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

Редакционный совет

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

Содержание

■ **От редакции**

Е.В. Прозоренко, В.Б. Карахан, А.Х. Бекяшев, Н.В. Севян, В.А. Алешин, Д.М. Белов. Геморрагические церебральные метастазы меланом и мягкотканных сарком: хирургическое лечение и его результаты 3

■ **Саркомы костей**

И.Р. Аглуллин, И.Р. Сафин, Д.В. Рукавишников, А.Ю. Родионова. Ревизионное эндопротезирование с использованием системы для интрамедуллярной фиксации эндопротеза Compress system 8

Э.Р. Мусаев, А.М. Степанова, С.Л. Гуторов, А.К. Валиев, К.А. Борзов, А.В. Кулага, А.С. Неред, М.Д. Алиев. Функциональные и отдаленные результаты локального лечения метастазов рака молочной железы в позвоночник 12

Э.Р. Мусаев, А.М. Степанова, А.К. Валиев, К.А. Борзов, А.В. Кулага, А.С. Неред, Д.А. Буров, М.Д. Алиев. Метастатическое поражение позвоночника при раке молочной железы. Локальное лечение 19

А.Б. Блудов, А.В. Федорова, Я.А. Замогильная, А.С. Неред, Н.В. Кочергина. Остеоид-остеома 26

Д.И. Софронов, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, С.А. Щипахин. Хирургическое лечение при опухолевых поражениях костей таза. Обзор литературы 34

■ **Педиатрическая онкология**

О.А. Нисиченко, М.С. Кубиров, С.Н. Михайлова. Лечение опухолей семейства саркомы Юинга 40

■ **Ортопедическая патоморфология**

Майкл Дж. Кляйн, И.В. Булычева. Значение рентгено-морфологического сопоставления в костной патологии 49

■ **Кунсткамера**

В.А. Соболевский, Ю.Ю. Диков, О.Ю. Горбачева. Успешный опыт хирургического лечения пациентки с местно-распространенной хондросаркомой грудной стенки 73

И.Р. Аглуллин, М.Ю. Щупак, И.Р. Сафин, Д.В. Рукавишников, А.Ю. Родионова. Клинический случай наблюдения пациентки с первично-множественными злокачественными новообразованиями 76

■ **Хроника научной жизни**

Конгрессы, конференции, форумы 79

Поздравляем с Днем Рождения! 81

■ **Для авторов**

Требования к оформлению рукописей 82

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
Наталия Королева

Отдел реализации и подписки
Ольга Пентюхова

Художественно-технические редакторы
Лидия Вязьмина,
Наталия Осокина

Корректор
Мария Козлова

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

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

Адрес редакции:
117342, Москва,
Профсоюзная ул., д. 69, офис 208
Эл. почта: pharmpr@com2com.ru

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

© Восточно-Европейская Группа по Изучению Сарком

© ООО «Фармарус Принт Медиа»

Подписка на 2-е полугодие 2015 г.

Объединенный каталог «Пресса России»
Подписной индекс – 13157

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

Тираж 4500 экз.
Цена свободная

Contents

■ **Editorial**

Prozorenko E., Karahan V., Bekyashev A., Sevyan N., Aleshin V., Belov D. Hemorrhagic cerebral metastasis of melanoma and soft tissue sarcomas: surgical treatment and its results 3

■ **Soft tissue sarcomas**

Aglullin I.R., Safin I.R., Rukavishnikov D.V. , Rodionova A.Yu. Endoprosthetic revision with the use of intramedullary endoprosthesis fixation by the Compress system 8

Musaev E.R., Stepanova A.M., Gutorov S.L., Valiev A.K., Borzov K.A., Kulaga A.V., Nered A.S., Aliyev M.D. Functional results and follow – up after the local treatment of the breast cancer metastases to the spinal column ... 12

Musaev E.R., Stepanova A.M., Valiev A.K., Borzov K.A., Kulaga A.V., Nered A.S., Burov D.A., Aliyev M.D. Breast cancer metastases to the spinal column. The local treatment 19

Bludov A.B., Fedorova A.V., Zamogilnaya Ya.A., Nered A.S., Kochergina N.V. Osteoid osteoma 26

Sofronov D., Musaev E., Sushentsov E., Shcipakhin S. The surgical treatment pelvic bone tumors. Literature review 34

■ **Pediatric oncology**

Nisichenko O.A., Kubirov M.S., Michailova S.N. Ewings sarcoma treatment 40

■ **Orthopaedic pathomorphology**

Michael J. Klein, MD, Irena V. Boulytcheva. Radiographic correlation in bone pathology 49

■ **Rear clinical cases**

Sobolevsky V.A., Dikov U.U., Gorbacheva O.U. Case report of successfullocally advanced sternum chondrosarcoma surgery 73

Aglullin I.R., Schupac M.Yu., Safin I.R., Rukavishnikov D.V., Rodionova A.Yu. Clinical case of the patient with multiple primary malignancies 76

■ **Chronicles**

Congresses, Conferences 79

Birthday anniversaries 81

■ **For Authors**

Instructions for Authors 82

УДК 616-006.6-031.81

Геморрагические церебральные метастазы меланом и мягкотканных сарком: хирургическое лечение и его результаты

Е.В. Прозоренко[1], В.Б. Карахан[2], А.Х. Бекяшев[2], Н.В. Севян[1, 2], В.А. Алешин[2], Д.М. Белов[2]

[1] ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

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

Ключевые слова: **церебральные метастазы, виды кровоизлияний, хирургическое лечение**

В данном исследовании проанализированы результаты хирургического лечения 29 больных с метастазами в головной мозг меланомы (25 пациентов) и сарком (4 пациента), осложненных развитием опухолевого кровоизлияния. На основании полученных клинико-морфологических данных выделено три вида опухолевых кровоизлияний. Проведено исследование частоты тромбоэмболических осложнений у данной группы больных. На основании проведенного лечения определены факторы, влияющие на развитие локальных рецидивов, на послеоперационную летальность и на выживаемость больных после хирургического лечения.

Введение. Метастазы в головной мозг выявляют у 10–30% всех больных раком [1]. Среди всех больных меланомой после хирургического удаления первичной опухоли или перед началом первой линии лекарственной терапии в 12% случаев диагностируют бессимптомные метастазы в головной мозг при нейровизуализационном скрининге [2]. Метастазы в головной мозг сарком редки, и если в структуре всех метастазов в головной мозг меланома находится на третьем месте по распространенности, то аналогичных данных по метастазам сарком нет. Однако известно, что церебральные метастазы могут возникать как при остеосаркомах, так и при различных вариантах сарком мягких тканей [3].

В целом кровоизлияния возникают у 14% пациентов с церебральными метастазами злокачественных опухолей по сравнению с 0,8% пациентов с глиомами головного мозга [4]. Кровоизлияние в церебральный метастаз и окружающую мозговую ткань является жизнеопасным осложнением онкологического заболевания. Кровоизлияниям наиболее подвержены метастазы в головном мозге меланомы, рака почки, герминогенной опухоли, саркомы, в меньшей степени рака легкого [5].

Продолжительность жизни больных с внутримозговыми кровоизлияниями из метастазов при различных видах злокачественных опухолей после хирургического лечения составляет около 2 мес [6]. Ранняя послеоперационная летальность у больных с церебральными опухолями с внутричерепными кровоизлияниями составляет 12% [7]. Что касается отдаленных результатов хирургического лечения больных меланомой, то медиана выживаемости не превышает 6 мес [8]. Данные о результатах оперативного лечения больных с метастазами сарком в головной мозг, осложненных развитием кровоизлияния, вовсе отсутствуют. В случае же метастазов сарком без кровоизлияния продолжительность жизни больных после удаления метастазов из головного мозга составляет от 6,6 до 9,8 мес [3]. Таким образом, низкие показатели выживаемости у больных с геморрагическими метастазами меланомы и отсутствие как отечественных, так и зарубежных данных по хирургическому лечению больных с геморрагическими метастазами саркомы придают актуальность проведенному нами исследованию.

Материалы и методы. В работе ретроспективно проанализированы 29 пациентов с церебральными метастазами меланом и мягкотканных сарком с макроскопически доказанными кровоизлияниями. Данным больным было проведено хирургическое лечение в НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период времени с 2006 по 2012 г.

25 больных были с геморрагическими метастазами меланом и 4 – с геморрагическими мета-

Адрес для корреспонденции
Е.В. Прозоренко
E-mail: crcspine@rambler.ru

стазами мягкотканных сарком. Данные больные были отобраны из 46 пациентов с церебральными метастазами меланом и 7 больных с церебральными метастазами сарком, прошедших хирургическое лечение в объеме краниотомии и удаления одного или нескольких метастазов за этот же период времени. В последующем все пациенты получали химиотерапию и/или лучевую терапию. Возраст больных с метастазами в головной мозг меланомы составил: у мужчин от 18 до 69 лет, у женщин от 31 до 55 лет. Возраст больных с метастазами в головной мозг мягкотканных сарком составил: у мужчин 50 лет (один пациент), у женщин от 23 до 56 лет. С целью выявления тромбоза вен нижних конечностей УЗДГ вен нижних конечностей выполнялось в течение 7 дней до или 4 дней после нейрохирургической операции. Нарушения свертывающей системы крови оценивались по данным расширенной коагулограммы, исследованной у пациентов в течение 5 дней до операции. Проведен анализ макроструктуры и микроструктуры метастазов с кровоизлияниями, морфологическое изучение прилежащей к гематомам мозговой ткани с помощью морфологического исследования, гистологических методик. Статистический анализ полученных результатов произведен с использованием программы «ФАКТОР-НАУКА-МЕДИЦИНА» – системы регрессионно-факторного анализа в области медицины. Выживаемость пациентов рассчитывалась методом Kaplan-Meier, различия в полученных данных определялись с помощью Logrank теста. Различия было принято считать статистически достоверными при $p<0,05$.

Среди пациентов с метастазами меланом мужчин было 11, женщин – 14. Распределение больных по количеству метастазов представлено в таблице.

При метастазах меланомы распределение по классам RPA выглядело следующим образом: I класс – 3 пациента из 25, II класс – 13, III класс – 9. При метастазах сарком у 3 больных был II класс RPA, а 1 больной относился к III классу.

Учитывая анализ всех больных с метастазами сарком в головной мозг, кровоизлияния отмечаются в 57%, при этом все саркомы с кровоизлиянием были из группы мягкотканных сарком (у 4 из 7 пациентов), без кровоизлияния были метастазы остеосарком. Частота кровоизлияний из церебральных метастазов меланом составила 54% (у 25 пациентов из 46).

На макроскопическом уровне все кровоизлияния были разделены на три вида в зависимости от взаиморасположения кровоизлияния и метастатического очага: внутриопухолевый вид кровоизлияния, внеопухолевый вид кровоизлияния и смешанный вид кровоизлияния (рис. 1).

При первом виде кровоизлияние располагалось исключительно в пределах метастатического очага и могло находиться как центрально, так и эксцентрично, а также мультицентрично. Также весь метастатический узел мог быть имбибирован кровью. У больных с меланомой данный тип был наименее распространенным – у 2 больных из 25. Наоборот, при саркомах все больные имели данный вид кровоизлияния. При втором виде кровоизлияния – внепухолевом – гематома располагалась за пределами метастатического очага в мозговой ткани, тесно прилегая к метастазу и могла находиться как вокруг всего метастатического узла в виде кольца, так и прилежать к метастазу лишь на отдельных участках. Кровоизлияния могли быть представлены в виде острой гематомы, подострой гематомы, хронической гематомы (в том числе в виде постгеморрагических кист), участков пропитывания мозговой ткани гемосидерином. При метастазах меланомы данный вид отмечался в 13 случаях из 25. Наконец, третий вид кровоизлияний – смешанный. При данном виде отмечалось сочетание признаков, характерных как для внутриопухолевого, так и внеопухолевого вида кровоизлияний. Он встречался у 15 больных с метастазами меланомы. Отмечались также больные с множественными метастазами, у которых сочетались два вида кровоизлияния в разных очагах (рис. 1 а).

Таблица. Распределение больных в зависимости от стадии заболевания на момент выявления первичной опухоли, наличия первичного очага на момент удаления церебрального метастаза, количества метастазов в головном мозге

Первичная опухоль	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	Первичная опухоль удалена	Первичная опухоль не удалена	Количество метастазов		
							1	2–4	4>
Меланома	3	11	–	11	19	6	13	7	5
Саркома	1	1	–	2	2	2	2	2	0

В группе больных с метастазами в головной мозг меланомы преобладала эпителиоидноклеточная меланома – 68%. Метастазы меланомы смешанного строения (эпителиоидноклеточной и веретеноклеточной) и веретеноклеточной меланомы составили по 8%. Метастазы меланомы неуточненной гистологической формы отмечались у 16%. При саркомах в двух случаях отмечались метастазы альвеолярной саркомы мягких тканей, у одного больного отмечались метастазы синовиальной саркомы мягких тканей бедра, у другого – лейомиосаркомы легкого.

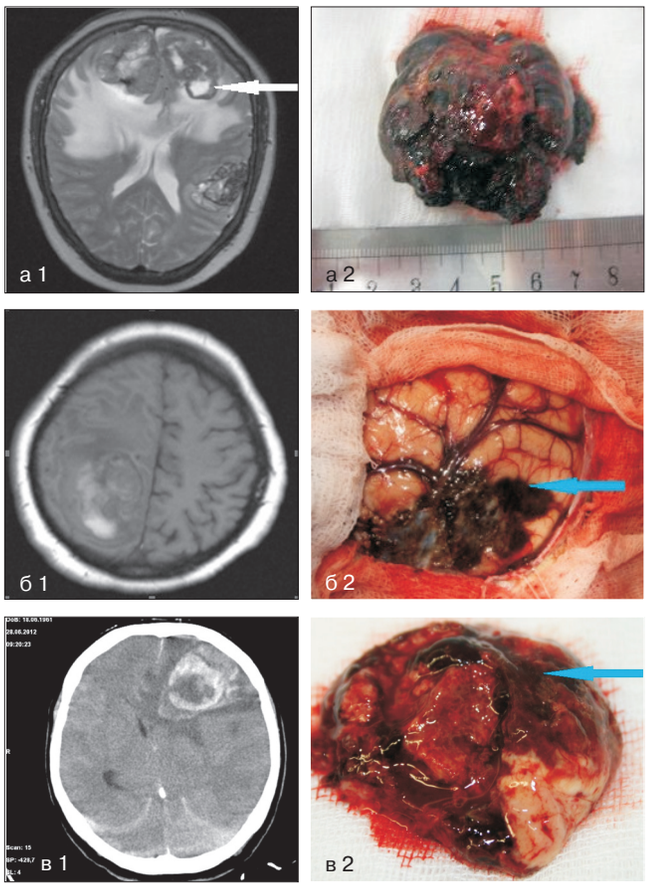


Рис. 1. Различные виды кровоизлияний при церебральных метастазах меланомы. Сопоставление нейровизуализационных и морфологических данных: а) МРТ в режиме Т2 в аксиальной проекции больного с сочетанием разных видов кровоизлияния при множественных метастазах меланомы, в левой лобной доле метастаз с внутриопухолевым видом кровоизлияния (указан стрелкой) и его внешний вид. Метастазы со смешанным видом кровоизлияния в правой лобной и в левой теменной долях; б) метастаз меланомы с внеопухолевым видом кровоизлиния в правой теменной доле головного мозга на МРТ в аксиальной проекции в режиме Т1 без контрастирования и интраоперационный вид метастаза на поверхности коры головного мозга, стрелкой указана гематома; в) КТ головного мозга в аксиальной проекции без контрастирования, метастаз в левой лобной доле головного мозга со смешанным видом кровоизлияния (отмечается грубый дислокационный синдром) и внешний вид метастаза после удаления, стрелкой указано место прилежания гематомы к поверхности метастаза.

При исследовании гематом при метастазах меланомы опухолевые клетки были выявлены в содержимом 6 из 10 исследованных гематом. При этом в капсуле гематом и перифокальной мозговой ткани в тех случаях, когда отсутствовала сформировавшаяся капсула, опухолевая инвазия отмечалась в 25% случаев.

При УЗДГ вен нижних конечностей больных до операции наличие венозного тромбоза отмечено только у 3 больных с меланомой, что составило 12% от всех больных с меланомой. Все случаи венозного тромбоза локализовались в глубоких венах голени и не переходили на подколенную вену и выше. Ни у одного из пациентов в периоперационном периоде не отмечалось развития тромбоэмболии легочной артерии.

Во время хирургического этапа в большинстве случаев удалось применить, разработанную и внедренную в нашей клинике методику блокового удаления метастазов [9]. При блоковом удалении не допускается фрагментирования метастаза (рис. 2).

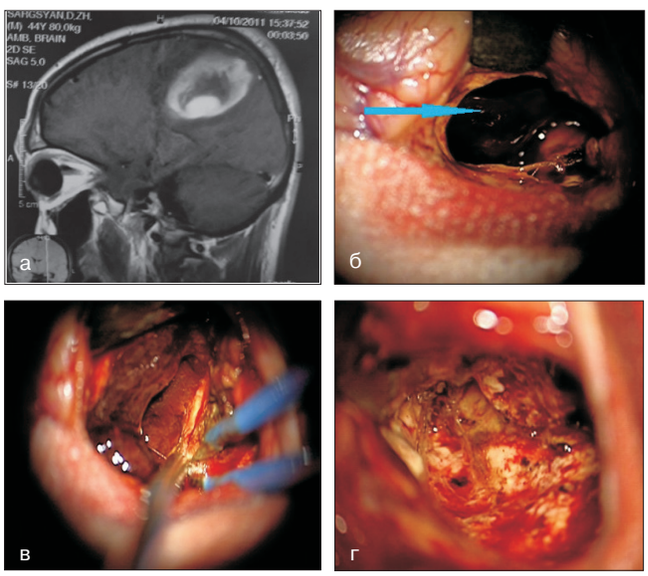


Рис. 2. Удаление метастаза меланомы со смешанным видом кровоизлияния с оформленной капсулой хронической гематомы: а) метастаз в левой теменной доле головного мозга с прилежащей гематомой на МРТ в режиме Т1 с контрастированием в сагиттальной проекции; б) интраоперационный вид раны после вскрытия полости гематомы и удаления лизированной крови, на дне полости метастатический узел, обозначен стрелкой; в) этап отделения капсулы гематомы от мозговой ткани; г) вид перифокальной мозговой ткани после удаления метастаза и хронической гематомы

Для выполнения блокового удаления метастаза проводится микрохирургическая диссекция и частичная аспирация прилежащего слоя перифокальной мозговой ткани на толщину от 8 до 10 мм при условии работы вне функционально важной зоны головного мозга. При метастазах меланомы выполнено блоковое удаление 20 из 29 метастазов. Фрагментированием было удалено 9 метастазов меланомы, что было обусловлено их выраженной бесструктурностью после состоявшегося кровоизлияния. При метастазах сарком все очаги были удалены блоком (рис. 3).

Результаты и обсуждение. Непосредственные результаты после хирургического лечения оказались следующими – ранняя послеоперационная летальность составила 10% (3 пациента из 29). При этом у всех трех больных отмечались супратенториальные метастазы меланомы. Из общих клинических особенностей этих пациентов стоит отметить, что

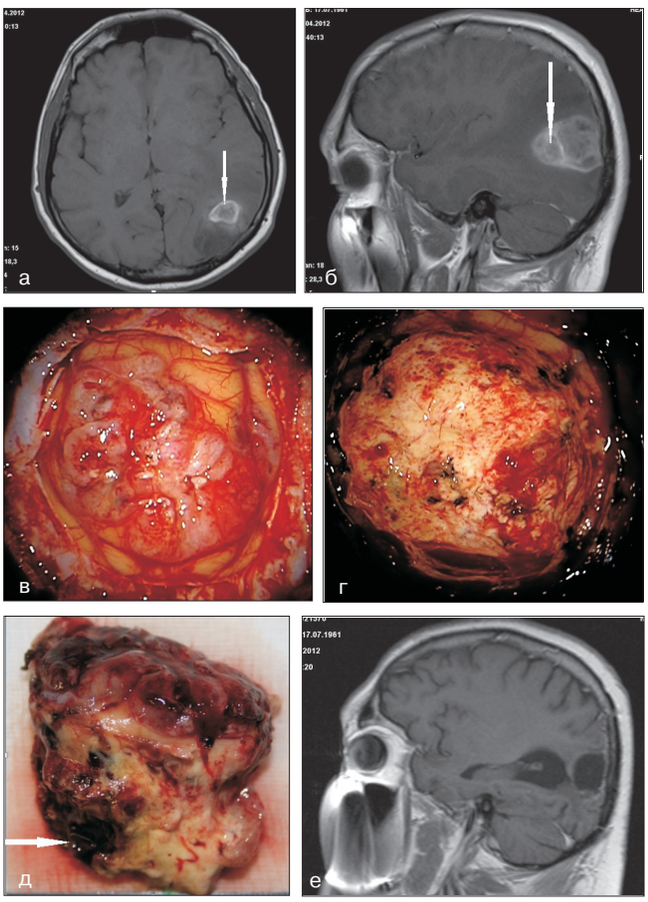


Рис. 3. Блоковое удаление метастаза синовиальной саркомы с внутриопухолевым видом кровоизлияния из левой теменно-затылочной области головного мозга: а) МРТ головного мозга в режиме Т1 в аксиальной проекции без контрастирования, стрелкой указан очаг кровоизлияния в метастаз; б) МРТ в режиме Т1 с контрастированием в сагиттальной проекции, стрелкой указан тот же геморрагический очаг; в) вид выходящего на кору левого полушария метастаза; г) вид послеоперационной полости; д) макроскопический вид очага с участком геморрагического пропитывания, указан стрелкой; е) МРТ в режиме Т1 с контрастированием в сагиттальной проекции через 6 мес после удаления опухоли

смещение срединных структур головного мозга составляло более 10 мм с признаками височно-тенториального вклинения, и отмечался смешанный вид кровоизлияния из метастазов. Вероятными причинами высокой летальности явилось то, что один из больных был взят в операционную в состоянии глубокой комы (рис. 1 в), у другого больного произошло кровоизлияние в ложе удаленного метастаза.

В нашей группе пациентов развитие венозных тромбозов отмечалось не чаще в сравнении с данными других авторов [10], изучавших риск тромбоэмболических осложнений у больных с церебральными метастазами, 12% против 20% соответственно. Таким образом, кровоизлияние в метастазы необходимо рассматривать как локальный патологический процесс, обусловленный, наиболее вероятно, порочным неоангиогенезом.

Локальный рецидив в зоне операции отмечен у 8 больных с меланомой из 25 (в 32% случаев). При этом доля рецидивов была значима при метастазах с разными видами кровоизлияний (при внутриопухолевом виде у одного из двух больных, при внеопухолевом – у 3 из 11, при смешанном виде – у 4 из 12 пациентов). Наличие или отсутствие опухолевых клеток в капсуле гематом и в содержимом гематом не влияло на развитие локальных рецидивов, что, по-видимому, было связано с полным удалением гематом у всех вошедших в данную работу больных.

Ключевое значение в отношении развития локального рецидива имела методика удаления метастазов. Так, при блоковом удалении метастазов сарком локальных рецидивов не отмечалось, а при фрагментарном удалении метастазов меланом локальные рецидивы составили 50%.

Медиана времени до прогрессирования болезни после операции при метастазах меланом в головной мозг составила 2 мес. При саркомах медиана беспрогрессивной выживаемости составила 5 мес.

Медиана выживаемости у больных с меланомой после хирургического лечения составила 6 мес. При метастазах саркомы медиана выживаемости составила 21,5 мес ($p>0,05$) (рис. 4).

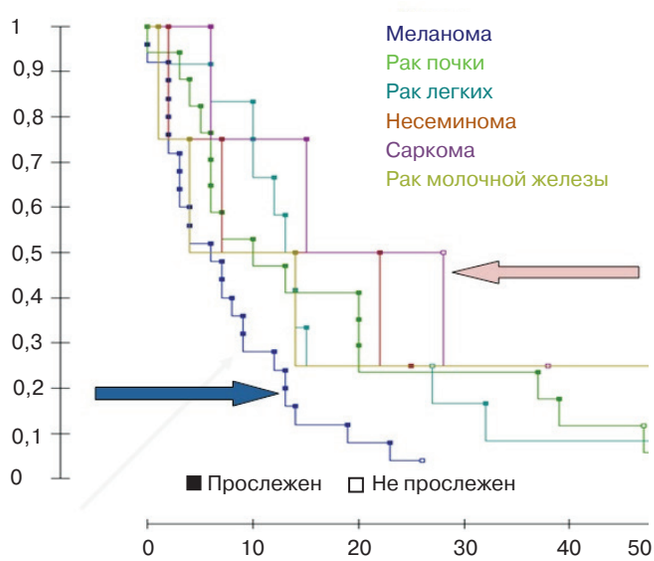


Рис. 4. Медианы выживаемости пациентов с меланомой (указана синей стрелкой) и саркомой (указана фиолетовой стрелкой) в структуре выживаемости больных с церебральными метастазами с кровоизлиянием различных видов злокачественных опухолей)

Выводы:

– для церебральных метастазов меланом характерно развитие внеопухолевого и смешанного видов кровоизлияний, в то время как для метастазов

сарком характерен внутриопухолевый вид кровоизлияния;

– риск тромбоэмболических осложнений у данной группы больных не превышает таковой в общей группе больных с церебральными метастазами;

– развитие локальных рецидивов зависит от методики хирургического вмешательства и не зависит от наличия опухолевых элементов в гематоме;

– дислокационный синдром со смещением срединных структур головного мозга более 10 мм и смешанный вид кровоизлияния из метастаза сопровождаются высокой ранней послеоперационной летальностью;

– основным фактором, влияющим на отдаленную выживаемость больных после операции, стоит рассматривать гистологическую форму опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mintz A., Perry J., Spithoff K. et al. Management of single brain metastasis: a practice guideline. Curr. Oncol. 2007, v. 14 (4), p. 131-143.
2. Zukauskaite R., Schmidt H., Asmussen J. Asymptomatic brain metastases in patients with cutaneous metastatic malignant melanoma. Melanoma Res. 2013, v. 23 (1), p. 21-26.
3. Salvati M., D'Elia A., Frati A. et al. Sarcoma metastatic to the brain: a series of 35 cases and considerations from 27 years of experience. J. Neurooncol. 2010, v. 98 (3), p. 373-377.
4. Maiuri F., D'Andrea F., Gallicchio B., Carandente M. Intracranial hemorrhages in metastatic brain tumors. J. Neurosurg. Sci. 1985, v. 29 (1), p. 37-41.
5. Прозоренко Е.В., Карахан В.Б., Бекяшев А.Х., Алёшин В.А., Белов Д.М., Насхлеташвили Д.Р., Севян Н.В., Митрофанов А.А. Хирургическая тактика при церебральных метастазах с кровоизлиянием. Опухоли головы и шеи. 2015, № 1, с. 6-12.
6. Mandybur T. Intracranial hemorrhage caused by metastatic tumors. Neurology. 1977, v. 27 (7), p. 650-655.
7. Schrader B., Barth H., Lang E.W. et al. Spontaneous intracranial haematomas caused by neoplasms. Acta Neurochir. (Wien.) 2000, v. 142 (9), p. 979-985.
8. Uchino M., Kitajima S., Miyazaki C. Peritumoral hemorrhage immediately after radiosurgery for metastatic brain tumor. No Shinkei Geka. 2003, v. 31 (8), p. 911-916.
9. Карахан В.Б., Фу Р.Г., Алешин В.А., Крат В.Б., Белов Д.М. Новые хирургические технологии удаления метастазов рака в головном мозге в зависимости от топографии, количества и макроструктуры опухолевых узлов. Современные проблемы нейроонкологии. Практическая медицина. М., 2007, с. 6-12.
10. Wen P.Y., Loeffler J.S. Management of brain metastases. Oncology. 1999, v. 13, p. 941-961.

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

HEMORRHAGIC CEREBRAL METASTASIS OF MELANOMA AND SOFT TISSUE SARCOMAS: SURGICAL TREATMENT AND ITS RESULTS

Prozorenko E.[1], Karahan V.[2], Bekyashev A.[2], Sevyan N.[1,2], Aleshin V.[2], Belov D[2].

[1] I.M. Sechenov Moscow State Medical Univercity, Ministry of Health, Moscow, Russia
[2] N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: **cerebral metastases, types of hemorrhage, surgical treatment**

This study examined the results of surgical treatment of 29 patients with brain metastases of melanoma (25 patients), and sarcoma (4 patients), complicated with tumor hemorrhage. Based on the obtained clinical and morphological data, there are three types of tumor hemorrhage. The frequency of thromboembolic complications in this group of patients. Through this study the factors affecting the development of local recurrence on postoperative mortality and survival of patients after surgical treatment.

