первичных опухолей таза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. Научно-практический журнал Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком. 2011, № 3, с. 4.

Статья поступила 30.12.2015 г., принята к печати 12.01.2016 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT AND BENIGN BONE TUMORS. 10 YEARS EXPERIENCE OF KAZAKH SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY

Serikbayev G.A., Maulenov Zh.O., Tuleuova D.A., Kurmanaliyev A.K., Akhmetova G.S.

Kazakh scientific research institute of oncology and radiology, Almaty

Key words: bones sarcomas, incidence, results, treatment, chemotherapy

Primary bones tumors make 0,2–1% of all oncological diseases (1,2–1,9 cases on 100 000 population). In dynamics for the past 10 years according to statistical data of Republic Kazakhstan incidence is stable, mortality is decreasing, and 5-year survival increased for 10%.

Since 2012 Center of tumors of bones, soft tissue and melanomas was established.

From 2005 till 2014 772 patients with primary tumors of bones and soft tissues and also metastatic bone involvement were treated.

ХИМИОПЕРФУЗИЯ – КАК МЕТОД ВЫБОРА ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ САРКОМАХ

Г.И. Гафтон, Ю.В. Семилетова, К.Ю. Сенчик, А.М. Беляев, И.Г. Гафтон
ФБГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург

Ключевые слова: меланوما, саркома, лечение, перфузия

В настоящее время продолжает наблюдаться неуклонный рост заболеваемости меланомой кожи и саркомами мягких тканей конечностей. Учитывая высокую вероятность развития местно диссеминированных форм меланомы кожи и сарком мягких тканей конечностей, необходимость использования комбинированных методов в их лечении достаточно высока. В XXI в. возможность применения изолированной химиоперфузии конечностей дарит пациентам высокий объективный ответ на химиопрепараты без их системного введения, улучшения качества жизни за счет сохранения конечности. Данный обзор содержит описание применяемых в настоящее время лекарственных агентов, результаты проводимых клинических исследований в мире, а также результаты собственных исследований.

Введение. Создание современной аппаратуры и эффективных лекарственных препаратов вывело на новый уровень развитие медицинских технологий, что значительно расширило возможности лечения больных саркомами мягких тканей и меланомой кожи, особенно диссеминированных форм. Саркомы мягких тканей, составляя всего 1% среди всех злокачественных новообразований [3, 23], при этом характеризуются достаточно высоким морфологическим и клиническим разнообразием. В настоящее время в 30–60% случаев больные поступают к онкологам уже в III стадии заболевания или с обширными местными рецидивами, когда одним из вариантов лечения становится калечащая операция [4]. В то же время низкие показатели пятилетней выживаемости пациентов (60–70%) при постоянном совершенствовании хирургического метода лечения заставляют специалистов искать новые подходы к лечению сарком мягких тканей.

Также в последние десятилетия наблюдается непрерывный рост заболеваемости меланомой кожи [5]. Занимая структурно не более 10% от всех злокачественных опухолей кожи, на ее долю приходится до 80% смертей при данной нозологии. При этом в 40% случаев опухоль локализуется на конечностях [1]. Хирургический метод является основным в лечении меланомы кожи и на ранних стадиях процесса позволяет добиться полного вы-

здоровления в 90% случаев [21]. Однако частота возникновения местных рецидивов даже после широкого иссечения опухоли составляет 5,4% [2]. Особенностью неблагоприятного клинического течения меланомы является ее способность к множественной диссеминации, то есть развитию сателлитов либо транспортных метастазов в коже и мягких тканях вблизи первичного очага при отсутствии генерализации процесса [6–8]. При этом агрессивность меланомы зачастую проявляется в виде интенсивного роста метастатических узлов, их изъязвления, распада, кровоточивости, явно ухудшая качество жизни таких больных.

Наиболее распространенные виды лечения как больных меланомой кожи, так и саркомами мягких тканей, включают хирургический метод, лучевую терапию, в случае с СМТ и химиотерапию. А также их комбинации. В последние десятилетия новые схемы лечения были открыты и применены в клинической практике, дополняя стандартные методы с целью улучшения показателей общей выживаемости и безрецидивного периода, а также улучшения качества жизни больных и снижения токсичности системной терапии. Типичная для большинства сарком мягких тканей и меланом кожи малая чувствительность к цитостатикам обуславливает крайне неблагоприятный прогноз для жизни больных. И в прошлом ампутации были неизбежны.

Первые данные о внутриартериальной химиотерапии появились в 1950 г., когда Klorp и соавторы продемонстрировали технику процедуры и значительный регресс перевиваемых опухолей у экспериментальных животных при внутриартериальном введении эмбихина [19]. Появление новых методик

Адрес для корреспонденции

Гафтон Г.И.

E-mail: doc-tor@mail.ru

и аппаратуры для искусственного кровообращения позволило Руан и соавторам впервые в 1957 г. изолировать различные органы собаки и перфузировать их эмбихином без серьезных осложнений [24]. Для предупреждения «сброса» в системный кровоток через коллатеральное кровообращение использовали низкую скорость искусственного кровотока и давление перфузата ниже среднего артериального давления. В дальнейшем с этой целью применяли наложение наружного жгута проксимальнее уровня перфузии. Впервые изолированная регионарная перфузия была выполнена Сгееш и соавторами в 1958 г. больному с транзитным метастазом меланомы кожи нижней конечности, при этом был получен полный объективный ответ с продолжительностью жизни в 16 лет [9]. Первоначально методика ИРП проводилась при комнатной температуре, однако впоследствии Штелин применил гипертермию в 41–43 °С. Гипертермия обуславливает повышение цитотоксичности химиопрепаратов и увеличение частоты объективного ответа. Такие результаты делали метод ИРП все популярнее и в настоящее время привели к всеобщему признанию как высокоэффективного метода лечения транзитных и местно распространенных меланом, а также сарком мягких тканей конечностей, с частотой ответов от 50 до 100%, в зависимости от применяемых цитостатиков и цитокинов [11, 12, 14–16, 22]. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании III фазы Koops и Vaglini было сообщено о воздействии ИРП в качестве превентивной химиотерапии у больных меланомой кожи с высоким риском метастазирования [22]. Были пролечены 832 пациента. С периодом наблюдения продолжительностью в среднем 6 лет. Было отмечено достоверно значимое уменьшение возникновения транспортных метастазов (контроль — 6,6%, против исследуемой группы при ИРП — 3,3%) и метастазов в регионарных лимфатических узлах (контроль — 16,7% по сравнению с ИРП — 1,6%). Однако достоверно значимого влияния на показатели общей выживаемости выявлено не было.

Мелфалан был первым и наиболее эффективным цитостатическим препаратом, используемым при ИРП. Однако в связи с высокой токсичностью было проведено большое количество клинических испытаний с целью поиска альтернативы. Одним из них был цисплатин. Но при промежуточном анализе у больных при рецидивах меланомы Томпсон и Gianoutsos не смогли продемонстрировать значимые различия в токсичности терапии либо ее эффективности. На сегодняшний день мелфалан остается самым успешным противоопухолевым препаратом для ИРП в лечении неоперабельной меланомы кожи конечностей и сарком мягких тканей, по крайней мере в нашей стране. Тем не менее последние десятилетия в мире ведутся активные

работы по поиску комбинации с мелфаланом различных химиопрепаратов.

Самое успешное клиническое исследование выявило высокий объективный ответ при комбинации TNF α с мелфаланом. Eggermont и Lienard одновременно сообщили о высокой эффективности данной схемы в многоцентровых испытаниях для лечения больных как меланомой, так и саркомами мягких тканей. С целью изучения данного феномена был проведен ряд клинических исследований, которые показали шестикратное увеличение концентрации мелфалана в опухоли при введении с TNF α . Данный факт послужил толчком для использования во всем мире комбинированной схемы при ИРП. Эффект проведения ИРП с мелфаланом без использования ФНО α снижается в среднем до 52% [13, 20]. Дополнение комбинации мелфалана с ФНО α введением до и во время ИРП интерферона- γ ведет к статистически незначительному увеличению полных и частичных ответов [20] при существенном увеличении токсичности на организм. Хотя опубликованы многообещающие результаты при применении Ipilimumab и RG 7204 при метастатической меланоме, однако данных о влиянии этих препаратов при местно диссеминированных формах, ограниченных конечностью, недостаточно [1–4].

В настоящее время в мире проводятся открытые клинические исследования по изолированной химиоперфузии конечности при меланоме кожи:

1. NCT01323517 Клиническое исследование, вторая фаза, применения ипилимумаба (MDX-010) в изолированной химиоперфузии конечностей со стандартным мелфаланом и дактиномицином при лечении диссеминированной неоперабельной меланомы кожи конечностей (A Phase II Trial of the Addition of Ipilimumab (MDX-010) to Isolated Limb Infusion (ILI) with Standard Melphalan and Dactinomycin in the Treatment of Advanced Unresectable Melanoma of the Extremity II 02/2011–02/2015).

2. NCT00565968 Клиническое исследование, первая фаза, по оценке безопасности и эффективности повышения дозы Sorafenib (Nexavar) с использованием мелфалана в нормотермической изолированной химиоперфузии конечностей у пациентов с транзитными метастазами меланомы кожи конечностей (A Phase I Dose Escalation Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Oral Sorafenib (Nexavar) with Regional Melphalan via Normothermic Isolated Limb Infusion (ILI) in Patients with Intransit Extremity Melanoma I 10/2007–12/2014).

3. NCT01127594 Мультицентровое исследование первой фазы в изучении безопасности и резистентности при интраартериальном применении высокодозного темозоламида у пациентов с местнодиссеминированной меланомой кожи конечности (A Multi-Center Phase I Dose Escalation Trial to Evaluate Safety and Tolerability of Intra-Arterial Temozolomide for

Patients with Advanced Extremity Melanoma Using Normothermic Isolated Limb Infusion I 07/2010–12/2011).

Изолированная регионарная перфузия — это хирургическая процедура, позволяющая изолировать от общего кровотока анатомический регион (конечность) и проводить в нем химиотерапию высокими системно непереносимыми дозами цитостатических препаратов и цитокинов. Значительный лечебный эффект изолированной химиоперфузии конечностей достигается путем суммирования противоопухолевого воздействия высокой дозы цитостатика, локальной гипертермии и гипероксии.

При проведении ИРП на первом этапе выделяются магистральные сосуды проксимальнее уровня локализации первичной опухоли (или ее рецидива). Далее изолируется сосудистая сеть перфузируемой конечности с помощью канюляции магистральных ветвей и их клипирования. Одновременно с данными манипуляциями вводится системно 2 мл гепарина. Впоследствии заполняется первичный объем перфузатом. Для предупреждения сброса в системный кровоток через коллатеральное кровообращение цитостатических агентов жгут накладывается проксимальнее уровня канюляции. Изолированная от общего кровотока конечность при помощи магистралей присоединяется к системе искусственного кровообращения (насос, оксигенатор с резервуаром, теплообменник с термостатирующей баней образуют замкнутый контур). После включения роликового насоса перфузат проходит в изолированную сеть кровообращения через артерию. Венозная кровь в резервуар собирается силой гравитации, проходит через оксигенатор, теплообменник и откачивается обратно в перфузируемый орган. Выбор скорости перфузии и поддерживаемой температуры перфузата индивидуален [10]. ИРП выполняется в условиях умеренной гипертермии (40–41 °C). Контроль над температурой перфузируемого раствора осуществляется при помощи термометров, расположенных в магистральных до и после термостатирующей бани. После того как хирург убедится, что циркуляция устойчивая, через эфферентную магистраль экстракорпоральной системы вводят цитотоксические агенты. Изолированная химиоперфузия нижней конечности длится обычно 60 мин, верхней конечности — 30 мин.

Лечение в послеоперационном периоде включает в себя терапию, направленную на восстановление водно-электролитного баланса, улучшение периферического кровообращения, антибактериальную терапию, введение низкомолекулярных антикоагулянтов, симптоматическую терапию.

По опыту зарубежных авторов, мониторинг за сбросом цитостатиков в системный кровоток с помощью альбумина, меченного радиоактивным изотопом, необходим только при использовании в ИРП ФНОα [18]. При его отсутствии достаточ-

ным является отслеживание изменений объема перфузата в венозном резервуаре оксигенатора и скорости потока перфузии [18]. Таким образом, снижение объема перфузата в резервуаре указывает на сброс раствора из замкнутого контура в системное кровообращение, в то время как увеличение уровня перфузата говорит об утечке из системной циркуляции в конечность. Объем перфузируемого раствора в венозном резервуаре можно регулировать скоростью перфузии.

Данный метод лечения представляется перспективным в комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей и меланомой кожи конечностей, целью которого служит увеличение показателей выживаемости и улучшение качества жизни больных.

Нами на базе отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России было выполнено научное исследование, в которое были включены 33 больных саркомами мягких тканей конечностей и 37 больных меланомой кожи конечностей. В период с 2004 по 2014 г. им была выполнена гипертермическая ИРП конечности. Сравнительный анализ проводился на основании ретроспективной контрольной группы 86 больных саркомами мягких тканей конечностей и 54 больных меланомой кожи конечности, которым в период с 2002 по 2010 г. было проведено системное лекарственное лечение без применения ИРП конечности.

До начала лечения все больные подвергались тщательному объективному и инструментальному обследованию. Критериями включения пациентов в исследование служили: 1) морфологически верифицированный диагноз саркомы мягких тканей конечности либо ее рецидива; 2) морфологически верифицированный диагноз меланомы кожи конечности; 3) первичная саркома мягких тканей ПА–В, III стадии, интимно прилежащая к сосудисто-нервным пучкам и костным структурам, при отсутствии признаков их инфильтрации опухолью; 4) первый либо повторный рецидив саркомы мягких тканей конечности; 5) местнораспространенная первичная меланома кожи конечности (Тлюбая N 2c–N3 M0); 6) местный рецидив, одиночный или множественные транзитные метастазы меланомы кожи, ограниченные конечностью; 7) устойчивость опухоли к лекарственной (химиотерапия, иммунотерапия) и лучевой терапии или их неэффективность; 8) отказ больного от калечащей операции, если последняя является единственно возможным методом лечения в данном случае; 9) ECOG 0–1, активность по шкале Карновского 80–100%, показатели лабораторных исследований в пределах нормы, отсутствие при ФЭГДС язвенных дефектов и эрозий слизистых в острой стадии.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных саркомами мягких тканей конечностей

Характеристика больных	Число больных (n=33)
Женщины	21 (63,6%)
Мужчины	12 (36,4%)
Возраст:	
<30 лет	5 (15%)
30–50 лет	13 (39,4%)
>50 лет	15 (45,5%)
Локализация опухоли:	
нижняя конечность	25 (75,8%)
верхняя конечность	8 (24,2%)
Первичность опухоли:	
первичная опухоль	13 (39,4%)
рецидив	20 (60,6%)
Гистологическая структура:	
Зл. фиброзная гистиоцитома	14 (42,4%)
Липосаркома	5 (15,2%)
Лейомиосаркома	2 (6,1%)
Миксофибросаркома	5 (15,2%)
Нейрогенная саркома	1 (3%)
Эпителиоидноклеточная саркома	1 (3%)
Альвеолярная саркома	1 (3%)
Синовиальная саркома	2 (6,1%)
Рабдомиосаркома	2 (6,1%)
Наличие отдаленных метастазов	5 (15,2%)

Таблица 2. Клиническая характеристика больных меланомой кожи конечностей

Характеристика больных	Число больных (n=37)
Женщины	33 (89,2%)
Мужчины	4 (10,8%)
Возраст:	
<30 лет	3 (8,1%)
30–50 лет	10 (27%)
>50 лет	24 (64,9%)
Локализация опухолевого процесса:	
нижняя конечность	37 (100%)
верхняя конечность	0 (0%)
Характер опухолевого процесса:	
Местный рецидив	9 (24,3%)
Одиночный транзитный метастаз	4 (10,8%)
Множественная диссеминация транзитных метастазов / сателлиты	25 (67,6%)
Первичная опухоль + транзитные метастазы	5 (2,7%)
Вторичное лимфогенное метастазирование	16 (43,2%)

В табл. 1 и 2 отражена клиническая характеристика больных, включенных в исследование.