УДК 616-006,3.04

Ревизионное эндопротезирование с использованием системы для интрамедуллярной фиксации эндопротеза COMPRESS SYSTEM

И.Р. Аглуллин[1, 2], И.Р. Сафин[1, 2], Д.В. Рукавишников[1], А.Ю. Родионова[1]

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

[2] Приволжский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр» им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, г. Казань

Ключевые слова: **реэндопротезирование, перипротезный перелом, интрамедуллярная фиксация**

Резекция костей с эндопротезированием крупных суставов является методом выбора при опухолях и опухолеподобных заболеваниях костей. В более чем 80% случаев первичных и метастатических опухолях костей при современном комплексном подходе в лечении возможно выполнение органосохранного вмешательства в объеме резекции кости с эндопротезированием сустава. Однако частота ревизионных вмешательств по поводу различных осложнений составляет от 5 до 50% по данным разных источников. Сложность выполнения ревизионных вмешательств зачастую обусловлена дефицитом неизмененной костной ткани, мягких тканей, инфицированием ложа эндопротеза.

Первичные новообразования костей составляют 1,5–2% от всех встречающихся опухолей человека. Доброкачественные опухоли костей встречаются в 2–2,5 раза чаще злокачественных. В структуре самой костной патологии метастатические опухоли встречаются в 35–40 раз чаще, чем первичные опухоли костей [4].

Пациенты с данной патологией требуют высокотехнологичного лечения и мультидисциплинарного подхода [3]. В настоящее время приоритетным направлением хирургии опухолей и опухолеподобных заболеваний костей является органосохранное лечение. Резекция костей с эндопротезированием крупных суставов является основным методом оперативного вмешательства по поводу злокачественных первичных опухолей костей, а в ряде случаев (рецидив, значительный по протяженности очаг деструкции кости) при доброкачественных опухолях и опухолеподобных заболеваниях костей, метастатическом поражении трубчатых костей. К потенциальным недостаткам данного оперативного вмешательства можно отнести: постепенный износ компонентов эндопротеза, риск инфицирования ложа эндопротеза, возможность реакции тканей, окружающих эндопротез, на наличие инородного тела (остеопороз прилежащей костной ткани, металлоз). Частота ревизионных вмешательств при эндопротезировании суставов по поводу опухолей составляет от 5 до 50% [1, 8]. Поводом для ревизионного эндопротезирования являются следующие осложнения: 1) инфекция ложа эндопротеза; 2) асептическая нестабильность эндопротеза (расшатывание ножек эндопротеза); 3) разрушение конструкции эндопротеза; 4) перипротезный перелом.

Органосохранные вмешательства по поводу опухолей с замещением дефекта кости эндопротезом стали широко выполняться только в течение последних 25–30 лет [6, 7]. В настоящее время в клиническую практику внедрены наиболее современные модульные конструкции [5]. Наиболее часто в онкоортопедии используются модульные системы различных фирм. Модульные системы для эндопротезирования являются оптимальным вариантом и при ревизионных вмешательствах: они позволяют по максимуму снизить риск развития асептической нестабильности в послеоперационном периоде, произвести вмешательство с максимальным сохранением витальной костной ткани, реконструировать любой по протяженности дефект кости. Совершенствование конструкций эндопротезов идет в сторону улучшения и создания новых систем фиксации, изменения состава компонентов эндопротеза [2]. Несмотря на совершенствование систем для эндопротезирования и методик операций, частота по-

Адрес для корреспонденции

Сафин И.Р.
E-mail: safin74@bk.ru

слеоперационных осложнений при онкологическом эндопротезировании остается высокой [1].

Материалы и методы

С 2011 по 2015 г. в условиях онкологического отделения № 3 ГАУЗ РКОД МЗ РТ пролечены 105 пациентов с опухолями и опухолеподобными заболеваниями костей. Из них органосохранное оперативное вмешательство в объеме резекции кости с замещением дефекта эндопротезом было произведено 75 пациентам. Всем пациентам выполнялось оперативное вмешательство с замещением дефекта кости модульными эндопротезами производства фирмы «BIOMET». Отмечены следующие осложнения – свищ п/о рубца (1 пациентка), перипротезный перелом (3 пациента). Прогрессирование заболевания выявлено у 4 пациентов. Двум пациентам с перипротезными переломами плечевой и большеберцовой кости было выполнено наложение сикляжного шва с хорошим функциональным результатом. Пациенту с перипротезным переломом бедренной кости (после эндопротезирования коленного сустава) выполнено реэндопротезирование с использованием системы интрамедуллярной фиксации онкологических эндопротезов производства компании «BIOMET». У данного пациента было невозможно реэндопротезирование с имплантацией эндопротеза со стандартной ножкой цементной фиксации.

Система «BIOMET» Compress в отличие от других модульных систем обеспечивает фиксацию эндопротеза без использования интрамедуллярных ножек или иных способов внутриканальной фиксации, что обеспечивает предупреждение развития асептической нестабильности протеза и предупреждение развития остеопороза костной ткани, прилежащей к компонентам протеза.

Клинический пример. Пациент К., 27 лет. Диагноз: аневризмальная киста дистального отдела левой бедренной кости. Состояние после оперативного лечения (2009, 2010, 2011 гг.). В 2011 г. по поводу рецидива аневризмальной костной кисты пациенту была произведена резекция дистального отдела бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава модульным эндопротезом с цементной фиксацией ножек эндопротеза (модульный эндопротез фирмы «BIOMET», система OSS). Пациент находился под диспансерным наблюдением. Вес пациента на момент последнего операционного вмешательства составлял 80 кг, в течение полугода после операции увеличился до 106 кг. В течение трех последующих лет пациент передвигался с полной нагрузкой на оперированную конечность. В апреле 2014 г., после падения из положения стоя на оперированную конечность, рентгенологически было диагностировано проседание конструкции, интрамедуллярная ее миграция проксимально и перипротезный перелом (рис. 1). Учитывая миграцию эндопротеза проксимально, выход ножки эндопротеза за пределы костномозгового канала на значительном протяжении, решено произвести одноэтапное реэндопротезирование с установкой системы интрамедуллярной фиксации онкологических эндопротезов производства компании «BIOMET» – Compress System.

Рис. 1. Перипротезный перелом левой бедренной кости

Оперативное вмешательство производилось под общей анестезией с искусственной вентиляцией легких и предварительной установкой перидурального катетера. Визуализация сустава была осуществлена классическим медиальным парапателлярным доступом. Был проведен демонтаж ранее установленной конструкции (удалена интрамедуллярная ножка и удлиняющий диафизарный модуль), а также выполнен более глубокий дистальный опил измененной кортикальной кости с выраженными зонами разрежения. Далее интрамедуллярными риммерами был разработан костный канал бедренной кости. Следующим этапом была имплантация якорного компонента системы Compress. Фиксация якоря осуществлялась бикортикально, посредством пяти поперечных пинов (рис. 2). Следует отметить, что

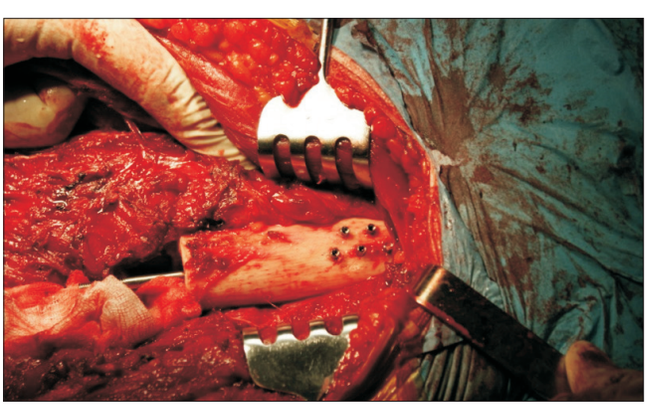


Рис. 2. Имплантированный якорный компонент, фиксируемый поперечными пинами

имплантация якоря является одним из значимых этапов операции, поскольку точное формирование отверстий под фиксирующие пины определяет последующую стабильность всей системы. Следующим шагом следовало определение размера будущего антиротационного компонента (шпинделя). Размер подбирался таким образом, чтобы обод шпинделя выступал за края кортикального слоя бедренной кости (рис. 3). При размещении шпинделя на тракционном стержне якорного компонента необходимо

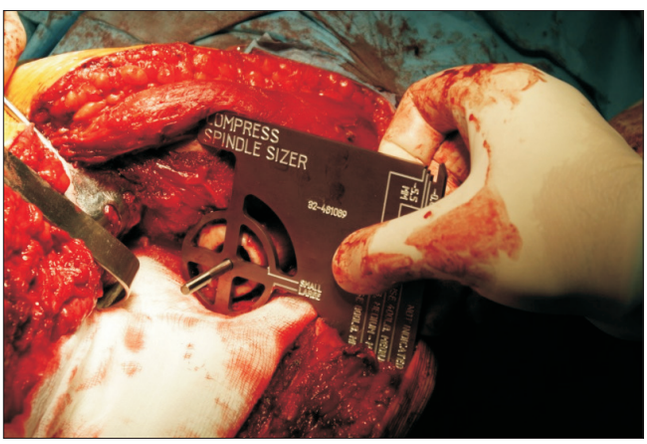


Рис. 3. Определение размера шпинделя

достижение плотного контакта с опилом кости для стабильной биологической фиксации (рис. 4). При помощи антиторсионного ключа обеспечивается неподвижность шпинделя, после чего проводится

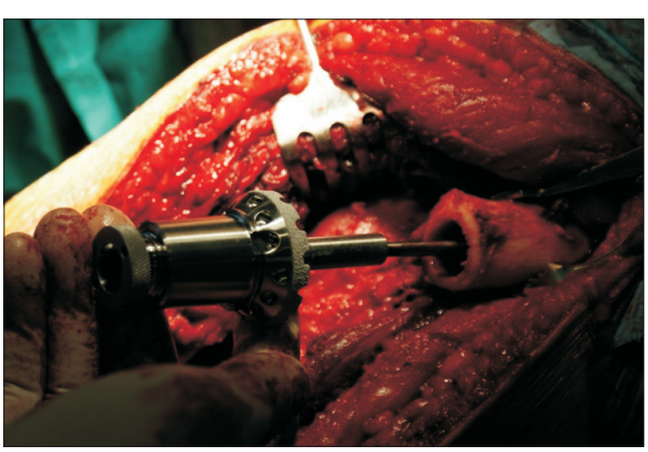


Рис. 4. Имплантация шпинделя

имплантация гайки посредством размещения ее на тракционном стержне якоря (рис. 5). При затягивании гайки приводятся в действие компрессионные силы, вырабатываемые тарельчатой пружиной, которая располагается в антиротационном компоненте. Таким образом обеспечивается действие встречно направленных сил, которое проявляется в гипертрофии костной ткани (рис. 6). После этого

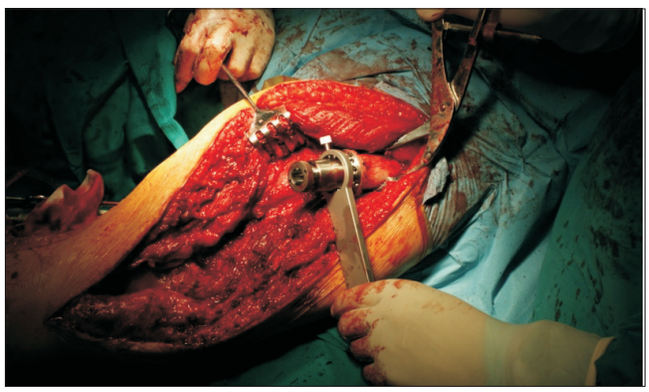


Рис. 5. Антиротационная стабилизация шпинделя

проводится пробное вправление с использованием примерочных компонентов. На данном этапе был определен размер удлиняющего диафизарного модуля, который требовалось установить взамен удаленного (9 см). Далее была произведена имплантация соединяющего адаптера и сборка конструкции (рис. 7). Компоненты систем OSS и Compress совмещаются путем заклинивания на конусе (по типу

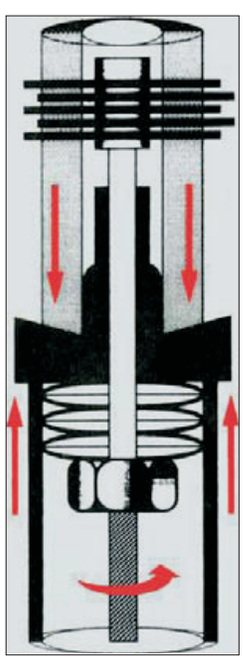


Рис. 6. Механизм действия системы Compress

Рис. 7. Системы OSS и Compress в сборе

конуса Морзе) с последующей фиксацией винтами. На заключительном этапе операции была произведена обработка раны растворами антисептиков, установка дренажной системы и ушивание раны. Послеоперационный период протекал гладко. На 9-е сутки пациент активизирован с ограничением нагрузки на оперированную конечность.

Период наблюдение за пациентом составляет 1 год 6 мес (рис. 8). Признаков нестабильности эндопротеза нет. Пациент ходит без поддержки.

Рис. 8. Рентгенограмма установленной конструкции

Выводы

1. Наиболее оптимальными для реконструкции дефекта являются модульные системы эндопротезирования дефектов костной ткани различной локализации и протяженности.

2. Принцип действия системы «BIOMET» Compress основан на том, что компоненты эндопротеза оказывают компрессионное действие на опил кости, что способствует усиленной остеоинтеграции, обеспечивая тем самым стабильность при выполнении органосохраняющей реконструкции.

3. Применение системы возможно как в случаях первичного эндопротезирования, при невозможности имплантации интрамедуллярных ножек стандартной длины, так и при ревизии цементных и бесцементных эндопротезов (в том числе онкологических), независимо от длины витальной кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Соколовский В.А., Дмитриева Н.В. и соавт. Осложнения при эндопротезировании больных с опухолями костей. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003, № 2 (доп. 1), с. 35-39.
2. Трапезников Н.Н., Алиев М.Д., Соколовский В.А. и соавт. Использование новых материалов и технологий при эндопротезировании больных с опухолями костей. В кн.: Первый интернациональный симпозиум пластической и реконструктивной хирургии в онкологии. М., 1997, с. 84.
3. Чиссов В.И., Алиев М.Д., Семиглазов В.Ф. и соавт. Сберегательные и органосохраняющие операции при злокачественных опухолях костей и мягких тканей. Пособие для врачей. СПб., 2004.
4. Fechner R.E., Mills S.E. Tumors of The Bones and Joints. Bethesda, Maryland. 1993, p. 170-177.
5. Hardes J., Roeller Y., Gosheger G. et al. Modular endoprosthetic replacement with megaprosthesis – an analysis of complication. Abstracts. 12th ISOLS, Brazil. 2003, p. 138.
6. Malawer M.M., Chou L.B. Prosthetic survival and clinical results with use of large – segment replacements in the treatment of high – grade bone sarcomas. J. Bone Joint Surg. 1995, v. 77A, p. 1178-1182.
7. Muschler G.F., Levine M.J., Ihara K., Otis J.C., Lane J.M., Burstein A.H., Healey J.H. A custom distal femoral prosthesis for reconstruction of large defects following wide excision for sarcoma: results and prognostic factors. Orthopedics. 1995, v. 18 (6), p. 527-538.
8. Myers G.J., Abudu A.T., Carter S.R. et al. The long-term results of endoprosthetic replacements of the proximal tibia for bone tumors. J. Bone Joint Surg. 2007, v. 89 (12), p. 1632-1627.

Статья поступила 02.09.2015 г., принята к печати 21.12.2015 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

ENDOPROSTHETIC REVISION WITH THE USE OF INTRAMEDULLARY ENDOPROSTHESIS FIXATION BY THE COMPRESS SYSTEM

Aglullin I.R.[1, 2], Safin I.R.[1, 2], Rukavishnikov D.V.[1], Rodionova A.Yu.[1]

[1] Tatarstan Regional Clinical Cancer Center, Kazan, Russia

[2] Russian Cancer Research Center, Kazan branch

Key words: **endoprosthetic revision, fracture of the bone around the prosthesis, intramedullary fixation**

The bone resection with endoprosthetic replacement of large joints is the method of choice for tumors and tumor-like diseases of the bones. In more than 80% of cases of primary and metastatic bone tumors, with modern integrated treatment approach to conservative intervention in the amount of bone resection with endoprosthetic replacement. However, the frequency of endoprosthetic revision for the various complications ranges from 5 to 50% according to different sources. The difficulty of performing the endoprosthetic revision is often due to a lack of unmodified bone tissue, soft tissue, infection lodge of the endoprosthesis.

УДК 616-006.66 617-089.844

Функциональные и отдаленные результаты локального лечения метастазов рака молочной железы в позвоночник

Э.Р. Мусаев, А.М. Степанова, С.Л. Гуторов, А.К. Валиев, К.А. Борзов, А.В. Кулага, А.С. Неред, М.Д. Алиев

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

Ключевые слова: **рак молочной железы, метастазы в позвоночник, локальное лечение, отдаленные результаты**

По частоте встречаемости рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Рак молочной железы имеет особенную предрасположенность к метастазированию в кости скелета, при этом в 70% случаев поражается позвоночник. Это приводит к развитию таких осложнений, как патологические переломы, болевой синдром, неврологический дефицит вследствие компрессии спинного мозга костным отломком, гиперкальциемия. Это отягощает течение основного заболевания, приводит к глубокой инвалидизации и не позволяет пациенткам получать системное лечение в адекватном объеме.

На основе статистического анализа группы из 76 пациенток были определены функциональные и отдаленные результаты локального лечения пациенток с метастатическим поражением позвоночника при раке молочной железы.

Введение

Рак молочной железы по частоте встречаемости на протяжении многих лет занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. При этом только 10,3% пациенток погибают от дальнейшего прогрессирования болезни в течение 1 года после постановки диагноза.

Рак молочной железы (РМЖ) имеет особенную тропность к метастазированию в кости [1, 2]. Метастазы в кости значительно отягощают течение болезни, ухудшают качество жизни за счет болевого синдрома, патологических переломов, сопутствующей неврологической симптоматики, расстройств двигательной функции, развития гиперкальциемии [3, 4].

Наиболее частой локализацией метастазов являются позвоночник (до 70%), кости таза и нижних конечностей (до 40%), в частности область тазобедренного сустава (до 25%) [5, 6].

Многие авторы отмечают, что средняя продолжительность жизни после диагностированного метастатического поражения костей скелета при РМЖ соответствует 2 годам, что значительно выше, чем при метастатическом поражении других органов [6–8].

Адрес для корреспонденции

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

В зависимости от морфологии опухоли основными компонентами комплексного лечения метастазов РМЖ в кости скелета являются эндокринотерапия, химиотерапия и лучевая терапия. Удельный вес каждого из них зависит от конкретной клинической ситуации: возраста больной, состояния менструальной функции, уровня рецепторов эстрогенов и прогестерона, локализации метастазов и их количества, длительности безрецидивного интервала после лечения РМЖ, сроков появления первых метастазов, наличия метастатического поражения внутренних органов, объема полученного лечения.

Успехи современного лечения метастатического РМЖ расширяют возможности локального лечения метастазов в кости скелета. При этом все авторы сходятся во мнении, что лучевая терапия является методом выбора при поражении костей данной патологией. Лучевая терапия помогает в короткие сроки уменьшить болевой синдром и неврологический дефицит [9].

Хирургическое лечение пациенток с распространенным раком молочной железы изначально носит лишь паллиативный характер, однако у многих пациенток, прошедших локальное лечение того или иного объема, дополненное системной терапией, отмечается улучшение качества жизни [10]. При этом необходимо отметить, что оперативное

лечение не влияет на продолжительность жизни. Остается открытым вопрос об отборе пациенток на хирургическое лечение и его объеме.

Материалы и методы

В исследование вошли 76 пациенток с метастатическим поражением позвоночника при РМЖ, находившихся в клинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 2002 по 2014 г.

Средний возраст пациенток на момент постановки диагноза составил 51,46 года (от 31 до 80 лет).

У 13 (17,1%) пациенток имелась I стадия заболевания на момент диагностики, 16 (21,05%) – IIA стадия, 15 (19,7%) пациенток – IIB стадия, IIIA стадия у 12 (15,78%) пациенток, у 3 (3,9%) пациенток – IIIB стадия, IIIC – 7 (9,21%) пациенток. Также лечение получали 10 (13,15%) первично диссеминированных пациенток, ранее не получавших лечения. Они обращались без первичного диагноза, и он был установлен в ходе дообследования и лечения.

Большинство пациенток (44 пациентки – 57,89%) не получали неоадъювантное лечение, что связано с ранними стадиями РМЖ на момент постановки диагноза (I–II стадии). Остальные в зависимости от стадии заболевания получали неоадъювантное лечение различного объема.

14 (18,2%) пациенткам первичный очаг не был удален на момент обращения в отделение вертебральной хирургии. Остальным были проведены операции на молочной железе различного объема. 18 (23,6%) пациенток в послеоперационном периоде дополнительного лечения не получали в связи с ранними стадиями РМЖ. Остальные пациентки в адъювантном режиме получали лечение в зависимости от стадии заболевания, рецепторного статуса и статуса Her2/neu.

На момент обращения и определения тактики дальнейшего лечения у 44 (57,89%) пациенток помимо поражения позвоночника имелось множественное поражение костей скелета. Говоря о непосредственно позвоночнике, в большинстве случаев (34 пациентки – 44,73%) имелось поражение поясничного отдела позвоночника, 22 случая – грудной отдел позвоночника (28,94%), 8 пациенток – область крестца и 1 пациентка – шейный отдел позвоночника. У 11 пациенток имело место множественное поражение позвоночника.

Также на момент обращения у 33 (43,42%) пациенток имелись висцеральные метастазы, при этом у 24 пациенток они носили множественный характер, у 4 имелось солитарное висцеральное поражение, а у пяти – единичные поражения.

17 (22,36%) пациенток с момента диагностики прогрессирования основного заболевания до получения локального лечения поражения позвоночника никакого системного лечения не получали. Остальные получали системное лечение того или иного объема.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 89,3 мес.

Все пациентки, у которых в анамнезе имелся РМЖ и появились жалобы на болевой синдром и/или неврологический дефицит, были обследованы по разработанному нами стандартному алгоритму. Рутинные инструментальные методы обследования пациенток с РМЖ включают в себя: УЗКТ органов брюшной полости, малого таза, маммографию и/или УЗКТ молочных желез (в зависимости от возраста пациенток), рентгенографию органов грудной клетки, радиоизотопное исследование костной системы, прицельную рентгенографию пораженных костей. По показаниям в отдельных случаях объем обследования дополняется РКТ, МРТ и ПЭТ. Также проводится оценка болевого синдрома (шкала VAS, Watkins), неврологического статуса (шкала Frankel), качества жизни и возможности ухода за собой (шкала Karnofski). После прицельной рентгенографии позвоночника оценивается стабильность позвоночного столба (шкала SINS).

На момент обращения и определения тактики дальнейшего лечения нарушение функций тазовых органов было отмечено у 16 (21%) пациенток. При оценке рентгенологических данных исследования пациенток у 55 (72,4%) пациенток имелся патологический перелом тела позвонка, в 11 случаях имелась угроза патологического перелома, и у 10 пациенток патологический перелом отсутствовал. При оценке наличия рентгенологических признаков компрессии спинного мозга у 40 (52,6%) пациенток данных признаков не было. У 37 пациенток имелись рентгенологические признаки компрессии спинного мозга, в то время как клинические проявления различного объема при этом были отмечены у 30 пациенток. Медиана длительности неврологического дефицита от момента появления первых жалоб до обращения и проведения локального лечения составила 87,67±7,7 дня (5–365 дней). Медиана периода между выявлением метастазов в позвоночник и началом локального лечения составила 13,3±4,3 мес (0–181,6 мес).

У всех пациенток на момент обращения имелся болевой синдром различной интенсивности, который оценивался как по визуально-аналоговой шкале (VAS), так и по шкале получаемого объема обезболивания Watkins. Большинство пациенток нуждались в обезболивании того или иного объема. Также у всех пациенток имелись нарушения качества жизни того или иного объема. У 46 пациенток на момент обращения отсутствовали признаки неврологического дефицита, что соответствует баллу E по шкале

Frankel. У остальных имелись неврологические нарушения того или иного объема.

Исходя из объема локального лечения больные были распределены на 2 группы: малоинвазивные вмешательства (n=53) (чрескожная вертебропластика, чрескожная баллонная кифопластика, чрескожная стабилизация) и открытые операции (n=23) (декомпрессивные и декомпрессивно-стабилизирующие операции).

Основная масса оперативных вмешательств носила декомпрессивно-стабилизирующий характер и выполнялась задним доступом (декомпрессивная ламинэктомия с задней стабилизацией). Также было выполнено 2 операции, по объему относящихся к расширенным и включающих в себя корпор- и вертебрэктомию.

Основными показаниями к проведению чрескожной вертебропластики (ВП) являлись болевой синдром (клинические показания) и угроза патологического перелома или патологический перелом позвонка, вызванные остеолитическим поражением (рентгенологические показания). Радикулопатия не являлась противопоказанием к проведению ВП, однако при этом обговаривалась возможность некоторого усиления болевого синдрома после манипуляции, что в дальнейшем компенсировалось как системным лечением, так и проведением ЛТ.

Компрессия спинного мозга мягкотканным компонентом опухоли в основном является относительным противопоказанием для выполнения ВП. Однако, исходя из того, что метастазы РМЖ высокочувствительны к химиолучевому лечению, ВП выполнялась в том случае, если планировалось ее сочетание с ЛТ и/или системным лечением, на фоне которых уменьшаются размеры мягкотканного компонента и, соответственно, выраженность болевого синдрома или неврологической симптоматики.

ВП не выполнялась при снижении высоты тела позвонка более чем на 50%, что было связано с техническими сложностями при введении иглы и часто невозможностью достичь оптимального расположения ее в теле позвонка, а также с невозможностью адекватного восстановления кифотической деформации. ВП не выполнялась при значительном снижении высоты тела позвонков в связи с невозможностью устранения нестабильности. В некоторых случаях противопоказанием к проведению ВП являлся дефект задней стенки позвонка, так как это значительно увеличивает риск попадания цемента в позвоночный канал. Определение возможности проведения манипуляции при наличии дефекта оценивалось индивидуально, исходя из картины КТ и технических возможностей.

В нашем исследовании ВП не проводилась при наличии бластического характера поражения позвоночника, так как в большинстве случаев при этом методика показала себя малоэффективной.

За выбранный период 59 пациенткам была выполнена чрескожная вертебропластика (ВП). Одной – кифопластика. При этом в 25 случаях была выполнена только ВП, после этого по показаниям было рекомендовано проведение ЛТ на область операции, однако данных о ее проведении не было получено. В 27 случаях имело место сочетание чрескожной вертебропластики и лучевой терапии на очаг поражения позвоночника (ВП+ЛТ). В 6 случаях ВП сочеталась с оперативным лечением (2 – без ЛТ, 4 – с последующей ЛТ).

Одной пациентке со значительным болевым синдромом, связанным с нестабильностью на фоне поражения позвоночника, была выполнена чрескожная стабилизация на поясничном отделе позвоночника. Осложнений в ходе операции не отмечено.

При планировании объема хирургического лечения обязательно учитывался онкологический прогноз пациенток по описанным выше методикам и длительность неврологического дефицита. Все вмешательства проводились по общепринятым методикам, неоднократно описанным в литературе.

Операции различного объема были выполнены 23 пациенткам. 21 (91%) пациентке была выполнена декомпрессивная ламинэктомия с последующей транспедикулярной фиксацией. За период наблюдения хирургическое лечение комбинированным доступом получили 2 пациентки: 1 – вертебрэктомия, 1 – спондилэктомия.

В 3 случаях оперативное лечение дополнялось ВП пораженного позвонка в раннем послеоперационном периоде при значительном разрушении его тела. У 2 пациенток ВП выполнялась с целью укрепления установленных винтов при множественном характере поражения.

В 11 (47,8%) случаях оперативное лечение также сочеталось с ЛТ на область поражения, при этом в 8 случаях операция выполнялась после проведения ЛТ при отсутствии эффекта после нее. У 3 пациенток достоверно известно, что ЛТ была получена.

При общей оценке 14 пациенток, получивших оперативное лечение, относились к группе благоприятного прогноза согласно рекомендациям CECOG 2009, 8 – к неблагоприятной группе. Одна пациентка имела статус опухоли «тройной отрицательный».

Основными показаниями к оперативному лечению являлись:

- нарастание неврологического дефицита и/или болевого синдрома после проведенной ЛТ на область поражения;

• компрессия костным отломком на фоне патологического перелома;

• быстро нарастающий неврологический дефицит;

• выраженная клиника нестабильности.

Распределение по показаниям к оперативному лечению, 8 пациенток имели нарастание неврологического дефицита и/или болевого синдрома после проведенной ЛТ на область поражения. У 6 пациенток имелась компрессия костным отломком на фоне патологического перелома. У 3 отмечался быстро нарастающий неврологический дефицит, который появился и нарастал от 5 до 7 сут до обращения. В шести случаях имела место ярко выраженная клиника нестабильности с интенсивным болевым синдромом, усиливающимся при вертикализации и смене положения тела, и радикулопатией.

У обеих пациенток, которым были выполнены операции комбинированным доступом, имелась компрессия спинного мозга костным отломком.

Учитывая подобные строгие показания к оперативному лечению, наличие значительной диссеминации процесса не влияло на тактику лечения, хотя у 8 пациенток имелись висцеральные метастазы.

Всем пациенткам в послеоперационном лечении было рекомендовано системное лечение в зависимости от результатов планового гистологического заключения. При отсутствии предоперационной ЛТ на область позвоночника также была рекомендована консультация лучевого терапевта для определения возможности проведения дополнительной ЛТ на зону операции.

В послеоперационном периоде пациентки проходили плановые контрольные обследования согласно общим онкологическим рекомендациям.

Все пациентки, получившие локальное лечение метастатического поражения позвоночника при РМЖ в РОНЦ им. Н.Н. Блохина,оценивались по шкалам VAS, Watkins, Karnofski, Frankel.

Результаты

В группе пациенток, которым была проведена ВП, средняя оценка болевого синдрома перед проведением ВП составила 5,4 балла по шкале VAS. В послеоперационном периоде, на 2-е сутки после манипуляции, она составила 2,9 балла. Максимальная интенсивность болевого синдрома до манипуляции составляла 9 баллов, а минимальная – 3 балла. После манипуляции максимально болевой синдром по шкале VAS был оценен на 6 баллов, а минимальный на 1 балл. Лишь в одном случае было отсутствие улучшения после манипуляции, и пациентке было рекомендовано проведение лучевой терапии на очаг поражения.

Двум (6%) пациенткам из 33 не требовалось обезболивание как на момент проведения ВП, так и после нее. 20 (60,6%) пациенток, которым была проведена ВП, постоянно получали НПВС в качестве обезболивания (Watkins 2 балла). Из них 14 (70%) отказались от него после манипуляции (Watkins 0 баллов), а 6 (30%) принимали НПВС по необходимости на момент оценки динамики болевого синдрома (Watkins 1 балл). 4 (12,1%) пациентки имели 1 балл по шкале Watkins. Все они также отказались от применения обезболивающих средств после манипуляции. Пятеро (15,2%) получали наркотические обезболивающие препараты время от времени (Watkins 3 балла). После проведения все 5 пациенток отказались от приема наркотических обезболивающих препаратов. Двум (6%) пациенткам до ВП был необходим постоянный прием наркотических препаратов с целью обезболивания (Watkins 4 балла). На момент оценки динамики обе перешли на обезболивание препаратами группы НПВС (Watkins 2 балла).

Влияние ВП на неврологический статус отмечено не было.

У всех пациенток в связи с уменьшением болевого синдрома было отмечено значительное улучшение качества жизни.

Отдельно остановимся на группе пациенток (n=20), которым ЛТ была проведена после ВП. В ходе нашей работы мы показали, что проведение ЛТ после ВП не только позволяет в большей степени уменьшить болевой синдром, но и контролировать неврологический дефицит. При этом группы пациенток, получивших ВП в сочетании с ЛТ после манипуляции (n=20) и которые получили только ВП (n=33), сравнимы по показателям интенсивности болевого синдрома.

С точки зрения оценки болевого синдрома по шкале VAS после проведения ВП+ЛТ у 11 пациенток имело место полное отсутствие болевого синдрома, в то время как в группе, которой была проведена только ВП, полного обезболивающего эффекта не было достигнуто, большинство (n=11) пациенток оценили болевой синдром на 2 балла. Максимальная интенсивность болевого синдрома после ВП+ЛТ составила 2 балла у 5 пациенток, при этом максимальный болевой синдром после ВП составил 6 баллов.

Оценка противоболевого эффекта проводилась по шкале Watkins: 17 (85%) пациенток отказались от приема всех видов анальгетиков после поведения ЛТ+ВП, и лишь 3 (15%) получали минимальный объем обезболивания время от времени. В группе получивших только ВП 20 (60,6%) пациенток отказались от обезболивания, минимальное обезболивание препаратами группы НПВС продолжали получать 10 пациенток, а 3 получали препараты группы НПВС постоянно.

При сравнении изменения неврологического статуса в группе, получившей только ВП, динамики не отмечено, в то время как во второй группе после проведения ЛТ у 5 пациенток отмечалась регрессия неврологического дефицита с уровня глубокого парапареза (Frankel B) до уровня умеренного (Frankel D).

Оценивая изменения повседневной активности пациенток этих двух групп и возможность обслуживать себя, в группе ВП+ЛТ было достигнуто полное восстановление активности у 13 (65%) пациенток, а минимальная оценка по шкале Karnofski составила 60–50% у одной пациентки. В группе ВП 12 (36,4%) пациенток отметили сохранение ограничения активности (Karnofski 80–70%), а полное восстановление активности было достигнуто у 18 (54,5%) пациенток. При этом у одной пациентки имело место значительное ограничение ухода за собой после проведения ВП, что связано с наличием сохранившегося неврологического дефицита.

С учетом паллиативного характера операций при метастазах РМЖ в позвоночник большей части пациенток были проведены операции задним доступом, и они носили декомпрессивно-стабилизирующий характер. Средний период обращения после появления признаков поражения позвоночника, требующего оперативного лечения, составил 27,11 дня.

Средняя интенсивность болевого синдрома по шкале VAS до операции составила 7,3 балла. В послеоперационном периоде болевой синдром оценивался через 3 нед после оперативного лечения, на момент выписки.

После операции была отмечена выраженная регрессия болевого синдрома у пациенток данной группы. Средняя интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде на момент оценки составила 3,7 по шкале VAS.

На момент обращения у 5 (23,8%) пациенток проводилось обезболивание препаратами группы наркотических анальгетиков постоянно (Watkins 4 балла). У 7 (33,3%) – наркотическими анальгетиками время от времени (Watkins 3 балла), у 8 (38%) – постоянно препаратами группы НПВС (Watkins 2 балла) и лишь 1 (4,8%) – НПВС время от времени (Watkins 1 балл). На момент выписки, через 3 нед после оперативного лечения, ни у одной пациентки болевой синдром не оценивался на 4 балла по шкале Watkins, 5 (23,8%) пациенткам не требовалось обезболивания (Watkins 0 баллов), 5 (23,8%) принимали препараты группы НПВС постоянно (Watkins 2 балла), остальные 11 (52,4%) – время от времени (Watkins 1 балл).

У 10 (47,6%) пациенток на момент обращения имелся неглубокий парапарез (Frankel D). В 5 (23,8%) случаях отсутствовал неврологический дефицит. Реже имелись более глубокие степени неврологического дефицита (Frankel C и B – 4 и 2 пациента соответственно). У двух пациенток с парапарезом до уровня Frankel B до операции отмечалось уменьшение степени неврологического дефицита: у одной до Frankel C, у другой – до Frankel D. У 4 пациенток со статусом Frankel C до оперативного лечения также отметилась положительная динамика: уменьшение степени неврологического дефицита до Frankel D. У остальных пациенток отмечалось отсутствие неврологического дефицита на момент выписки.

С уменьшением болевого синдрома и неврологического дефицита у всех пациенток улучшилось качество жизни по шкале Karnofski.

В ходе оценки отдаленных результатов мы рассматривали такие параметры, как общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, выживаемость и выживаемость без прогрессирования после локального лечения.

Медиана общей выживаемости в группе исследования составила 101 мес, при этом медиана выживаемости без прогрессирования составила 89,3 мес.

Для определения тактики локального лечения необходимо понимать продолжительность жизни после нее. В нашем исследовании мы оценивали выживаемость после локального лечения всей группы пациенток. 54 (71%) пациентки жили более 1 года после локального лечения. Более 2 лет жили 45 (59%) пациенток. 20 (26%) пациенток жили более 4 лет после локального лечения. Более 5 лет жили 11 (14%) пациенток. У всех пациенток в этой группе опухоль была люминального А субтипа, отсутствовали висцеральные метастазы, безметастатический промежуток длился более 2 лет. Медиана выживаемости после локального лечения в группе исследования (n=76) составила 30,2 мес.

По данным литературы, учитывая паллиативный характер локального лечения, выбор объема локального лечения не влияет на выживаемость и выживаемость без прогрессирования после локального лечения. Это мы дополнительно доказали, оценив выживаемость после локального лечения в группах пациенток, получивших малоинвазивное и хирургическое локальное лечение в ходе нашей работы. Медианы выживаемости пациенток после локального лечения в группах малоинвазивного и хирургического лечения составили 20,9 и 26,7 мес соответственно, однако разница между ними недостоверна (p=0,5).

После локального лечения того или иного объема всем пациенткам проводилось системное лечение согласно клиническим рекомендациям и в зависимости от морфологии опухоли, объема ранее проведенного лечения. При этом гормональная терапия назнача-

лась в среднем через 14 дней после операции, а химиотерапия проводилась после полного заживления послеоперационной раны. В случае малоинвазивных методик системное лечение назначалось сразу после манипуляции или проводилось непосредственно во время системного лечения.

В группе исследования (n=76) дальнейшее прогрессирование после локального лечения было выявлено менее чем через 6 мес у 33 (43%) пациенток. Признаки прогрессирования у 43 (57%) пациенток были выявлены более чем через 1 год после локального лечения, а у 12 (16%) – более чем через 2 года. Медиана выживаемости без прогрессирования после локального лечения составила 6,3 мес.

Объем локального лечения также не влияет на сроки прогрессирования после него, что было показано и в ходе нашей работы. Медианы выживаемости без прогрессирования после локального лечения в группах пациенток, которым было проведено локальное лечение различного объема (малоинвазивное и хирургическое), составляют 6,6 и 7,1 мес соответственно, однако разница между группами недостоверна (p=0,6).

В настоящее время наиболее широко применяемой шкалой определения прогноза пациентов с метастазами в позвоночник является шкала, предложенная профессором Tokuhashi. Однако многочисленные исследования показали, что данная шкала не позволяет достоверно определить онкологический прогноз пациенток с метастазами РМЖ в позвоночник. Для подтверждения этого факта в ходе нашей работы проводилась ретроспективная оценка ожидаемой продолжительности жизни согласно шкале Tokuchashi и сравнение ее с фактической.

В группу, где расчетная продолжительность жизни составляла менее 6 мес, вошли 25 пациенток. Все они получили локальное лечение различного объема. 6 (24%) пациенток из 25 жили менее 6 мес после локального лечения. 12 (48%) пациенток жили более 12 мес, и 7 (28%) жили более двух лет.

В группу, где расчетная продолжительность жизни после оперативного лечения по шкале Tokuchashi составляла до 1 года, вошли 40 пациенток. По нашим данным, только 11 (27,5%) пациенток жили менее 1 года после локального лечения. В 50% (20 пациенток) жили более 2 лет после локального лечения.

11 пациенток были отнесены к группе, где расчетная продолжительность жизни после локального лечения составляла более 1 года. Фактически из них только 8 (72%) пациенток действительно жили более 1 года, из них шестеро (54,5%) жили более 2 лет.

Статистическая оценка значимости прогноза ожидаемой продолжительности жизни по шкале Tokuchashi и фактического срока жизни проводилась при помощи четырехпольной таблицы сопряженности. Также для подтверждения неэффективности применения шкалы Tokuhashi при метастазах РМЖ в позвоночник были проведены дополнительно расчеты по трем статистическим критериям (критерий χ^2, критерий правдоподобия, точный критерий Фишера). Прогнозы по шкале Tokuhashi статистически (p=0,05) не значимы для предсказания фактического срока жизни больных, вошедших в группу нашего исследования.

Заключение

Локальное лечение того или иного объема значительно улучшает состояние пациенток с метастазами РМЖ в позвоночник. После его проведения отмечается значительная регрессия болевого синдрома и неврологического дефицита, что, безусловно, улучшает качество жизни.

В случае диссеминированного РМЖ с метастазами в позвоночник локальное лечение всегда носит паллиативный характер и способствует проведению системного лечения в полном объеме. При этом необходимо понимать, что подобное местное воздействие не должно влиять на продолжительность жизни пациенток. В ходе нашей работы мы в очередной раз показали, что как само локальное лечение, так и его объем (малоинвазивное или хирургическое) не влияет ни на продолжительность жизни, ни на сроки прогрессирования основного заболевания после локального лечения, что представляется логичным.

В ходе нашего исследования мы убедительно показали, что наиболее часто рекомендуемая для оценки прогноза пациенток шкала Tokuhashi не дает реальную оценку прогноза при метастазах РМЖ в позвоночник. Определение факторов прогноза позволяет, на наш взгляд, установить группу больных РМЖ, где открытые операции целесообразны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mazeron J.J., Lang P., Simon J.M. et al. New devices in radiation oncology. Bull. Cancer. 2009, v. 94 (9486), p. 109-113.
2. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin. Cancer Res. 2006, v. 12 (20 Pt. 2), p. 6243-6249.
3. Bob T.Li, Matthew H. et al. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice. J. Clin. Med. 2014, v. 3, p. 1-24.
4. Jensen A., Jacobsen J.B. et al. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. BMC Cancer. 2011, v. 24, p. 29.
5. Chow E., Finkelstein J.A., Sahgal A., Coleman R.E. Metastatic cancer to the bone. In: De Vita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A., eds. De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. 2011, p. 2192-2204.
6. Kuchuka M., Hutton B., Morettoa P. et al. Incidence, consequences and treatment of bone metastases in breast

cancer patients—Experience from a single cancer centre. Journal of Bone Oncology. 2013, v. 2, Issue 4, p. 137-144.
7. Niikura N., Jun Liu, Naoki Hayashi et al. Treatment Outcome and Prognostic Factors for Patients with Bone-Only Metastases of Breast Cancer: A Single-Institution Retrospective Analysis. The Oncologist. 2011, v. 16, No. 2, p. 155-164.
8. Coleman R.E., Holen I. Bone metastasis. In: Niederhuber J.E., Armitage J.O., Doroshow J.H., Kastan M.B., Tepper J.E., eds. Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier. 2014, p. 739-763.
9. Rades D., Veninga T., Lukas J.A. Stalpers, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. Journal of clinical oncology. 2011, v. 24, No. 21, p. 3388-3393.
10. Ibrahim A., Crockard A., Antonietti P. et al. Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? An international multicenter prospective observational study of 223 patients. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2007. J. Neurosurg. Spine. 2012, v. 8 (3), p. 271-278.

Статья поступила 15.10.2015 г., принята к печати 22.10.2015 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

FUNCTIONAL RESULTS AND FOLLOW – UP AFTER THE LOCAL TREATMENT OF THE BREAST CANCER METASTASES TO THE SPINAL COLUMN

Musaev E.R., Stepanova A.M., Gutorov S.L., Valiev A.K., Borzov K.A., Kulaga A.V., Nered A.S., Aliyev M.D.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

Key words: **breast cancer, spine metastases, local treatment, functional results and follow up**

Breast cancer is the most frequent oncological disease among women. It has especial predisposition for the bone metastatic disease and in 70% of cases the metastases to the spinal column can be found. It is a vital importance problem, because it can lead to such complications, as pathological fractures, pain syndrome, neurological deficits because of the compression of the spinal cord by the bone fragments. These complications can result in invalidization.

On the basis of the statistical analysis group of 76 patients was evaluated for functional results and follow – up of different types of the local treatment of the breast cancer metastases to the spinal column.

УДК 616-006.66 617-089.844

Метастатическое поражение позвоночника при раке молочной железы. Локальное лечение

Э.Р. Мусаев, А.М. Степанова, А.К. Валиев, К.А. Борзов, А.В. Кулага, А.С. Неред, Д.А. Буров, М.Д. Алиев

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

Ключевые слова: **рак молочной железы, метастазы в кости, позвоночник, локальное лечение**

В обзоре литературы представлены современные данные по различным вариантам локального лечения метастатического поражения позвоночника при раке молочной железы.

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин. В Российской Федерации каждый год диагностируется более 50 тыс. новых случаев РМЖ, под наблюдением в настоящее время находятся около 500 тыс. женщин с диагнозом РМЖ на различных стадиях болезни; за 6 лет прирост заболеваемости РМЖ составил 11,5%.

При локальных формах РМЖ T1-2N0M0 у 10–20% больных развиваются метастазы в отдаленные органы и ткани в течение 2–3 лет после радикальной операции. У больных с T2-3N1-2M0 у 30–40% метастазы диагностируются в сроки 5–10 и более лет [1, 2]. Первично диссеминированный РМЖ диагностируется в 10% случаев [2, 3]. У 30–40% больных, получающих полихимиотерапию по поводу ранних стадий РМЖ, разовьются отдаленные метастазы [4].

В процессе исследований выяснилось, что РМЖ имеет особенную предрасположенность к появлению метастазов в кости. По данным Manders и соавторов [5], у 70% пациенток, в анамнезе которых было комбинированное лечение РМЖ, с течением времени будут выявлены метастазы в кости. Coleman отмечает, что при вскрытии у 70% умерших пациенток, страдавших РМЖ, имелись метастазы данной локализации [6].

Наиболее часто поражаются поясничный и грудной отделы позвоночника (59 и 57% случаев соответственно). Далее по частоте идут кости таза (49%), ребра (30%), бедренные кости (24%), кости черепа (20%), шейный отдел позвоночника (17%) и плечевые кости (13%) [7, 8]. Поражение костной системы при РМЖ в большинстве носит множественный характер. При поражении только костной системы солитарное поражение отмечается в 20–40% случаев [9], а изолированное метастатическое поражение при РМЖ встречается у 17–37% пациенток с диссеминированным РМЖ.

Сроки выявления первых метастазов в кости разные, в зависимости от стадии заболевания, морфологии опухоли. Hagberg и соавторы опубликовали исследование, в которое вошли 13 207 пациенток с РМЖ. В большинстве случаев (90,4%) у пациенток имелась 1–2-я стадия РМЖ на момент обращения. Лишь в 2,6% случаев имелся первично диссеминированный процесс. Авторы исследования отметили выявление костной диссеминации у 766 пациенток (6,0%) в среднем через 5,4 года [10].

Бессимптомное поражение костной системы метастазами РМЖ встречается крайне редко. Наиболее частыми проявлениями поражения являются болевой синдром, патологические переломы, компрессионный синдром и гиперкальциемия [11, 12]. Эти проявления в международной литературе объединены в понятие «skeletal-related events», или «костные осложнения». В литературе мало данных о распространенности и частоте возникновения костно-деструктивных изменений. В канадском исследовании проводился анализ 180 пациенток с тройным негативным РМЖ по сравнению с общей популяцией пациенток с данной патологией. Риск развития костных метастазов в течение 10 лет после установления диагноза составил 7–9% для всех подгрупп [13].

По данным Harvey и соавторов, частота развития патологических переломов при метастазе РМЖ в кости составляет 52%, гиперкальциемия встречается у 13% пациенток, а компрессия спинного мозга

Адрес для корреспонденции

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

на фоне костных осложнений наблюдается в 3% случаев.

Костные метастазы – наиболее частая причина болевого синдрома у больных РМЖ. У 90% пациенток болевой синдром являлся первым признаком прогрессирования основного заболевания [14].

По данным Vetter и соавторов [15], патологические переломы при метастатическом поражении костной системы встречаются у 40% пациенток с РМЖ. При РМЖ у 15–25% больных имеют место переломы длинных трубчатых костей, у 46% – компрессионные переломы позвонков, вызывая интенсивные боли, клинику нестабильности позвоночника и инвалидизацию пациенток.

РМЖ является одной из наиболее частых патологий, приводящих к гиперкальциемии. Частота ее возникновения, по данным различных авторов, наблюдается у 20–30% больных с метастазами в кости [16].

Синдром компрессии спинного мозга развивается у 10% больных с метастатическими формами РМЖ [6, 17]. Это состояние относится к категории неотложных, так как промедление в лечении может повлечь за собой необратимые изменения нервных структур. Синдром сдавления спинного мозга возникает в основном вследствие экстрадуральных метастазов (95%) и обычно за счет поражения позвонков: грудных (70%), пояснично-крестцовых (20%) и шейных (10%).

Метастазы в кости значительно отягощают течение болезни, ухудшают качество жизни пациентки, поскольку обусловливают возникновение болевого синдрома, приводят к инвалидизации, не позволяют вести активный образ жизни, затрудняют получение адекватного системного лечения [18–20].

При появлении у пациентки, страдающей РМЖ, вышеуказанных симптомов и патологических состояний рекомендовано выполнение комплексного обследования, позволяющего не только установить признаки прогрессирования основного заболевания, но и принять решение о возможности проведения локального лечения различного объема [21].

По данным Американской ассоциации онкологов уровень смертности при диссеминированном РМЖ значительно снизился за последние годы, что, безусловно, связано со значительным совершенствованием методик системного лечения и введением скрининговых программ по раннему выявлению РМЖ.

По данным многих авторов, пятилетняя выживаемость при распространенном РМЖ не превышает 25% [22]. В случае выявления заболевания на этапе регионарного метастазирования уровень 5-летней выживаемости составляет 83%, при наличии отдаленных метастазов – 26% [23]. Десятилетняя выживаемость после выявления отдаленных метастазов составляет 5–10% [24].

Очевидна значительная разница медианы выживаемости в зависимости от локализации метастатического поражения. По данным статистики, средняя продолжительность жизни пациенток с метастатическим РМЖ 2–3 года, но 25–30% этих пациенток проживут более 5 лет, и 10% будут живы более 10 лет [25].

По данным Naoki Niikura и соавторов, медиана выживаемости после диагностики диссеминирования РМЖ в настоящее время составляет 22 мес, 26 мес при изолированном поражении костной системы, 21 мес при комбинированном поражении как костей, так и висцеральных органов, и 18 мес при висцеральном [26]. В исследованиях Coleman, основанных на анализе 489 больных, медиана выживаемости при метастазах в кости составила 24 мес, а при метастазах в печень – лишь 3 мес. Ожидаемая продолжительность жизни пациенток при наличии только метастатического поражения костной системы составляет 48 мес, а 5-летняя выживаемость – 39% [27].

Таким образом, показатели выживаемости при метастазах РМЖ в кости значительно выше, чем при поражении висцеральных органов. Они являются «благоприятным» прогностическим признаком, несмотря на то, что в большинстве случаев поражение носит множественный характер. Относительно благоприятный прогноз у этих больных делает актуальным проведение паллиативного лечения, улучшающего качество жизни пациенток.

В основе лечения диссеминированного РМЖ всегда лежит системное лечение того или иного объема, к которому РМЖ является высокочувствителен. Но одновременное с ним использование различных видов локального лечения позволяет осуществлять профилактику осложнений костного метастазирования, значительно уменьшают симптомы, обусловленные наличием костных метастазов, поддерживает хорошее качество жизни пациентов в течение длительного периода [28].

Хирургическое лечение метастатического поражения позвоночника изначально носит паллиативный характер, основной целью которого является уменьшение или предотвращение появления неврологического дефицита и болевого синдрома. Основным принципом ортопедического лечения метастатического костного поражения при РМЖ является оказание хирургической поддержки различного объема, которая облегчает состояние пациенток. Выбор тактики лечения основывается на возможности проведения комплексного лечения, на онкологическом и ортопедическом прогнозе пациентки. Необходимо также учитывать ожидаемый после операции неврологический статус пациентки и общее состояние.

Двумя основными задачами ортопедического лечения метастатического поражения позвоночника

при РМЖ являются предотвращение патологических переломов и лечение возможных неврологических и ортопедических осложнений на фоне патологических переломов, болевого синдрома. В случае метастатического поражения позвоночника РМЖ применяются малоинвазивные методики и открытые операции.

В настоящее время широкое клиническое использование получили малоинвазивные вмешательства. Основными преимуществами малоинвазивных манипуляций являются небольшая операционная травма, более короткий восстановительный период, меньшая стоимость проводимого лечения. Однако чрескожная вертебропластика не предполагает восстановления высоты тела позвонка, что можно отнести к недостаткам метода.

Чрескожная баллонная кифопластика – это разновидность вертебропластики, при помощи которой в раннем периоде после патологического перелома или при его угрозе возможно увеличить высоту тела позвонка, то есть ликвидировать кифоз на этом уровне. По данным литературы, клиническая эффективность чрескожной вертебро- и кифопластики в виде уменьшения болевого синдрома идентичны и составляют от 78 до 96%, в зависимости от морфологической формы опухоли [29].

При патологических переломах и клинической картине нестабильности позвоночника также возможно выполнение чрескожной стабилизации позвоночника. Основными преимуществами данной методики являются минимальная травматизация тканей, сохранение межпозвонковых суставов, возможность восстановления поясничного лордоза при патологических переломах, значительное уменьшение времени операции и объема кровопотери, то есть малая травматичность. Данная процедура позволяет значительно уменьшить болевой синдром, активизировать пациента уже на вторые сутки после операции и начать планируемую терапию в более ранние сроки по сравнению с открытыми операциями. При этом уровень стабильности позвоночника после чрескожной стабилизации равнозначен открытым стабилизирующим операциям.

С учетом анатомических особенностей позвоночника, множественного характера поражения костей при РМЖ радикальность открытых операций у больных с метастатическим поражением считается условной [30].

В настоящее время в основе хирургического лечения метастатического поражения позвоночника при любых солидных опухолях лежат два вида оперативных вмешательств: декомпрессивные операции, декомпрессивно-стабилизирующие операции. В настоящее время международным стандартом является выполнение декомпрессивно-стабилизирующих операций [31].

Ранее считалось, что проведение стабилизирующего этапа значительно удлиняет время операции и увеличивает ее травматичность, в связи с чем этот этап не проводился у диссеминированных пациентов [32]. Совершенствование хирургических технологий сделало стабилизацию позвоночника после декомпрессии спинного мозга «золотым стандартом» онковертебрологии. Стабилизация позвоночника металлоконструкцией способствует эффективному восстановлению его опороспособности, коррекции нестабильности и деформации позвоночника при патологическом переломе и позволяет рано активизировать больного для проведения дальнейшей полноценной терапии. Несмотря на это, роль открытых операций в случае метастазов опухолей, чувствительных к химиолучевому лечению, остается спорной, так как многие авторы описывают развитие осложнений различного объема в послеоперационном периоде, что может еще больше ухудшить качество жизни и увеличить стоимость его лечения [33].

По данным многих исследований, частота развития осложнений после хирургического лечения метастазов в позвоночник варьирует от 10 до 52%. В 2014 г. был проведен анализ осложнений после хирургического лечения метастазов солидных опухолей в позвоночник, которые имели место в крупных международных онкологических клиниках за период с 2000 по 2010 г. [34]. Авторы статьи приходят к выводу, что наиболее частыми осложнениями в послеоперационном периоде являются инфицирование послеоперационной раны (15,1%) и бактериальное поражение мочевых путей (9,5%). При этом инфицирование и диастаз послеоперационной раны больше характерны для операций, выполняемых комбинированным доступом. В 6,1% случаев отмечается развитие сердечно-сосудистых осложнений. Развитие пневмоний в послеоперационном периоде было задокументировано у 5,3% пациентов. Реже встречаются тромбоэмболия легочной артерии (4,6%), осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта (3,6%), формирование пролежней (3,4%), сепсис (2,3%), менингит (0,2%).

Метастазы РМЖ являются наиболее прогностически благоприятными для применения дистанционной лучевой терапии. Она позволяет максимально достигнуть обезболивающего эффекта за короткие сроки, контролировать неврологический дефицит с малым количеством осложнений на фоне лечения и хорошей переносимостью терапии. В исследовании Bedard и соавторов [35] была отмечена значительная эффективность ЛТ, проводимой с целью обезболивания при неосложненных метастазах в позвоночник. В данном исследовании отмечена регрессия болевого синдрома разной степени в 71–87% случаев. Что касается контроля неврологического дефицита, то мнения авторов расходятся. По данным Witham

и соавторов [36], при анализе 1396 пациентов с неврологическими нарушениями различного объема полное восстановление движений на фоне проведения только ЛТ на очаг поражения было достигнуто в 36% случаев, ухудшение наблюдалось в 17% случаев.

Необходимость проведения хирургического лечения метастазов РМЖ в позвоночник была отмечена многими авторами. Она основывается на особенностях самой опухоли. Пациентки с метастазами РМЖ имеют большую продолжительность жизни. Они находятся в группе повышенного риска развития компрессионных переломов в связи с возрастом, остеопорозом и остеолитическим характером метастазов. В данной группе имеется повышенный риск развития костных осложнений по сравнению с другими метастатическими поражениями позвоночника. В настоящее время имеется тенденция более агрессивной тактики хирургического лечения метастатического поражения позвоночника при РМЖ, но, учитывая высокую чувствительность опухоли к лучевой терапии, оно всегда играет второстепенную роль по сравнению с облучением.