Больным саркомами мягких тканей конечностей было выполнено 20 неоадьювантных ИРП конечности и 13 ИРП конечности в адьювантном режиме. Пациентам с множественной диссеминацией транзитных метастазов меланомы кожи было осуществлено 24 ИРП в индукционном режиме, а 13 — в адьювантном режиме (после полной циторедукции

местного рецидива или одиночного транзитного метастаза). Всем пациентам, включенным в исследование, ИРП конечности выполнялась по стандартной методике. В качестве противоопухолевого препарата использовался алкилирующий агент — мелфалан. Выбор последнего и расчет дозы были основаны на литературных данных, в которых неоднократно была доказана более высокая эффективность мелфалана и менее выраженная токсичность по сравнению с другими цитостатиками [17, 25, 26].

В связи с невозможностью применения в России ФНОа с целью увеличения эффективности лечения у 16 пациентов совместно с мелфаланом использовался препарат рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 — Пролейкин. Он также вводился в артериальную линию экстракорпоральной системы в дозе 1,2 мг.

При сравнительном анализе показателей безрецидивной выживаемости больных меланомой кожи конечностей с применением ИРП и без выявлено достоверно значимое различие в изучаемых группах пациентов ($p < 0,05$). По результатам исследования установлено, что 1-годичная безрецидивная выживаемость больных с применением ИРП конечности составляет 54%, 2- и 3-летняя — 35%, 4-летняя — 26%, а медиана составила $13,0 \pm 4,2$ мес. Тогда как в контрольной группе пациентов, кому было проведено специализированное лечение без ИРП, показатель 1-годичной безрецидивной выживаемости составил 29%, 2-летней — 18,5%, 3- и 4-летней — 11%, и медиана — $4,9 \pm 0,9$ мес.

При сравнительном анализе показателей общей выживаемости больных саркомами мягких тканей, кому была выполнена органосохранная операция с применением ИРП и без ИРП, выявлено достоверно значимое различие в исследуемых группах ($p < 0,05$). Таким образом, 1-годичная, 2-, 3- и 4-летняя общая выживаемость больных после выполненного им радикального иссечения опухоли с адьювантной ИРП конечности составила 100%, тогда как 1-годичная выживаемость больных после иссечения опухоли без применения ИРП составила 90%, 2-летняя — 75%, 3-летняя — 63%, 4-летняя — 57%.

В результате проведенного исследования полученные данные использовались не только с научной целью, но и были широко применены в клинике. На их основе мы можем дать следующие практические рекомендации: метод гипертермической изолированной регионарной перфузии с мелфаланом рекомендован для применения в специализированных стационарах в качестве дополнительного компонента комбинированного лечения больных саркомами мягких тканей и меланомой кожи конечностей с целью предотвращения возникновения рецидива и прогрессирования

ния опухолевого процесса. Дозу мелфалана рекомендуется рассчитывать индивидуально: 10 мг/л объема для нижней конечности и 13 мг/л объема для верхней конечности либо 0,6–1 мг/кг — для верхней, 1–1,4 мг/кг — для нижней конечности. Максимальная доза цитостатика при ИРП нижней конечности — 140 мг, верхней конечности — 70 мг. ИРП следует выполнять в условиях умеренной локальной гипертермии (температура перфузионного раствора 40–41 °C). Выполнение адъювантной ИРП у больных саркомами мягких тканей конечностей целесообразно сразу после полной циторедукции. Применение ИРП конечности не рекомендуется при выявлении отдаленных метастазов у больных саркомами мягких тканей конечностей. Выполнение ИРП конечности в индукционном режиме у больных меланомой кожи конечностей представляется наиболее эффективным при местно-распространенной форме и множественных транзитных метастазах.

И в заключение следует сказать, что открытие возможности проведения изолированной химиоперфузии дает возможность пациентам сохранить конечность, улучшить качество жизни и увеличить показатели объективного ответа лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курбатов Г.К. и соавт. Анализ лечения злокачественной меланомы кожи в отделении общей онкологии ГУЗ АКОД за период с 2007 по 2009 г. Достижения современной онкологии. Под ред. д-ра мед. наук проф. А.Ф. Лазарева. Барнаул, 2010.
2. Рязанцева А.А. и соавт. Молекулярно-биологические подходы к дифференциальной диагностике меланомы кожи. Архив патологии. Москва, «Медицина». 2009, т. 71, № 5.
3. Тришкин В.А. и соавт. Оценка эффективности комбинированного лечения больных первичными саркомами мягких тканей конечностей, подвергшихся сберегательным операциям. Вопросы онкологии. 2009, т. 55, № 6, с. 722–726.
4. Феденко А.А., Горбунова В.А. Лечение диссеминированных сарком мягких тканей. Состояние проблемы в России. Вопросы онкологии. 2009, т. 55, № 5, с. 644–648.
5. Чиссов В.И. и соавт. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (Заболеваемость и смертность). М., 2009.
6. Alexander H.R. Jr., Butler C.C. Development of isolated hepatic perfusion via the operative and percutaneous techniques for patients with isolated and unresectable liver metastases. Cancer J. 2010, v. 16 (2), p. 132–141.
7. Koops H.S., Vaglini M., Suci S. et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized Phase III trial. European organization for research and treatment of cancer malignant melanoma cooperative group protocol 18832, the world health organization melanoma program trial 15, and the North American perfusion group southwest oncology group-8593. J. Clin. Oncol. 1998, v. 16 (9), p. 2906–2912.
8. Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J. et al. Final version of the American joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2001, v. 19, No. 16, p. 3635–3648.
9. Creech O. Jr., Krementz E.T., Ryan R.F. et al. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing extracorporeal circuit. Ann. Surg. 1958, v. 148, p. 616–632.
10. De Wilt J.H., Manusama E.R. et al. Prerequisites for effective isolated limb perfusion using tumour necrosis factor alpha and melphalan in rats. Br. J. Cancer. 1999, v. 80 (1–2), p. 161–166.
11. Eggermont A.M., de Wilt J.H.W., ten Hagen T.L.M. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. Lancet Oncol. 2003, v. 4, p. 429–437.
12. Flaherty K.T., Puzanov I., Kim K.B. et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. The New England Journal of Medicine. 2010, v. 363, No. 9, p. 809–819.
13. Hayes A.J. Isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor alpha for advanced melanoma and soft-tissue sarcoma. Ann. Surg. Oncol. 2007, v. 14(1), p. 230–238.
14. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. The New England Journal of Medicine. 2010, v. 363, No. 8, p. 711–723.
15. Hoekstra H.J. The European approach to in-transit melanoma lesions. International Journal of Hyperthermia. 2008, v. 24, No. 3, p. 227–237.
16. Klaase J.M., Kroon B.B. et al. Prognostic factors for tumor response and limb recurrence-free interval in patients with advanced melanoma of the limbs treated with regional isolated perfusion with melphalan. Surgery. 1994, v. 115, p. 39–45.
17. Klaase J.M., Kroon B.B.R. et al. Relation between calculated melphalan peak concentrations and toxicity in regional isolated perfusion for melanoma. Reg. Cancer Treat. 1992, v. 4, p. 309–312.
18. Klausner J.M., Lev-Chelouche D., Meller I. et al. Isolated limb perfusion in the treatment of advanced soft-tissue sarcomas. Musculoskeletal Cancer Surgery. 2001, p. 75–84.
19. Klopp C.T., Alford T.C. et al. Fractional intra-arterial cancer chemotherapy. Ann. Surg. 1950, v. 132, p. 811–832.
20. Liénard D., Eggermont A.M. et al. Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study. Melanoma Res. 1999, v. 9 (5), p. 491–502.
21. McDermott D.F. et al. Двойное слепое рандомизированное исследование II фазы комбинации сорафениба и дакарбазина у больных с распространенной меланомой: сообщение исследовательской группы 11715. Journal of Clinical Oncology, русское издание. 2008, т. 2, № 3, с. 176–183.
22. Minor D.R., Allen R.E. et al. A clinical and pharmacokinetic study of isolated limb perfusion with heat and melphalan for melanoma. Cancer. 1985, v. 55, p. 2638–2644.
23. Pollock R.E. The seminal role of Cancer in our under-

- standing of sarcoma. Cancer. 2008, v. 113 (7 Suppl.), p. 1969-1979.
24. Ryan R.F., Krementz E.T. et al. Selected perfusion of isolated viscera with chemotherapeutic agents an using an extra-corporeal circuit. S.Forum. 1957, v. 8, p. 158-161.
25. Thompson J.F., Gianoutsos M.P. Isolated limb perfusion for melanoma: effectiveness and toxicity of cisplatin compared with that of melphalan and other drugs. World J. Surg. 1992, v. 16 (2), p. 227-233.
26. Wernberg J.A. et al. Isolated regional Therapy. The Chemotherapy Source Book, Perry M.C. 2008, p. 99-107.
- Статья поступила 12.01.2016 г., принята к печати 25.01.2016 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

CHEMOPERFUSION AS A METHOD OF CHOICE IN SARCOMAS TREATMENT

Gafton G.I., Semiletova U.V., Senchik K.U., Belyaev A.M., Gafton I.G.
FGBU N.N. Petrov oncology institute, Ministry of Health, Russian Federation

Key words: melanoma, sarcoma, treatment, perfusion

Increased incidence of melanoma and soft tissue sarcomas of the extremities is observed nowadays. High probability of developing locally advanced forms of melanoma and soft tissue sarcomas of extremities lead to the use of combined treatment methods is quite high. In the 21st century the possibility of isolated limb perfusion chemotherapy gives patients a high objective response to therapy without their systemic administration, improving quality of life through the limb salvage. This review describes currently used therapeutic agents, results of ongoing clinical trials and personal data.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛУЧЕВОГО ЛОСКУТА ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ДЕФЕКТОВ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

И.Р. Аглуллин^{1,2}, И.Р. Сафин^{1,2}, Д.В. Рукавишников¹, А.Ю. Родионова¹

¹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань

² Приволжский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр» им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Казань

Ключевые слова: реконструктивно-пластическая хирургия, лучевой лоскут

Оперативные вмешательства на верхней конечности с реконструкцией перемещенными кожно-мышечными лоскутами выполнены 38 пациентам с местно-распространенными саркомами мягких тканей и опухолями кожи верхней конечности, из них в 27 случаях был использован лучевой лоскут. Послеоперационные осложнения в виде некроза лоскута развились у 2 пациентов. Все пациенты после операции отмечают удовлетворительные и хорошие функциональные и косметические результаты. Лучевой лоскут на сосудистой ножке или свободный с микрохирургическим сосудистым анастомозом является методом выбора реконструкции послеоперационных дефектов верхней конечности.

Реконструктивная и пластическая хирургия имеет многовековую историю. Более 30 веков назад древнеиндийскими хирургами применялась пересадка кожи лба для устранения дефектов носа. В декабре 1896 г. французский хирург Риверден сделал сообщение о свободной пересадке отдельных лоскутов кожи [3]. Большим достижением пластической хирургии в решении многих ее задач явился предложенный русским офтальмологом В.П. Филатовым в 1916 г. способ перемещения тканей на значительное расстояние с помощью стебельчатого лоскута (пластика круглым стеблем). А.А. Лимбергом (1963 г.) были изучены и математически обоснованы возможности использования местных тканей для устранения дефектов кожи. Концепция пересадок свободных комплексов тканей с их реваскуляризацией относительно нова. Еще в 1959 г. Seinerberg сообщил о пересадке реваскуляризованного сегмента тощей кишки для реконструкции шейного отдела пищевода без применения оптического увеличения. Но быстрое развитие и распространение этого метода стало возможным лишь после разработки техники соединения

мелких сосудов. Микрососудистая хирургия берет свое начало из двух дисциплин хирургии: сосудистой и микрохирургии [4].

Начало сосудистой хирургии датируется 1552 г., когда Pare описал технику сосудистого шва, а в 1759 г. Hallowel впервые восстановил поврежденную плечевую артерию ручным швом. Murphy описал технику сосудистого анастомоза в 1897 г. В 1902 г. Carrel разработал технику анастомозирования сосудов мелкого диаметра и попытался осуществить первые попытки реплантации и трансплантации, которые описал в книге «Blood Vessel Surgery and its Applications» (1902 г.). Эту работу можно считать основой современной сосудистой хирургии. Развитие микрохирургии началось с построения микроскопа Zacharian Jacnssen в 1590 г., который был усовершенствован Р. Гуком в 1660 г. В клинике впервые простой бинокулярный микроскоп применил для лечения хронического отита шведский ученый Карл-Олоф Нилен в 1921 г. В 50-е годы XX в. микроскоп был внедрен в офтальмологию и нейрохирургию. Эра современной пластической и реконструктивной микрохирургии началась с 1960 г., когда Jacobson и Suarez, применив микроскоп с 25-кратным увеличением, доказали, что наложение швов под оптическим увеличением не вызывает сужения просвета сосуда (диаметр сшиваемых сосудов составил 1,5–3,3 мм). С накоплением опыта, разра-

Адрес для корреспонденции

Сафин И.Р.

E-mail: safin74@bk.ru

боткой новых микрохирургических инструментов и улучшением оперативной техники возросла надежность микрососудистых анастомозов [6].

Высокий удельный вес в общей структуре онкологической патологии демонстрирует серьезность проблемы диагностики и лечения больных со злокачественной патологией кожи и мягких тканей. В среднем верхняя конечность поражается в 5–10% случаев при раке кожи, саркомы мягких тканей данной локализации встречаются в 12% случаев. Наиболее частый морфологический вариант — плоскоклеточный рак кожи [2]. Опухолевые поражения кисти относительно других локализаций встречаются относительно редко, около 7% из общего числа больных с опухолями кожи и мягких тканей. Чаще всего опухоли данной локализации поражают пациентов трудоспособного возраста. Наиболее эффективным у данной группы пациентов является комбинированное лечение, хирургический компонент которого заключается в широком иссечении опухоли [7]. Для успешной реабилитации, сохранения функции конечности, улучшения отдаленных онкологических результатов лечения данной группе пациентов в подавляющем большинстве случаев необходимо выполнение расширенных оперативных вмешательств с реконструктивно-пластическим компонентом в одном из его вариантов [1].

Наиболее оптимальными в настоящее время для реконструкции дефектов покровных тканей верхней конечности считаются: пластика перемещенным кожно-мышечным лоскутом на сосудистой ножке, пластика дефекта свободным кожно-мышечным лоскутом с микрососудистым анастомозом и как вариант для замещения дефектов кожи тыла кисти — пластика свободным кожным лоскутом [8, 10]. Внедрение методов кожно-мышечной пластики на фиксированной сосудистой ножке и свободным кожно-мышечным лоскутом с микрососудистым анастомозом позволяет ликвидировать самые сложные и обширные дефекты, возникающие при операции, увеличивает количество органосохраняющих радикальных операций и улучшает качество жизни пациента. Одним из вариантов реконструкции является использование лучевого лоскута предплечья. Впервые этот лоскут был предложен Yang Guofan в 1981 г. Лучевой лоскут дает широкие возможности для пересадки сложных комплексов тканей, в лоскут также возможно включение дистального сегмента лучевой кости. В данной донорской зоне можно брать: кожно-мышечный лоскут, фасциальный лоскут и сложные лоскуты, включающие кость, нерв, сухожилие [5, 9].

Материалы и методы. Реконструктивно-пластические операции с использованием перемещенного кожно-мышечного лоскута с предплечья в РКОД МЗ РТ выполнены 27 пациентам. Распределение пациентов по морфологическим данным: плоскоклеточный рак кожи — 16 больных, базально-клеточный рак — 6 больных, саркомы мягких тканей — 5 больных.

В предоперационном периоде больные проходили полное посистемное обследование для выявления отдаленных и регионарных метастазов. Предоперационно диагноз был верифицирован у всех пациентов: у пациентов с раком кожи — цитологически, у пациентов с саркомами мягких тканей — цитологически, путем тонкоигольной биопсии или путем открытой биопсии при неинформативности первой. В настоящее время лечение пациентов со злокачественными новообразованиями является мультидисциплинарным. После предварительных диагностических мероприятий в ходе консилиума (хирург, радиотерапевт, химиотерапевт) составляется предварительный план лечения. При локализации опухоли в функционально-активных зонах (кисть, локтевая область), в случаях с сомнительной резектабельностью первичной опухоли, в случаях местного распространения, при условии отсутствия осложнений (кровотечение, распад опухоли) проводили предоперационную лучевую терапию классическим фракционированием в СОД 36–44 Гр. В интра- и послеоперационном периодах для исследования жизнеспособности перемещаемых тканей использовались как объективные, так и субъективные критерии оценки. К объективным относится оксифлоуметрия (патент на изобретение № 2486515 от 27.06.2013 г. «Способ определения функциональной состоятельности кожно-мышечного трансплантата при пластике дефектов кожи и мягких тканей»). К субъективным критериям относятся визуальный осмотр лоскута, оценка кровотока на пересеченных сосудах, оценка цветовых изменений со стороны лоскута, тонус тканей лоскута. Во время операции проводились срочные гистологические исследования границ резекции опухоли.

Наиболее частым вариантом выбора замещения дефекта тканей была пластика расщепленным кожным лоскутом. Но данный метод в настоящее время был оставлен для реконструкции послеоперационных дефектов тыльной стороны кисти, а также при осложненном течении послеоперационного периода (некроз трансплантата) после пластики перемещенным кожно-мышечным лоскутом. Выбор в пользу васкуляризированного лоскута был продиктован, во-первых, сложностью рельефа дна раны (кость, сухожилия и т. д.), во-вторых — функциональной активностью (в частности, области локтевого и лучезапястного суставов).

В ходе операции обязательно проведение теста Аллена для определения жизнеспособности кисти с нефункционирующей лучевой артерией. Формировался кожно-мышечный лоскут на *a. radialis*. Для реконструкции дефектов кисти имеется возможность использования лоскута без пересечения питающей сосудистой ножки — лоскут на реверсивном кровотоке. Возможно проведение лоскута на кисть через сформированный туннель, без пересечения

кожной перемычки на запястье. Закрытие донорского дефекта кожи производилось путем сшивания местными тканями или пластикой расщепленной кожей. Также лучевой лоскут (с микрососудистым анастомозом — для реваскуляризации можно использовать как проксимальный, так и дистальный концы *a. radialis*) применялся для реконструкции дефектов локтевой области и нижней/3 плеча.

Клинический пример № 1 (рис. 1–4). Реконструкция послеоперационного дефекта в области кисти после иссечения плоскоклеточного рака кожи.



Рис. 1. Рак кожи правой кисти



Рис. 2. Вид операционного поля после иссечения опухоли

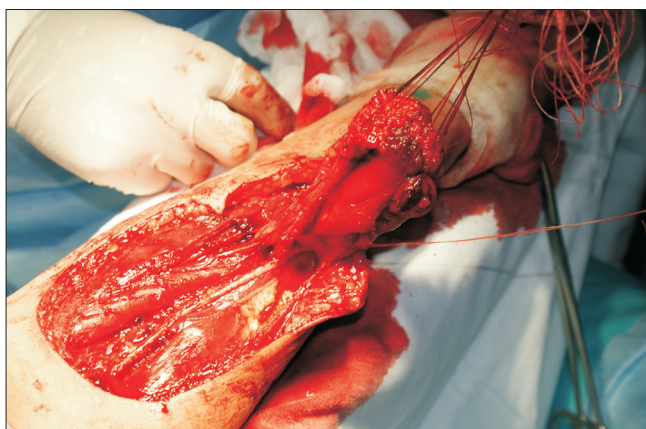


Рис. 3. Выделение лучевого кожно-мышечного лоскута на сосудистой ножке



Рис. 4. Состояние после операции

Клинический пример № 2 (рис. 5–7). Реконструкция послеоперационного дефекта в области локтевого сустава после иссечения плоскоклеточного рака кожи.



Рис. 5. Рак кожи локтевой области

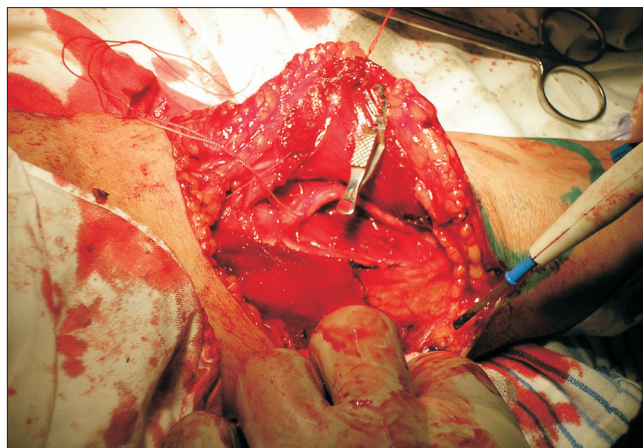


Рис. 6. Выделение кожно-мышечного лоскута

В послеоперационном периоде проводилась иммобилизация верхней конечности, антикоагулянтная терапия, вводились препараты, улучшающие реологические свойства крови, и т. д.

Послеоперационные осложнения были в виде некроза трансплантата у 2 больных. После купирования воспалительного процесса, развития



Рис. 7. Состояние после операции

грануляций производилась вторичная пластика расщепленным кожным лоскутом.

Результаты лечения и пластики у больных с опухолью кожи и мягких тканей верхней конечности оценивали по критериям завершенности пластики, социально-трудовой реабилитации, онкологических результатов лечения (безрецидивный период). В наших наблюдениях завершить пластику удалось у 93,6% пациентов. Субъективно, большинство (89%) пациентов оценили функциональный и эстетический результаты оперативного вмешательства как «хорошие» и «удовлетворительные». По нашим данным, вероятность рецидива после оперативных вмешательств на верхней конечности с реконструктивно-пластическим этапом составила 9,1%.

Выводы

1. Лучевой лоскут с предплечья позволяет проводить реконструкцию послеоперационных дефектов в области кисти, плеча, шеи с удовлетворительным косметическим и функциональным результатом, чему способствуют свойства кожи данной донорской зоны (тонкая и эластичная), возможность взятия лоскута значительных размеров, а также ввиду возможности дополнительного включения в состав лоскута нерва.

2. Выполнение одномоментных оперативных вмешательств с реконструктивно-пластическим этапом при злокачественных новообразованиях кожи и мягких тканей верхней конечности характеризуется низким числом послеоперационных осложнений и хорошими функциональными результатами без ущерба для радикальности оперативного вмешательства.

3. Комплексный подход в лечении злокачественных новообразований кожи и мягких тканей верхней конечности позволяет значительно улучшить онкологические результаты лечения и увеличить число органосохранных и функционально-сберегающих оперативных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Бохан Б.Ю., Карапетян Р.М. и соавт. Возможности КТ и МРТ навигации в планировании хирургического лечения сарком мягких тканей конечностей. Мат. III Конгресса онкологов закавказских государств, 22–24 сентября 2004 г. Ереван. 2004, с. 122–123.
2. Анищенко И.С., Ваденин А.В. Плоскоклеточный рак кожи: клиника, диагностика, лечение. Челябинск, 2000, 92 с.
3. Блохин Н.Н., Трапезников Н.Н., Алиев Д.А. Пластические операции при злокачественных опухолях кожи. М.: «Медицина». 1979, 2007 с.
4. Залуцкий И.В. и соавт. Реконструктивная и пластическая хирургия в клинической онкологии. Минск: «Зорны верасень». 2007, 252 с.
5. Обыденнов С.А., Фраучи И.В. Основы реконструктивной пластической хирургии. СПб.: Издательство «Человек». 2000, с. 60.
6. Решетов И.В., Чиссов В.И. Пластическая и реконструктивная хирургия в онкологии. М.: ООО РИФ «Стройматериалы». 2001, 200 с.
7. Столяров В.И. Принципы хирургического лечения опухолей мягких тканей. Тезисы межгосударственного симпозиума «Опухоли мягких тканей». СПб., 1992.
8. Hallock G.G. The complete classification of flaps. *Microsurgery*. 2004, v. 24, p. 157–161.
9. Kanellakos G.W., Yang D., Morris S.F. Cutaneous vasculature of the forearm. *Ann. Plast. Surg.* 2003, v. 50, p. 387–392.
10. Kim K.S. Distally based dorsal forearm fasciosubcutaneous flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004, v. 114, p. 389–396.

Статья поступила 19.12.2015 г., принята к печати 12.01.2016 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

THE USE OF THE RADIAL FLAP FOR THE RECONSTRUCTION OF POSTOPERATIVE DEFECTS OF THE UPPER EXTREMITY DURING SOFT TISSUE SARCOMAS AND SKIN TUMORS SURGERY

Aglullin I.R.^{1,2}, Safin I.R.^{1,2}, Rukavishnikov D.V.¹, Rodionova A.Yu.¹

¹Tatarstan Regional Clinical Cancer Center, Kazan, Russia

²Russian Cancer Research Center, Kazan branch

Key words: reconstructive and plastic surgery, radial flap

Surgery on the upper extremity reconstruction with displaced skin – muscle flaps performed in 38 patients with locally advanced common soft tissue sarcomas and skin tumors of the upper extremity, in 27 cases was used the radial flap. Postoperative complications in the form of necrosis of the flap occurred in 2 patients. All patients after operation note good and satisfactory functional and cosmetic results. Radial flap on a vascular pedicle or free with microsurgical vascular anastomosis is the method of choice for the reconstruction of postoperative defects of the upper extremity.

О роли и возможностях лучевой терапии в лечении мягкотканых сарком

Н.В. Деньгина

ГУЗ областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск

Ключевые слова: мягкотканые саркомы, дистанционная лучевая терапия, интраоперационное облучение, брахитерапия

Постулат о радиорезистентности сарком существует уже несколько десятилетий. Но современные представления о гетерогенности этой группы опухолей позволяют усомниться в его абсолютности. Лучевая терапия традиционно применялась на послеоперационном этапе лечения для улучшения показателей локального контроля, практика адъювантного облучения после радикального удаления сарком размером более 5 см в диаметре и особенно после R1-резекции является стандартной в настоящее время и рекомендована многими известными онкологическими центрами. Однако и предоперационное облучение сарком имеет явные теоретические преимущества, в ряде случаев подкрепленные экспериментальными и клиническими данными. В настоящее время наиболее перспективными направлениями в радиотерапии мягкотканых сарком признаны следующие: комбинация с химиопрепаратами и таргетными агентами; современные технологии облучения: IMRT, интраоперационная лучевая терапия, брахитерапия; применение альтернативных видов излучения: протонная, нейтронная лучевая терапия и облучение тяжелыми ионами; гипертермия.

Гетерогенная группа опухолей мезенхимального происхождения в настоящее время насчитывает около 50 различных гистологических подтипов сарком, которые традиционно подразделяются на две обширные группы: мягкотканые саркомы и остеосаркомы. Встречаются они относительно редко, в пределах 1% от всех злокачественных новообразований у взрослых [1]. Возможно, по причине гетерогенности истинные показатели заболеваемости этими опухолями долгое время оставались неизвестными; зачастую саркомы органов головы и шеи, женских половых органов, GIST либо не учитывались с надлежащей точностью, либо вообще выпадали из данных раковых регистров [2].

Стандартом лечения взрослых пациентов всегда был и остается хирургический метод, причем только радикальная, зачастую калечащая операция позволяет добиться минимального риска локального рецидива (по данным разных авторов, 0–18%). Органосохраняющее оперативное лечение, подразумевающее максимально радикальное удаление опухоли с хорошим запасом (1 см и более) в пределах здоровых тканей, способствует сохранению качества

жизни больного, но риск локального рецидива в этом случае значительно выше (25–60%). Зачастую в силу определенных анатомических особенностей локализации опухоли полное и радикальное удаление ее без пожертвования критическими структурами (нервными стволами, крупными кровеносными сосудами и т. д.) оказывается невозможным. Если в зоне резекции остается некий незапланированный микроскопический либо видимый объем опухоли или изначально на момент диагностики опухоль оказывается вне пределов резектабельности, это подразумевает крайне высокий риск локального рецидива (42–93%). И в обеих ситуациях необходимым оказывается вмешательство в лечебный процесс других специалистов, способных повлиять на результаты локального контроля, прежде всего радиотерапевтов. В настоящее время основными показаниями к проведению послеоперационной лучевой терапии при саркомах мягких тканей являются следующие:

- 1) все случаи глубокого расположения опухолей;
- 2) все опухоли высокой степени злокачественности;
- 3) опухоли умеренной степени злокачественности размером более 5 см;
- 4) опухоли низкой степени злокачественности при:
 - позитивном или близком крае резекции (<1 см);

Адрес для корреспонденции

Деньгина Н.В.

E-mail: indigo171201@yahoo.com

— локальных рецидивах после широкого иссечения;

— «неудобная» локализация опухоли, подразумевающая, что повторное иссечение невозможно.

Наиболее спорным остается вопрос о целесообразности предоперационного облучения первичных опухолей, скажем, с целью уменьшения опухолевого объема в случае нерезектабельных опухолей или когда резекция ведет к значительным анатомо-функциональным потерям. В научной литературе статей, посвященных роли лучевой терапии в лечении сарком, не так много, а проспективные рандомизированные исследования являются единичными по причине редкой встречаемости этих опухолей и, следовательно, слишком долгого периода времени, необходимого для набора пациентов и получения отдаленных результатов. Многие поколения представителей этой специальности воспитаны на постулате о высокой радиорезистентности сарком. В монографии «Клиническая радиобиология», явившейся настольной книгой советских и впоследствии российских лучевых терапевтов, профессор С.П. Ярмоненко ссылается на радиобиологические исследования конца 1970-х — начала 1980-х годов, в которых впервые был использован критерий выживаемости клеток после облучения в дозе 2 Гр. Определенные представления о различиях в радиочувствительности опухолей уже существовали, и проведенные Fertile и Malaise в 1981 г. исследования лишь подтвердили существование корреляции выживаемости клеток с принятым в клинике делением опухолей по радиочувствительности [3]. При облучении в дозе 2 Гр двадцати пяти адаптированных к росту *in vitro* клеточных линий опухолей человека выживаемость варьировала 5-кратно и колебалась от 14 до 77%. Продолжив работы в этом направлении, в 1984 г. Deason и соавторы для удобства анализа распределили несколько типов опухолей человека в 5 групп в соответствии с их клинической радиочувствительностью, от наиболее «радиочувствительной» группы А, в которой оказались лимфомы, миеломы, нейробластомы, до наиболее «радиорезистентной» группы Е, в которую благополучно попали саркомы по соседству с меланомой, глиобластомой и гипернефroidным раком почки [4]. По-видимому, это распределение опухолей по группам исходной радиочувствительности, столь хорошо знакомое любому радиотерапевту, наряду с известным врачебным консерватизмом и явилось причиной солидной доли скепсиса в отношении роли лучевой терапии в лечении больных саркомами мягких тканей.