Одним из первых исследований хирургического лечения метастазов РМЖ в позвоночник было исследование, представленное в 2000 г. коллективом отделения ортопедии медицинского университета Masaryk University (Brno). За период с 1989 по 1998 г. в отделении получили лечение 32 пациентки с метастатическим поражением позвоночника при РМЖ. Средний возраст составил 55 лет (от 36 до 78 лет). У 3 из них метастазы в позвоночник были первичным проявлением заболевания. Всем оставшимся пациенткам было проведено системное лечение до операции на позвоночнике. Безметастатический промежуток в среднем составил 4 года (от 4 мес до 9 лет). До момента прогрессирования все пациентки получили комбинированное лечение в полном объеме. Все пациентки были оценены по шкале Frankel как перед, так и после оперативного лечения. Поражение шейного отдела позвоночника встречалось у 11 пациенток, у 15 – грудной отдел, 8 – поясничный отдел позвоночника. Метастатическое поражение позвонков других отделов позвоночника и висцеральных органов отмечалось у 17 и 8 пациенток соответственно. Улучшение неврологического статуса имело место у 13 пациенток. 9 пациенток имели значительный неврологический дефицит (A-C по шкале Frankel), при этом 7 из них имели поражение грудного отдела позвоночника. Объем хирургического лечения зависел от возраста пациенток, неврологического статуса и наличия метастазов других локализаций. 11 пациенткам было выполнена корпорэктомия с замещением тела позвонка цементом, одной установлен эндопротез Harms тела позвонка типа MESH. В 4 случаях передняя стабилизация дополнялась передней пластиной Caspar, фиксаторами Kaneda. Задняя декомпрессия без стабилизации была выполнена 6 пациенткам на грудном уровне и пятерым с задней стабилизацией (фиксаторы Hartshill, TSRH, Daniaux и Socon). Комбинированные операции были выполнены 7 пациенткам (одномоментно – 4 пациенткам в 2 операционные бригады, 3 пациенткам – 2-этапные операции). В послеоперационном периоде были оценены 20 пациенток из 32. На момент ретроспективного анализа 7 пациенток были живы за средний период наблюдения 22 мес (от 6 до 60 мес), 13 умерли, их медиана выживаемости после операции составила 19 мес (от 5 до 48 мес). 1 пациентка умерла на 5-й день после операции вследствие полиорганной недостаточности на фоне массивной интраоперационной кровопотери.

В клиническом исследовании, проведенном в M.D. Anderson Cancer Center Holmes и соавторами [37], пациенткам проводилось оперативное лечение при солитарных метастазах РМЖ с/без последующей лучевой терапии и в дальнейшем системной терапией различного объема. Около 25% пациенток были живы без признаков прогрессирования в течение 15 лет после подобного агрессивного лечения.

В 2007 г. Shehadi и соавторами [20] было опубликовано самое крупное исследование по хирургическому лечению метастазов РМЖ в позвоночник. 87 пациенткам были выполнены операции различного объема (в 38% случаев – передняя декомпрессия со стабилизацией, в 35% – задняя декомпрессия со стабилизацией, в 6% – одномоментные операции комбинированным доступом, а в 21% передние и задние этапы были разнесены во времени). В исследовании отмечалась регрессия неврологического дефицита у 53% пациенток. Болевой синдром уменьшился с 6 баллов по шкале VAS в предоперационном периоде до 2 баллов после операции. Продолжительность полученных результатов была отмечена в течение 1 года после оперативного лечения. Медиана выживаемости после локального лечения составила 21 мес.

В 2011 г. Tancioni и соавторы [38] опубликовали результаты локального лечения 23 пациенток с метастазами РМЖ в позвоночник, которым проводились менее расширенные операции (декомпрессивная ламинэктомия с задней стабилизацией) в сочетании с лучевой терапией. В данном исследовании описывается полный эффект обезболивания у 96% пациенток и в 100% – регрессия неврологического дефицита, которые продолжались до смерти или дальнейшего прогрессирования. При этом медиана выживаемости составила 36 мес после локального лечения.

Однако ни в одном исследовании не были четко сформулированы показания к оперативному лечению метастазов РМЖ в позвоночник. Выбор объема и тактики хирургического лечения при метастазах РМЖ в позвоночник является в настоящее время открытым вопросом. Многочисленные исследования

доказали, что роль операций при метастазах данной локализации всегда является паллиативной, и поэтому оперативное лечение не должно выполняться у пациенток с ожидаемо малой продолжительностью жизни [20].

С одной стороны, лучевая терапия должна проводиться всегда, учитывая радиочувствительность РМЖ. При ее неэффективности и сохранении болевого синдрома у пациентки для улучшения качества жизни нужно решить вопрос об оперативном лечении того или иного объема. Если ожидаемая продолжительность жизни малая, то речь не должна идти об открытых операциях, можно ограничиться малоинвазивными методиками, которые позволяют контролировать болевой синдром. В случае же наличия неврологического дефицита и неэффективности лучевой терапии речь должна идти о таких операциях, при которых качество жизни улучшится и восстановительный период будет достаточно коротким.

Если же ожидаемая продолжительность жизни высокая и прогноз заболевания хороший, то нужно проводить такие декомпрессивные операции с многоуровневой фиксацией, которые позволят полностью купировать все клинические проявления поражения позвоночника и поддерживать стабильность позвоночного столба длительное время.

Остается открытым вопрос о таких экстренных ситуациях, при которых лучевая терапия будет неэффективной: компрессия спинного мозга костным отломком, клиника нестабильности позвоночника. Эти ситуации являются строгими показаниями к операции, так как они приводят к некупирующемуся болевому синдрому и неврологическому дефициту. В данных случаях показано хирургическое лечение, только необходимо рассуждать о его объеме и степени фиксации позвоночного столба.

Онкологическая оценка пациенток по специализированным шкалам является одним из ведущих критериев, определяющих тактику локального лечения. Прогноз пациентов с метастатическим поражением позвоночника при злокачественных новообразованиях различных локализаций и рекомендуемый объем операций с учетом продолжительности жизни – по шкалам Tokuhashi, Tomita, модифицированной шкале Bauer. Однако в последних шкалах не учитываются факторы прогноза, характерные непосредственно для РМЖ.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проводился ретроспективный анализ пациентов, получающих комбинированное лечение при метастатическом поражении позвоночника, в котором сравнивалась фактическая продолжительность жизни и ожидаемая, определяемая по шкале Tokuchashi. По результатам оценки ожидаемая двухлетняя выживаемость пациенток с метастатическим поражением позвоночника при РМЖ составила 0%, в то время как фактическая составляла 75% [39].

Это было подтверждено и в исследовании Benjamin и соавторов. На основе анализа 125 пациенток авторы показали, что ни одна существующая прогностическая шкала не эффективна для оценки прогноза при метастазах РМЖ в позвоночник, и сформулировали следующие основные прогностические факторы: рецепторный статус пациентки и уровень поражения позвоночника (поражение шейного отдела позвоночника является менее благоприятным фактором). При этом степень костной и висцеральной диссеминации не имела значительного прогностического значения [40].

В настоящее время нет единого мнения о наиболее важных прогностических факторах, влияющих на продолжительность жизни при диссеминированном РМЖ. По данным многих авторов, прогноз при лечении пациенток с РМЖ зависит от морфологических и биологических характеристик опухоли, ее распространенности, клинико-патофизиологических особенностей организма больной (возраст, период жизни – репродуктивный/перименопаузальный, мутации BCRA1/2). Важным показателем является реакция опухоли на 1-ю линию лекарственного лечения: наиболее благоприятные отдаленные результаты отмечают при полном первичном ответе новообразования (полная регрессия). По данным Hims, в исследовании которого был проведен мультивариантный анализ при прочих равных условиях, общая выживаемость пациенток с метастатическим РМЖ зависит от количества пораженных метастазами органов, симптоматики (асимптоматичности) на момент выявления прогрессирования, степени дифференцировки и рецепторного статуса опухолевых клеток, локализации первичной опухоли [41]. Regierer и соавторы провели ретроспективный анализ 2269 пациенток. В ходе исследования авторы отметили, что достоверно влияющими факторами прогноза при диссеминированном РМЖ являются длительность безметастатического промежутка, локализация метастазов и рецепторный статус опухоли [42].

Суммируя все имеющиеся и доказанные прогностические факторы, Центральной Европейской кооперативной онкологической группой (CECOG) в 2009 г. [43] была сформулирована шкала, определяющая прогноз у пациенток с диссеминированным РМЖ. Согласно данной шкале, пациентки делятся на группы благоприятного и неблагоприятного прогнозов по таким критериям, как общее состояние, локализация метастазов и их количество, рецепторный статус опухоли, статус Her2/neu, безметастатический промежуток, безметастатический промежуток и полученное лечение метастазов. В ходе многочисленных исследований доказано, что у пациенток, оцененных по данной шкале, общая выживаемость достоверно разная.

Данная шкала адекватно предсказывает прогноз у диссеминированных пациенток с РМЖ, однако нецелесообразна для определения тактики локального лечения, так как в ней не учитывается неврологический и ортопедический прогноз в каждом конкретном случае.

По данным многих авторов, степень неврологического дефицита на момент начала локального лечения является важным прогностическим фактором эффективности терапии, и продолжительность жизни пациентов с глубоким неврологическим дефицитом значительно меньше [44]. Быстрое нарастание (менее чем за 48 ч) клиники компрессии спинного мозга является самостоятельным неблагоприятным фактором. Пациенты с явлениями параплегии на момент начала лечения лишь в 10% случаев восстанавливают способность самостоятельно передвигаться [44].

Заключение

Улучшение комплексной терапии диссеминированного РМЖ привело к увеличению продолжительности жизни пациенток, что делает актуальным вопрос об адекватном по объему и эффективности локальному лечению.

Выбор тактики локального лечения в настоящее время является спорным вопросом. РМЖ высокочувствителен к лучевой терапии, которая позволяет контролировать как неврологический дефицит, так и болевой синдром с малым количеством осложнений. Остается открытым вопрос о выборе тактики хирургического лечения, а существующие прогностические шкалы не позволяют достоверно судить об онкологическом прогнозе и ожидаемой продолжительности жизни пациенток с метастазами РМЖ в позвоночник, так как эти шкалы не учитывают морфологические и биологические свойства РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Peto R., Davies C., Godwin J. et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomized trials. Lancet. 2012, v. 379 (9814), p. 432-444.
2. Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2012, v. 23 (Suppl. 7), p. vi11-vi19.
3. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA. 2010, v. 295, p. 2492-2502.
4. Dawood S., Broglio K., Ensor J., Hortobagyi G.N., Giordano S.H. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. Ann. Oncol. 2012, v. 21 (11), p. 2169-2174.
5. Manders K., van de Poll-Franse L.V., Creemers G.J. et al. Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group. BMC Cancer. 2010, v. 6, p. 179.
6. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin. Cancer Res. 2006, v. 12 (20 Pt. 2), p. 6243-6249.
7. Laufer I., Sciubba D.M., Madera M. et al. Surgical management of metastatic spinal tumors. Cancer Control. 2012, v. 19, p. 122-128.
8. Chow E., Finkelstein J.A., Sahgal A., Coleman R.E. Metastatic cancer to the bone. In: De Vita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A., eds. De Vita, Hellman, and Rosenberg's. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. 2011, p. 2192-2204.
9. James J.J., Evans A.J., Pinder S.E. et al. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological radiological correlations and prognostic features. Br. J. Cancer. 2008, v. 89 (4), p. 660-665.
10. Hagberg K.W., Taylo rA., Hernandez R.K., Jick S. Incidence of bone metastases in breast cancer patients in the United Kingdom: resultsofamulti-data base link age study using the general practice research data base. Cancer Epidemiol. 2013, v. 37 (3), p. 240-246.
11. Bob T. Li, Matthew H., Wongand N. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice. J. Clin. Med. 2014, v. 3, p. 1-24.
12. Jensen A., Jacobsen J.B., N rgaard M. et al. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. BMC Cancer. 2011, v. 24, p. 29.
13. Dent R., Hanna W.M., Trudeau M., Rawlinson E., Sun P., Narod S.A. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2009, v. 115, p. 423-428.
14. Ripamonti C., Trippa F., Barone G., Maranzano E. Prevention and treatment of bone metastases in breast cancer. J. Clin. Med. 2013, v. 2, p. 151-175.
15. Vetter M., Huang D.J., Güth U. Pathological fractures in breast cancer patients with bone metastases. Ann. Oncol. 2014, v. 25 (Suppl. 4), p. 126.
16. Stewart A.F. Hypercalcemia associated with cancer. N. Engl. J. Med. 2013, v. 352, p. 373-379.
17. Agarawal J.P., Swangsilpa T., Van Der Linden Y. et al. The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. Clin. Oncol. 2008, v. 18, p. 747-760.
18. Ripamonti C.I., Bandieri E., Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol. 2011, v. 22.
19. Singh K., Samartzis D., Vaccaro A.R. et al. Current concepts in the management of metastatic spinal disease. The role of minimally invasive approaches. J. Bone Joint Surg. Br. 2006, v. 88-B, No. 4, p. 434-442.
20. Shehadi J.A., Sciubba D., Suk I. et al. Surgical treatment strategies and outcome in patients with breast cancer metastatic to the spine: a review of 87 patients. Eur. Spine J. 2007, v. 16 (8), p. 1179-1192.
21. Brennan M.E., Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of a symptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. The Breast. 2012, v. 21, p. 112-123.
22. Cardoso F., Fallowfield L., Costa A. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2011, v. 22.
23. Jemal A., Siege R., Ward E. et al. Cancer statistics. CA Cancer J. Clin. 2011, v. 57, p. 43-66.
24. Clements M.S., Roder D.M., Yu X.Q. et al. Estimating prevalence of distant metastatic breast cancer: a means of filling a data gap. Cancer Causes Control. 2012, v. 23 (10), p. 1625-1634.
25. Howell A., Ana M., Gonzalez A., Harold J. ASCO 2010, educationa book.
26. Niikura N., Jun Liu, Naoki Hayashi, Shana L. Palla, Yutaka Tokuda, Gabriel N. Hortobagyi, Naoto T. Uenoa, Richard

L. Theriault. Treatment Outcome and Prognostic Factors for Patients with Bone-Only Metastases of Breast Cancer: A Single-Institution Retrospective Analysis. The Oncologist. 2011, v. 16, No. 2, p. 155-164.
27. Coleman R.E., Holen I. Bone metastasis. In: Niederhuber J.E., Armitage J.O., Doroshow J.H., Kastan M.B., Tepper J.E., eds. Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier. 2014, p. 739-763.
28. Ibrahim A., Crockard A., Antonietti P., Boriani S., Gasbarrini A. et al. Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? An international multicenter prospective observational study of 223 patients. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2007. J. Neurosurg Spine. 2012, v. 8 (3), p. 271-278.
29. Валиев А.К., Мусаев Э.Р., Молчанов Г.В., Борзов К.А., Коновалов В.С., Долгушин Б.И., Алиев М.Д. Чрескожная пункционная биопсия и вертебропластика при опухолевых поражениях позвоночника. Диагностическая и интервенционная радиология. 2008, т. 2, № 2, с. 43-48.
30. Ju D., Yurter A., Gokaslan Z., Sciubba D. Diagnosis and surgical management of breast cancer metastatic to the spine. World J. Clin. Oncol. 2014, v. 5 (3), p. 263-271.
31. Алиев М.Д., Мусаев Э.Р., Сушенцов Е.А., Валиев А.К., Борзов К.А. Опухоли позвоночника и перспективы их лечения на современном этапе развития вертебрологии. Травматология и ортопедия России. 2010, № 2, с. 126-128.
32. Алиев М.Д., Тепляков В.В., Каллистов В.Е., Валиев А.К., Трапезников Н.Н. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости. Практическая онкология. 2001, № 1 (5), с. 40-43.
33. Arrigo A., Robert T., Kalanithi P. et al. Predictor of 30-day complications following spinal metastasis surgery. Spine 01 September. 2012, v. 36, Issue 19, p. 1274-1280.
34. Kelly M., Kshettry V., Rosenbaum B. et al. Effect of a randomized controlled trial on the surgical treatment of spinal metastasis, 2000 Through 2010: A Population-Based Cohort Study. Cancer. 2014, v. 120, p. 901-908.
35. Bedard G., Hoskin P., Chow E. Overall response rates to radiation therapy for patients with painful uncomplicated bone metastases undergoing initial treatment and retreatment. Radiother. Oncol. 2014, v. 112 (1), p. 125-127.
36. Witham T.F., Khavkin Y.A., Gallia G.L. et al. Surgery insight: current management of epidural spinal cord compression from metastatic spine disease. Nat. Clin. Pract. Neurol. 2006, v. 2, p. 87-94.
37. Holmes F.A., Buzdar A.U., Kau S.W. et al. Combined-modality approach for patients with isolated recurrences of breast cancer (IV-NED): the M.D. Anderson experience. Breast Disease. 2000, v. 7, p. 7-20.
38. Tancioni F., Navarria P., Mancosu P. et al. Surgery followed by radiotherapy for the treatment of metastatic epidural spinal cord compression from breast cancer. Spine (Phila Pa 1976). 2011, v. 36, p. 1352-1359.
39. Валиев А.К., Мусаев Э.Р., Сушенцов Е.А., Алиев М.Д. Хирургическое лечение метастатического поражения костей. Практическая онкология. 2011, т. 12, № 3, с. 112-116.
40. Benjamin U. The Tokuchashi score: significant predictive value for the life expectancy for patients with breast cancer with spine metastaces. U. Benjamin et al. Spine. 2005, v. 30, No. 19, p. 2222-2226.
41. Himsl I.K., Ditsch N., Lenhard M.S. et al. Prognostic impact of local therapy of the primary tumor in metastatic breast cancer. ASCO Ann. Meet, June 1-5, Chicago: Gen Poster Sess. J. Clin. Oncol. 2012, v. 30 (suppl; abstr 1114).
42. Regierer A.C., Wolters R., Ufen M.P. et al. An internally and externally validated prognostic score for metastatic breast cancer: analysis of 2269 patients. Ann. Oncol. 2014, v. 25 (3), p. 633-638.
43. Beslija S., Bonneterre J., Burstein H.J. et al. Central European Cooperative Oncology Group (CECOG 2009) Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer; Annals of Oncology. 2009, v. 20, p. 1771-1785.
44. Waller A., Caroline N.L. Spinal cord compression. Handbook of Palliative Care in Cancer. 5nd ed. Boston, MA. 2013, p. 301-308.

Статья поступила 15.10.2015 г., принята к печати 22.10.2015 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

BREAST CANCER METASTASES TO THE SPINAL COLUMN. THE LOCAL TREATMENT

Musaev E.R., Stepanova A.M., Valiev A.K., Borzov K.A., Kulaga A.V., Nered A.S., Burov D.A., Aliyev M.D.

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

Key words: **breast cancer, bone metastases, spinal column, local treatment**

The review presents the recent data on the different types of the local treatment of patients with advanced breast cancer with spinal metastases.

УДК 617.3

Остеоид-остеома (остеоидная остеома)

А.Б. Блудов, А.В. Федорова, Я.А. Замогильная, А.С. Неред, Н.В. Кочергина

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

Ключевые слова: **остеоид-остеома, доброкачественные опухоли костей, костеобразующие опухоли, лучевая диагностика костно-мышечной системы**

Представлен обзор литературы, посвященный классификации, эпидемиологии, клинической картине и лучевой диагностике остеод-остеомы. Остеоид-остеома относится к группе доброкачественных костеобразующих опухолей скелета, которая характерна для людей молодого возраста. Клиническая картина остеоид-остеомы типична и, несмотря на ее небольшие размеры (не превышающие 2 см), сопровождается выраженным болевым симптомом. Наряду с клинической симптоматикой проведение РКТ-исследования позволяет обнаруживать опухоль с высокой степенью вероятности.

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 эти два процесса различаются клинической симптоматикой, течением процесса, размером (остеоид-остеома до 2 см в наибольшем измерении), локализацией и рентгенологической картиной. Таким образом, несмотря на то, что эти две опухоли имеют одинаковое гистологическое строения, в классификации ВОЗ остеоид-остеома относится к группе доброкачественных костеобразующих опухолей (9191/0), в то время как остеобластома – к группе промежуточных костеобразующих опухолей (9200/0) вследствие местно агрессивного роста.

Термин остеоид-остеома был впервые введен в 1935 г. Яффе (Jaffe), который описал 5 случаев доброкачественной остеобластической опухоли, состоящей из остеоида и атипичной костной ткани [1]. Во всех случаях пациентам была проведена хирургическая операция на предмет «поражения предположительно воспалительного характера, остеомиелита или абсцесса кости, но подтверждения этому найдены не были». На сегодняшний день остеоидная остеома, которую ранее относили к воспалительным процессам, представляет собой самостоятельную нозологическую единицу. Остеоид-остеома – относительно редкая доброкачественная опухоль кости. На ее долю приходится 3% от всех первичных и 10–12% от всех доброкачественных опухолей костей [2, 3]. По определению ВОЗ, остеоид-остеома является доброкачественной костеобразующей опухолью, для которой характерен небольшой размер (до 2 см), ограниченный потенциал роста и не пропорциональный этим факторам выраженный болевой синдром [2, 4]. По мнению Нейштадта, Маркочева [2], остеоид-остеома всегда проявляется в виде одиночного поражения. Важной особенностью опухоли является то, что при достижении размеров до 2 см в диаметре остеоид-остеома прекращает свой рост и может оставаться такой величины длительное время [2]. Не описано ни одного случая малигнизации остеоид-остеом [2].

Адрес для корреспонденции

Блудов А.Б.

E-mail: zamogilnaya@gmail.com

Эпидемиология

Остеоид-остеома обычно поражает детей, подростков и молодых людей в возрасте 10–30 лет, при этом более 50% случаев встречается во втором десятилетии жизни [2]. Очень редко опухоль выявляется у пациентов моложе 5 и старше 40 лет [5]. В статье Kransdorf и соавторов [6] при анализе 225 случаев возраст пациентов составлял от 19 мес до 56 лет, а средний возраст приходился на 19 лет. Опухоль чаще встречается у мужчин в соотношении от 1,6:1 до 4:1 [5–10]. Остеоид-остеома характерна для лиц европеоидной расы [9].

Клиника

Основной жалобой пациентов является боль, которая может длиться от нескольких недель до нескольких лет. В начале заболевания боль преходящая, средняя по интенсивности, усиливающаяся по ночам. Впоследствии связь возникновения боли со сном утрачивается, боль усиливается и становится интенсивной. Характерной чертой этой опухоли является быстрое и длительное (до нескольких часов)

исчезновение боли при приеме салицилатов (например, аспирина) и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Пациенты обычно знают об этом до начала лечения, и 80% из них отмечают данную черту протекающего процесса [4]. Механизм возникновения боли до конца остается неясным. По одной из гипотез, в центре остеоид-остеом вырабатываются простагландины, которые увеличивают проницаемость сосудов, что приводит к повышению давления в очаге поражения и как следствие к сдавлению и раздражению нервных окончаний. Положительный эффект от приема НПВП является одним из подтверждений данной теории. Со временем боль может начать иррадиировать в близлежащий сустав. Возникают хромота и ограничение функции этого сустава из-за развития в нем содружественного синовита. Иррадиация боли в область суставов, а также поражения костей кистей и стоп нередко заставляют ошибочно предполагать наличие ревматоидного артрита. Может развиваться дисфункциональная мышечная атрофия пораженной нижней конечности. В редких случаях остеоид-остеома протекает безболезненно, что отмечалось у 14 из 860 пациентов (1,6%) в исследовании Jackson и соавторов [12]. Первым клиническим симптомом подобного «безболезненного» проявления опухоли может явиться появление припухлости в тех областях, где кости «покрыты» малым объемом мягких тканей (кости пальцев, большеберцовая и лучевая кости). В исследовании Kransdorf и соавторов [6] лишь небольшая группа (5%) пациентов характеризовалась отсутствием болевого симптома, однако 17% больных из этой группы все же отмечали незначительную болезненность. Вторым интересным фактом в данном исследовании явилось то, что половина остеоид-остеом с безболезненным проявлением локализовалась в костях пальцев.

При локализации в позвоночнике остеоид-остеома чаще всего поражает дуги позвонков, вызывая у пациентов формирование болезненного сколиоза, который в отличие от идиопатического сколиоза обусловлен спазмом мышц, выпрямляющих позвоночник [17]. Для такого сколиоза характерно отсутствие неврологической симптоматики [20], возможна жировая атрофия мышц спины [21], а также усиление болевого синдрома при положении пациента на спине в отличие от идиопатического сколиоза, при котором боль стихает при нахождении пациента в горизонтальном положении. В случаях локализации опухоли в фалангах пальцев стопы и костях плюсны выраженные периостальные реакции в сочетании с реактивными изменениями окружающих мягких тканей могут приводить к нарушению функции стопы [4]. Остеоидная остеома с внутрисуставной локализацией может вызывать реактивный синовит, приводить к нарушению функции сустава и болевой контрактуре.

Клиническое течение остеоидной остеомы всегда доброкачественно [2]. Опухоль никогда не нарушает целостности кортикального слоя и надкостницы и не инфильтрирует окружающие мягкие ткани [2].

Локализация

Описаны случаи поражения практически всех костей скелета, за исключением грудины [4] и костей черепа [2]. К наиболее типичным местам локализации остеоидной остеомы относятся метафизарный и диафизарный отделы длинных трубчатых костей конечностей, прежде всего бедренной, большеберцовой и плечевой костей. Эпифизарная локализация опухоли крайне редка [10, 11]. Опухоль также может развиваться в коротких трубчатых и плоских костях. В 50% случаев опухоль располагается в бедренной и большеберцовой костях, в 30% – в позвоночнике, костях кистей и стоп [3, 13, 14]. В оставшемся проценте случаев опухоль поражает кости таза, ребра, нижнюю челюсть, надколенник и другие кости [13]. В 1996 г. Edeikien и соавторы [15] на основании локализации и степени остеосклероза разделили остеоид-остеомы на три группы: медуллярные, кортикальные и субпериостальные. В подавляющем большинстве случаев опухоль располагается в корковом слое (85%), затем следует локализация в губчатом веществе кости (13%) и субпериостально (2%) [2]. Самый редкий субпериостальный тип остеоид-остеом отличается характерной локализацией в шейке бедренной кости по внутренней поверхности, а также в костях кистей и стоп [15] с частой локализацией в шейке таранной кости [16]. При поражении позвонка остеоид-остеома располагается в дуге и практически не встречается в теле [17, 18].

Отдельно стоит упомянуть о так называемой «внутрисуставной» остеоид-остеоме, при которой опухоль поражает отдел кости, расположенный в пределах суставной капсулы. Среди «внутрисуставных» остеоид-остеом медуллярные и субпериостальные формы встречаются в большинстве случаев. Наиболее часто поражается губчатое вещество костей тазобедренных суставов и суставов коротких трубчатых костей кистей и стоп [17, 19]. Для «внутрисуставных» остеоид-остеом не характерны периостальные реакции. Это объясняется тем, что надкостница, покрывающая кости, расположенные в пределах сустава, либо отсутствует, либо развита в меньшей степени в сравнение с ее внесуставной локализацией, что также подтверждается различной степенью выраженности формирования костной мозоли при вне- и внутрисуставных переломах [8]. В своем исследовании Kattapuram и соавторы [18], анализируя 25 случаев остеоид-остеом, указывали на тот факт, что при локализации опухоли в 1 см от суставной поверхности отмечалось отсутствие или минимальное проявление периостального остеогенеза, в то время как при расположении процесса в

4 см и более от суставной поверхности периостальный остеогенез был выражен.

Общие данные патоморфологической картины

Макроскопически на распиле остеоид-остеома представляет собой четко очерченный очаг красно-серого цвета, мягкой консистенции, окруженный белым ободком склеротической кости.

Микроскопически определяются остеоидные и слабо обызвествленные примитивно построенные балочки. Между костными балками расположена богато васкуляризированная волокнистая фиброзная ткань с большим количеством веретенообразных клеток по типу фибробластов и крупных одноядерных клеток по типу остеобластов. Особенно много клеток по типу остеобластов скапливается на поверхности костных балок. Иногда среди клеток по типу остеобластов выявляются немногочисленные гигантские многоядерные клетки по типу остеокластов [2]. В остеоид-остеомах нередко можно обнаружить своеобразную зональность строения. Центральные отделы опухоли обычно содержат большое количество клеточных элементов, которые располагаются в волокнистой фиброзной ткани с большим количеством тонкостенных кровеносных сосудов. Они окружены промежуточной зоной с массами бледно и базофильно окрашенного остеоида, а также с молодыми костными балками. Периферическая зона опухоли представлена зрелыми костными балками. Далее находится зона выраженного остеосклероза с тесным расположением костного вещества и пониженным содержанием клеточных элементов [2].