Тем не менее метод использовался достаточно регулярно, особенно на этапе адъювантного лечения. Более того, отдельные данные об эффективности действия ионизирующего излучения на очаги сарком, в том числе и метастатические, известны еще

с 60-х годов прошлого века. С наступлением эры мегавольтного излучения и электронных пучков оказалось возможным подводить большие дозы к очагу, появились конкретные рекомендации в отношении оптимальных суммарных доз при разных видах сарком, хотя сложно назвать оптимальной, к примеру, дозу 90 Гр, рекомендуемую Egan [5] для максимального воздействия на липосаркому: риск лучевых осложнений при этом высочайший, особенно при использовании «турникетной» техники облучения. Edland и соавторы отметили хорошие показатели локального контроля при проведении послеоперационной лучевой терапии в дозе 60 Гр в случае позитивных краев резекции [6]. Учитывая факт, что на тот период процент локальных рецидивов значительно превышал 50%, а лучевая терапия позволяла снизить его до 25–29%, авторы полагали, что адъювантное облучение должно стать рутинной процедурой.

Вот на этих позициях и оставалась радиационная онкология в течение долгого промежутка времени. К началу нового века наиболее популярная тактика ведения больных с резектабельными мягкоткаными саркомами высокой степени злокачественности заключалась в органосохраняющем оперативном лечении с последующей лучевой терапией. Согласно результатам систематизированного обзора литературы 2003 г. (всего 39 научных исследований, включая 5 рандомизированных, 6 проспективных и 25 ретроспективных анализов, более 4,5 тыс. больных), комбинированный подход позволил достичь 85–90% локального контроля за 5 лет и практически 70% пятилетней выживаемости [7]. По сравнению с результатами более радикального хирургического лечения, включающего ампутацию конечности, эти показатели оказались как минимум сравнимы, а то и более предпочтительны [8].

Попытки облучать изначально операбельные саркомы с предоперационной целью долгое время даже не предпринимались. Но всегда находились энтузиасты, у которых постулат о радиорезистентности сарком вызывал бурю негодования. В 1990-х годах появились результаты радиобиологических исследований, поставившие под большое сомнение ранее существовавшие убеждения в отношении этих опухолей. Фракция клеток, выживших после облучения в стандартной дозе 2 Гр (SF2), была принята за клинически подходящий показатель радиочувствительности. Ruka (1996), Mundt (1995) и Dahlberg (1993) оценили коэффициенты выживаемости SF2 для сарком, плоскоклеточных карцином и нормальных фибробластов, и оказалось, что этот показатель для сарком даже ниже, чем для плоскоклеточного рака, традиционно считающегося умеренно радиочувствительным вариантом опухоли! Кроме того, в эксперименте выяснилось, что доза, необходимая для эффективного контроля над аденокарциномой

молочной железы и плоскоклеточной карциномой после радикальной резекции, идентична таковой при мягкотканной саркоме [9–11]. Это позволило авторам сделать вывод о несостоятельности представлений о радиорезистентности сарком. Безусловно, данные, полученные в экспериментах *in vitro*, не гарантируют столь же явный клинический ответ, но тот факт, что дозы, считающиеся эффективными при раке молочной железы, практически такие же, что и для поддержания локального контроля над саркомами, не вызывает сомнения в настоящее время.

Исследования, касающиеся изучения эффективности облучения первичных мягкотканых сарком, с предоперационной ли целью или для самостоятельного воздействия на опухолевый очаг, обязаны были появиться на свет. Вообще предоперационное облучение теоретически и практически имеет ряд преимуществ:

1) в случае сарком меньшие объемы тканей включаются в поле облучения по сравнению с адъювантной лучевой терапией (только первичная опухоль; нет необходимости облучать весь рубец, участки гематом и экхимозов, как это принято на послеоперационном этапе);

2) предоперационное облучение способно стимулировать инкапсуляцию опухоли, облегчая тем самым последующую резекцию по причине отграничения от окружающих, в том числе и жизненно важных, структур;

3) облучая первичную опухоль, проще избежать переоблучения участка кожи и подкожной клетчатки над очагом, а следовательно, снизить риск отека, отдаленных фиброзов и т. д.;

4) дозы облучения на предоперационном этапе, как правило, ниже, поскольку фракция оксигенированных клеток больше до оперативного вмешательства;

5) при определенной чувствительности опухоли есть вероятность уменьшения ее размеров и, следовательно, ограничения объемов резекции.

Несмотря на известные минусы предоперационного облучения (отсрочивание операции, худшее заживление послеоперационного рубца, недостаточная информация об опухоли и ее распространенности до хирургического вмешательства), подобный подход ряда исследователей представлялся весьма логичным, хотя их оказалось не так много. До сих пор единственным рандомизированным исследованием, сравнившим результаты пред- и послеоперационной лучевой терапии мягкотканых сарком, причем основной целью было определение частоты осложнений со стороны раны за 4 мес, остается исследование O'Sullivan и соавторов, опубликованное в журнале *Lancet* в 2002 г. Как и ожидалось, процент ранних осложнений со стороны раны оказался действительно выше после предоперационного облучения (35% против 17%, $p=0,01$), но при этом поздние лучевые осложнения

в виде лучевого фиброза, тугоподвижности суставов, отека, столь негативно влияющие на качество жизни пациентов, встречались в полтора раза чаще после адъювантного курса лучевой терапии. Находкой исследования явилось пусть небольшое, но увеличение общей выживаемости в случае применения неоадъювантного подхода к облучению [12]. Однако впоследствии ученые умы ограничились лишь рядом ретроспективных анализов, в большинстве случаев подтвердивших небольшие преимущества предоперационного курса лучевой терапии.

Один из крупнейших анализов, пусть и ретроспективный, впервые был представлен на конгрессе ASTRO в ноябре 2009 г. и впоследствии опубликован в «Красном журнале» ASTRO в 2011 г. Sampath и соавторы на основании сведений американской Национальной онкологической базы данных провели анализ результатов лечения 821 больного мягкотканной саркомой, которые получали лучевую терапию на пред- или послеоперационном этапе за солидный промежуток времени — с 1984 по 2005 г. [13]. Мультивариантный анализ в отношении общей выживаемости показал, что последовательность облучения и операции является весьма значительным параметром: предоперационная лучевая терапия ассоциирована с лучшими показателями общей выживаемости по сравнению с послеоперационной (HR 0,76, 95% CI 0,6–0,95, $p<0,05$). Показатели раково-специфической выживаемости также отличались в пользу неоадъювантного облучения: 79% против 74%, $p<0,05$; кроме того, было отмечено снижение риска локальных рецидивов и отдаленных метастазов. Авторы сделали вывод, что полученные результаты должны явиться стимулом к проведению новых, причем проспективных, исследований с включением даже большего числа больных.

Одна из недавних ретроспективных публикаций по сравнению результатов предоперационного облучения с послеоперационным относится к сентябрю 2015 г. Bishop и соавторы [14] оценили частоту развития поздних осложнений у 121 больного с ретроперитонеальными саркомами, получившего 50 Гр до операции либо 55 Гр адъювантно, и показали, что 5% риск осложнений за 10 лет связан в основном именно с послеоперационным облучением ($p<0,001$) в дозах свыше 60 Гр ($p<0,001$).

Наконец, метаанализ 5 исследований по сравнению результатов предоперационной и послеоперационной лучевой терапии при изначально резектабельных саркомах мягких тканей у 1098 больных продемонстрировал следующие важные выводы [15]:

1) риск локального рецидива ниже в группе предоперационного облучения (HR=0,6);

2) средняя выживаемость выше в этой же группе (76% против 67%);

3) отсрочивание оперативного лечения по

причине предоперационной лучевой терапии не увеличивает риск метастазирования и не влияет на общую выживаемость.

Однако проспективные исследования не спешили появляться на свет, хотя тенденция проведения именно предоперационного облучения, наметившаяся в последнее десятилетие, год от году становится все более явной. Многие авторы показали, что саркома способна отвечать на лучевую терапию уменьшением опухолевого очага — но как часто и при каких морфологических вариантах сарком это происходит?

Канадские специалисты Roberge с соавторами [16] изучали объективный радиологический (посредством МРТ до и после облучения) и патоморфологический ответ на облучение мягкотканых сарком конечностей и туловища. Больные с рабдомиосаркомами, дерматофибросаркомами и кожными ангиосаркомами были исключены из исследования. Доза от предоперационной лучевой терапии составила 50 Гр за 25 фракций. В препарате наиболее тщательно изучались следующие патоморфологические образцы: жизнеспособная опухоль, некротизированная опухоль и фиброзированная или гиалинизированная строма. Такие морфологические изменения, как полное отсутствие опухолевых клеток вкупе с одним или несколькими находками типа стромального фиброза, фиброгистиоцитарной реакции, хронического воспалительного инфильтрата в гиалинизированной строме, депозитов макрофагов, нагруженных гемосидерином, фибромиксоидной стромы и кистозных изменений, рассматривались как признаки ответа на проводимое лечение, поскольку обычно в нелеченных саркоматозных очагах они не встречаются [17]. Полученные результаты выглядели подчас парадоксальными: при облучении сарком наиболее часто был отмечен полнейший диссонанс между клиническим ответом на облучение и патоморфологической картиной. Если по окончании курса по данным МРТ была зарегистрирована стабилизация либо дальнейшее прогрессирование процесса, после иссечения опухоли патоморфологическое исследование могло показать как полное отсутствие ответа на облучение, так и полный патоморфологический ответ! Лишь у 20% больных наблюдалась корреляция между клиническим и гистологическим изменением в опухоли. Исследование подтвердило растущие представления о высокой радиочувствительности миксоидных липосарком: при уменьшении объема на 27–89% к концу курса облучения полный патоморфологический ответ был отмечен в 65–100% случаев.

Эта же непредсказуемость поведения сарком была отмечена и рядом других исследователей. Есть мнение, что ФДГ-ПЭТ может стать более полезным методом в плане оценки ответа на неоадьювантное лечение, в том числе и на облучение. Но в целом

становится понятно: уповать на возможную эффективность только лучевой терапии при включении этого метода в лечение мягкотканых сарком в большинстве случаев нельзя. Необходимо получить более-менее ясное представление о биологии опухоли и комбинировать облучение с другими методами специфического либо универсального воздействия на нее. Поэтому в настоящее время наиболее перспективными направлениями в радиотерапии мягкотканых сарком признаны следующие:

- 1) комбинация с химиопрепаратами и таргетными агентами;
- 2) современные технологии облучения: IMRT, интраоперационная лучевая терапия, брахитерапия;
- 3) терморадитерапия;
- 4) применение альтернативных видов излучения (адронная терапия): протонная, нейтронная лучевая терапия и облучение тяжелыми ионами.

Поскольку в нашей стране адронная терапия находится практически в зачаточном состоянии, на этом пункте позвольте не останавливаться, а вот о предыдущих вариантах терапии стоит рассказать немного подробнее.

Химиолучевое лечение. Неоадьювантное облучение мягкотканых сарком, в том числе и в комбинации с химиотерапией, до сих пор вызывает немалое количество споров. Но тем не менее, прочно закрепившись в программах лечения таких опухолей, как рак легкого, рак прямой кишки, пищевода, шейки матки, мультимодальный подход не мог не быть опробован и в терапии столь «своерасправной» опухоли, каковой является саркома. Логика данного подхода заключается еще и в том, что даже при достижении хорошего локального контроля в случае использования традиционной комбинации операция + лучевая терапия более половины из пролеченных больных погибли от диссеминации процесса, поэтому системное воздействие необходимо большинству пациентов.

В 2001 г. увидело свет одно из наиболее цитируемых исследований по неоадьювантной химиолучевой терапии мягкотканых сарком — работа Eilber и соавторов, опубликованная в *Journal of Clinical Oncology* [18]. Подразумевая все теоретические преимущества неоадьювантного химиолучевого лечения (более высокую оксигенацию опухолевых клеток до операции и, соответственно, большую чувствительность, возможность уменьшения размеров опухоли и воздействия на микрометастазы) и рассматривая патоморфологически определяемый некроз в опухоли как наиболее объективный и надежный фактор оценки радио- и химиочувствительности опухоли, авторы проанализировали результаты лечения 496 больных мягкоткаными саркомами умеренной и высокой степени злокачественности. Больные получали неоадьювантное лечение с применением гипофракционированной (по 3,5 Гр за фракцию) лу-

чевой терапии в различных дозах (от 17,5 до 35 Гр) и одного (доксорубицин как наиболее традиционный и эффективный в лечении сарком препарат), двух (доксорубицин + цисплатин) или комбинации из трех химиопрепаратов (доксорубицин, цисплатин, ифосфамид). При этом сравнение проводилось преимущественно между последней (лучевая терапия + 3-компонентная схема химиотерапии) и всеми остальными схемами неoadъювантного лечения. Оказалось, локальные рецидивы за 5 и 10 лет возникали значительно реже среди тех пациентов, у кого процент некроза в опухоли достигал 95 и более (6 и 11% по сравнению с 17 и 23% соответственно). Для этой же группы больных и показатели 5- и 10-летней выживаемости были много лучше: 80 и 71% по сравнению с 62 и 55% соответственно. Пациенты с более низким достигнутым уровнем некрозов в опухоли имели в 2,51 раза более высокий риск развития локального рецидива и в 1,86 раза более высокий риск смерти от их заболевания. А достичь более высокого уровня некрозов наиболее часто позволяла именно многокомпонентная схема с включением ифосфамида (48%) по сравнению со всеми другими протоколами (13%).

Последующие исследования с этим препаратом в неoadъювантном режиме и комбинации с облучением подтвердили его достаточно высокую активность, но и немалую токсичность подобного лечения. Исследование II фазы RTOG 9514 [19], изучавшее эффективность режима MAID (месна, адриамицин, ифосфамид, доксорубицин) в комбинации с предоперационной лучевой терапией в лечении больных мягкотканными саркомами конечностей и брюшной стенки большого размера (8 см и более), высокой степени злокачественности с высоким риском рецидива в течение 4 лет, показало, что у 58 (91%) из 64 больных удалось достичь R0-резекции. Частота частичной регрессии составила 22%, у 64% больных отмечена стабилизация и у 14% — прогрессирование, согласно критериям RECIST. Но, как было замечено ранее, патоморфологическая картина существенно отличалась от клинической: более чем у четверти пациентов не было обнаружено признаков жизнеспособной опухоли даже при отсутствии явного клинического эффекта. Однако и токсичность данной комбинации была также немалой, вплоть до 5% больных с развившимися фатальными осложнениями со стороны костного мозга. Заключение авторов сводилось к следующему: использовать многокомпонентные схемы химиолучевого лечения можно — но крайне осторожно. Более поздний анализ Look Hong и соавторов, относящийся к 2013 г., показал, что при условии более тщательного отбора пациентов интенсивные схемы химиолучевого лечения с применением режима MAID не приводят к летальным исходам и позволяют добиться отличных отдаленных результатов лечения: общая выживае-

мость 86% и раково-специфическая выживаемость 89%. Токсичность III–IV степени была отмечена уже только у 52% больных [20].

Большинство авторов исследований первого десятилетия XXI века в качестве неoadъювантного лечения использовали именно ифосфамид-содержащие схемы в комбинации с лучевой терапией, что позволяло добиться 95% и более некрозов в опухоли в 40–50% случаев, а сохранения конечности — примерно у 85% пациентов [21, 22]. В целях снижения токсичности лечения некоторые авторы старались рассредоточить во времени эти два вида воздействия, проводя химиотерапию и облучение последовательно. Так, согласно данным ретроспективного исследования Bedi и соавторов, опубликованного в 2013 г. [23], подобный режим неoadъювантного лечения (ифосфамид-содержащие схемы и лучевая терапия в дозе 50 Гр последовательно) позволил достичь сохранения конечности у 99% больных при 90% резекций с негативным краем, а при патоморфологическом исследовании у 42% больных зафиксирован высокий ($\geq 95\%$) процент некроза опухоли. При этом мультивариантный анализ показал, что возраст старше 70 лет явился негативным предиктором снижения общей выживаемости, что позволило авторам сделать вывод о наибольшей целесообразности проведения интенсивного химиолучевого лечения более молодым пациентам.

Если многокомпонентные схемы химиолучевого лечения мягкотканых сарком в силу своей токсичности подходят далеко не каждому пациенту, то вполне допустимо использовать те же препараты в монорежиме, причем в меньших дозах, в качестве радиомодифицирующих агентов. Авторами одного из первых подобных исследований было предложено использовать малые дозы доксорубицина (12 мг/м² ежедневно) параллельно с лучевой терапией в течение 5 последовательных дней, повторяя циклы каждые 2–3 нед [24]. Лечение оказалось весьма эффективным более чем у половины из 115 больных: у 56% из них зарегистрирован частичный ответ, а у 11% — полная регрессия опухоли. Переносимость была хорошей, не было зафиксировано ни одного случая токсичности III–IV степени. Повышение дозы доксорубицина с 12,5 до 20 мг/м², как это предприняли Pisters и соавторы [25], при хорошей переносимости обеспечило возможность удаления изначально нерезектабельных опухолей у подавляющего большинства (26 из 27) больных, при этом у половины больных зафиксировано присутствие более 90% некрозов в опухоли, а у двоих — полный патоморфологический ответ. Однако использование доксорубицина совместно с облучением не могло быть абсолютно безобидным: у четверти больных после операции отмечено развитие выраженных осложнений со стороны раны.

Ифосфамид в небольших дозах также был протестирован в качестве радиомодифицирующего агента в исследовании Cormier и соавторов [26]. Сорок три пациента, более половины из которых имели рабдомиосаркому и фиброзную гистиоцитому, получили 50,4 Гр предоперационного курса лучевой терапии на фоне ифосфамида 10,2 г/м² на цикл, всего 1–2 цикла. После оперативного лечения у 14% больных отмечен полный патоморфологический ответ, а у 43% — близкий к нему результат (более 90% некрозов в опухоли). Токсичность III–IV степени зарегистрирована у половины пролеченных пациентов.

В отношении комбинации лучевой терапии с таргетными препаратами к настоящему моменту времени онкологическая наука не успела сказать почти ничего. Есть лишь определенные предположения на основании теоретических предпосылок, что подобная комбинация может возыметь эффект.

1) Некоторые мягкотканые саркомы произрастают из эндотелия сосудов (например, ангиосаркома), поэтому логично было бы предположить, что антиангиогенные таргетные препараты способны не только воздействовать на фактор роста эндотелия сосудов, но и оказывать непосредственный противоопухолевый эффект, усиленный дополнительным локальным воздействием ионизирующей радиации.

2) Преклинические исследования показали эффективность ингибиторов матричной металлопротеиназы, секретируемой опухолью, в снижении инвазивной и метастатической способности опухоли [27]. Возможно, снижение экспрессии металлопротеиназы может привести и к снижению острой и отсроченной лучевой токсичности при облучении сарком в общепринятых дозах.

3) Учитывая достаточно высокий уровень TP53 мутаций в мягкотканых саркомах [28], одновременное применение препаратов, воздействующих на клеточный цикл и апоптоз, с лучевой терапией также может быть эффективно.

Современные технологии облучения

Несмотря на явные преимущества добавления лучевого воздействия в план лечения больных мягкотканой саркомой, в частности, на адъювантном этапе, как это уже было показано ранее, проблема ранних и отсроченных лучевых осложнений остается по-прежнему крайне актуальной. А уж если речь идет об облучении первичной опухоли большого объема, да еще в сочетании с токсичными схемами химиотерапии, — и подавно. Технология интенсивно-модулированной лучевой терапии (IMRT), широко внедренная в практику лучевого терапевта с начала текущего века, призвана обеспечить подведение больших доз излучения при избегании переоблучения окружающих опухоль здоровых тканей и критических органов. Наиболее часто IMRT используется при облучении опухолей головы и шеи,

в том числе и сарком. При облучении конечностей, в частности бедра, более компактное покрытие мишени и снижение дозы на бедренной кости также чрезвычайно важно во избежание такого грозного осложнения, как перелом, или с целью уменьшения массивного фиброза, ухудшающего функциональное состояние конечности. Ряд авторов сравнивали изодозные распределения в опухоли и окружающих тканях при использовании 3D-конформного облучения и IMRT. Hong и соавторы добились снижения дозы на бедренной кости на 57% при использовании методики IMRT, что теоретически резко снижает риск последующего перелома, однако интегральная доза на окружающих мягких тканях оказалась такова, что подразумевала достаточно высокий риск развития отека и вторичных опухолей [29]. Вероятно, этот факт не играет столь же значительной роли у пожилых пациентов, нежели у более молодых и тем более детей.

В большинстве российских центров наиболее широко используются технологии 3D-конформной лучевой терапии, что также позволяет более аккуратно подвести дозу к очагу, нежели при использовании более простых методик. Действительно ли технология IMRT имеет преимущества при облучении мягкотканых сарком, покажут последующие исследования, но ясно одно: овладеть искусством IMRT нужно в течение немалого промежутка времени и под контролем опытного обучающего персонала, только тогда теоретические преимущества этой методики могут быть воплощены на практике.

Если овладение техникой IMRT требует времени и немалых усилий персонала, то методики брахитерапии, которые во всем мире весьма широко применяются именно в лечении мягкотканых сарком, гораздо более доступны для освоения и практического внедрения, тем более что аппаратура для брахитерапии ныне наличествует в любом радиологическом отделении страны. Вообще древнегреческое *brachus* означает «короткий», то есть кратчайшее расстояние от источника до облучаемой области. Импланты для брахитерапии могут быть перманентными или временными; в лечении мягкотканых сарком наиболее часто принято внедрять временные импланты (катетеры) после широкого иссечения опухоли в ее ложе непосредственно во время операции. После закрытия раны и завершения хирургического вмешательства пациент получает несколько сеансов облучения при поступлении радиоактивных источников из хранилища аппарата непосредственно в импланты. Данный метод имеет ряд несомненных преимуществ. Во-первых, возможность сконцентрировать максимальную дозу именно в ложе опухоли, избегая переоблучения тканей, располагающихся за пределами 2–3 см от него. Во-вторых, лечение начинается непосредственно в раннем послеоперационном периоде, что

позволяет избежать развития хронической гипоксии оставшихся в ложе опухолевых клеток и снизить риск их дальнейшей пролиферации. В-третьих, учитывая тот факт, что брахитерапия подразумевает концентрированное облучение в течение довольно короткого промежутка времени, отпадает необходимость в проведении продолжительного курса дистанционной лучевой терапии.

Пожалуй, наибольший опыт по брахитерапии мягкотканых сарком сконцентрирован в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, в котором этот метод используется на протяжении почти сорока лет. Солидный накопленный материал и немалое количество исследований по этой проблеме позволили обозначить наиболее уязвимые места брахитерапии, усовершенствовать методики и сформировать рекомендации по ее рациональному применению. Один из ранних опытов был, пожалуй, неудачным. В исследовании Shiu и соавторов (1984) 33 пациента получили брахитерапию в послеоперационном периоде по поводу первично удаленной либо рецидивной опухоли [30]. Была подведена доза 40 Гр в течение 4–5 последующих дней, а небольшое число больных в дальнейшем получили еще около 20–40 Гр дистанционно или химиотерапию. Несмотря на великолепные результаты локального контроля (100% у первичных больных и 65,5% у рецидивных), более чем треть пациентов впоследствии подверглись ампутации конечности, да не по причине прогрессирования процесса, а из-за выраженных лучевых осложнений! Проведенный анализ выявил ряд причин неудачи. Наиболее частыми факторами, приведшими к ампутации, явились: превышение дозы свыше 50 Гр в тех случаях, когда лучевая терапия проводилась ранее, и погрешности хирургической техники (закрытие раны с натяжением, применение плохо васкуляризированных лоскутов).

Своевременно проводимый анализ осложнений брахитерапии за солидный промежуток времени позволил ученым центра несколько изменить как хирургическую, так и лучевую тактику ведения больных с мягкоткаными саркомами, что заметно снизило процент осложнений до минимума [31]. Так, со стороны хирургических аспектов лечения авторы посчитали наиболее целесообразным:

- 1) тщательное закрытие раны лоскутом без натяжения;
- 2) использование толстого, хорошо васкуляризированного лоскута для закрытия мягкотканых дефектов;
- 3) использование ротационных лоскутов для закрытия дефектов.

В отношении аспектов брахитерапии:

- 1) отсрочивание начала облучения до 6-го послеоперационного дня;
- 2) дозиметрическое мониторирование с ограничением дозы на коже до 20 Гр максимум;

3) предпочтительно высокодозное облучение с применением источников высокой активности с малоэнергетическим фотонным компонентом (например, ^{125}I зерна);

4) 3D-планирование брахитерапии.

В отношении сроков первого сеанса брахитерапии Ormsby и соавторами было установлено, что выбор этого момента имеет решающее значение в развитии осложнений со стороны раны [32]. Если отсрочить момент первого облучения до 6-го послеоперационного дня, то процент осложнений снижается с 44 до 14%. Видимо, эти первые дни заживления послеоперационной раны просто бесценны в плане предотвращения развития серьезных осложнений, связанных с облучением.

Единственное рандомизированное исследование по сравнению результатов хирургического лечения мягкотканых сарком в изолированном варианте и в комбинации с брахитерапией вышло опять-таки из Memorial Sloan Kettering. Его отдаленные результаты были проанализированы Pisters и соавторами [33] и Harrison и соавторами [34]. Сто шестьдесят четыре пациента после удаления опухоли с сохранением конечности либо ограничивались только хирургическим лечением, либо получали методом брахитерапии в среднем 45 Гр на глубину 0,5 см от края ложа плюс по 2 см в продольных направлениях и по 1,5–2 см медиолатерально. Локальный контроль был достигнут у 83% больных в группе брахитерапии против 71% в хирургической группе, при этом разница была более очевидна в случае опухолей высокой степени злокачественности (89% против 66%). Пятилетняя безрецидивная выживаемость также выгодно отличалась в пользу адъювантного облучения: 82% против 69%, $p=0,04$. Однако никакого существенного влияния брахитерапии на раково-специфическую выживаемость или риск развития отдаленных метастазов отмечено не было.

В случае наличия позитивных краев резекции, как оказалось, одной брахитерапии недостаточно для обеспечения наилучших показателей локального контроля. Alekhteyar и соавторы из того же Memorial Sloan Kettering проанализировали результаты лечения 105 пациентов с применением только послеоперационной брахитерапии в дозе 45 Гр либо использованием этого метода в качестве локального концентрированного облучения (буста) в дозе 15–20 Гр с последующим дистанционным облучением (45–50 Гр). Среди пациентов с позитивным краем показатели локального контроля достигли 90% при использовании сочетанной лучевой терапии, тогда как в группе только брахитерапии этот показатель был значительно хуже. Исходя из этого, авторы сделали вывод, что в подобных ситуациях при наличии столь серьезного фактора риска локального рецидива только сочетание двух методов облучения должно стать адекватной стратегией [35].

Если метод брахитерапии в большей степени подходит для лечения больных с саркомами конечностей, то воздействовать на ретроперитонеальные опухоли либо их ложа более целесообразно с помощью интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ), хотя при опухолях конечностей он также может быть применен.

Вообще забрюшинные опухоли представляют собой уникальную проблему не только для хирурга, но и для радиотерапевта благодаря своим особым характеристикам:

1) подавляющее большинство на момент выявления представляют собой массивный местнораспространенный процесс;

2) опухолевый конгломерат чаще всего располагается в непосредственной близости от жизненно важных структур либо прорастает их;

3) очень часто отмечается диссеминация по брюшине;

4) толерантность окружающих опухоль тканей к облучению, как правило, резко ограничена. Самым важным фактором, определяющим результаты локального контроля и общую выживаемость при забрюшинных саркомах, считается полнота резекции, то есть статус края резекции. Но, как показывают многие авторы, даже при радикальном удалении опухоли частота локальных рецидивов достаточно высока и варьирует в широких пределах — от 34 до 80%.

Так же как и метод брахитерапии, ИОЛТ позволяет подвести более высокие, нежели при дистанционном облучении, дозы лучевой терапии непосредственно к очагу. Это повышает возможность лучшего локального контроля и позволяет избегать переоблучения здоровых тканей, поскольку они (в данном случае кишечник, кожные лоскуты, нервные стволы и т. д.) отводятся в стороны от облучаемого объема. Наиболее эффективно проведение ИОЛТ с помощью специальных линейных ускорителей, позволяющих получить электронные пучки различных энергий. Преимущество электронного пучка состоит в том, что он может создать желаемую дозу на заданной (как правило, небольшой) глубине с резким падением дозы за пределами облучаемой области. В то же время по сравнению с методом брахитерапии интраоперационное облучение требует большего количества обученного персонала и специализированную технику.

Первые и, как правило, небольшие пилотные исследования по ИОЛТ забрюшинных сарком вышли из различных американских центров. Бросается в глаза тот факт, что, кроме получения весьма скромных результатов в отношении локального контроля и отсутствия какого-либо влияния на общую выживаемость, интраоперационное облучение способствовало развитию весьма разнообразных лучевых осложнений (гидронефроз, моторная ней-

ропатия, тонкокишечная непроходимость, тазовая плексопатия, осложнения со стороны раны). Явных преимуществ перед дистанционным пред- или послеоперационным облучением выявлено не было. Однако последующее и единственное проспективное рандомизированное исследование Sindelar и соавторов, представлявшее собой анализ результатов лечения 35 больных забрюшинной саркомой, которые получали либо высокодозное дистанционное облучение на послеоперационном этапе, либо ИОЛТ в дозе 15–20 Гр с последующей дистанционной лучевой терапией, оказалось немногим более оптимистичным. Средняя общая выживаемость оказалась выше в группе контроля (52 мес против 45 в группе ИОЛТ), хотя результаты не достигли статистической достоверности. Отдаленные метастазы и локорегионарные рецидивы (в пределах брюшной полости или забрюшинного пространства, включая диффузный саркоматоз брюшины) были отмечены в равной степени в обеих группах. Однако интраоперационное облучение оказало немалое влияние на продолжительность промежутка времени до развития локального рецидива. Медиана времени в группе ИОЛТ составила 63 мес по сравнению с 38 мес в контрольной группе, а появление рецидива в пределах облученного поля возникало еще позднее: в среднем через 127 мес после ИОЛТ против 38 мес в группе контроля [36]. Возможно, дальнейшее усовершенствование методик ИОЛТ и комбинация ее с лекарственными препаратами позволит улучшить результаты лечения, что будет отражено в последующих исследованиях, но пока этот метод, занимая весьма скромную нишу в терапии мягкотканых сарком, представляет собой лишь метод выбора в тех центрах, где он является доступным.