Степень обызвествления в опухоли зависит от ее эволюции [26]. Так, в начальной стадии развития в ней преобладает пролиферация остеобластов, в промежуточной фазе остеоид имеет разную степень обызвествления, а в зрелой стадии обызвествление хорошо выражено и сосредоточено в беспорядочно ориентированных костных балках. Эти морфологические признаки обусловливают рентгенологическое изображение остеоидной остеомы. Например, в стадии обызвествления центрального отдела остеоидной остеомы рентгенологически определяется «секвестроподобная» тень [26].

Молекулярно-генетический анализ. Описано лишь 3 случая остеоид-остеом с кариотипом, близким к диплоидному. В двух случаях было определено вовлечение хромосомы 22q13 и выпадение дистальной части длинного плеча 17-й хромосомы [4].

Семиотика методов лучевой диагностики

Методы лучевой диагностики в сочетании с данными клинической картины приобретают особое значение в диагностике остеоид-остеом, так как пункционная биопсия не имеет смысла из-за невозможности получить информативный материал по причине малого размера опухоли и наличия в большинстве случаев реактивного остеосклероза [2]. Наиболее точным методом выявления остеоид-остеом является рентгеновская компьютерная томография (РКТ), позволяющая четко увидеть зону остеолитической деструкции, которая на обычных рентгенограммах может скрываться за остеосклерозом и гиперостозом. Данные РКТ следует оценивать в «костном окне», а само исследование необходимо проводить с толщиной среза не более 2 мм, так как при более «толстых» срезах опухоль столь малых размеров может быть пропущена.

Рентгенологическая симптоматика. Рентгенологическая картина остеоид-остеомы зависит от типа ее расположения в кости. На основании этого можно условно выделить типичное и атипичное проявления остеоид-остеомы. Наиболее частое расположение остеоид-остеомы в корковом слое характеризуется типичной рентгенологической картиной (рис. 1). Отмечается реактивный остеосклероз и утолщение коркового слоя (гиперостоз) за счет ассимилированной периостальной реакции. В утолщенном корковом слое располагается опухоль, которая представлена очагом остеолитической деструкции овальной или округлой формы с четкими контурами, размерами не превышающим 2 см, который в англоязычной литературе обозначают термином

Рис. 1. Схема с прицельной рентгенограммы предплечья. Типичное проявление кортикальной остеоид-остеомы: в утолщенном корковом слое выявляется очаг остеолитической деструкции овальной формы, с четкими контурами, в прилежащем отделе кости определяется реактивный остеосклероз

«nidus» («гнездо») (рис. 2). После удаления опухоли зоны реактивных изменений в виде остеосклероза и гиперостоза могут исчезать [3]. Остеосклероз может быть настолько интенсивным, что плотная (компактная) костная ткань на рентгенограммах может скрывать само поражение. В некоторых случаях периостальная реакция в виде утолщения коркового слоя (гиперостоза) бывает настолько выражена, что по своей протяженности может распространяться вдоль длинника всей трубчатой кости. Более чем в 50% случаев при РКТ-исследовании в центре «гнезда» определяются участки оссификации

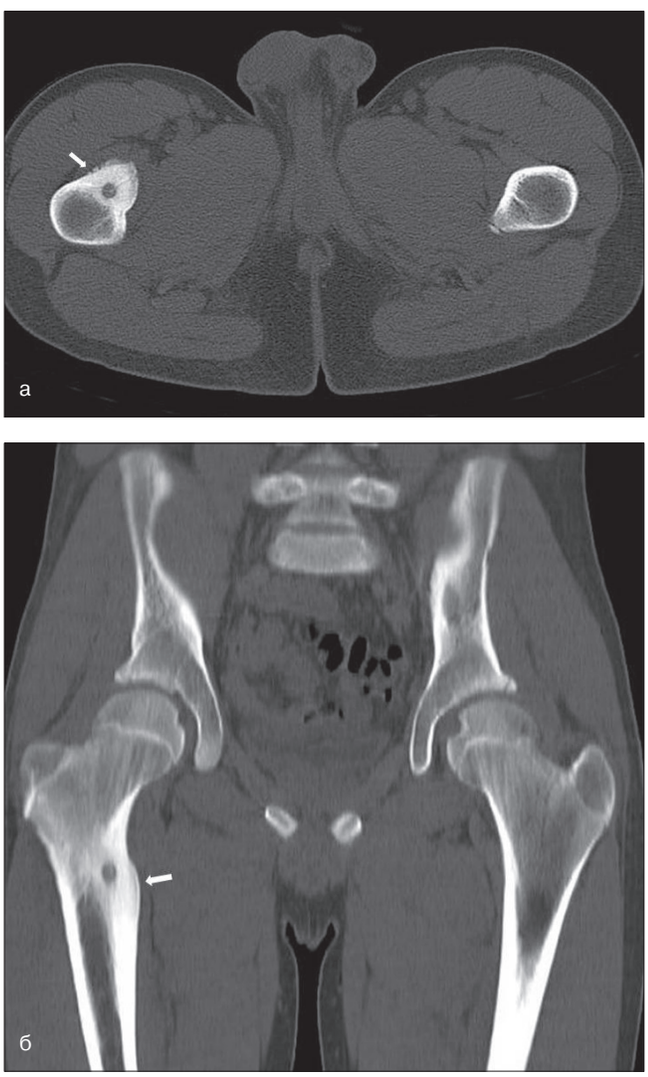


Рис. 2 (а, б). РКТ-исследование проксимальных отделов бедренных костей. Больной Н., 17 лет, с жалобами на выраженный болевой симптом с иррадиацией в правый тазобедренный сустав. Характерное рентгенологическое проявление остеоид-остеомы, расположенной в корковом слое длинной трубчатой кости. В корковом слое передне-внутренней поверхности подвертельной области правой бедренной кости на фоне интенсивного остеосклероза определяется небольшой участок остеолитической деструкции округлой формы до 0,5 см в диаметре. Отмечается выраженное локальное утолщение коркового слоя (гиперостоз) за счет ассимилированной периостальной реакции

в виде включений различной формы [27], что отражает процесс минерализации остеоида. Важным дополняющим рентгенографию патогномоничным признаком, выявляемым при РКТ-исследовании, является наличие подходящего к «гнезду» питающего сосуда в виде «тонкой дорожки разрежения» костной ткани, которая обнаруживается не во всех случаях.

Расположение остеоид-остеомы в губчатом веществе кости (медуллярно) чаще всего встречается в шейке бедренной кости, костях кистей и стоп, а также в позвонках. Опухоль проявляется очагом остеолитической деструкции округлой или овальной формы без периостальной реакции. В отличие от локализации в корковом слое остеосклероз при медуллярной остеоид-остеоме, как правило, не выражен и представлен в виде узкого ободка по периферии. При этом стоит отметить, что опухоль не всегда расположена в центре остеосклероза, что имеет особое значение для планирования операции [28]. В окружающей костной ткани отмечается умеренный или выраженный регионарный равномерный остеопороз, степень которого зависит от длительности и интенсивности болевого синдрома [26]. В тех случаях, когда в структуре опухоли имеется оссификация, поражение будет напоминать мишень, или «яйцо в гнезде», представленную участком костной плотности в центре остеолитической рентгенопрозрачной зоны (рис. 3).

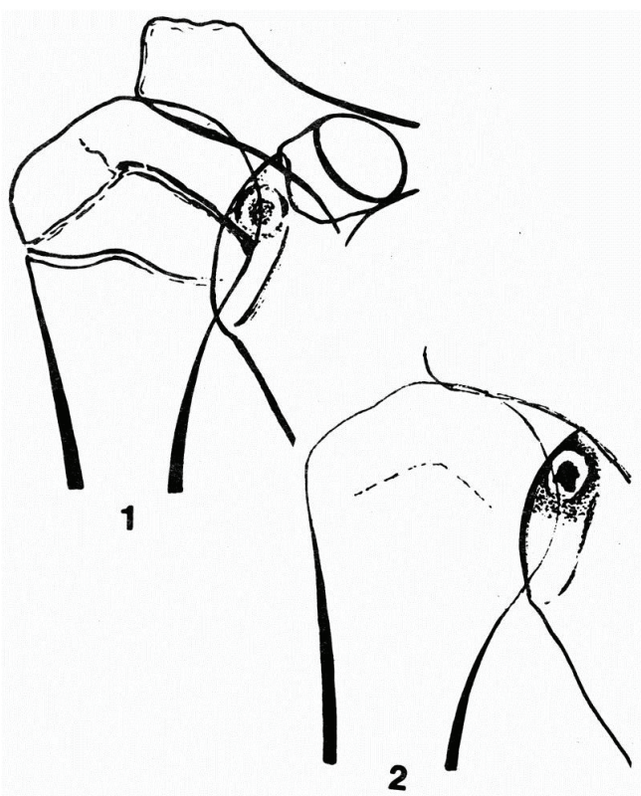


Рис. 3. Схема с рентгенограммы (1) и томограммы (2) плечевого сустава. На фоне остеопороза в шейке лопатки определяется округлой формы очаг остеолитической деструкции с секвестроподобной тенью. Вокруг очага деструкции выявляется ободок умеренно выраженного остеосклероза

Субпериостальный тип остеоид-остеомы встречается реже всего и отличается характерной локализацией в шейке бедренной кости по внутренней поверхности, а также в костях кистей и стоп [15] с частой локализацией в шейке таранной кости [16]. Рентгенологически проявляет себя атипично в виде краевого дефекта коркового слоя, а также сопровождается отсутствием периостальной реакции и реактивного остеосклероза. Опухоль располагается субпериостально и покрыта тонким слоем коркового слоя или неокостеневшей надкостницей [2]. Учитывая столь редкое расположение опухоли, Kayser и соавторы [29] предположили, что по крайней мере половина всех кортикальных остеоид-остеом первоначально возникают субпериостально, а впоследствии «погружаются» в корковый слой за счет ассимилирующей периостальной реакции.

Большинство внутрисуставных остеоид-остеом располагаются в проксимальном отделе бедренной кости. В таких случаях к косвенным признакам наличия опухоли следует относить увеличение полости тазобедренного сустава за счет синовита, локальный остеопороз костей, формирующих сустав, а также укорочение и расширение шейки бедра, снижение высоты головки бедра [22–24]. Данные изменения появляются не ранее чем через 3 мес от начала появления клинической симптоматики [25].

Магнитно-резонансная томография. В сравнении с рентгеновскими методами исследований МР-исследование не столь информативно в выявлении остеоид-остеом, поэтому его применение в подобных случаях носит спорный характер. МР-исследование обладает высокой чувствительностью в обнаружении перитуморального отека костного мозга и окружающих мягких тканей, что позволяет заподозрить наличие патологического процесса в данной анатомической области. При остеоид-остеоме зоны реактивного остеосклероза и утолщения коркового слоя имеют низкий сигнал во всех режимах исследования. На их фоне неотчетливо выявляется непосредственно ткань опухоли («гнездо»), которая сопровождается изомышечным сигналом в Т1 ВИ и сигналом от изомышечного до низкого в Т2 ВИ, что, вероятнее всего, по большей части является отражением неминерализованного остеоида. В Т2 ВИ с подавлением жира, или режиме STIR, ткань опухоли имеет тенденцию повышать сигнал, что, возможно, связано с ее интенсивным кровоснабжением. Имеющиеся в опухоли оссификаты определяются в виде участков, которые по характеру сигнала соответствуют корковому слою и зонам остеосклероза. После введения контрастного вещества отмечается его интенсивное накопление в опухоли. Остеоид-остеомы всегда сопровождаются наличием перитуморального отека костного мозга различной степени выраженности, который отчетливо определяется в режимах с подавлением жира. Внутрисуставные остеоид-остеомы обычно сочетаются с реактивным синовитом, который характеризуется наличием выпота в полости сустава.

Радиоизотопная диагностика (РИД)

При остеосцинтиграфии определяется накопление радиофармпрепарата (РФП) во всех фазах сканирования. Отсроченная (костная) фаза сопровождается интенсивным накоплением в пределах «гнезда», с меньшим накоплением по периферии, что соответствует симптому «двойного накопления» («double-uptake sign») [30, 31]. Если участок, где непосредственно находится сама опухоль, не виден на рентгенограммах, то его можно локализовать при радиоизотопном исследовании скелета с проведением последующего РКТ-исследования.

Ангиография

На сегодняшний день ангиография как метод диагностики остеоид-остеомы не применяется. Данные литературного обзора указывают на повышенную васкуляризацию опухоли за счет расширения сосудов без нарушения обычной архитектоники сосудистого рисунка. Контрастированные сосуды «гнезда» имеют сходство с ангиодиспластическими сосудами [26].

Дифференциальная диагностика

Остеоид-остеому приходится дифференцировать с кортикалитом (внутрикорковым абсцессом), с сифилитическим и туберкулезным оститом, а также с цветущим реактивным периоститом [26]. По данным рентгенологического исследования, кортикалит, а также сифилитический и туберкулезный остит затруднительно дифференцировать с остеоид-остеомой [26]. В такой ситуации большое значение приобретает клиническая симптоматика, а именно выраженный локальный болевой симптом у людей молодого возраста. Постановка окончательного диагноза проводится на основании микроскопического исследования операционного материала. Для цветущего реактивного периостита нехарактерна остеолитическая деструкция с наличием участков оссификации в виде различных включений.

Лечение и прогноз

Остеоидная остеома лечится хирургическим методом с радикальным удалением очага поражения. В последние десятилетия активно используется радиочастотная термоабляция (РЧА) под контролем РКТ, которая на сегодняшний день является альтернативой хирургическому лечению [32, 33]. Процедура проводится под наркозом или спинальной анестезией. Суть РЧА заключается в проведении проводника к «гнезду» опухоли под наведением РКТ с последующим нагреванием опухоли радиочастот-

ной энергией [27]. В случае больших размеров опухоли процедура может быть проведена несколько раз.

Прогноз благоприятный, при радикальном лечении опухоль не дает рецидивов.

Резюме

Остеоид-остеома и остеобластома представляют собой опухоли единого гистогенеза, которые имеют одинаковое микроскопическое строение.

- В классификации ВОЗ эти опухоли существуют как самостоятельные нозологические единицы.
- Причиной разделения этих двух процессов являются их различные клинические и рентгенологические проявления.
- Остеоид-остеома – доброкачественная костеобразующая опухоль, для которой характерны небольшой размер (до 2 см), ограниченный потенциал роста и не пропорциональный этим факторам сильный болевой синдром.
- Не описано ни одного случая малигнизации.
- При достижении размеров до 2 см в диаметре остеоид-остеома прекращает свой рост и может оставаться такой величины длительное время.

Эпидемиология

- Составляет около 10–12% от всех доброкачественных опухолей костей.
- Поражает детей, подростков и молодых людей в возрасте 10–30 лет.
- Более 50% случаев встречается во втором десятилетии жизни.
- Чаще встречается у мужчин в соотношении от 1,6:1 до 4:1.

Типичная локализация

- Поражает практически все кости скелета, за исключением грудины и костей черепа.
- Наиболее типичными местами локализации являются метафизарный и диафизарный отделы длинных трубчатых костей.
- Эпифизарная локализация опухоли крайне редка.
- Может располагаться в пределах губчатого вещества кости (медуллярно), в корковом слое и субпериостально.
- В 85% случаев располагается в корковом слое кости.
- Среди остеоид-остеом с внутрисуставной локализацией медуллярные и субпериостальные формы встречаются в большинстве случаев.

Клинические данные

- Проявляется выраженным локальным болевым симптомом.
- Характерной чертой является быстрое и длительное (до нескольких часов) исчезновение боли при приеме салицилатов (например, аспирина) и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).
- Со временем боль может начать иррадиировать в близлежащий сустав.
- В редких случаях остеоид-остеома может протекать безболезненно.
- Нередко развивается мышечная атрофия пораженной конечности.
- В позвоночнике остеоид-остеома чаще всего поражает дуги позвонков, вызывая у пациентов формирование болезненного сколиоза, связанного со спазмом мышц, выпрямляющих позвоночник.
- Остеоид-остеома, расположенная вблизи сустава, может вызвать реактивный синовит.
- Никогда не нарушает целостности коркового слоя и надкостницы и не инфильтрирует окружающие мягкие ткани.

Общие данные патоморфологической картины

- **Макроскопически** на распиле остеоид-остеома представляет собой четко очерченный очаг красно-серого цвета, мягкой консистенции, который окружен белым ободком склеротической кости.
- **Микроскопически** определяются остеоидные и слабо обызвествленные примитивно построенные балочки.
- Между костными балками расположена богато васкуляризированная волокнистая фиброзная ткань с большим количеством веретенообразных клеток по типу фибробластов и крупных одноядерных клеток по типу остеобластов.
- Степень обызвествления в опухоли зависит от ее эволюции.

Семиотика методов лучевой диагностики

Рентгеносемиотика

- Наиболее точным методом выявления остеоид-остеом является рентгеновская компьютерная томография (РКТ).
- Рентгенологическая картина зависит от характера расположения остеоид-остеомы в кости, а также от степени реактивных изменений в окружающей костной ткани.
- Остеоид остеома, расположенная в корковом слое (наиболее частое расположение), характеризуется типичной рентгенологической картиной.
- Отмечаются выраженный реактивный остеосклероз и утолщение коркового слоя (гиперостоз) за счет ассимилированной периостальной реакции.
- В утолщенном корковом слое опухоль представлена в виде очага остеолитической деструкции овальной или округлой формы с четкими контурами.
- Очаг остеолитической деструкции в литературе часто обозначают термином «гнездо» (от англ. «nidus»).

• Остеосклероз бывает настолько выраженным, что плотная (компактная) костная ткань на рентгенограммах может скрывать само поражение.

• Более чем в 50% случаев при РКТ-исследовании в «гнезде» определяются центральные участки минерализации в виде включений различной формы, что отражает процесс минерализации остеоида.

• При РКТ-исследовании может выявляться подходящий к «гнезду» питающий сосуд в виде «дорожки разрежения» костной ткани.

• Расположение остеоид-остеомы в губчатом веществе кости (медуллярно) чаще всего встречается в шейке бедренной кости, костях кистей и стоп, а также в позвонках.

• Медуллярная форма остеоид-остеомы проявляется очагом остеолитической деструкции без периостальной реакции.

• В отличие от локализации в корковом слое остеосклероз при медуллярной остеоид-остеоме, как правило, не выражен и представлен в виде узкого ободка по периферии.

• В окружающей костной ткани отмечается умеренный или выраженный регионарный равномерный остеопороз.

• В тех случаях, когда в опухоли имеется оссификация, поражение будет напоминать мишень или «яйцо в гнезде».

• Субпериостальный тип остеоид-остеомы встречается реже всего и отличается характерной локализацией в шейке бедренной кости по внутренней поверхности, в костях кистей и стоп с частой локализацией в шейке таранной кости.

• Рентгенологически проявляет себя атипично в виде краевого дефекта коркового слоя, а также сопровождается отсутствием периостальной реакции и реактивного остеосклероза.

• Опухоль расположена околокостно и покрыта тонким слоем коркового слоя или неокостеневшей надкостницей.

Магнитно-резонансная томография

• Дополняет рентгеновские методы, позволяя с большей точностью определить интрамедуллярные и периартикулярные изменения, а также перитуморальный отек.

• Зоны остеосклероза и утолщения коркового слоя имеют низкий сигнал (отсутствие сигнала) во всех режимах исследования.

• Ткань опухоли характеризуется изомышечным сигналом в Т1 ВИ и сигналом от изомышечного до низкого в Т2 ВИ.

• В режимах с подавлением жира ткань опухоли имеет тенденцию повышать сигнал, что, возможно, связано с ее интенсивным кровоснабжением.

• Оссификаты в опухоли определяются в виде включений с низким сигналом во всех режимах исследования подобно корковому слою и участкам остеосклероза.

• При контрастировании отмечается интенсивное накопление контрастного вещества в опухоли.

• Остеоид-остеомы всегда сопровождаются наличием перитуморального отека костного мозга различной степени выраженности, который отчетливо определяется в режимах с подавлением жира.

Радиоизотопное исследование

• Накопление РФП во всех фазах сканирования скелета.

Дифференциальная диагностика

• Рентгенологически затруднительно дифференцировать остеоид-остеому с кортикалитом (внутрикорковым абсцессом), сифилитическим и туберкулезным оститом.

• В такой ситуации большое значение приобретает клиническая симптоматика, а именно выраженный локальный болевой симптом у людей молодого возраста.

Лечение и прогноз

• Хирургическое лечение с радикальным удалением очага поражения.

• Радиочастотная термоабляция (РЧА) под контролем РКТ.

• Прогноз благоприятный, при адекватном лечении опухоль не дает рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jaffe H.L. Osteoid osteoma: a benign osteoblastic tumor composed of osteoid and atypical bone. Arch. Surg. 1935, v. 31, p. 709-728.
2. Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. 2007, с. 40-51.
3. 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.
4. 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. 277-278.
5. Mirra J.M. Osseous tumors of intramedullary origin. In: Mirra J.M. (ed.). Bone tumors: clinical, radiologic, and pathologic correlations. Lea & Febiger, Philadelphia. 1989a, p. 248-438.
6. Kransdorf M.J., Stull M.A., Gilkey F.W., Moser R.P. Jr. Osteoid osteoma. Radiographics. 1991, v. 11, p. 671-696.
7. Jaffe H.L. Osteoid osteoma of bone. Radiology. 1945, v. 45, p. 319-334.
8. Freiberger R.H., Loitman B.S., Helpern M., Thompson T.C. Osteoid osteoma; a report on 80 cases. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 1959, v. 82, p. 194-205.
9. Kendrick J.I., Evarts C.M. Osteoid-osteoma: a critical analysis of 40 tumors. Clin. Orthop. Relat. Res. 1967, v. 54, p. 51-59.
10. Destian S., Hernanz-Schulman M., Raskin K., Genieser N., Becker M., Crider R., Greco M.A. Case report 468. Epiphyseal osteoid osteoma distal end of femur. Skeletal. Radiol. 1988, v. 17, p. 141-143.
11. Dunlap H., Martin D.J. Osteoid osteoma of the femoral head. Pediatr. Radiol. 1985, v. 15, p. 262-263.
12. Jackson R.P., Reckling F.W., Mants F.A. Osteoid osteoma and osteoblastoma. Similar histologic lesions with different natural histories. Clin. Orthop. Relat. Res. 1977, p. 303-313.

13. Resnick D., Kyriakos M., Greenway G.D. Enostosis, hyperostosis, and periostitis. In: Resnick D. (ed.). Diagnosis of bone and joint disorders, 4th edn. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2002a, p. 4844-4919.
14. Swee R.G., McLeod R.A., Beabout J.W. Osteoid osteoma. Detection, diagnosis, and localization. Radiology. 1979, v. 130, p. 117-123.
15. Edeiken J., DePalma A.F., Hodes P.J. Osteoid osteoma. (Roentgenographic emphasis). Clin. Orthop. Relat. Res. 1966, v. 49, p. 201-206.
16. Capanna R., Van Horn J.R., Ayala A., Picci P., Bettelli G. Osteoid osteoma and osteoblastoma of the talus. A report of 40 cases. Skeletal Radiol. 1986, v. 15, p. 360-364.
17. Pettine K.A., Klassen R.A. Osteoid-osteoma and osteoblastoma of the spine. J. Bone Joint Surg. Am. 1986, v. 68, p. 354-361.
18. Kattapuram S.V., Kushner D.C., Phillips W.C., Rosenthal D.I. Osteoid osteoma: an unusual cause of articular pain. Radiology. 1983, v. 147, p. 383-387.
19. Cronemeyer R.L., Kirchmer N.A., De Smet A.A., Neff J.R. Intra-articular osteoid-osteoma of the humerus simulating synovitis of the elbow. A case report. J. Bone Joint Surg. Am. 1981, v. 63, p. 1172-1174.
20. Corbett J.M., Wilde A.H., McCormack L.J., Evarts C.M. Intra-articular osteoid osteoma; a diagnostic problem. Clin. Orthop. Relat. Res. 1974, p. 225-230.
21. McConnell J.R., Daneman A. Fatty replacement of muscles adjacent to spinal osteoid osteoma. J. Comput. Assist. Tomogr. 1984, v. 8, p. 147-148.
22. Schlesinger A.E., Hernandez R.J. Intracapsular osteoid osteoma of the proximal femur: findings on plain film and CT. AJR Am. J. Roentgenol. 1990, v. 154, p. 1241-1244.
23. Spence A.J., Lloyd-Roberts G.C. Regional osteoporosis in osteoid osteoma. J. Bone Joint Surg. Br. 1961, v. 43-B, p. 501-507.
24. Wiener S.N., Kirschenbaum D. Osteoid osteoma presenting as regional osteoporosis. Clin. Nucl. Med. 1980, v. 5, p. 68-69.
25. Kumar S.J., Harcke H.T., MacEwen G.D., Ger E. Osteoid osteoma of the proximal femur: new techniques in diagnosis and treatment. J. Pediatr. Orthop. 1984, v. 4, p. 669-672.
26. Кочергина Н.В. Лучевая диагностика опухолей и опухолеподобных поражений костей и мягких тканей. Практическое руководство. 2005, с. 20-22.
27. Stoller David W. Bone and Soft-Tissue Tumors. Magnetic resonance imaging in orthopedics and sports medicine, 3rd edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2007, v. 14, p. 11-14.
28. 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. 261-269.
29. Kayser F., Resnick D., Haghighi P., Pereira Edo R., Greenway G., Schweitzer M., Kindynis P. Evidence of the subperiosteal origin of osteoid osteomas in tubular bones: analysis by CT and MR imaging. AJR Am. J. Roentgenol. 1998, v. 170, p. 609-614.
30. Helms C.A., Hattner R.S., Vogler J.B. Osteoid osteoma: radionuclide diagnosis. Radiology. 1984, v. 151, p. 779-784.
31. Helms C.A. Osteoid osteoma. The double density sign. Clin. Orthop. Relat. Res 1987, p. 167-173.
32. Rosenthal D.I., Hornicek F.J., Wolfe M.W., Jennings L.C., Gebhardt M.C., Mankin H.J. Percutaneous radiofrequency coagulation of osteoid osteoma compared with operative treatment. J. Bone Joint Surg. Am. 1998, v. 80, p. 815-821.
33. Rosenthal D.I, Hornicek F.J., Torriani M., Gebhardt M.C., Mankin H.J. Osteoid osteoma: percutaneous treatment with-radiofrequency energy. Radiology. 2003, v. 229, p. 171-175.

Статья поступила 01.10.2015 г., принята к печати 15.10.2015 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

OSTEOID OSTEOMA

Bludov A.B., Fedorova A.V., Zamogilnaya Ya.A., Nered A.S., Kochergina N.V.
FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: **osteoid-osteoma, benign bone lesions, bone producing tumors, musculoskeletal radiology**

The review of the literature is devoted to the classification, epidemiology, clinical presentation and radiological findings of osteoid-osteoma. Osteoid-osteoma is a benign bone producing tumor, that develops in a young group of patients. Clinical presentation of osteoid-osteoma, in spite of it small sizes (not more than 2 cm), followed with a severe pain. Along with clinical symptoms CT examination reveals osteoid-osteoma with a high accuracy.

УДК 616.74-006 617.3

Хирургическое лечение при опухолевых поражениях костей таза. Обзор литературы

Д.И. Софронов, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, С.А. Щипахин

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

Ключевые слова: **опухоли костей, реконструкция тазового кольца, эндопротезирование**

Хирургическое лечение первичных и метастатических опухолей, локализующихся в области тазового кольца, является одним из наиболее сложных и малоизученных разделов онкохирургии. Актуальную проблему представляет в настоящее время замещение костного пострезекционного дефекта. Органосохранные операции, дополняемые химиотерапией и послеоперационным курсом лучевой терапии, пришли на смену классической гемипельвэктомии в лечении опухолевого поражения костей таза. Высокая частота осложнений, связанных с инфекцией и нестабильностью имплантатов, свидетельствует об актуальности дальнейшего совершенствования методов хирургического лечения этой категории больных. Развитие медицинских технологий и хирургической техники способствовало улучшению онкологических результатов и снижению частоты осложнений по сравнению с результатами 10-летней давности. В статье представлен литературный обзор проблемы.

Впервые выявленные первичные злокачественные новообразования костей в 10–15% локализуются в костях таза [1–3, 38, 40]. Хирургическое лечение первичных и метастатических опухолей, локализующихся в области тазового кольца, является одним из наиболее сложных разделов онкохирургии. Особенностью является неоднозначная клиническая картина на ранних этапах развития заболевания, часто расценивается как проявление радикулярного синдрома и невралгий, приводит к назначению неадекватного лечения [3, 4, 10, 18]. В связи с этим на момент обращения в специализированные онкологические учреждения у больных выявляются опухоли больших размеров, что требует для выполнения радикального лечения расширенных операций.

До 70-х гг. прошлого столетия хирургическое лечение большинства пациентов с опухолями костей таза выполнялось в объеме калечащих операций; либо таким больным проводилась паллиативная терапия [22, 28].

В последующие десятилетия методы диагностики и предоперационное планирование были значительно усовершенствованы, что позволило определять точный размер опухоли, вовлечение окружающих структур, сосудов, нервов, органов малого таза, определять границы резекций. Благодаря этому стало возможным выполнение органосохранных операций и реконструкций в качестве альтернативы калечащим операциям [19, 33].

Использование подвздошно-бедренного или седалищно-бедренного артродезов, заполнение пострезекционного дефекта костным цементом и использование спиц, замещение дефекта васкуляризированным трансплантатом малоберцовой кости, применение протезов седловидного типа и использование аллотрансплантата, в том числе в комбинации с эндопротезом, – все эти методы применяются в настоящее время при проведении органосохраняющих операций. Однако в связи с высоким риском развития местных осложнений и неудовлетворительными функциональными результатами не выработано единых подходов к выбору способа замещения пострезекционного дефекта после удаления опухоли. Неадекватная реконструкция тазового кольца часто является причиной неудовлетворительного функционального результата у данной категории больных. В связи с этим актуальным является проведение тщательного анализа полученных на сегодня данных для повышения эффективности реконструктивного лечения больных с опухолями костей таза.

Одним из ключевых элементов при лечении опухолей тазового кольца является учет особенностей анатомии и биомеханики таза. При этом оценка стабильности таза как анатомической области и биомеханической системы является ключевым фактором оценки повреждений тазового кольца,

Адрес для корреспонденции

Мусаев Э.Р.
E-mail: mer71@mail.ru

выбора типа резекции и как следствие метода реконструкции тазового кольца [15, 17].

Перед оперативным вмешательством необходимо в первую очередь оценить результаты лучевой диагностики – данные КТ, МРТ, в том числе с трехмерным моделированием, для оценки размеров опухоли, ее связи с костями, сосудами, нервными структурами, распространения на органы малого таза, суставы [1, 27, 32]. Оценка адекватности планируемой резекции опухоли производится в 3 измерениях и 6 проекциях (проксимальной, дистальной, передней, задней, боковой и медиальной). Современные технологии КТ костей таза позволяют создавать индивидуальную трехмерную модель таза для предоперационного планирования линий резекции [9].

Показания к реконструкции тазового кольца включают: молодой возраст больных, возможность резекции несущих элементов тазового кольца или подвижных элементов (например, тазобедренного сустава), первичные саркомы или доброкачественные опухоли с агрессивным ростом, а также одиночные метастазы в кости таза у пациентов с «благоприятным» онкологическим прогнозом при таких опухолях, как рак щитовидной железы, рак почки и рак молочной железы, с ожидаемой продолжительностью жизни более года.

С развитием комбинированных методов лечения, хирургической техники и анестезиологического пособия органосохраняющие операции с последующей реконструкцией костного дефекта стали выполняться чаще, чем калечащие межподвздошно-брюшные вычленения [24]. Органосохранные операции, дополняемые химиотерапией и послеоперационным курсом лучевой терапии, пришли на смену межподвздошно-брюшному вычленению в лечении опухолевого поражения костей таза [34, 39]. Показано, что этот вид хирургического лечения обеспечивает удовлетворительное восстановление функций и достаточно высокий уровень качества жизни больного за счет улучшения психологического и соматического статуса больных. Все это делает данное хирургическое пособие более предпочтительным и приемлемым по сравнению с калечащими операциями.

Так называемая «биологическая» реконструкция, при которой в качестве костного трансплантата используются аутотрансплантаты, аллотрансплантаты и выполняется подвздошно-бедренный и седалищно-бедренный артродез, сопровождается высоким риском инфекционных и ортопедических осложнений, что приводит к неудовлетворительному функциональному результату [7, 33].

Псевдоартроз и артродез подразумевают создание подвижного или жесткого соединения между бедренной костью и оставшейся частью таза (iliofemoral, ischiofemoral или sacrofemoral) с помощью сетки, пластины, имплантата, цирклажа или винта [24]. Недостатками артродеза является потеря функции тазобедренного сустава в отличие от псевдоартроза. Данный метод не рекомендуется применять у молодых пациентов из-за укорочения конечности, отсутствия мобильности и длительной консолидации, что означает более длительные периоды реабилитации и использования средств опоры [3, 45].

Альтернативным методом созданию артродеза является транспозиция бедра [20]. У большинства пациентов псевдоартроз формируется стабильно и безболезненно, но при этом функциональный результат сопоставим с аналогичным вариантом реконструкции [11]. Puget и Uthéza (1986) описали методику реконструкции, при которой выполняется транспозиция проксимального отдела бедренной кости в область резекции с последующим протезированием тотальным эндопротезом тазобедренного сустава [39].

Наиболее сложной задачей для хирургов является замещение дефектов половины таза, вертлужной впадины, крестцово-подвздошного сочленения и при тотальном удалении крестца. В середине 80-х гг. прошлого столетия были предложены индивидуальные эндопротезы, позволяющие замещать дефекты половины таза, появилась надежда на решение этой проблемы. При этом при резекциях тип I и III по Enneking не требуют выполнения реконструктивных вмешательств, так как сохраняется способность к передвижению. Укрепление синтетической сеткой помогает предотвратить образование висцеральных грыж. Резекция в пределах периацетабулярной зоны или сочетанная резекция с захватом соседних областей требует последующей реконструкции с целью предотвращения инвалидизации и нарушений походки.

В настоящее время разработаны и применяются различные типы органосохранных операций при лечении пациентов с опухолями тазового кольца, в частности варианты реконструкции тазового кольца или фиксации конечности после тазовых резекций. Также были предложены протезы половины таза [24], седловидные протезы [6], структурные тазовые аллотрансплантаты [12, 33] и даже стерилизованные аутографты [31], которые стали применяться для восстановления тазового кольца с сохранением функции. Другие авторы предпочли создание подвздошно-бедренного или седалищно-бедренного артродеза [25], иногда в сочетании с применением сосудистого аутотрансплантата [35].

Протезирование периацетабулярной области может выполняться индивидуальным или модульным мегапротезом, седловидным протезом или аллотрансплантатом в сочетании с эндопротезированием тазобедренного сустава [28, 47]. Для решения данной задачи в 1990 г. одним из первых был разработан

седловидный протез (Link, Гамбург, Германия) для замещения обширных дефектов периацетабулярной области при ревизионной артропластике тазобедренного сустава [36]. При этом требуется сформировать в оставшейся части подвздошной кости паз, в некоторых случаях с добавлением аллотрансплантата, обеспечивающего большую стабильность. Седло сочленяется с пазом подвздошной кости и не требует точного анатомического соответствия. Операция сопровождается высоким риском осложнений (от 33 до 65%), основные из которых инфекционные (18–37%), транзиторный парез малоберцового нерва, невропраксия седалищного и бедренного нервов вследствие манипуляций в области бедра, а также переломы оставшейся части крыла подвздошной кости (0–7%), которые приводят к укорочению длины ног и вывихам (0–18%) [28]. В исследовании Aljassir и соавторов (2005) 27 пациентам была выполнена реконструкция седловидным протезом 7 (26%) пациентам после резекции 2-го типа и 20 (74%) пациентам после резекции типа 2, 3. Функциональный результат по шкале MSTS составил 50,8±21,7%. Местный рецидив возник в 22% случаях, инфекционные осложнения наблюдались у 37% больных, частота дислокаций составила 22% [6]. На сегодняшний день седловидный протез не может быть рекомендован к широкому применению после резекций периацетабулярной области и может быть применим только в редких случаях.

При выполнении резекций II типа по Enneking обязательно требуется выполнение реконструкции для восстановления передачи силы и распределения веса по анатомическим осям. Для адекватного удаления опухоли периацетабулярной области часто требуется полное удаление костной части половины таза и значительного объема мягких тканей [23]. Был предложен ряд вариантов реконструкции после данного типа резекции, в частности использование седалищно-бедренного артродеза (псевдоартроз), подвздошно-бедренного артродеза (псевдоартроз) [19], применение массивного аллотрансплантата [8, 33], автоклавируемого аутотрансплантата [32], композитного аллотрансплантата [43], индивидуального эндопротеза в сочетании с тазобедренным суставом или модульного седловидного эндопротеза [6]. Случаи использования индивидуальных мегапротезов после резекции периацетабулярной области описали в своем исследовании Rudert и соавторы (2012). У 38 пациентов были выполнены ревизионные операции. Глубокая инфекция была основной причиной ревизионных операций. Двум больным в конечном итоге пришлось выполнить межподвздошно-брюшную ампутацию. Дислокация и асептическая нестабильность отмечена у 6 и 4 пациентов соответственно. Функциональная оценка также была невысокой и составила 43,7% – у 12 из 18 выживших пациентов [41].

В настоящее время считают, что реконструкция аллотрансплантатами обеспечивает восстановление анатомической архитектуры таза, сохраняя костную массу и длину конечности, и в сочетании с протезом тазобедренного сустава при резекции периацетабулярной зоны позволяет достичь удовлетворительных и хороших функциональных результатов [12]. Однако частота послеоперационных осложнений является высокой, в пределах от 30 до 90% [12, 14, 33].

Каждый из вышеперечисленных подходов имеет свои преимущества и недостатки. Например, преимущества использования седловидного протеза включают простоту и удобство способа реконструкции и технического обслуживания, стабильность тазобедренного сустава и длины конечности [6]. В то же время показано, что имплантация мегапротезов приводит к развитию осложнений и нередко к неудовлетворительному функциональному результату [37]. По данным разных авторов, инфекционные осложнения достигают от 21 до 33%. Дислокации и нестабильность компонентов эндопротеза встречаются от 4 до 22% случаев [5, 10, 29, 46].

Индивидуальные и модульные мегапротезы применяются в тех случаях, когда стандартные протезы непригодны. Благодаря возможности интраоперационных модификаций (важнейшая из которых – антеверсия шейки бедренной кости) использование модульного протеза позволяет добиться большей стабильности тазобедренного сустава. Немногочисленные публикации указывают на удовлетворительный уровень функциональных показателей после оперативного вмешательства: большинство пациентов могут свободно передвигаться без болевых ощущений [45].

Реконструктивное вмешательство с использованием тазового гемипротеза является наиболее распространенным методом замещения пострезекционных дефектов костей таза и представляет собой второй этап органосохраняющих операций. Тем не менее высокий риск осложнений и недостаточность сведений об отдаленных результатах реконструктивных операций не позволяют однозначно рекомендовать этот метод лечения. Ji (2013), Witte и соавторы (2009) проводили анализ 3- и 5-летней выживаемости больных после выполнения подобных вмешательств и показали уровень общей выживаемости 66,3 и 57,5% соответственно [29, 46]. Через 1 год наблюдения после проведенного лечения рецидив опухоли был выявлен у 12,6% пациентов, на третьем году наблюдения – у 21,4% больных. Предполагалось, что метастатические опухоли должны быть дифференцированы от первичных опухолевых очагов [22].

Guo и соавторы (2007) разработали модульный эндопротез половины таза для реконструкции периацетабулярных костных дефектов. Предложенный протез прост в использовании, его размеры могут

изменяться. После резекции опухоли подвздошный компонент фиксации и лобковые связующие пластины могут быть легко подобраны в соответствии с костным дефектом. Подвздошный компонент обеспечивает фиксацию по двум осям. Протез имеет небольшие размеры, что облегчает пластику мягкими тканями. Исследователи установили, что из 28 пациентов, включенных в исследование, трехлетняя выживаемость составила 67,1%, частота местных рецидивов – 25%, функциональный результат по шкале MSTS – 62% (60±17,3%), инфекционные осложнения наблюдались у 9 (32,1%) пациентов, дислокация в 1 случае [24].

Campanacci и соавторы (2012) описали применение тазовых массивных аллотрансплантатов у 33 пациентов [10]. Все операции были выполнены в одном учреждении. Во всех случаях был использован подвздошно-бедренный доступ, описанный Enneking и соавторами (1978) [16]. Свежемороженые, не облученные аллотрансплантаты были использованы для реконструкции. Трансплантаты были получены в строго асептических условиях и хранились при температуре –80 °С. Фиксацию аллотрансплантата проводили титановыми канюлированными винтами, чтобы зафиксировать крестцово-подвздошное сочленение и остаточную ветвь лобковой кости реконструктивными пластинами.

У 30 больных резекцию вертлужной впадины и имплантацию аллотрансплантата выполняли вместе с тотальным бедренным эндопротезом, который был усилен металлическими кольцами. Средний период наблюдения составил 33 мес (от 2 до 143 мес), 12 (36%) пациентов были живы без признаков заболевания, у 6 (18%) были выявлены признаки заболевания. 14 (42%) пациентов умерли, в 1 случае смерть не была связана с основным заболеванием. Паралич седалищного нерва наблюдался у 8 (24%) пациентов, у 5 (15%) развилась глубокая инфекция. Аллотрансплантат был удален у 2 больных из-за хронической инфекции [10].

В целом установлено, что высокая частота послеоперационных осложнений может помешать проведению адъювантного лечения у больных с остеосаркомой и саркомой Юинга, а также при метастатическом поражении костей таза. В таких случаях предпочтительно выполнять подвздошно-бедренный или седалищно-бедренный артродез. Реконструкцию аллотрансплантатом, по мнению автора, целесообразно выполнять больным с хондросаркомой, так как общая выживаемость у этой группы больных выше, чем при других злокачественных новообразованиях костей таза. De Paolis и соавторы (2013), используя реконструкцию аллотрансплантатами у больных с опухолями костей таза, также отметили высокую частоту осложнений, таких как несращение, переломы и инфекции. Для уменьшения осложнений авторы предлагают использовать стержневидный протез вместе с аллотрансплантатом.

Стабильность тазового кольца сохраняется, если крестцово-подвздошное сочленение остается интактным с одной стороны. В тех случаях, когда можно сохранить 50% или более крестцово-подвздошного сустава, реконструкция не выполняется [13]. Массивные резекции подвздошной кости и крестцово-подвздошного сочленения приводят к вертикальной и ротационной нестабильности. Таким образом, важно выполнить стабильную реконструкцию между остатком подвздошной кости и опилом крестца. Тем не менее выбор варианта фиксации при реконструкции остается важной проблемой из-за нарушенной анатомии тазовой области после резекции опухоли.

В настоящее время применяются методы реконструкции данной области, которые включают использование различных имплантатов, в том числе костного цемента, контралатеральной подвздошной и малоберцовой кости. Методы внутренней фиксации также варьируются. Выбор метода для обеспечения оптимальных биомеханических характеристик реконструированного тазового кольца имеет решающее значение для эффективности ранней реабилитации и дальнейшей ходьбы.

В исследовании Sabourin и соавторов (2009) хирургическое лечение по поводу опухолей с поражением крестцово-подвздошного сочленения было выполнено 24 пациентам. В большинстве случаев реконструкция была осуществлена преимущественно с помощью аутотрансплантатов: в 12 случаях унилатеральным гребнем подвздошной кости, у 7 больных – неваскуляризированной аутологичной малоберцовой костью и в 1 случае – аутологичным стеблем большеберцовой кости. Массивный аллотрансплантат был использован только в 4 случаях. Авторы считают, что использование замороженных аллотрансплантатов является вторичным решением в случаях обширной потери костной ткани [42].

Delloye (2007), Langlais и соавторы (2002) сообщили о хороших результатах и длительно сохраняющейся механической прочности у рассматриваемых категорий больных при использовании аллотрансплантатов [12, 33], в то время как Beadel и соавторы (2005) отметили при этом высокую частоту переломов [8]. Было показано, что использование цемента вместе с аллотрансплантатом может снизить частоту осложнений [21]. Использование аллотрансплантатов в комбинации с надежным остеосинтезом способствует снижению риска переломов [42].

Была выявлена значимая связь между радикальностью хирургического вмешательства (состоянием края резекции опухоли) и риском рецидива у больных с опухолями таза [26]. При этом было показано, что частота рецидивов у пациентов с краевой и чрезопухолевой резекцией достоверно выше, чем у

больных, которым выполняется широкая резекция, по классификации Enneking.

Таким образом, современное комплексное обследование, тщательное предоперационное планирование, совершенствование хирургической техники с применением реконструктивно-пластических этапов операций, адекватного анестезиологического пособия, появление биоинертных имплантатов для замещения обширных послеоперационных дефектов – все это позволило в последние годы расширить показания для оперативных вмешательств у пациентов с опухолевым поражением костей таза.

Развитие медицинских технологий способствовало проявлению тенденции к улучшению онкологических результатов и снижению частоты осложнений у этих больных по сравнению с результатами 10-летней давности. Все большее значение стали придавать функциональным результатам лечения пациентов с опухолями костей таза.

Внедрение в хирургическую практику систем навигации и 3D-моделирования дало возможность выполнять высокоточные резекции и планирование реконструктивного этапа операции при тазовых резекциях. С развитием пространственной 3D-печати стало возможным изготовление индивидуальных имплантатов из биоинертных материалов. Однако до настоящего времени остается открытым вопрос выбора оптимального метода реконструкции, который отвечал бы всем требованиям ортопедии. Учитывая высокую частоту осложнений, связанных с нестабильностью и дислокацией имплантатов, все вышеуказанное свидетельствует об актуальности дальнейшего совершенствования методов хирургического лечения больных со злокачественными опухолями костей таза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аглуллин И.Р., Сафин И.Р., Рукавишников Д.В., Родионова А.Ю. Реконструктивный этап при оперативном лечении злокачественных опухолей костей таза. Первый опыт применения системы «PATIENT MATCHED IMPLANT HEMI PELVIS» BIOMET. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2014, № 3-4, с. 26-28.
2. Алиев М.Д., Тепляков В.В., Мусаев Э.Р. и соавт. Операции при опухолях опорно-двигательного аппарата. Атлас онкологических операций. Под ред. Чиссова В.И. М.: Геотар-Медиа. 2008, с. 584-588.
3. Щипахин С. Хирургическое лечение опухолей костей таза использованием виртуального моделирования и компьютерной навигации. Дисс. канд. мед. наук. М., 2013, 75 с.
4. Aboulafia A., Levine A., Schmidt D., Aboulafia D. Surgical therapy of bone metastases. Seminars in Oncology. 2007, v. 34, p. 206–214.
5. Abudu A., Grimer R.J., Cannon S.R. et al. Reconstruction of the hemipelvis after the excision of malignant tumours: complications and functional outcome of prostheses. J. Bone Joint Surg. Br. 1997, v. 79, p. 773-779.
6. Aljassir F., Beadel G.P., Turcotte R.E. et al. Outcome after pelvic sarcoma resection reconstructed with saddle prosthesis. Clin. Orthop. Relat. Res. 2005, v. 438, p. 36-41.
7. Ayvaz M., Bekmez S., Mermerkaya M. et al. Long-term results of reconstruction with pelvic allografts after wide resection of pelvic sarcomas. Scientific World Journal. 2014, v. 14: 605019.
8. Beadel G.P., McLaughlin C.E., Aljassir F. et al. Iliosacral resection for primary bone tumors. Clin. Orthop. Relat. Res. 2005, v. 438, p. 22-29.
9. Bruns J., Habermann C.R., Rüther W., Delling D. The use of CT derived solid modelling of the pelvis in planning cancer resections. Eur. J. Surg. Oncol. 2010, v. 36, p. 594-598.
10. Campanacci D., Chacon S., Mondanelli N. et al. Pelvic massive allograft reconstruction after bone tumor resection. International Orthopaedics (SICOT). 2012, v. 36, p. 2529-2536.
11. Conrad E.U., Springfield D., Peabody T.D. Pelvis. In: Simon M.A., Springfield D., eds. Surgery for Bone and Soft-Tissue Tumors. Philadelphia, PA: Lipincott-Raven. 1998, p. 323-341.
12. Delloye C., Banse X., Brichard B. et al. Pelvic reconstruction with a structural pelvic allograft after resection of a malignant bone tumor. J. Bone Joint Surg. (Am.). 2007, v. 89, p. 579-587.
13. De Paolis M., Biazzo A., Romagnoli C. et al. The use of iliac stem prosthesis for acetabular defects following resections for periacetabular tumors. Scientific World Journal. 2013: 717031.
14. Donati D., Di Bella C., Frisoni T. et al. Alloprosthetic composite is a suitable reconstruction after periacetabular tumor resection. Clin. Orthop. Relat. Res. 2011, v. 469, p. 1450-1458.
15. Dong Y., Hu H., Zhang C.Q. Biomechanical study of modular hemipelvic endoprosthesis for Type I–IV defect of pelvic tumor. Chin. J. Cancer Res. 2014, v. 26 (4), p. 431-436.
16. Enneking W.F., Dunham W.K. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the in nominate bone. J. Bone Joint Surg. Am. 1978, v. 60, p. 731-746.
17. Feng P., Lian S.H., Duan H.et al. Finite element analysis and static biomechanics of pelvic after modular hemipelvic prosthesis reconstruction. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2012, v. 43 (2), p. 206-209.
18. Foley B.S., Buschbacher R.M. Sacroiliac joint pain: anatomy, biomechanics, diagnosis, and treatment. Am. J. Phys. Med Rehabil. 2006, v. 85, p. 997-1006.
19. Fuchs B., Yaszemski M.J., Sim F.H. Combined posterior pelvis and lumbar spine resection for sarcoma. Clin. Orthop. Relat. Res. 2002, v. 397, p. 12-18.
20. Gebert C., Gosheger G., Winkelmann W. Hip transposition as a universal surgical procedure for periacetabular tumors of the pelvis. J. Surg. Oncol. 2009, v. 99, p. 169-172.
21. Gerrand C.H., Griffin A.M., Davis A.M. et al. Large segment allograft survival is improved with intramedullary cement. J. Surg. Oncol. 2003, v. 84, p. 198-208.
22. Goetz M.P., Callstrom M.R., Charboneau J.W. et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. Journal of Clinical Oncology. 2004, v. 22 (2), p. 300-306.
23. Gouin F., Severyns M., Briand S. et al. High rate of infectious complications after resection/reconstruction of periacetabular primary bone sarcomas. EMSOS. 2015, Abstr. FC-008.
24. Guo W., Li D., Tang X. et al. Reconstruction with modular hemipelvic prostheses for periacetabular tumor. Clin. Orthop. Relat. Res. 2007, v. 461, p. 180-188.
25. Hierholzer J., Anselmetti G., Fuchs H. et al. Percutaneous osteoplasty as a treatment for painful malignant bone lesions of the pelvis and femur. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2003, v. 14 (6), p. 773-777.
26. Jaiswal P., Aston W., Grimer R. et al. Periacetabular resection and endoprosthetic reconstruction for tumors of the acetabulum. J. Bone Joint. Surg. (Br.). 2008, v. 90, p. 1222-1227.
27. Jansen J.A., van de Sande M.A., Dijkstra P.D. Poor long-term clinical results of saddle prosthesis after resection of periacetabular tumors tumor. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2013, v. 471, p. 324-331.

28. Jensen K.K., Rashid L., Pilsgaard B. et al. Response to: 'pelvic floor reconstruction with a biological mesh after extralevator abdominoperineal excision leads to few perineal hernias and acceptable wound complication rates with minor movement limitations. Colorectal Dis. 2014, v. 16 (7), p. 564.
29. Ji T., Guo W., Yang R.L. et al. Modular hemipelvic endoprosthesis reconstruction – experience in 100 patients with mid-term follow-up results. Eur. J. Surg. Oncol. 2013, v. 39 (1), p. 53-60.
30. Johnson J.T. Reconstruction of the pelvic ring following tumor resection. Journal of Bone and Joint Surgery A. 1978, v. 60 (6), p. 747-751.
31. Kim H., Kim K., Han I. et al. The use of pasteurized autologous grafts for periacetabular reconstruction. Clin. Orthop. Relat. Res. 2007, v. 464, p. 217-223.
32. Kollender Y., Shabat S., Bickels J. et al. Internal hemipelvectomy for bone sarcomas in children and young adults: surgical considerations. Eur. J. Surg. Oncol. 2000, v. 26 (4), p. 398-404.
33. Langlais F., Lambotte J.C., Thomazeau H. Long-term results of hemipelvis reconstruction with allografts. Clin. Orthop. Relat. Res. 2001, v. 388, p. 178-186.
34. Mankin H.J., Hornicek F.J. Internal hemipelvectomy for the management of pelvic sarcomas. Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2005, v. 14 (2), p. 381-396.
35. Nagoya S., Usui M., Wada T. et al. Reconstruction and limb salvage using a free vascularised fibular graft for periacetabular malignant bone tumors. J. Bone Joint Surg. (Br.). 2000, v. 82, p. 1121-1124.
36. Nieder E., Elson R., Engelbrecht E. et al. The saddle prosthesis for salvage of the destroyed acetabulum. The Journal of Bone and Joint Surgery – British. 1990, v. 72 (6), p. 1014-1022.
37. Ogose A., Hotta T., Morita T. et al. Diagnosis of peripheral nerve sheath tumors around the pelvis. Jpn. J. Clin. Oncol. 2004, v. 34 (7), p. 405-413.
38. Price C.H., Jeffree G.M. Incidence of bone sarcoma in SW England, 1946-1974, in relation to age, sex, tumor site and histology. Br. J. Cancer. 1977, v. 36, p. 511-522.
39. Puget J., Utheza G. Reconstruction of the iliac bone using the homolateral femur after resection for pelvic tumor. Orthop. Traumatol. Surg. Res. 2014, v. 100 (1), p. 43-47.
40. Puri A., Pruthi M., Gulia A. Outcomes after limb sparing resection in primary malignant pelvic tumors. Eur. J. Surg. Oncol. 2014, v. 40 (1), p. 27-33.
41. Rudert M., Holzapfel B.M. Partial pelvic resection (internal hemipelvectomy) and endoprosthetic replacement in periacetabular tumors. Oper. Orthop. Traumatol. 2012, v. 24 (3), p. 196-214.
42. Sabourin M., Biau D., Babinet A. et al. Surgical management of pelvic primary bone tumors involving the sacroiliac joint. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research. 2009, v. 95, p. 284-292.
43. Schwameis E., Dominkus M., Krepler P. et al. Reconstruction of the pelvis after tumor resection in children and adolescents. Clin. Orthop. Relat. Res. 2002, v. 402, p. 220-223.
44. Starantzis K.A., Sakellariou V.I., Rose P.S. et al. A new type of reconstruction of the hemipelvis after type 3 amputative sacrectomy using pedicled fibula: technical note. J. Neurosurg Spine. 2014, v. 21 (2), p. 195-202.
45. Tang X., Guo W., Ji T. Reconstruction with modular hemipelvic prosthesis for the resection of solitary periacetabular metastasis. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. 2011, v. 131 (12), p. 1609-1615.
46. Witte D., Bernd L., Bruns J. et al. Limb-salvage reconstruction with MUTARS hemipelvic endoprosthesis: a prospective multicenter study. Eur. J. Surg. Oncol. 2009, v. 35 (12), p. 1318.
47. Zhou Y., Min L., Liu Y. et al. Finite element analysis of the pelvis after modular hemipelvic endoprosthesis reconstruction. Int. Orthop. 2013, v. 37 (4), p. 653-658.

Статья поступила 20.08.2015 г., принята к печати 27.08.2015 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

THE SURGICAL TREATMENT PELVIC BONE TUMORS. LITERATURE REVIEW

Sofronov D., Musaev E., Sushentsov E., Shcipakhin S.

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

Key words: **bone tumors, reconstruction of pelvic ring, endoprosthesis.**

Surgical treatment of primary and metastatic tumors, localized in the pelvic ring, is one of the most complex and little-known sections of oncology. Current problem is the replacement of the bone defect after resection. Limb salvage surgery, in combination with chemotherapy and postoperative radiation therapy, have replaced the classical hemipelvectomy in the treatment of pelvic bone tumors. The high frequency of complications associated with infection and instability of the implant, shows the relevance of the further development of methods of surgical treatment of these patients. The development of medical technologies and surgical techniques helped improve oncological outcomes and reduce the incidence of complications when compared with the results of 10-year-old. The article presents a literature review of the problem.

УДК 616.006.83

Лечение опухолей семейства саркомы Юинга

О.А. Нисиченко, М.С. Кубиров, С.Н. Михайлова

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

Ключевые слова: **саркома Юинга, химиотерапия, выживаемость**

В настоящее время стандартом является комбинированный подход в лечении опухолей семейства саркомы Юинга. Полихимиотерапия, лучевая терапия, хирургическое лечение, а с недавнего времени использование таргетных препаратов являются залогом успешного лечения. Мы попытались отразить периоды становления химиотерапии в лечении опухолей семейства саркомы Юинга и зависимость выживаемости пациентов от применения различных подходов в терапии.

Саркома Юинга (СЮ) – это злокачественная опухоль костной ткани, состоящая из широких полей небольших округлых клеток без межуточного вещества. Новообразование описано и выделено в самостоятельную нозологическую форму Джеймсом Юингом в 1921 г. [12]. Поскольку изначально автор предполагал, что опухоль развивается из клеток периваскулярного эндотелия, то назвал ее «диффузной эндотелиомой кости» и позже предложил обозначать как «эндотелиальную миелому кости» [29]. В 1990-х гг. в мировой литературе [6] появился термин «опухоли семейства саркомы Юинга» (ОССЮ). Эта группа включает:

- костную саркому Юинга (КСЮ);
- внескелетную саркому Юинга (ВССЮ);
- периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль кости (ПНЭО);
- злокачественную мелкоклеточную опухоль торакопульмональной зоны (опухоль Аскина).