Наконец, следует молвить особое слово об одном из наиболее популярных методов физической радиомодификации, который в 2008 г. был включен Европейским обществом медицинской онкологии в стандарты лечения именно мягкотканых сарком. Речь идет о локальной гипертермии. Из всех методов, относящихся к физической радиомодификации, гипертермию принято считать наиболее перспективным. Это связано с тем, что гипертермия обладает многосторонним биологическим действием, позволяющим некоторым авторам рассматривать ее в качестве еще одного метода лечения опухолей наряду с хирургическим, лучевым и лекарственным. Конечно, самостоятельное использование гипертермии в лечении рака весьма ограничено, но в сочетании с другими видами терапии и особенно лучевым методом она может существенно повлиять на результаты локорегионального контроля, особенно при резистентных и местнораспространенных формах новообразований. Эффективность гипертермии как дополнения к лучевому методу лечения теоретически обусловле-

на несколькими обстоятельствами, среди которых следует указать следующие:

1) Гипертермия обладает собственным повреждающим действием на клеточном уровне, причем эффект зависит от температуры и продолжительности нагрева, что требует, как и для случаев применения ионизирующей радиации, возможности локализовать воздействие в объеме опухоли. При этом в действии гипертермии важна не сама температура, а «доза тепла», которая определяется как температурой, так и продолжительностью нагрева.

2) Гипертермия наряду с повреждающим действием характеризуется значительным радиосенсибилизирующим эффектом вследствие временного нарушения процессов репарации, что приводит к значительному повышению клеточной радиочувствительности. При относительно длительном нагреве до температуры 40–41⁰, не превышающем продолжительность клеточного цикла (порядка нескольких часов), наблюдается тепловая радиосенсибилизация. При переходе к температурам 42–43⁰ для многих клеток млекопитающих наблюдается ускорение тепловой гибели при дальнейшем повышении температуры всего на 1 градус по Цельсию.

3) В отличие от действия ионизирующей радиации при нагревании снижение концентрации кислорода в тканях не приводит к ослаблению повреждающего и радиосенсибилизирующего эффекта. Таким образом, гипертермия может позволить преодолеть радиорезистентность гипоксических опухолевых клеток. Это особенно ценно в лечении именно мягкотканых сарком, имеющих, как правило, значительные размеры опухолевого очага с массивными гипоксическими зонами.

4) Для гипертермии наблюдается другая зависимость чувствительности от стадии клеточного цикла, чем та, которая характерна для действия ионизирующей радиации. Так, наибольшей радиорезистентностью отличается период синтеза ДНК — а при нагревании он как раз более чувствителен. Поэтому гипертермия выступает как идеальный адъювант, сглаживающий колебания в выживаемости клеток опухоли в зависимости от стадии цикла.

Различают два вида гипертермии: общую и локальную. Наибольшую историю имеет аппаратура для проведения сеансов общей гипертермии, которая реализовывалась путем нагревания всего тела (кроме головы) больного водой, расплавленным парафином, инфракрасными лампами. В таких условиях можно повысить температуру тела, но до 41–41,5⁰ максимум. При этом лучевое лечение практически никогда не проводится, чаще подобные сеансы комбинируют с химиотерапией, с паллиативной целью, например, у больных с множественными метастатическими поражениями. Локальная же гипертермия, при которой нагревается лишь участок тела с опухолью, значительно легче

переносится больным, и, главное, это воздействие практически всегда можно сочетать с облучением.

Еще в 1980-х годах были продемонстрированы весьма неплохие результаты при использовании комбинации предоперационная лучевая терапия — гипертермия в лечении мягкотканых сарком. Oleson с соавторами удалось добиться отличного (90%) локального контроля над опухолью [37, 38]. Многочисленные исследования по измерению оксигенации в опухоли продемонстрировали, что гипертермия индуцирует процессы реоксигенации, повышая таким образом радиочувствительность клеток, что в конечном итоге отражается на результатах лечения. В последующем Brizel и соавторы (1996) показали, что применение даже небольших доз облучения (10–16 Гр) в комбинации с гипертермией на предоперационном этапе позволяло значительно увеличить процент массивных некрозов в опухоли, что коррелировало с лучшими показателями безрецидивной выживаемости [39].

Наибольший опыт по применению гипертермии накоплен в Германии и Италии, где этот метод чрезвычайно популярен и используется весьма широко не только в комбинации с облучением и химиотерапией, но и в самостоятельном варианте. Не случайно и самое крупное проспективное исследование EORTC-ESHO 62931 по лечению сарком с использованием неоадьювантной химиотерапии и гипертермии вышло из двух крупных немецких центров Берлина и Мюнхена. Набор пациентов для включения в исследование проходил в течение 10 лет, поэтому анализ построен на результатах лечения 341 больного со средним периодом наблюдения 24 мес. В целом популяция больных была весьма гетерогенной, но группы сравнения сбалансированы достаточно хорошо. Пациенты получали 4 курса химиотерапии (этопозид, ифосфамид, доксорубицин) на фоне локальной радиочастотной гипертермии в течение 3 нед до и после резекции опухоли либо без оной. При этом 72% больных в обеих группах получали лучевую терапию. Положительный ответ на лечение в виде полных или частичных регрессий опухоли был получен вдвое чаще в группе гипертермии (28,7% против 12,6%). Средняя безрецидивная выживаемость оказалась также в два раза выше в исследуемой группе (45,3 мес против 25,7), при этом добавление гипертермии не приводило к увеличению токсичности лечения. Авторами было отмечено, что наилучшие показатели выживаемости наблюдались именно у тех пациентов, которые получали лучевую терапию на адьювантном этапе [40]. После того как результаты этого исследования увидели свет в 2007 г., гипертермия вошла в рекомендации ESMO по лечению больных мягкоткаными саркомами.

Говоря о лучевой терапии в лечении мягкотканых сарком в финале данного обзора, можно ска-

зять, что этот метод, без сомнения, играет определенную роль прежде всего в улучшении результатов локального контроля и занимает весьма прочные позиции в качестве адъюванта хирургического лечения. Но окидывая взором те не слишком многочисленные исследования по мягкотканой саркоме с применением лучевой терапии, что увидели свет за последние два-три десятилетия, на ум приходит следующее: во-первых, целесообразно более широкое использование этого метода на предоперационном этапе, даже в случае изначально резектабельных опухолей; во-вторых, хотелось бы большего... Хотелось бы больше радиобиологических экспериментов по изучению радиочувствительности сарком и поиску предикторов их ответа на лучевое лечение. Больше проспективных исследований, включающих более солидное, нежели двадцать-тридцать, количество больных. Хотелось бы больше новых данных о возможной эффективности химиолучевого лечения в различных комбинациях, в том числе с таргетными препаратами. Хотелось бы получить новые подтверждения полезности использования альтернативных видов излучений либо продвинутых методов лучевой терапии, различных режимов фракционирования дозы и т. д. К сожалению, абсолютно объективные причины (невысокая частота встречаемости сарком, пролонгированный вплоть до десятилетий набор пациентов, когда сама актуальность исследуемого метода может быть утрачена за этот промежуток времени) зачастую являются солидным препятствием на пути к научному прогрессу в данной области онкологии. Тем не менее большое количество неясностей не является поводом для пессимизма. Возможно, несмотря на достаточно скромные результаты нынешнего дня, в будущем, отдаленном или не очень, радиотерапевт с большей долей энтузиазма сможет говорить о несомненной эффективности лучевого лечения мягкотканых сарком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2007. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2007, v. 57, No. 1, p. 43-66.
2. Grimer R., Judson I., Peake D., Seddon B. Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas. Hindawi Publishing Corporation Sarcoma. Volume 2010, Article ID 506182, 15 p.
3. Fertl B., Malaise E.P. Inherent radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1981, v. 7, p. 621-629.
4. Deacon J., Peckham M.J., Steel G.G. The radioresponsiveness of human tumors and the initial slope of the cell survival curve. Radiother. Oncol. 1984, v. 2 (4), p. 317-323.
5. Friedman M., Egan J.W. Irradiation of liposarcoma. Acta radiol. 1960, v. 54, p. 225-239.
6. Edland R. Liposarcoma: retrospective study of fifteen cases, review of literature and discussion of radiosensitivity. Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy & Nuclear Med. 1968, v. 103, p. 778-791.
7. Strander H., Turesson I., Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. Acta Oncol. 2003, v. 42 (5-6), p. 516-531.
8. Rosenberg S.A., Tepper J., Glatstein E. et al. The treatment of soft tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. Ann. Surg. 1982, v. 196, p. 305-315.
9. Ruka W., Taghian A., Gioioso D., Fletcher J.A., Preffer F., Suit H.D. Comparison between the *in vitro* intrinsic radiation sensitivity of human soft tissue sarcoma and breast cancer cell lines. J. Surg. Oncol. 1996, v. 61, p. 290-294.
10. Mundt A.J., Awan A., Sibley G.S. et al. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995, v. 32, p. 977-985.
11. Dahlberg W.K., Little J.B., Fletcher J.A. et al. Radiosensitivity of human soft tissue sarcoma cell lines and skin fibroblasts derived from the same patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993, v. 63, p. 191-198.
12. O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R. et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. Lancet. 2002, v. 359, p. 2235-2241.
13. Sampath S., Schultheiss T.E., Hitchcock Y.J. et al. Preoperative Versus Postoperative Radiotherapy in Soft-Tissue Sarcoma: Multi-Institutional Analysis of 821 Patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011, v. 81 (2), p. 498-505.
14. Bishop A.J., Zagars G.K., Torres K.E. et al. Combined modality Management of retroperitoneal Sarcomas: a single-institution series of 121 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2015, v. 93 (1), p. 158-165.
15. Al-Absi E., Farrokhyar F., Sharma R. et al. A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus post-operative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. Ann. Surg. Oncol. 2010, v. 17 (5), p. 1367-1374.
16. Roberge D., Skamene T., Nahal A. et al. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. Radiother. Oncol. 2010, v. 97, p. 404-407.
17. Stacchiotti S., Collini P., Messina A. et al. High-grade soft-tissue sarcomas: tumor response assessment-pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria. Radiology. 2009, v. 251, p. 447-456.
18. Eilber C., Rosen G., Eckardt J. et al. Treatment-Induced Pathologic Necrosis: A Predictor of Local Recurrence and Survival in Patients Receiving Neoadjuvant Therapy for High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcomas. J. Clin. Oncol. 2001, v. 19 (13), p. 3203-3209.
19. Kraybill W.G., Harris J., Spiro I.J. et al. Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy in the Management of High-Risk, High-Grade, Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Body Wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. J. Clin. Oncol. 2006, v. 24 (4), p. 619-625.
20. Look Hong N.J., Hornicek F.J., Harmon D.C. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with high-risk extremity and truncal sarcomas: A 10-year single institution retrospective study. Eur. J. Cancer. 2013, v. 49 (4), p. 875-883.
21. McDermed D., Miller L.M., Peabody T.D. et al. Primary Tumor Necrosis Predicts Distant Control in Locally Advanced Soft Tissue Sarcomas Following Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010, v. 15, 76 (4), p. 1147-1153.
22. Ryan C.W., Montag A.G., Hosenpud J.R. et al. Histologic Response of Dose-intensive Chemotherapy With Preoperative

- Hypofractionated Radiotherapy for Patients With High-risk Soft Tissue Sarcomas. *Cancer*. 2008, v. 112 (11), p. 2432-2439.
23. Bedi M., King D.M., Shivakoti M. et al. Prognostic variables in patients with primary soft tissue sarcoma of the extremity and trunk treated with neoadjuvant radiotherapy or neoadjuvant sequential chemoradiotherapy. *Radiation Oncology*. 2013, v. 8, p. 60.
 24. Toma S., Canavese G., Grimaldi A. et al. Concomitant chemo-radiotherapy in the treatment of locally advanced and/or metastatic soft tissue sarcomas: Experience of the National Cancer Institute of Genoa. *Oncol. Rep.* 2003, v. 10, p. 641-647.
 25. Pisters P.W.T., Patel S.R., Prieto V.G. et al. Phase I trial of preoperative doxorubicin-based concurrent chemoradiation and surgical resection for localized extremity and body wall soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2004, v. 22, p. 3375-3380.
 26. Cormier J.N., Patel S.R., Herzog C.E. et al. Concurrent ifosfamide-based chemotherapy and irradiation. Analysis of treatment-related toxicity in 43 patients with sarcoma. *Cancer*. 2001, v. 92, p. 1550-1555.
 27. Sanceau J., Truchet S., Bauvois B. Matrix metalloproteinase-9 silencing by RNA interference triggers the migratory adhesive switch in Ewing's sarcoma cells. *J. Biol. Chem.* 2003, v. 278, p. 36537-36546.
 28. Hieken T.J., Das Gupta T.K. Mutant p53 expression: a marker of diminished survival in well-differentiated soft tissue sarcoma. *Clin. Cancer Res.* 1996, v. 2, p. 1391-1395.
 29. Hong L., Alektiar K.M., Hunt M., Venkatraman E., Leibel S.A. Intensity-modulated radiotherapy for soft tissue sarcoma of the thigh. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, v. 59 (3), p. 752-759.
 30. Shiu M.H., Turnbull A.D., Nori D., Hajdu S., Hilaris B. Control of locally advanced extremity soft tissue sarcomas by function-saving resection and brachytherapy. *Cancer*. 1984, v. 53, p. 1385-1392.
 31. Fuller B.G. The Role of Radiotherapy in the Treatment of Bone and Soft-tissue Sarcomas. Chapter 5 in *Musculoskeletal Cancer Surgery Treatment of Sarcomas and Allied Diseases* (by Malawer M.M. and Sugarbaker P.H.). Kluwer Academic Publishers. 2001.
 32. Ormsby M.V., Hilaris B.S., Nori D., Brennan M.F. Wound complications of adjuvant radiation therapy in patients with soft-tissue sarcomas. *Ann. Surg.* 1989, v. 210, p. 93-99.
 33. Pisters P.W.T., Harrison L.B., Leung D.H.Y., Woodruff J.M., Casper E.S., Brennan M.F. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1996, v. 14, p. 859-868.
 34. Harrison L.B., Franzse F., Gaynor J.J., Brennan M.F. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993, v. 27, p. 259-265.
 35. Alekhteyar K.M., Leung D.H., Brennan M.F., Harrison L.B. The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996, v. 36, p. 321-324.
 36. Sindelar W.F., Kinsella T.J., Chen P.W. et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch. Surg.* 1993, v. 128, p. 402-410.
 37. Oleson J.R. Preoperative hyperthermia and radiation for soft tissue sarcomas: Advantage of two versus one hyperthermia treatments per week. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989, v. 16, p. 107-115.
 38. Scully S.P., Oleson J.R., Leopold K.A. et al. Clinical outcome after neoadjuvant thermoradiotherapy in high grade soft tissue sarcomas. *J. Surg. Oncol.* 1994, v. 57, p. 143-151.
 39. Brizel D.M., Scully S.P., Harrelson J.M. et al. Radiation Therapy and Hyperthermia Improve the Oxygenation of Human Soft Tissue Sarcomas. *Cancer. Research*. 1996, v. 56, p. 5347-5350.
 40. Issels R.D., Lindner L.H., Wust P. et al. Regional hyperthermia (RHT) improves response and survival when combined with systemic chemotherapy in the management of locally advanced, high grade soft tissue sarcomas (STS) of the extremities, the body wall and the abdomen: A phase III randomized prospective trial (EORTC-ESHO intergroup trial). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007, v. 25 (18 suppl.), p. 547.

Статья поступила 19.09.2015 г., принята к печати 25.09.2015 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

IMPLICATIONS AND OPPORTUNITIES FOR RADIOTHERAPY IN SOFT TISSUE SARCOMAS TREATMENT

Dengina N.V.

SHI regional clinical oncological dispensary, Ulyanovsk

Key words: soft tissue sarcomas, external beam radiotherapy, intraoperative radiotherapy, brachytherapy

The belief about radioresistance of soft tissue sarcomas remained unchanged within several decades; however, recent data on heterogeneity of these tumors and radiotherapy effectiveness doubted that. Radiation therapy has been traditionally applied in the postoperative setting after R0 and, especially, R1 resection of tumors more than 5 cm in diameter, mostly for local control improvement. Such approach appears to be standard and recommended by many oncological centers. However, preoperative irradiation of sarcomas may have firm theoretical advantages supported by experimental and clinical data. Currently, the most promising therapeutic options with external beam radiotherapy are: combination with chemotherapy and targeted treatment; modern radiotherapy technique such as IMRT, intraoperative radiotherapy, brachytherapy; hadron therapy (protons, neutrons, heavy ions); combination with local hyperthermia.

РАК МЕРКЕЛЯ. ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Н.В. Васильев, А.А. Жеравин, Ю.И. Тюкалов

ФГБНУ «Томский НИИ онкологии»

Ключевые слова: карцинома Меркеля, факторы прогноза, гистологический субтип, дифференциальная диагностика, иммуногистохимическое исследование

Карцинома Меркеля — редкая и крайне агрессивная опухоль кожи, отличающаяся гистологическим многообразием, обуславливающим трудности морфологической диагностики. Оценка прогноза карциномы Меркеля является одной из приоритетных задач. Факторами прогноза выступают гистологические, иммуногистохимические, клинические характеристики опухоли.

Рак Меркеля — редкая первичная злокачественная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой и один из наиболее агрессивных раков, возникающих в данном органе [1, 3, 4, 16, 29]. Стоит сказать, что смертность при раке Меркеля и меланоме составляет 33 и 15% соответственно [18]. Из существующих синонимов опухоли на сегодняшний день бытуют кожная мелкоклеточная недифференцированная карцинома, меркеломы. Из них первичная нейроэндокринная карцинома кожи — наиболее распространенная [15, 16, 18, 27].

Впервые данную опухоль описал Token в 1972 г. как вариант рака потовой железы, присвоив ей название «трабекулярная карцинома кожи» [27, 29]. В 1980 г. De Wolf-Peeters и соавторы предложили свою гипотезу гистогенеза и соответствующее нозологическое наименование — рак Меркеля [22]. Клетка Меркеля, впервые описанная немецким гистологом Ф.З. Меркелем в 1875 г. как специализированная клетка-орган, является элементом диффузной нейроэндокринной системы, располагается в базальном слое эпидермиса, в волосяных фолликулах, в слизистой оболочке полости рта, является механорецептором 1-го типа и обеспечивает осязательную функцию [15, 29]. Гистогенез рака Меркеля до сих пор не ясен [16]. Предположение о происхождении опухоли из клетки Меркеля, основанное на гистологическом, ультраструктурном и иммуногистохимическом сходстве, не нашло своего подтверждения [16, 27]. Существует точка зрения

о происхождении рака Меркеля из примитивной плюрипотентной эпидермальной клетки [27].

Встречаемость рака Меркеля в 100 раз реже меланомы [15]. Начиная с 1972 г. в мире описано около 2000 случаев этой опухоли [22]. Рак Меркеля может возникать в диапазоне от 7 до 104 лет, но чаще всего встречается в 7–8-м десятилетиях жизни, с пиком заболеваемости, приходящимся на возрастной период 65–69 лет [6, 16, 22, 29]. Лишь около 5% случаев зарегистрировано в возрасте до 50 лет [6, 19]. Весьма редки наблюдения рака Меркеля у детей. Частота возникновения среди мужчин и женщин приблизительно соотносится как 2:1 [16, 22]. От 3 до 19% карцином Меркеля проявляются метастатическим поражением, без обнаружения первичной опухоли [6].

В абсолютном большинстве случаев рак Меркеля возникает в коже [6]. Вне кожи встречаемость рака Меркеля составляет 0,78% [3]. По некоторым данным, первичное поражение кожных покровов достигает 97,6% [3]. При этом опухоль преимущественно локализуется на открытых для загара участках кожного покрова [6, 19]. Возникновение рака Меркеля в области головы и шеи составляет около 70%, при этом излюбленной локализацией является периорбитальная зона с распространением на кожу век — до 20% от всех случаев рака Меркеля, возникших в области головы и шеи [13, 16, 22, 24, 27]. В меньшей степени поражается кожа конечностей (10%), туловища (10%), ягодиц [1, 13, 16, 22, 27, 29]. Нередки случаи поражения слизистой оболочки полости рта, влагалища, вульвы и ее анатомических структур — большой половой губы, малых вестибулярных слизистых желез, бартолиновой железы [3, 16, 29]. Представлены в литературе наблюдения первичного возникновения рака

Адрес для корреспонденции

Васильев Н.В.

E-mail: nv-vasilev@mail.ru

Меркеля в околоушной слюнной железе, пищеводе, мужских половых органах — в мошонке, половом члене, парауретральных железах [3, 7].

Макроскопически опухоль выглядит как подочно располагающееся образование в виде небольшого узла, уплотнения или возвышающейся куполообразной площадки розово-красного или красно-пурпурного цвета [6, 16, 19, 22]. Кожа над образованием, как правило, интактна, часто с наличием телеангиоэктазий, иногда с диспластическими изменениями [3, 6, 22]. Наличие изъязвления кожи над опухолью — явление достаточно редкое [6, 29]. Диаметр опухолевого образования может составлять от 0,2 до 20 см, однако в типичных случаях он равен 2 см и менее (81%) [6, 9, 22, 27]. Примечательно, что опухоль, располагающаяся в области головы и шеи, обычно меньше в размерах, чем при других локализациях [6]. На разрезе ткань опухоли серо-белого цвета, плотно-эластичной консистенции [16, 27]. Опухолевое образование обычно солитарное, хотя в части случаев может быть и множественным [11].

Патогенез рака Меркеля не ясен [29]. Однако такие факторы, как наличие полиомавируса, терапия ультрафиолетовым облучением, ряд патологических состояний, связанных с иммуносупрессией (СПИД, лимфома, трансплантация органов), ассоциированы с данной опухолью [3, 6, 7, 19, 29].

Рак Меркеля отличает скудость клинических проявлений, а зачастую и их отсутствие (88%) [22]. Англоязычный акроним AEIOU, сформированный начальными буквами пяти терминов, достаточно полно характеризует клинический «портрет» опухоли и включает в себе следующие характеристики: A (Asymptomatic) — бессимптомное течение, E (Expanding) — увеличение размеров опухолевого образования менее чем за 3 мес, I (Immunosuppression) — ослабление иммунитета, O (Older) — возраст больного более 50 лет, U (Ultraviolet) — подверженность ультрафиолетовому облучению пораженного опухолью участка кожи [29]. У 89% больных раком Меркеля из пяти перечисленных характеристик присутствуют три и более [27, 29].

Необходимостью объективной клинической оценки опухолевого процесса продиктовано подразделение его на клинические стадии. Впервые систему стадирования для рака Меркеля предложили Yiengpruksawan и соавторы (1991 г.) [27]. На сегодняшний день при клиническом стадировании опухоли используется схема MSKCC (Memorial-Sloan Kettering Cancer Center), опирающаяся на величину опухолевого узла и наличие/отсутствие метастазов: 1-я стадия — локализованная болезнь (опухоль менее 2 см в диаметре); 2-я стадия — локализованная болезнь (опухоль более 2 см в диаметре); 3-я стадия — наличие регионарных метастазов; 4-я стадия — наличие отдаленных метастазов [29].

Рецидивы опухоли, наблюдающиеся, по разным данным, от 25 до 44% случаев, возникают в течение первых 2 лет, при этом среднее время для развития рецидива составляет 9 мес [11, 15, 27]. Метастатический потенциал опухоли также высок: регионарное метастазирование наблюдается не менее чем в 25% случаев; отдаленные метастазы возникают почти в половине наблюдений (40–50%), а по некоторым данным, достигают 75% [11, 15]. Перечень органов-мишеней для метастатического поражения широк. Чаще всего метастазы обнаруживаются в лимфатических узлах (27–60%), в коже (9–30%), легких (10–23%), головном мозге (18%), костях (10–15%), печени (13%) [2, 22]. Описаны случаи метастазирования рака Меркеля в органы желудочно-кишечного тракта (желудок, поджелудочная железа), в сердце, плевру, околоушную слюнную железу, яичко, предстательную железу, мочевой пузырь [2, 6]. При раке Меркеля отмечается высокая смертность. По разным данным, 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составляют 88, 72 и 55% соответственно [3].

Нередко развитие при раке Меркеля феномена полной спонтанной регрессии. Об этом свидетельствуют многие работы [27]. Данное явление предполагает как регрессию первичной опухоли, так и метастазов в лимфатические узлы. Феномен полной спонтанной регрессии проявляется исчезновением клинических доказательств наличия опухоли без осуществления какого-либо лечения, способного повлиять на опухоль [27]. Данный факт подтверждается морфологическим исследованием, констатирующим тотальную резорбцию опухолевой ткани и замещение ее пенистыми клетками. Зачастую данный процесс возникает внезапно и развивается в короткие сроки (1–3 мес), с трансформацией опухолевого узла в небольшое по величине пятно.

Обычно опухоль располагается в сетчатом слое дермы (до 70% случаев), реже — в сосочковом слое, в эпидермо-дермальной зоне, придатках кожи [16, 27, 29]. Интраэпидермальная локализация опухоли наблюдается всего в 10% наблюдений, в этом случае клетки опухоли имеют педжетоидный вид [6, 11, 15, 29].

Рак Меркеля подразделяется на три гистологических субтипа — промежуточный, мелкоклеточный, трабекулярный [29]. Некоторые исследователи выделяют четвертый субтип — смешанный [27]. Следует сказать, что цитотипические свойства опухолевой клетки во многом зависят от гистологического субтипа опухоли.

Наиболее типичный, с точки зрения морфологического строения, и наиболее часто встречаемый — промежуточный субтип ($\geq 50\%$) [6, 29]. Обычно исходит из эпителия придатков, по сравнению с другими субтипами при нем чаще наблюдается поражение эпидермиса [15]. Промежуточный субтип построен относительно мономорфными клетками,

как правило, округлой формы, малых размеров, со скудной цитоплазмой [29]. Ядра клеток однотипные, округло-овальной формы, с равномерно и густо распределенным грубодиспергированным или реже мелкозернистым хроматином, с плохо визуализируемым ядрышком [11, 29]. Ядра имеют четкую кариолемму, их величина приблизительно равна трем диаметрам малого лимфоцита (14–20 мкм) [3, 16, 27]. Опухолевые клетки образуют тесно сближенные крупные узелки, формирующие солидные поля с наличием трабекулярных структур по периферии [16, 27]. Зачастую наблюдаются фокальные некрозы опухолевой ткани [15].

Мелкоклеточный субтип рака Меркеля наиболее редкий из всех, построен мелкими клетками округлой формы со скудной цитоплазмой, с овальными гиперхромными однотипными ядрами, с отчетливым ядрышком, с irregularной кариолеммой [6, 27, 29]. Клетки формируют скопления, солидные поля, часто с «эффектом сдавления» клеток (*crush-syndrom*) [29].

Трабекулярный субтип образован округлыми и полигональными клетками малых размеров с обильной цитоплазмой, с центрально расположенным везикулярным ядром округлой формы, с неотчетливым ядрышком [29]. Клетки формируют органоидные, трабекулярные, тонкие лентовидные структуры, разделенные между собой тяжами стромы [6, 16, 27]. Опухолевые структуры зачастую прилежат к придаткам кожи [15].

Высокая митотическая активность является характерной микроскопической чертой рака Меркеля. Митотический индекс (количество митотических фигур в одном поле зрения гистологического среза опухолевой ткани при большом увеличении объектива микроскопа), составляющий более пяти единиц, по данным Bichakjian и соавторов (2007 г.), определяется в большинстве (80%) случаев [6]. Подобные результаты демонстрирует исследование Silva и соавторов (1984 г.), в котором наблюдения подразделялись на три категории в зависимости от значения митотического индекса (МИ): 1-я категория, составляющая 76% наблюдений, соответствовала МИ=4–9; 2-я категория (18% наблюдений) – МИ> 10, и в наблюдениях, вошедших в 3-ю категорию, МИ<3 (менее 5% от всех наблюдений) [27]. Кроме того, характерны для гистологической картины рака Меркеля спонтанные некрозы (48–60%), сосудистая инвазия (31–60%), перинеуральная инвазия (48%), десмоплазия окружающей дермы [6, 19, 29]. К непостоянным признакам микроскопического строения опухоли следует отнести лимфоидную интра- и перитуморальную инфильтрацию, псевдорозетки, одноклеточные некрозы, а также феномен Аззопарди [9, 20, 22, 27, 29]. Феномен Аззопарди, проявляющийся утолщением и интенсивным базофильным окра-

шиванием стенки сосудов опухоли, обусловленный инфильтрацией стенки ядерным материалом вследствие массивного распада опухолевых клеток, часто наблюдается при мелкоклеточном раке легкого, что важно учитывать в дифференциальной диагностике [23, 27]. Изредка встречаются опухолевые клетки гигантских размеров с морфологией, аналогичной типичной клетке опухоли, но с наличием irregularной кариолеммы, и иногда с конволютивными ядрами [27].

В опухоли могут присутствовать явления дивергентной дифференцировки – сочетание типичной гистологической картины рака Меркеля с участками плоскоклеточной, меланоцитарной, лейомиоматозной ткани, с железистыми структурами, с формированием желез эккринного типа [27, 29]. При этом возможно наличие двух и более компонентов дивергентной дифференцировки одновременно – так, описан случай рака Меркеля с присутствием плоскоклеточной, железистой и меланоцитарной ткани [16].

Нередко сосуществование рака Меркеля с другим опухолевым процессом [22, 29]. Так, среди вторых опухолей фигурируют плоскоклеточный рак (*in situ*, инвазивный), меланома, базалиома, болезнь Боуэна, опухоли потовых желез, фибросаркома, хроническая лимфоидная лейкемия [22, 25, 27, 28]. В литературе представлены наблюдения синхронного-метахронного рака Меркеля и рака яичника, рака Меркеля и рака молочной железы [15].

При электронно-микроскопическом исследовании опухолевой клетки отмечается дольчатое ядро, тесное прилегание клеточной мембраны к ядру [6, 27]. Цитоплазма клетки скудная, с наличием плотных стержневых нейроэндокринных гранул диаметром 20–80 нм, располагающихся у цитолеммы, а также агрегатов промежуточных филаментов, находящихся вблизи ядерной мембраны [1, 22, 27]. В цитоплазме определяются пальцевидные вытяжения [6].

Среди генетических нарушений при раке Меркеля наиболее часто наблюдаются дистальная делеция 1p35–36 и утрата 13q14.3 [6, 16, 27]. Примерно в 40% случаев встречаются aberrации в коротком плече хромосомы 1(1p) [16, 27].

Как было сказано выше, диагностика рака Меркеля сложна [22, 29]. Отсутствие патогномоничных микроскопических характеристик создает объективные трудности для гистологической верификации опухоли, что диктует необходимость использования в диагностическом процессе иммуногистохимического метода. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессируют следующие антитела – Cytokeratin AE1/AE3, Pan-Cytokeratin, Cytokeratin 20, EMA, Chromogranin, Synaptophysin, NSE. Наиболее специфичным из эпителиальных маркеров является Cytokeratin 20, при этом его экспрессия отличается весьма харак-

терным признаком — цитоплазматическим dot-like окрашиванием опухолевых клеток.

Дифференциально-диагностический ряд сформирован в большинстве своем мелкокруглоклеточными опухолями. При дифференциальной диагностике рака Меркеля с мелкоклеточным раком легкого необходимо включение в иммуногистохимическую панель TTF-1, Cytokeratin 7; с лимфомой — CD45(CLA). При разграничении рака Меркеля и саркомы Юинга/PNET обязательно использование маркера CD99. Решающая роль для исключения меланомы отводится маркерам S100, Melan A, Tyrosinase.