Близкое родство этих новообразований подтверждается характерной генетической особенностью: наличием единой хромосомной транслокации t(11; 22)(q12; 24), повреждающей ген *EWS* [28], или ее варианта t(21; 22). Однако, по данным ряда авторов, несмотря на аналогичное происхождение опухолей и одинаковый подход к лечению, наблюдается различная степень их дифференцировки и различный прогноз. Так, для ПНЭО характерны более выраженная нейроэктодермальная дифференцировка и более агрессивное течение [1].

Саркома Юинга является редкой опухолью. Частота заболеваемости не превышает 0,6–3 на 1 000 000 населения [10–11]. По данным Grimer, частота выявления опухоли составляет 0,3 на 100 000 населения в год. В Великобритании показатели ниже – 0,11–0,12 на 100 000 населения, что составляет 65–75 случаев ежегодно [48].

Среди первичных опухолей костной ткани у детей и подростков саркома Юинга занимает второе место, уступая лишь остеосаркоме. Частота опухоли составляет 25–27% [5]. Пик заболеваемости наблюдается в 10–14 лет у мальчиков и в 5–9 лет у девочек [6]. Различия по половому признаку появляются после 13–14 лет. Мальчики болеют в 1,5–2 раза чаще [19].

До начала эры химиотерапии в лечении пациентов с опухолью семейства саркомы Юинга показатели пятилетней выживаемости оставались крайне низкими, менее 10%. Несмотря на попытки лучевой терапии, впервые предпринятые в 20-х гг. прошедшего столетия, больные умирали от отдаленных метастазов в течение первых двух лет после диагностики заболевания. В 70-х гг. начали использовать комплексный подход, включающий системную ХТ и локальное воздействие в виде облучения и/или хирургического вмешательства. Это увеличило общую 5-летнюю выживаемость до 60% при локализованной форме саркоме Юинга и до 20% при метастатических стадиях [6].

В настоящее время системная полихимиотерапия – это неотъемлемая часть лечения опухолей семейства саркомы Юинга (ОССЮ). Первые сообщения об использовании цитостатиков появились в начале 60-х гг. В 1962 г. Sutow и Sullivan [58] независимо друг от друга опубликовали данные об эффективности циклофосфана. В это же время Hustu [39] сообщил о хороших результатах использования комбинации циклофосфамида и винкристина

Адрес для корреспонденции

О.А. Нисиченко

E-mail: nisichenko@gmail.com

с лучевой терапией. Эти работы легли в основу современной полихимиотерапии ОССЮ [19].

Лечение местнораспространенной саркомы Юинга

До середины 70-х гг. для лечения ОССЮ применяли в основном комбинацию винкристина, циклофосфамида и актиномицина Д (схема VAC). При этом общая 5-летняя выживаемость пациентов составляла 45–50%. Добавление антрациклинового антибиотика доксорубицина (схема VACD) достоверно увеличило 5-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) с 24 до 60% [21]. В 1974 г. Rosen и соавторы сообщили о длительной выживаемости пациентов, получивших такое лечение в сочетании с лучевой терапией [55].

Первое межгрупповое исследование IESS-I, проведенное в США в 1973–1978 гг., показало, что 5-летняя безрецидивная выживаемость больных СЮ, получивших лечение по схеме VAC, составила 24%, при сочетании с крупнопольным облучением легких она увеличилась до 44% и при добавлении доксорубицина (VACD) достигла 60% [49]. В дальнейшем во многих клиниках последняя схема стала стандартом лечения СЮ.

Проведенное в 1978–1986 гг. в Великобритании первое национальное исследование саркомы Юинга ET-1 показало зависимость выживаемости больных от локализации опухоли. Общая 5-летняя выживаемость при поражении конечностей составила 52%, при поражении осевого скелета – 38%, при поражении костей таза – только 13%. В исследование включены 120 пациентов с локализованной формой СЮ, получивших лечение по схеме VACD [26].

В многоцентровом кооперированном исследовании CESS-81, проведенном в 1981–1985 гг. в Германии, выявлены и другие неблагоприятные прогностические факторы. Это объем опухоли более 100 см^3 и низкая степень лечебного патоморфоза после индукционной ПХТ. В исследование были включены 93 больных СЮ, получивших ПХТ в режиме VACD. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с опухолью менее 100 см^3 составила 80%, при объеме более 100 см^3 – только 31%. Аналогичные показатели получены и у больных, в опухолях которых находили соответственно менее или более 10% живых клеток [41]. Другие исследователи подтвердили эти данные и показали, что наличие некроза всей или большей части опухоли коррелирует с высокой 5-летней выживаемостью, достигающей 85–95% [53].

Исследование ES-79, проведенное в американском госпитале St. Jude в 1978–1986 гг., выявило зависимость выживаемости от протяженности опухолевого поражения. Авторы оценили результаты лечения 52 больных, получивших ПХТ в режиме VACD. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при опухолях менее 8 см составила 82%, при бóльших размерах – 64% [37].

Анализ вышеприведенных исследований по ОССЮ позволил выделить следующие факторы прогноза:

1. Локализация первичной опухоли в костях осевого скелета (особенно в костях таза).
2. Размер первичной опухоли;
   - объем более 100 см^3 (или 200 см^3 в более поздних исследованиях);
   - протяженность поражения по длиннику кости более 8 см.
3. Наличие отдаленных метастазов.
4. Возраст старше 14 лет.
5. Повышенный уровень ЛДГ.
6. Низкая степень лечебного патоморфоза после индуктивной ПХТ.
7. Длительность времени до прогрессирования.

Неудовлетворительные результаты лечения больных из группы высокого риска способствовали разработке новых терапевтических подходов. Одним из них стало добавление в общепринятые схемы ифосфамида и этопозида.

В исследовании CESS-86 [50], проведенном в 1986–1991 гг., циклофосфамид в схеме VACD заменили на ифосфамид (схема VAIA). Сравнение с результатами CESS-81 [41] показало, что общая выживаемость больных из группы высокого риска повысилась с 31 до 52%, при этом выживаемость пациентов из группы стандартного риска практически не изменилась.

Проведенное в 1987–1993 гг. в Великобритании второе национальное исследование ET-2 [24] также изучало режим VAIA. Общая 5-летняя выживаемость при поражении конечностей составила 73%, при поражении костей аксиального скелета – 55%, при опухолях костей таза – 41%. Общая выживаемость всех пациентов достигла 62%, что лучше по сравнению с исследованием ET-1, где аналогичный показатель у больных, получавших лечение по схеме VACD, составил лишь 36% [26].

Важные результаты получены в двух рандомизированных исследованиях, проведенных онкологами Германии, Нидерландов, Австрии и Великобритании в рамках европейского межгруппового кооперированного исследования EICESS-92. Авторы показали аналогичную эффективность высокой дозы циклофосфамида (1200 мг/м^2) и ифосфамида в дозе 6000 мг/м^2 при местнораспространенной форме саркомы Юинга стандартного риска. Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных, получивших лечение в режимах VACD и VAIA, составила 71 и 79% соответственно. В этом же исследовании отмечены хорошие результаты лечения пациентов из группы высокого риска, дополнительно получивших этопозид в режиме EVAIA [27].

Как известно, этопозид ингибирует топоизомеразу II и затрудняет восстановление опухолевой ДНК, поврежденной алкилирующими агента-

ми [23]. Его добавление в схему лечения СЮ высокого риска способствует снижению частоты местных рецидивов на 15–17% [51]. Исследование Meyer [46], проведенное в 1987–1991 гг., продемонстрировало высокую эффективность комбинации ифосфамида и этопозида у 29 больных СЮ. Частота полного и частичного клинических ответов составила 96%. В 1988–1993 гг. исследователи из POG (Pediatric Oncology Group) и CCG (Cildren Oncology Group) показали статистически значимое преимущество комбинации ифосфамида и этопозида у 398 больных локализованной СЮ. Пятилетняя безрецидивная выживаемость после лечения в режиме VACD составила 54%, в режиме VACD + IE – 69% [36].

В то же время некоторые исследователи [18] не выявили преимуществ данной комбинации. Возможно, из-за добавления ифосфамида и этопозида лишь на этапе консолидирующей ПХТ. Так, в исследованиях REN-1 и REN-2 [17, 18], проведенных в итальянском институте ортопедии Rizzoli в 1988–1991 гг., 5-летняя безрецидивная выживаемость больных, получивших VACD и VACD + IE в адъювантном режиме, была аналогичной и составила соответственно 51 и 49%. Однако в исследовании REN-3, проведенном в 1991–1997 гг., ифосфамид назначали в неоадъювантном режиме. При этом 5-летняя безрецидивная выживаемость достигла 71%, увеличилась частота лечебного патоморфоза высокой степени [16].

Таким образом, проведенные исследования показали, что при местнораспространненых формах ОССЮ эффективны режимы, включающие по меньшей мере три из нижеперечисленных цитостатиков: ифосфамид и/или циклофосфамид, этопозид, доксорубицин и винкристин, назначенных одновременно (VAI, VAIA, VACD, VIDE) или в альтернирующем режиме (VAC/IE).

В ряде исследований обнаружена четкая зависимость противоопухолевого эффекта от дозы цитостатика, что послужило толчком к интенсификации химиотерапии [6, 42, 45]. В исследовании EW-92 [45], проведенном в 1992–1996 гг. в St. Jude children research hospital, сравнили эффективность высоких и стандартных доз циклофосфана у больных местнораспространненой формой СЮ. В обеих группах дозы ифосфамида были увеличены в 1,4 раза, доксорубицина – в 3 раза, что повысило общую 3-летнюю выживаемость до 90%. При этом доза циклофосфамида не повлияла на результаты лечения. В обеих группах общая 3-летняя выживаемость составила 90%, безрецидивная выживаемость – 78%. Отмечена высокая токсичность лечения. Только 63% больных завершили консолидирующую терапию. У 8% пациентов возникли вторые опухоли (острый миелобластный лейкоз). В работе Womer и соавторов [54] изучен эффект сокращения интервалов между курсами химиотерапии и показано, что введение цитостатиков каждые две недели увеличивает частоту объективных ответов до 76% (при стандартных интервалах – 65%). В исследовании POG-9354/CCG-7942 [35] интенсификация альтернирующих курсов химиотерапии по схеме VAC/IE существенно не повлияла на результаты лечения, однако способствовала развитию лекарственно-ассоциированных вторых опухолей у 4% больных. При 48-недельном введении стандартных доз цитостатиков 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 71%, при 30-недельном курсе с интенсификацией доз – 78%. В десятилетнем исследовании, проведенном в Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre, изучена интенсифицированная ПХТ в сокращенном режиме. В протокол P6 включены 44 больных ОССЮ с объемом внекостного компонента более 100 см^3. В альтернирующем режиме проведено 7 курсов лечения следующими препаратами: винкристин (2 мг/м^2/курс); доксорубицин (75 мг/м^2/курс); циклофосфамид (4200 мг/м^2/курс); ифосфамид (9000 мг/м^2/курс) и этопозид (500 мг/м^2/курс). Безрецидивная 4-летняя выживаемость больных локализованной СЮ составила 81% [42].

Исследования новых цитостатиков (доксорубицин), комбинации ифосфамида с этопозидом [36] и интенсифицированных режимов лечения [25] показали влияние системной ХТ на локальный контроль опухоли и позволили увеличить количество органосохраняющих операций [20].

Однако результаты лечения больных локализованными неоперабельными ОССЮ до сих пор остаются неудовлетворительными. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составляет около 30%, наблюдается высокая частота локальных и метастатических рецидивов [6], что требует дальнейшего совершенствования схем ПХТ.

Лечение метастатической формы саркомы Юинга

По данным литературы [6, 52], при первичной диагностике 20–25% больных ОССЮ имеют отдаленные метастазы. Лечение таких пациентов принципиально не отличается от терапии больных местнораспространненой формой СЮ, однако его эффективность существенно ниже. Несмотря на интенсифицированные режимы ПХТ и их сочетание с методами местного контроля, более 70% пациентов с метастазами умирают в течение 5 лет после установления диагноза [52]. У многих больных диссеминированной СЮ рецидив или прогрессирование болезни наблюдаются во время или вскоре после окончания стандартной ХТ, используемой при локализованной форме заболевания [30, 42, 52, 56].

В исследованиях IESS-I и IESS-II, проведенных в 1975–1983 гг., 5-летняя безрецидивная выживаемость больных диссеминированной формой СЮ, получивших лечение в режиме VACD, составила 30% [22]. В исследовании ET-1, проведенном в

1978–1986 гг., аналогичный показатель у больных метастатической СЮ, получивших режим VACD, составил всего 9% [26]. Ю.А. Пунанов [9] сообщает о крайне низкой общей 5-летней выживаемости больных диссеминированной СЮ, получивших лучевую терапию и полихимиотерапию с включением винкристина, доксорубицина, циклофосфамида, метотрексата и блеомицина, – всего 3,4%. В исследовании В.Н. Хмелевской [15], результаты которого опубликованы в 2002 г., для системного лечения использовали винкристин, доксорубицин и циклофосфамид. Автор показала преимущества лучевой терапии (ЛТ) крупными фракциями, когда общая 5-летняя выживаемость достигла 13,6% (при стандартном облучении – 4,7%).

Данные об эффективности монотерапии ифосфамидом и замены циклофосфана на ифосфамид также неоднозначны. В исследовании ET-2, проведенном в 1987–1993 гг., циклофосфамид был заменен на ифосфамид, что повысило 5-летнюю безрецидивную выживаемость больных метастатической формой СЮ, получивших режим VAIA, до 23%. При использовании режима VACD выживаемость была всего 9% [26]. Однако исследование POG-CCG, выполненное в 1988–1992 гг., не выявило существенного улучшения выживаемости больных диссеминированной формой СЮ, получивших комбинацию ифосфамид/этопозид. Бессобытийная 8-летняя выживаемость после лечения в режиме VACD составила 32%, в альтернирующем режиме VACD/IE – 29% [47].

Эффективность интенсифицированных режимов ПХТ у больных диссеминированной формой СЮ была параллельно изучена еще в нескольких исследованиях. Так, Kolb и соавторы [42] оценили результаты лечения 24 больных метастатической СЮ (6 пациентов с изолированными метастазами в легкие и 18 – с комбинированными метастазами), получивших по протоколу P6 интенсифицированные режимы ПХТ в 1991–2001 гг. Бессобытийная 4-летняя выживаемость составила 12%, четверо (17%) умерли от токсических осложнений ПХТ. В клинике St. Jude children research hospital в 1991–1996 гг. проведено исследование EW-92, оценившее результаты лечения 19 больных метастатической СЮ. Бессобытийная 5-летняя выживаемость составила 27% [45].

По данным литературы, выживаемость больных метастатической формой СЮ зависит от локализации метастазов. Поражение костей и костного мозга оказывает более негативное влияние, чем метастатическое поражение легких. В исследовании EICESS, выполненном в 1992–1999 гг., общая 5-летняя выживаемость 171 больного после лечения в режиме EVAIA составила 27%, при изолированном поражении легких – 34%, при метастатическом поражении костного мозга или скелета – 28%, при сочетанных метастазах в легких и костях скелета – всего 14%. У пациентов с метастазами в легких, получивших ПХТ и крупнопольное облучение легких, безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 40% [52]. В 1998–2005 гг. в США проведено исследование POG 9457, включившее 110 больных метастатической формой СЮ. У 39 (35%) пациентов было изолированное поражение легких, у 16 (15%) – сочетанные метастазы, у 14 (13%) – изолированные метастазы в кости, у 8 (7%) – изолированное поражение костного мозга и у 33 (30%) – метастазы других локализаций. Все пациенты получили лечение в сверхинтенсивном режиме: два курса индукционной терапии VAC и три IE, на этапе консолидации – три курса VAC с уменьшением доз и два курса IE, а также три курса ПХТ по схеме винкристин + этопозид + циклофосфан. После каждого курса ПХТ пациентам вводили Г-КСФ. Общая 2-летняя выживаемость всех больных составила 46%, больных с изолированным поражением легких – 49%, пациентов с метастазами других локализаций – 44%. Показатели бессобытийной 2-летней выживаемости составили соответственно 24, 31 и 20% [20].

Одним из последних исследований эффективности лечения ОССЮ является протокол EUROEWING-99 (1999–2005 гг.), результаты которого публикуются в настоящее время. В исследование включены пациенты, получившие на этапе индукции 6 курсов ПХТ, включавшей винкристин 1,5 мг/м^2, 1-й день; доксорубицин 20 мг/м^2, 1–3-й день; ифосфамид 3 г/м^2, 1–3-й день и этопозид 150 мг/м^2, 1–3-й день (VIDE). После местного лечения всем проведен 1 курс консолидирующей терапии по схеме VAI. Согласно предполагаемому прогнозу заболевания, составленному на основе прогностических факторов (см. таблицу), всех пациентов разделили на три группы.

Таблица. Оценка факторов прогноза СЮ

Фактор прогноза	Показатель	Балл
Возраст	≤14 лет >14 лет	0 1
Метастазы в кости	Нет Единичный 2–5 >5	0 1 1,5 1,5
Метастазы в костный мозг	Нет Есть	0 1
Объем первичной опухоли	<200 мл >200 мл	0 1,5
Метастазы в легкие	Нет Есть	0 1

В группу стандартного риска вошли больные, у которых сумма баллов была менее 3, в группу высокого риска – от 3 до 5 и в группу ультравысокого риска – более 5. На этапе консолидации лечение проводили в зависимости от предполагаемого про-

гноза. Больные со стандартным риском получили 7 курсов по схеме VAI (винкристин, дактиномицин, ифосфамид) или VAC (винкристин, дактиномицин, циклофосфамид). Пациенты с высоким риском – 7 курсов по схеме VAI или ВХТ (бусульфан и мелфалан) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Больным с ультравысоким риском проводили лечение по схеме ВХТ (мелфалан + этопозид или мелфалан + бусульфан). Впервые результаты исследования опубликованы в 2003 г. [56]. Представлена предварительная оценка 30 пациентов, у 24 из них непосредственная эффективность лечения (полный и частичный эффекты) составила 88%. Авторы отмечают хорошую степень патоморфоза (некроз более 90%) у 7 из 8 пациентов, получивших хирургическое лечение. В более поздней публикации Ladenstein и соавторов [44], представленной в 2010 г., проанализированы результаты лечения 281 больного диссеминированной СЮ, средний возраст которых составил 16 лет (от 4 мес до 49 лет), средний срок наблюдения – 3,8 года. Трехлетняя бессобытийная выживаемость составила 27%, общая – 34%. Трехлетняя ожидаемая безрецидивная выживаемость 46 детей младше 14 лет составила 45% от начала ВХТ. Трехлетняя бессобытийная выживаемость больных со стандартным риском – 40%, с высоким риском – 25% и с ультравысоким риском – только 8%.

Таким образом, практически все проведенные исследования показали неудовлетворительные результаты лечения больных метастатической формой СЮ. Несмотря на интенсифицированную ПХТ, безрецидивная 5-летняя выживаемость не превысила 30% [20, 22, 26, 42, 47, 52, 56]. Это способствовало разработке новых терапевтических подходов, одним из которых стала высокодозная ПХТ на этапе консолидации с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Лечение саркомы Юинга с помощью высокодозной ПХТ с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Несмотря на интенсификацию ПХТ, результаты лечения детей с прогностически неблагоприятными формами СЮ (неоперабельные, метастатические, рецидивирующие, резистентные к лечению) остаются неудовлетворительными. Общая 5-летняя выживаемость больных местнораспространенной формой СЮ костей таза составляет 40%, при метастатических формах этот показатель не превышает 30% [20, 22, 26, 42, 47, 52, 56]. Поиски эффективных программ лечения привели к высокодозной ПХТ на этапе консолидации. Ее начали использовать вместе с облучением всего тела и последующей аутологичной трансплантацией костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток. Предполагалось, что такой метод может стать альтернативой цикловой интенсифицированной ПХТ.

Проведенные исследования показали, что высокодозная ХТ увеличила медиану периода без прогрессирования заболевания до 50–60 мес [30]. Kushner и Meyers [43] в своих работах сформулировали показания к высокодозной ХТ у больных СЮ:

1. Неоперабельные опухоли (СЮ костей черепа, позвонков, костей таза).
2. Стадия диссеминации опухоли.
3. Низкая степень лечебного патоморфоза после индуктивной ПХТ.
4. Невозможность радикального хирургического вмешательства.

Первую попытку высокодозной ХТ при ОССЮ предприняли Goldie и Coldman в 1979 г. Авторы предложили математическую модель высокодозной ПХТ [33]. В это же время Frei и Canellos [32] описали феномен «доза-эффект», полученный в опытах *in vitro* на культурах опухолевых клеток человека. В эксперименте двукратное увеличение дозы циклофосфана привело к десятикратному усилению противоопухолевого эффекта, а уменьшение дозы на 20% способствовало сокращению эффекта на 40%.

Первые попытки высокодозной ХТ на этапе консолидации показали выраженный положительный эффект и увеличили безрецидивную 5-летнюю выживаемость пациентов с неблагоприятным прогнозом с 0 до 15–20% [32]. Однако такая терапия сопровождалась высокой летальностью и гематологической токсичностью в виде длительной и часто необратимой аплазии костного мозга.

Трансплантация костного мозга позволила восстанавливать популяцию стволовых и полипотентных клеток и создала условия для дальнейшей интенсификации ХТ. Поиски эффективных и малотоксичных режимов высокодозной ХТ шли параллельно с совершенствованием методов трансплантации клеток-предшественников кроветворения. Как известно, костный мозг является одним из источников клеток-предшественников гемопоэза (КПГ). Их получают посредством множественных пункций костей таза. Считается, что эксфузия костного мозга достаточно безопасна и обычно проходит без осложнений. Однако существуют недостатки этой манипуляции:

- необходимость общего наркоза;
- при метастатическом или лучевом поражении костей таза невозможно получить достаточное количество клеток-предшественников;
- задержка сроков восстановления гемопоэза после трансплантации.

Другим источником клеток-предшественников гемопоэза является периферическая кровь. Еще в 1909 г. русский ученый А. Максимов обнаружил, что фракция лимфоцитов периферической крови содержит клетки, способные к самообновлению, дифференцировке и делению [7]. В это же время в опытах *in vitro* и *in vivo* показана способность клеток-

предшественников, полученных из периферической крови, восстанавливать гемопоэз у животных, облученных в смертельной дозе [38].

Сам термин «стволовые клетки периферической крови» (ПСК) впервые использовали в 1962 г. Goodman и Hodson [34]. По мнению Johnson и Roberts [40], использование таких клеток – это альтернатива трансплантации костного мозга у детей. В настоящее время сбор ПСК стал рутинной процедурой. Раньше в педиатрической практике существовали проблемы, обусловленные малым объемом циркулирующей крови, высоким риском гиповолемических осложнений и необходимостью заполнять экстракорпоральный контур донорскими эритроцитами. В настоящее время эти сложности успешно преодолены [1].

Применение стволовых клеток периферической крови дает ряд преимуществ перед клетками-предшественниками костного мозга:

- забор ПСК не требует общей анестезии и операционного блока;
- забор ПСК можно проводить у больных, которым противопоказана эксфузия костного мозга, например, после облучения костей таза;
- забор ПСК может быть многократным, что позволяет получать практически неограниченное количество гемопоэтических стволовых клеток;
- восстановление гемопоэза сокращается на 7–9 дней;
- значительно ниже частота инфекционных осложнений, что в свою очередь способствует более безопасному проведению ВХТ;
- использование ПСК снижает контаминацию опухолевыми клетками.

Появление колониестимулирующих факторов (КСФ) способствовало усовершенствованию методики сепарации ПСК. Мобилизация ПСК только с помощью КСФ или вместе с системной ХТ позволяет в 370 раз увеличить количество CD-34$^+$ и достоверно улучшить качество материала. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, комбинация ХТ+Г-КСФ признана большинством авторов более эффективной, чем раздельное назначение ХТ и/или КСФ, и хорошо себя зарекомендовала, по мнению Г.Л. Менткевича и Н.Н. Субботиной, в лечении быстропрогрессирующих опухолей [13].

Одно из последних многоцентровых исследований – EUROEWING99. Первые предварительные результаты работы опубликованы в 2006 г. и отражают эффекты лечения 192 больных СЮ высокого риска, которые на этапе консолидации получили ВХТ с последующей аутоТПСК. В полном объеме программу лечения выполнил лишь 141 пациент. ВХТ препаратами бусульфан + мелфалан проведена 84 больным. Двухлетняя общая выживаемость составила 30% [44]. Окончательные результаты лечения 328 больных ОССЮ крайне высокого риска впервые озвучены на конференции EBMT в 2008 г. Индуктивный курс ПХТ в полном объеме получили 88% пациентов. Всю программу лечения, включающую ВХТ препаратами бусульфан + мелфалан, выполнили 46 пациентов в возрасте до 14 лет. Трехлетняя бессобытийная выживаемость в данной группе составила 46%, у больных старше 14 лет – только 23%. Исследование EUROEWING99 позволило выделить факторы благоприятного прогноза ОССЮ:

- возраст менее 14 лет (p=0,0069);
- изолированное метастатическое поражение костного мозга (p=0,0057);
- солитарное поражение скелета (p=0,0043);
- объем первичной опухоли менее 200 см^3 (p=0,0004).

Следует отметить, что все исследования эффективности ВХТ у больных ОССЮ нерандомизированные, а группы больных – неоднородные. Крайне высокая токсичность ВХТ позволяет использовать ее только в специализированных учреждениях [4].

Местное лечение саркомы Юинга

Локальное воздействие является важным этапом лечения ОССЮ и включает лучевую терапию и/или хирургическое вмешательство. Несмотря на новые терапевтические подходы, частота местных рецидивов остается высокой и колеблется от 10 до 90% [38] в зависимости от объема опухоли, ее операбельности, вида и интенсивности лечения.

Основные аспекты хирургического лечения подробно описаны в работах Hosalkar, Dormans в 2007 г. [38] и в работе нашего соотечественника проф. Э.Р. Мусаева [8]. В настоящей статье мы решили подробно не останавливаться на данной проблеме, а посвятить ей отдельный литературный обзор, который будет опубликован позднее.

ОССЮ отличаются высокой радиочувствительностью, поэтому *лучевая терапия* по праву является важным компонентом комбинированного лечения в зависимости от локализации СЮ [3]. Облучение проводят в тех случаях, когда нет возможности хирургического вмешательства или после нерадикальной операции для снижения риска локального рецидива [2]. Основное условие эффективной ЛТ – правильное определение границ опухолевого поражения кости и мягких тканей. В настоящее время наиболее точным методом для оценки поля облучения является МРТ. В исследовании педиатрической онкологической группы (POG), проведенном в 1983–1988 гг., изучено влияние объема ЛТ на возникновение локального рецидива. Оценены результаты лечения 40 больных КСЮ, рандомизированных на 2 группы. У пациентов 1-й группы облучали только опухоль в границах, определенных до начала ПХТ, с отступами по 2 см. СОД составила 55,8 Гр. Во второй группе облучали всю кость,

пораженную опухолью, СОД составила 39,6 Гр, дополнительно облучали зону опухоли в дозе 16,2 Гр. Безрецидивная и бессобытийная выживаемости в обеих группах оказались аналогичными. В настоящее время облучают только зону распространения опухоли в границах, установленных при первичной диагностике, дополнительно по окружности захватывают и здоровые ткани на расстоянии не менее 2 см.

И.В. Глеков [2] сообщил об улучшении локального контроля опухоли после ЛТ в режиме гиперфракционирования. В последнее время режим гиперфракционирования используют при неоперабельных опухолях, в первую очередь костей таза, а также после нерадикального хирургического лечения, когда в крае резекции остаются клетки опухоли. При наличии клеток опухоли в крае резекции используют СОД 50,4 Гр, при видимой остаточной опухоли дозу увеличивают до 55,8 Гр. В тех случаях, когда остаточной опухоли нет, ЛТ не проводят.

При облучении необходимо учитывать анатомо-физиологические особенности детей: продолжающийся рост тканей, наличие ростковых зон в костях, различия радиочувствительности здоровых тканей и опухоли, быстрый рост опухоли. Игнорирование этих данных снижает эффективность лучевой терапии и ведет к тяжелым лучевым повреждениям [2].

Лечение метастатических ОССЮ – также сложная задача. В настоящее время облучают все видимые метастазы (СОД 30 Гр).