Стандартным методом лечения при раке Меркеля является хирургический, при котором выполняется широкое иссечение опухоли с отступом от края опухолевого образования 2–3 см здоровой ткани [29]. При величине опухолевого узла более 2 см хирургический метод дополняется лучевой терапией [29].

Рак Меркеля отличает неблагоприятный исход. Это обстоятельство предопределяет востребованность в изучении превентивной оценки перспективы развития болезни, а также поиск характеристик и признаков, обладающих высокой информативностью, надежностью и способных максимально объективно оценивать прогноз онкозаболевания.

Клинические факторы. К неблагоприятным факторам относятся мужской пол больного, возраст более 60 лет, локализация опухоли в области головы и шеи, в области нижней конечности [22, 27, 29].

По данным Agon и соавторов (2011 г.), генито-уринарная локализация опухоли прогностически хуже, чем при карциноме, располагающейся в туловище [3].

Неблагоприятными клиническими факторами являются величина опухолевого образования (≥ 2 см), изъязвление опухоли [1, 15, 22, 26].

При обнаружении метастатического поражения сторожевого лимфатического узла риск развития рецидива и отдаленного метастазирования опухоли в 19 раз выше [15, 22, 29].

Отягчающим прогност обстоятельством являются назначение в лечебных целях ультрафиолетового облучения, проведение иммуносупрессивной терапии больному, обусловленное трансплантацией органов [22, 27, 29]. В подобной ситуации имеет место более агрессивное течение заболевания с высокой (до 68%) частотой развития регионарных метастазов и высокой (до 56%) смертностью [22, 29].

Гистологические факторы. Структурный тип опухолевого роста — инфильтративный (диффузный) и узелковый типы. Оценка данного признака осуществляется на тотальном срезе опухоли при малом увеличении объектива микроскопа. Инфильтративный (диффузный) тип — не отграниченная опухоль, построенная рядами, трабекулами, тя-

жами и одиночно лежащими клетками. В случае сочетания узелкового и инфильтративного типов структурный тип опухоли квалифицируется как инфильтративный. Инфильтративный (диффузный) тип опухолевого роста является неблагоприятным фактором [1, 25]. Узелковый тип опухолевого роста — относительно хорошо отграниченная опухоль, построенная одним узелком и более. Узелковый тип опухоли — благоприятный фактор [1, 25].

Лимфоцитарная перитуморальная и/или интратуморальная инфильтрация. При перитуморальной инфильтрации лимфоидные элементы располагаются между опухолевым узлом и окружающей стромой, при интратуморальной лимфоциты диффузно инфильтрируют собственно опухолевую ткань [25]. Данный признак оценивается полуколичественным способом и в зависимости от своего значения подразделяется на три категории: отрицательный — отсутствие инфильтрации или наличие единичных лимфоцитов; невыраженный — имеет место фокальная интратуморальная инфильтрация или расположение лимфоцитов только на границе глубокого края опухолевого узла и подлежащей стромы; выраженный — диффузная интратуморальная инфильтрация или наличие перитуморальной инфильтрации по всему периметру опухолевого узла и окружающей стромы [25]. Данные исследований относительно этого признака разноречивы [15, 29]. По мнению Lombart и соавторов (2005 г.), Andea и соавторов (2008 г.), факт отсутствия лимфоидной инфильтрации позволяет говорить о неблагоприятном прогнозе [1, 17]. Противоположной точки придерживаются Koljonen и соавторы (2006 г.), Rao и соавторы (2010 г.) [15, 25]. Результаты их исследований говорят о неблагоприятном исходе заболевания при выраженном значении критерия — наличии густого лимфоидного инфильтрата.

Наличие тучноклеточной перитуморальной и/или интратуморальной инфильтрации также является неблагоприятным фактором [5].

Толщина опухоли. Оценка данного признака осуществляется на тотальном срезе опухоли при малом увеличении объектива микроскопа, путем измерения расстояния (в мм) от зернистого слоя участка эпидермиса в проекции опухоли до самого глубокого края опухолевого узла [25]. Признак считается неблагоприятным, если толщина опухоли составляет более 10 мм [1, 25]. Толщина опухоли как прогностический фактор более значима, чем диаметр опухоли [25].

Лимфогемососудистая инвазия. Оценка признака возможна как: а) отсутствие инвазии; б) наличие инвазии; в) распространенная инвазия (обнаружение более 2 опухолевых эмболов) [1]. Наличие лимфогемососудистой инвазии является неблагоприятным фактором [16, 27, 29].

Митотический индекс (МИ). При определении данного критерия необходим выбор участка опухолевой ткани с наибольшей митотической активностью, производимый при среднем увеличении, в одном поле зрения которого при большом увеличении объектива микроскопа (площадь поля зрения = 0,174 мм) регистрируется количество митотических фигур. При значении МИ ≥ 10 данный критерий является неблагоприятным фактором [16, 25, 27, 29].

Гистологический субтип опухоли. Мелкоклеточный субтип прогностически неблагоприятен [24, 27]. Согласно Koljonen и соавторам (2006 г.), при промежуточном субтипе опухоли отмечается более агрессивное клиническое течение, нежели при трабекулярном [15, 16].

Инвазия опухоли в глубжележащие ткани (жировая клетчатка, скелетные мышцы) является негативным фактором прогноза [1, 12, 21, 26, 29].

Наличие дивергентной дифференцировки в микроструктуре опухоли (эккринной, плоскоклеточной и т. д.) свидетельствует в пользу меньшей агрессивности течения заболевания [15].

Благоприятным фактором является наличие дистрофических изменений эластической ткани, формирующей перитуморальную строму в окружающей опухольный узел дерме, которые соответствуют картине солнечного эластоза и проявляются огрублением и утолщением волокнистых структур [1].

Иммуногистохимические факторы. Ядерная экспрессия опухольными клетками маркера Survivin отражает неблагоприятный исход заболевания — Kim и соавторы (2008 г.) отмечают высокую (до 50%) вероятность возникновения метастазов и смертность до 38% в течение 3 лет [14]. При цитоплазматической же экспрессии Survivin наблюдается высокая выживаемость [14].

Экспрессия p63 более чем в 10% опухолевых клеток является неблагоприятным фактором [29].

Положительная экспрессия маркера CD44 свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [16, 29].

Прогностическое значение реакции опухолевых клеток с нейроэндокринным маркером Synaptophysin зависит от количества экспрессируемых опухолевых клеток: низкая ($\leq 10\%$ клеток) экспрессия ассоциирована с хорошим прогнозом; высокая ($>10\%$) экспрессия связана с неблагоприятным прогнозом [10, 19].

При значении пролиферативного индекса (Ki-67) клеток опухоли выше 50% имеет место высокая частота возникновения рецидивов и метастазирования [19, 25, 29].

Положительные результаты дальнейших исследований, направленных на выявление и изучение дееспособности и прогностической ценности клинических, морфологических и иных характеристик данного новообразования, безусловно, будут важны. Это позволит не только обобщить и систематизировать

уже разработанные факторы прогноза, но и сформулировать новые прогностические системы и модели, способные более эффективно решать вопросы прогноза опухолевого заболевания и в конечном итоге оптимизировать процесс лечения больных раком Меркеля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andea A.A., Coit D.G., Amin B., Busam K.J. Merkel Cell Carcinoma. Histologic Features and Prognosis. *Cancer*. 2008, v. 113, p. 2549-2558.
2. Anderson S.E., Beer K.T., Banic A., Steinbach L.S., Martin M., Friedrich E.E., Stauffer E., Vock P., Greiner R.H. MRI of Merkel Cell Carcinoma: Histologic Correlation and Review of the Literature. *American Journal of Radiology*. 2005, v. 185, p. 1441-1448.
3. Aron M., Zhou M. Merkel Cell Carcinoma of the Genitourinary Tract. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2011, v. 135, p. 1067-1071.
4. Barkdull G.C., Healy J.F., Weisman R.A. Intracranial spread of Merkel cell carcinoma through intact skull. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2004, v. 113 (9), p. 683-687.
5. Beer T.W., Murray K. Mast cells have prognostic value in Merkel cell carcinoma. *Am. J. Dermatopathol.* 2008, v. 30 (1), p. 27-30.
6. Bichakjian C.K., Lowe L., Lao C.D., Sandler H.M., Bradford C.R., Johnson T.M., Wong S.L. Merkel Cell Carcinoma: Critical Review With Guidelines for Multidisciplinary Management. *Cancer*. 2007, v. 110, p. 1-12.
7. Cheuk W., Kwan M.Y., Suster S., Chan J.K.C. Immunostaining for Thyroid Transcription Factor 1 and Cytokeratin 20 Aids the Distinction of Small Cell Carcinoma From Merkel Cell Carcinoma, But Not Pulmonary From Extrapulmonary Small Cell Carcinomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2001, v. 125, p. 228-231.
8. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. 3rd ed. 2009, 941 p.
9. Elder D.E., Elenitsas R., Johnson B. Jr., Ioffreda M., Miller J., Miller O.F. (Eds.). Atlas and Synopsis of Lever's. Histopathology of the skin. Second edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2007, 470 p.
10. Fernandez-Figueras M.T., Puig L., Musulen E., Gilaberte M., Lerma E., Serrano S., Ferrandiz C., Ariza A. Expression profiles associated with aggressive behavior in Merkel cell carcinoma. *Modern Pathology*. 2007, v. 20, p. 90-101.
11. Grant-Kels J.M. Color atlas of dermatopathology. Informa Healthcare USA, Inc. 2007, 439 p.
12. Heath M.L., Nghiem P. Merkel Cell Carcinoma: If No Breslow, Then What? 2007. Wiley-Liss, Inc. *Journal of Surgical Oncology*. DOI 10.1002/jso.
13. Iavazzo C., Terzi M., Arapantoni-Dadioti P., Dertimas V., Vorgias G. Vulvar Merkel Carcinoma: A Case Report. Hindawi Publishing Corporation. *Case Reports in Medicine*. 2011, 2 p.
14. Kim J., McNiff J.M. Nuclear expression of survivin portends a poor prognosis in Merkel cell carcinoma. *Mod. Pathol.* 2008, v. 21 (6), p. 764-769.
15. Koljonen V. Merkel cell carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*. 2006, v. 4 (7), p. 1-11.
16. LeBoit P.E., Burg G., Weedon D., Sarasin A. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press: Lyon. 2006, 357 p.
17. Llobart B., Monteagudo C., López-Guerrero J.A., Carda C., Jorda E., Sanmartín O., Almenar S., Molina I., Martín J.M., Llobart-Bosch A. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology*. 2005, v. 46 (6), p. 622-634.

18. Lotfinejad S.H., Afshar A.R. Merkel Cell Carcinoma. A case report and literature review. Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences. 2005, v. 15, p. 3, 91-94.
19. Majewska H., Biernat W. Merkel Cell Carcinoma Pathological and molecular aspects of diagnosis and clinical features. Pol. J. Pathol. 2010, v. 3, p. 117-123.
20. Morgan M.B., Hamill J.R. Jr., Spencer J.M. Atlas of Mohs and Frozen Section Cutaneous Pathology. Springer Science Business Media, LLC. 2009, 231 p.
21. Mott R.T., Smoller B.R., Morgan M.B. Merkel cell carcinoma. A clinicopathologic study with prognostic implications. J. Cutan. Pathol. 2004, v. 31, p. 217-223.
22. Nouri K. (Eds.). Skin Cancer. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008, 709 p.
23. Pritt B.S., Cooper K. The Azzopardi Phenomenon. Arch. Pathol. Lab. Med. 2003, v. 127, p. 1231.
24. Raghavan D., Brecher M.L., Johnson D.H., Meropol N.J., Moots P.L., Rose P.G. (Eds.). Textbook of Uncommon Cancer Third Edition. John Wiley & Sons, Ltd. 2006, 857 p.
25. Rao P., Balzer B.L., Lemos B.D., Liegeois N.J. et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Merkel Cell Carcinoma of the Skin. Arch. Pathol. Lab. Med. 2010, v. 134, p. 341-344.
26. Sandel H.D., Day T., Richardson M.S., Scarlett M., Gutman K.A. Merkel cell carcinoma: does tumor size or depth of invasion correlate with recurrence, metastasis, or patient survival? Laryngoscope. 2006, v. 116 (5), p. 791-795.
27. Smith P.D., Patterson J.W. Merkel Cell Carcinoma (Neuroendocrine Carcinoma of the Skin). Am. J. Clin. Pathol. 2001, v. 115 (Suppl 1), p. S68-S78.
28. Vieites B., Suárez-Peñaranda J.M., Delgado V., Vázquez-Veiga H., Varela J., Forteza J. Merkel Cell Carcinoma Associated with In situ and Invasive Squamous Cell Carcinoma. Acta Dermato-Venereologica. 2009, v. 89, p. 184-186.
29. Wong H.H., Wang J. Merkel Cell Carcinoma. Arch. Pathol. Lab. Med. 2010, v. 134, p. 1711-1716.

Статья поступила 12.01.2016 г., принята к печати 15.01.2016 г.
Рекомендована к публикации О.А. Ануровой

MERKEL CARCINOMA. CLINICAL BEHAVIOR AND PROGNOSTIC FACTORS

Vasiliev N.V., Zheravin A.A., Tiukalov U.I.

Tomsk Cancer Research Center

Key words: Merkelcarcinoma, prognosticfactors, histologicsubtype, differential diagnosis, immunohistochemistry

Merkel-cell carcinoma is a rare and highly aggressive skin cancer. It is characterized by a variety of histological subtypes and features that cause difficulties in morphological diagnosis. Estimation of Merkel-cell carcinoma prognosis is one of the priorities. Histological, immunohistochemical and clinical characteristics of the tumor are prognostic factors in Merkel-cell carcinoma.

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

April 8–9, 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

Jun 3–7, 2016
Chicago, Illinois

37th SICOT Orthopaedic World Congress

8–10 September 2016
Rome, Italy

MSTS (Musculoskeletal tumor society) 2016 Annual Meeting

October 5–7, 2016
Detroit, USA

ESMO –2016

07–11 October 2016
Copenhagen, Denmark

EUROSPINE 2016 World Congress

5–7 October
Berlin, Germany

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

November 9–12
Lisbon, Portugal

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

Российский Онкологический Конгресс

17–19 ноября 2016
Москва, РФ

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

Сентябрь 2016
Сочи, РФ

Поздравляем с Днем Рождения!



Н.И. Переводчикова
10 октября



С.А. Тюлядин
16 октября



И.Б. Щепотин
3 ноября



В.В. Дворниченко
4 ноября



И.В. Поддубная
11 ноября



Е.С. Чойнзонов
11 ноября



А.М. Гарин
14 ноября



А.Т. Амирасланов
17 ноября



Е.М. Трецалина
17 ноября

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. Редакция 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 среднеквадратическое отклонение ($M \pm s$)»; «медиана и квартили $Me [Q_1; Q_3]$ »).

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

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. farmarus@com2com.ru, pharmpr@com2com.ru

3. По факсу. 8 (499) 724-39-02.

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:



СБЕРБАНК
РОССИИ

Извещение

ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69

ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,

р/с 40702810438110108377, к/с 30101810400000000225,

Публичное акционерное общество «Сбербанк России», 117997, Москва, ул. Вавилова, д. 19

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

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

Кассир



СБЕРБАНК
РОССИИ

ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69

ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,

р/с 40702810438110108377, к/с 30101810400000000225,

Публичное акционерное общество «Сбербанк России», 117997, Москва, ул. Вавилова, д. 19

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

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

Квитанция

Кассир