Перспективы лечения саркомы Юинга

Несмотря на многолетние исследования, результаты лечения ОССЮ остаются неудовлетворительными. В последнее время работы ведутся в новом направлении, базирующемся на биологии опухолевых клеток. Показано, что тканевые, клеточные и молекулярные маркеры конкретной опухоли тесно связаны со спецификой ее «биологического поведения» – основными свойствами опухоли, включающими неограниченную пролиферацию, активность неоангиогенеза, инвазию, метастазирование, способность к апоптозу, чувствительность к экзогенным и эндогенным регуляторам [31]. В работе И.В. Булычевой [1] отражена новая перспективная стратегия лечения ОССЮ, которая опирается на молекулярно-биологические особенности опухоли и состоит в непосредственном воздействии на определенные молекулы и процессы.

В связи с редкостью заболевания отсутствует возможность широких клинических исследований, направленных на улучшение результатов терапии лечения опухолей семейства саркомы Юинга, ткань которой обладает специфической транслокацией EWS/FLI1 (11:22), что открывает перспективы применения молекулярно направленной терапии [57].

Клетки СЮ обладают уникальной транслокацией, полученной в результате слияния N-терминала гена *EWS* на хромосоме 22 и С-терминала ETS (erythroblastosis virus-transforming sequence-1). И хотя возможны различные комбинации «экзон-интрон», наиболее часто встречаются слияния: 7-й экзон *EWS* и 6-й экзон FLI-1 (у 51% пациентов) или 7-й экзон *EWS* и 5-й экзон FLI-1 (27% пациентов).

Поскольку транслокация EWS/FLI1 встречается только в опухолевых клетках СЮ и отсутствует в неизмененных клетках, логическим шагом к развитию молекулярно направленной специфической терапии данной патологии является направленность препаратов на продуцируемый патологический белок, что подтвердили испытания на клеточных линиях мышей. Данный подход может открыть новый класс препаратов – ингибиторы по типу «белок-белок». По последним данным использования препарата YK-4-279 была продемонстрирована диссоциация РНК-хеликаз и EWS/FLI1, что привело к апоптозу в линиях клеток СЮ.

Исследование уникальных возможностей таргетных препаратов может существенно улучшить результаты лечения как СЮ, так и всех сарком в целом.

А.А. Феденко [14] показал, что, несмотря на использование множества различных комбинаций химиотерапии, в лечении СЮ уже достигнуто терапевтическое плато, и результаты терапии рецидивных и метастатических случаев заболевания до сих пор остаются крайне неудовлетворительными. Ингибиторы IGF1R доступны пока только в качестве клинических исследований, к препаратам данного ряда существует резистентность в ряде случаев, также в данный момент проходят испытания применения ингибиторов m-TOR и VEGF. В частности, для лечения СЮ пробуются такие препараты, как бевацизумаб, метформин, темсиролимус в сочетании с IMCA12 (ингибитор IGF1R), MK8669 (ингибитор m-TOR).

Подводя итоги нашей работы, стоит отметить, что пока что ни один из методов терапии пациентов с саркомой Юинга не показал качественного превосходства над другими. Применение различных комбинаций химиопрепаратов позволяет несколько сместить чашу весов в сторону увеличения общей и безрецидивной выживаемости, но риск появления рецидива заболевания остается крайне высоким, и в настоящий момент так и не выработана единая концепция лечения рецидивных форм саркомы Юинга, что делает возможным и необходимым дальнейшие углубленные исследования в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булычева И. Современные критерии прогноза в диагностике первичных опухолей костей. 2013, гл. 7, с. 340.
2. Глеков И.В. Нетрадиционное фракционирование дозы при лучевой терапии солидных опухолей у детей. Автореферат дисс. д-ра мед. наук. М., 1999, 47 с.

3. Глеков И.В., Белова В.П., Григоренко В.А. Конформная терапия в детской онкологии. Онкопедиатрия. 2014, № 3, с. 43-44.
4. Долгополов И.С., Менткевич Г.Л. Современное состояние проблемы лечения детей с онкологическими заболеваниями с неблагоприятным прогнозом. Онкология. 2000, т. 2, № 3, с. 207-2011.
5. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В. Детская онкология. 2002, гл. 16, с. 370.
6. Иванова Н.М. Современные возможности и перспективы лечения детей с опухолями семейства саркомы Юинга. Дисс. д-ра мед. наук. М., 2008, 382 с.
7. Максимов А. Лимфоцит как общая стволовая клетка различных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих. Folia Haematologica 8. 1909, с. 125-134. На русском языке: Cell Ther. Transplant. 2009.
8. Мусаев Э.Р. Современные подходы к хирургическому лечению больных опухолями таза. Дисс. д-ра мед. наук. М., 2008, 220 с.
9. Пунанов Ю.А. Оптимизация лечебной тактики у детей с саркомой Юинга и костной ретикулосаркомой. Дисс. канд. мед. наук. Л., 1983, 241 с.
10-11. Семенова А.И. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика. Практическая онкология. 2010, т. 11, № 1, с. 45.
12. Соловьев Ю.Н. Саркома Юинга. Вопросы онкологии. 2002, № 1, с. 7-16.
13. Субботина Н.Н. Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в детской онкогематологии. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М., 2010.
14. Феденко А.А. Таргетная терапия в лечении сарком мягких тканей. Практическая онкология. 2013, т. 14, № 2, с. 122-126.
15. Хмелевская В.Н. Оптимизация лучевой терапии в комбинированном лечении саркомы Юинга у детей и подростков. Дисс. д-ра мед. наук. Обнинск, 2002, 189 с.
16. Bacci G., Mercuri M., Longhi A. et al. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's tumour of bone: recent experience at the Rizzoli Orthopaedic Institute. Eur. J. Cancer. 2002, v. 38, p. 2243-2251.
17. Bacci G., Picci P., Ferrari S. et al. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's sarcoma of bone: no benefit observed after adding ifosfamide and etoposide to vincristine, actinomycin, cyclophosphamide, and doxorubicin in the maintenance phase - results of two sequential studies. Cancer. 1998, v. 82, p. l174-1183.
18. Bacci G., Toni A., Avella M. et al. Long-term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy. Cancer. 1989, v. 63, p. 1477-1486.
19. Bernstein M., Kovar H., Paulussen M. et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. The Oncol. 2006, v. 11 (5), p. 503.
20. Bernstein M.L., Devidas M., Lafreniere D. et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/ Children's Cancer Group Phase II study 9457 – a report from the Children's Oncology Group. J. Clin. Oncol. 2006, v. 24, p. 152-159.
21. Burgert E.O., Nesbit M.E., Gamsey L.A. et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup Study IESS-II. J. Clin. Oncol. 1990, v. 8, p. 1514-1524.
22. Cangir A., Vietti T.J., Gehan E.A. et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two Intergroup Ewing's Sarcoma Studies. Cancer. 1990, v. 66, p. 887-893.
23. Clark P.I., Slevin M.L., Joel S.P. et al. A randomized trial of two etoposide schedules in small-cell lung cancer: The influence of pharmacokinetics on efficacy and toxicity. J. Clin. Oncol. 1994, v. 12, p. 1427-1435.
24. Craft A., Cotterill S., Malcolm A. et al. Ifosfiunide-containig chemotherapy in Ewing's sarcoma: The second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. J. Clin. Oncol. 1998, v. 16, p. 3628-3633.
25. Craft AW1, Cotterill SJ, et all Long-term results from the first UKCCSG Ewing's Tumour Study (ET-1). United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) and the Medical Research Council Bone Sarcoma Working Party. Eur J Cancer. 1997, v. 33 (7) p. 1061-1069.
26. Craft A.W., Cotterill S.J., Bullimore J.A. et al. Long-term results from the first UKCCSG Ewing's tumor study (ET-l) II. Eur. J. Cancer. 1997, v. 33, p. 1061-1069.
27. Craft A.W., Paulussen M., Douglas C. et al. EICESS 92 – Early results of an international Ewings tumour study II. Med. Pediatr. Oncol. 2000, v. 35, p. 191 abstr.
28. Delattre O., Zucman J., Melot T. et al. The Ewing's family of tumors – a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. New. Engl. J. Med. 1994, v. 4, p. 294-299.
29. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone Proc. N.-Y. Path. Soc. 1921, v. 21, p. 17.
30. Felgenhauer J., Hawkins D., Pendergrass T., Lindsley K., Conrad E.U., Misser J.S. Very intensive, short-term chemotherapy for children and adolescents with metastatic sarcomas. Med. Pediatr. Oncol. 2000, 34.
31. Ferreira C.G., Epping M., Kruyt F.A. et al. Apoptosis: target of cancer therapy. Clin. Cancer Res. 2002, v. 8, p. 2024-2034.
32. Frei E., Canellos G.P. Dose: a critical factor in cancer chemotherapy. Am. J. Med. 1979, v. 69, p. 585-594.
33. Goldie J.H., Coldman A.J. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat. Rep. 1979, v. 63, p. 1727-1733.
34. Goodman J.W., Hodgson G.S. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. Blood. 1962, v. 19, p. 702-714.
35. Granowetter L., Womer R., Devidas M., Krailo M., Wang C., Bernstein M., Marina N., Leavey P., Gebhardt M., Healey J., Shamberger R.C., Goorin A., Miser J., Meyer J., Arndt C.A., Sailer S., Marcus K., Perlman E., Dickman P., Grier H.E. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. J. Clin. Oncol. 2009, v. 20, 27 (15), p. 2536-2541.
36. Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J. et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N. Engl. J. Med. 2003, v. 348, No. 8, p. 694-701.
37. Hayes F.A., Thompson E.I., Meyer W.H. et al. Therapy for localized Ewing's sarcoma of bone. J. Clin. Oncol. 1989, v. 7, p. 208-213.
38. Hosalkar H.S., Dormans J.P. Surgical Management of Pelvic Sarcomas in Children. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2007, v. 15, 4, p. 408-424.
39. Hustu H.O., Holton H., James Jr. D. & Pinkel D. Treatment of Ewing's sarcoma with concurrent radiotherapy and chemotherapy. Journal of Pediatrics. 1968, v. 73, p. 249-251.
40. Johnson F.R., Roberts K.B. The growth and division of human small lymphocytes in tissue culture: an electron microscopic study. J. Anat. 1964, v. 98, p. 303-311.
41. Jurgens H., Exner U., Gadner H. ct al. Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone: a 6-year experience of a European cooperative trial. Cancer. 1988, v. 61, p. 23-32.
42. Kolb E.A., Kushner B.H., Gorlick R. et al. Long-term event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults. J. Clin. Oncol. 2003, v. 21, p. 3423-3430.

43. Kushner B.H., Meyers P.A., Gerald W.L., Healey J.H., La Quaglia M.P., Boland P., Wollner N., Casper E.S., Aledo A., Heller G., et al. Very-high-dose short-term chemotherapy for poor-risk peripheral primitive neuroectodermal tumors, including Ewing's sarcoma, in children and young adults. J. Clin. Oncol. 1995, v. 13 (11), p. 2796-2804.
44. Ladenstein R., Pötschger U., Le Deley M.C., Whelan J., Paulussen M., Oberlin O., van den Berg H., Dirksen U., Hjorth L., Michon J., Lewis I., Craft A., Jürgens H. Primary Disseminated Multifocal Ewing Sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 Trial. J. Clin. Oncol. 2010, v. 201, 28 (21), p. 3284-3291.
45. Marina N.M., Pappo A.S., Parham D.M. et al. Chemotherapy dose-intensification for pediatric patients with Ewing's family of tumors and desmoplastic small round cell tumor: A feasibility study at St. Jude Children's Research Hospital. J. Clin. Oncol. 1999, v. 17, p. 180-190.
46. Meyer W.H., Kun L., Marina N. et al. Ifosfamide plus etoposide in newly diagnosed Ewing's sarcoma of bone. J. Clin. Oncol. 1992, v. 10, p. 1737-1742.
47. Miser J.S., Krailo M.D., Tarbell N.J. et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide – A children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. J. Clin. Oncol. 2004, v. 22, p. 2873-2876.
48. National Cancer Intelligence Network, 2010, http://www.ncin.org.uk.
49. Nesbit Jr. M.E., Gelum E.A., Burgert Jr. E.O. et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmctastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the first intergroup study II. J. Clin. Oncol. 1990, v. 8, No. 10, p. 1664-1674.
50. Paulussen M., Ahrens S., Dunst J., Winkelmann W., Exner G., Kotz R. Localized Ewing Tumor of Bone: Final Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. Journal of Clinical Oncology. 2001, v. 19, No. 6, p. 1818-1829.
51. Paulussen M., Craft A.W., Lewis I., Hackshaw A., Douglas C., Dunst J. et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment – cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. J. Clin. Oncol. 2008, v. 26 (27), p. 4385-4393.
52. Paulussen M., Ahrens S., Burdach S. et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: Survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. Ann. Oncol. 1998, v. 9, p. 275-281.
53. Picci P., Bohling T., Bacci G. et al. Chemotherapy induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. J. Clin. Oncol. 2001, v. 15, p. 1553.
54. Womer R.B., West D.C., Krailo M.D., Dickman P.S. Randomized comparison of every-two-week v. every-three-week chemotherapy in Ewing sarcoma family tumors (ESFT). Journal of Clinical Oncology. 2008, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), v. 26.
55. Rosen G., Wollner N. fan C. et al. Proceedings: disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug seqential chemotherapy. Cancer. 1974, v. 33, p. 384-393.
56. Strauss S.J, Mc Tiernan A., Driver D., Hall-Craggs M., Sandison A., Cassoni A.M. et al. Single center experience of a new intensive induction therapy for Ewing·s family of tumors: Feasibility, toxicity, and stem cell mobilization properties. J. Clin. Oncol. 2003, v. 21, p. 2974-2981.
57. Subbiah V., Anderson P. Targeted therapy of Ewing's sarcoma. Sarcoma. 2011, 686-985.
58. Sutow W.W., Sullivan M.P. Cyclophosphamide therapy in children with Ewing's sarcoma. Cancer Chemother. Rep. 1962, v. 23, p. 55-60.

Статья поступила 16.11.2015 г., принята к печати 18.11.2015 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

EWINGS SARCOMA TREATMENT

Nisichenko O.A., Kubirov M.S., Michailova S.N.

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

Key words: **Ewings sarcoma, chemotherapy, survival**

Combined approach is a standard of treatment of Ewing sarcoma patients. Chemotherapy, radiotherapy, surgery and possible targeted therapy are the main steps of successful treatment. Evolution of chemotherapy is discussed in this literature review.

УДК 616.71-006.3.04

Значение рентгено-морфологического сопоставления в костной патологии

Майкл Дж. Кляйн[1], И.В. Булычева[2]

[1] Weill Medical College of Coenell University New York, NY

[2] ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: **сцинтиграфия, опухоли костей, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография**

Соответствие морфологической картины и рентгенологического изображения является основополагающим подходом в диагностике костных новообразований, и тем не менее этим постулатом пренебрегают большинство патологов. Для постановки «грамотного» морфологического диагноза сопоставление морфологического и рентгенологического диагнозов является абсолютной и обязательной необходимостью. Рассмотрение рентгенологических данных лишь в качестве интересных, но не обязательных дополнительных сведений к морфологическому исследованию недопустимо. В настоящем сообщении уделяется особое внимание оценке взаимосвязи между рентгеновскими лучами и тканями с акцентом на структуру кости и мягких тканей. Кроме того, детально рассматривается применение данных лучевой диагностики в построении морфологического диагноза.

На этапе подготовки общих патологов обязательно встречаются упоминания о необходимости применения рентгенологических данных при интерпретации костных биопсий. Исторически данный подход был сформулирован Jaffe и назван «3D» [1]. Данный термин подразумевает тесное взаимодействие специалистов трех областей – морфолога, рентгенолога и хирурга-ортопеда. Результатом такого содружества является правильная постановка диагноза в 95% случаев [2]. Однако в редких университетах и клинических госпиталях имеются специальные программы по подготовке костных патологов со специализированным циклом по рентгенологии. Приобрести необходимые знания для целенаправленного понимания рентгенологических структур с учетом редкости костной патологии крайне сложно, а зачастую и невозможно без доступа к специально подготовленным программам.

Пораженные ткани, исследуемые в ортопедической практике, невидимы без применения лучевых методов, они невидимы и для хирурга, берущего кусочки ткани для морфологического исследования. Лучевая диагностика предоставляет целый спектр данных о взаимном расположении пораженных и здоровых тканей, помогает интерпретировать изменения не только с точки зрения воздействия патологических тканей на здоровые, но и о действии здоровых тканей на «больные». В ряде случаев лучевые данные объясняют клинические симптомы и проявления заболевания.

Интерпретация костных биоптатов требует опыта и определенных навыков, костная ткань трудна для обработки и выполнения дополнительных молекулярных методов. Изучение костных биоптатов сопровождается большим количеством артефактов. Рентгеновский снимок в ряде случаев является самостоятельным и достаточным материалом для постановки диагноза. Лучевые методы дают полную картину зоны патологического процесса, помогают установить наиболее предпочтительные для взятия биопсии участки ткани, помогают доказать наличие диагностически важных зон и из какого фрагмента новообразования взят материал для гистологического исследования [3]. Таким образом, становится очевидным, что изолированное морфологическое исследование не является достаточным для постановки правильного диагноза при новообразованиях костной ткани. Чем меньшим опытом обладает патолог в чтении костных изображений, тем более явной становится роль рентгенолога в совместной «3D»-работе.

Взаимодействие рентгеновских лучей с костными и мышечными структурами

Рентгеновские лучи представляют собой электромагнитные волны с длиной в один ангстрем. Рентгеновские лучи способны характеризовать ткани на атомном уровне, поскольку они обладают высокой энергией и меньше атома по размерам. Опыты Резерфорда показали, что ядро любого

Адрес для корреспонденции
Булычева Ирина Владиславовна
E-mail: irena@boulytcheva.com

атома составляет лишь биллионную часть всего атома [4]. В природе создается впечатление, что материя обладает солидной плотностью, однако все атомы преимущественно состоят из орбитальных пространств. Атомная масса на 99,94% состоит из массы протонов и нейтронов. Если условно удалить все орбитальные пространства, оставшийся объект займет одну биллионную часть исходного объема. Для наглядности приведем пример с 5000 укомплектованными самолетами. Если удалить все межуточные пространства, то оставшийся объем будет соответствовать объему бейсбольного мяча, при этом масса предмета останется прежней. Еще более впечатляющими природными примерами данного факта являются пульсары, звезды-карлики и (теоретически) черные дыры.

Таким образом, рентгеновские лучи пронизывают материю именно благодаря этим межуточным пространствам, чем больше атомная масса вещества и большее количество частиц вращается вокруг ядра, тем выше вероятность столкновения с рентгеновским лучом и, соответственно, «плотность» структуры. Объем ядер ничтожен (1×10^{-9}), и даже в атомах с несколькими ядерными частицами (золото, свинец, осмий) можно пренебречь их ролью в поглощении рентгеновских лучей (рис. 1).

Становится очевидным, что рентгеноплотность напрямую зависит от физических свойств межуточных пространств вещества. К примеру, атом криптона обладает большим количеством электронов, чем атом кальция, но большими межуточными пространствами, и, соответственно, криптон является газообразным веществом, а соответственно, проницаем для рентгеновских лучей. Рентгеноплотность напрямую зависит от количества частиц для возможных столкновений и межуточного пространства между этими частицами.

Алмаз, одно из самых твердых веществ в природе, имеет такую же рентгеновскую плотность, как графит, самый хрупкий материал (рис. 2). Цирконий, искусственный «мимик» алмаза, наоборот, обладает высокой рентгеновской плотностью, поскольку обладает дополнительной орбитой и большим количеством электронов, чем кальций (см. рис. 2).

Рентгеновский снимок является результатом прохождения рентгеновскими лучами, генериру-

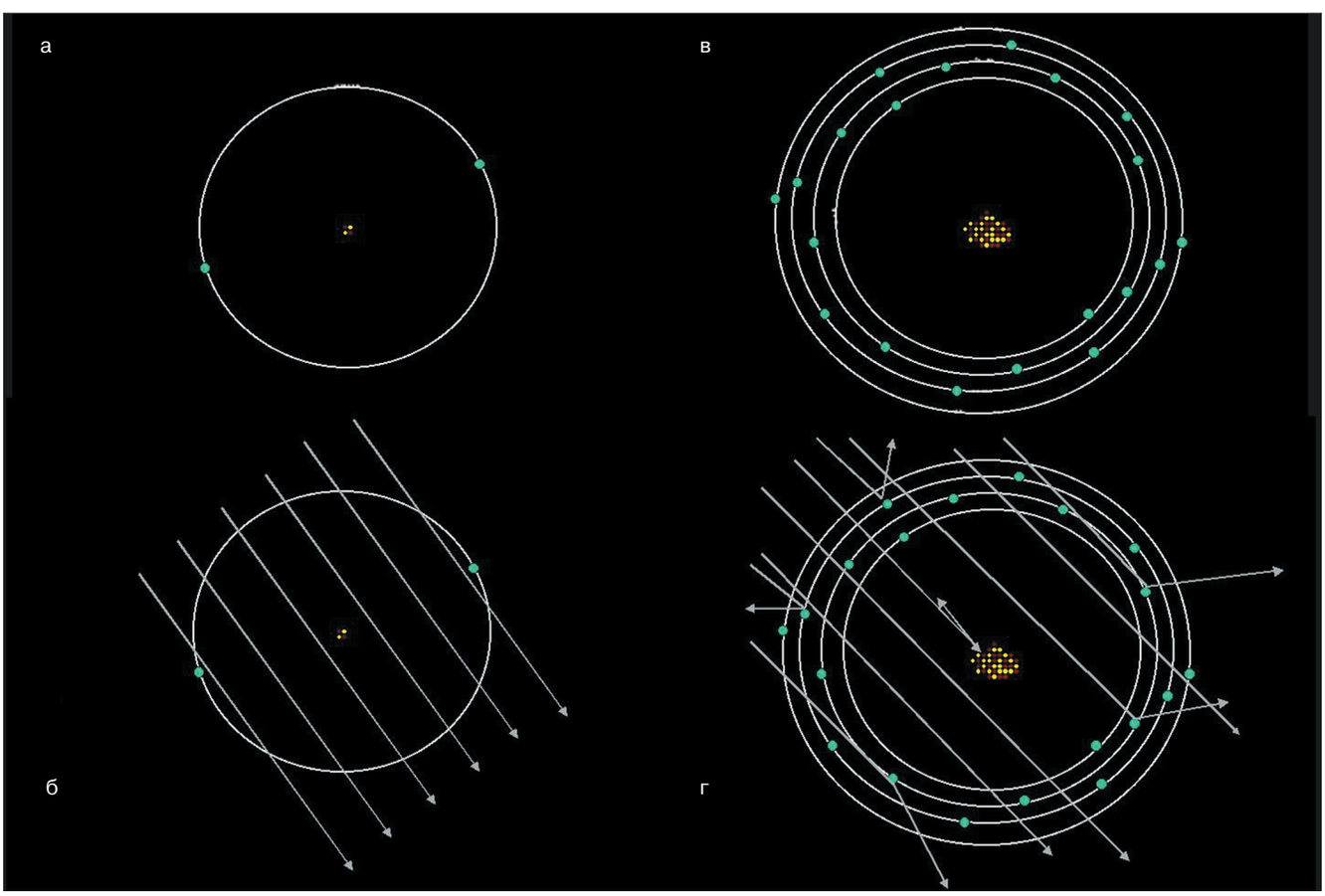


Рис. 1. Рисунки а и в представляют схематическое изображение атома гелия с двумя электронами на одной орбите. Для сравнения представлена структура кальция с 20 электронами на четырех орбитах. На рисунках б и г рентгеновские лучи «атакуют» эти же атомы. Становится очевидным, в каком случае столкновение более вероятно. На рисунке 1г изображена схема вероятного столкновения ядра с рентгеновскими лучами, однако в масштабе рисунка внешняя орбита имеет диаметр 10,2 м! Рисунки необходимо рассматривать с учетом определенных физических неточностей

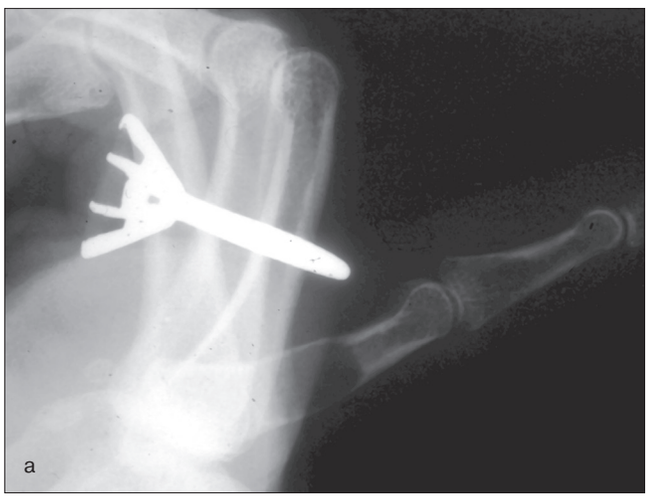


Рис. 2. а) Пациентка, 40 лет, отметила боль в кисти после незначительной травмы, рентгенологическое исследование выявило энхондрому 5-го пальца с признаками перелома без смещения. На снимке также контурируется крупный рентгенопроницаемый камень (алмаз) в оправе от Тиффани. б) Пациентка, 50 лет, предпочитает носить поддельный камень, являющийся оксидом циркония, из соображений безопасности. Цирконий оксид обладает 40 электронами на 5 орбитах в противоположность 20 электронам на 4 орбитах у кальция. Снимки демонстрируют истинный алмаз (рентгенопроницаемый) и искусственный камень цирконий (рентгеноплотный)

мыми на катодной трубке через фильтр, коллиматор, ткани пациента, модулятор и детектор [5].

Рентгеновская трубка продуцирует широкий спектр электромагнитных волн, фильтр удаляет излишний радиационный фон. Для уменьшения рассеивания волн на трубке ставят коллиматор, также между объектом и кассетой устанавливают рассеивающую решетку, которая отсекает отраженные волны.

Рентгеновские лучи способны реагировать с фотографической эмульсией, но с замедленной скоростью по сравнению со световыми лучами, поскольку они находятся в другом спектре электромагнитного излучения. Для ускорения процесса фотопленка помещается в кассету с флуоресцентным слоем редкоземельных металлов. Рентгеновские лучи реагируют с флуоресцентным покрытием, вызывают переход электронов на более высокий энергетический уровень. Когда электроны возвращаются в исходное энергетическое состояние, они дают вторичную эмиссию электромагнитного света, который проявляется на пленке и дает контактный отпечаток в кассете. Результатом этой вторичной фотохимической реакции является преципитация серебра в эмульсии и экспозиция пленки [6]. Интенсивность флуоресценции прямо пропорциональна интенсивности рентгеновских лучей. Плотные объекты, поглощают излучение, эмульсия под ними обладает малой преципитацией серебра, и изображения на снимках оказываются светлыми. Объекты, пропускающие лучи на рентгеновских снимках, соответственно, выглядят темными.

Помимо классической рентгенограммы, которая, по сути, является большим негативным снимком, существуют и другие методы получения изображения. При флюороскопии изображение записывается в реальном времени видеокамерой. Возможно также получить изображение за счет реконструкции нескольких маленьких цифровых изображений. Упрощенно можно рассматривать плотность изучаемых тканей как воздух (газообразную среду), жировую ткань, воду и кость. Интересно отметить, что, хотя первые три состояния проницаемы для лучей и на рентгенограммах проявляются темными зонами, их контур можно определять за счет соседних плотных структур. Наиболее ярким примером является растущий метаэпифиз длинной кости ребенка (рис. 3). Косвенным путем можно оценить и состояние синовиальной ткани, а также хрящевого слоя головки бедренной кости при остеоартрите (рис. 4).

Рентгенограмма является двухмерным отображением трехмерной структуры. К примеру, бедренная кость классически выглядит с более плотным корковым слоем и менее плотным костномозговым каналом. Никого этот факт не удивляет. На самом деле данный эффект возникает вследствие того, что сумма плотных структур, которые проходит пучок

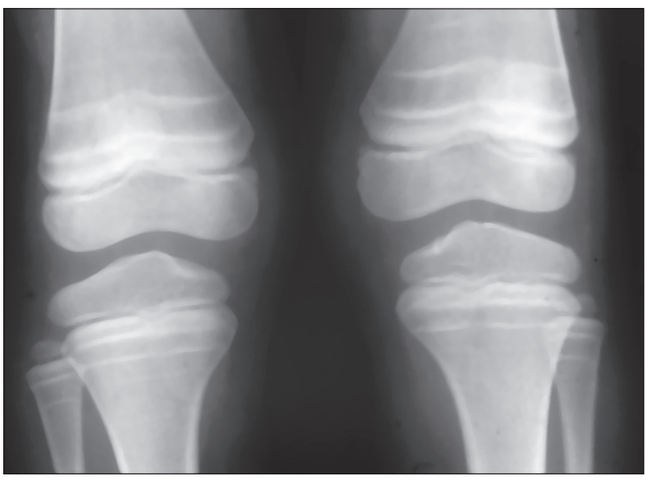
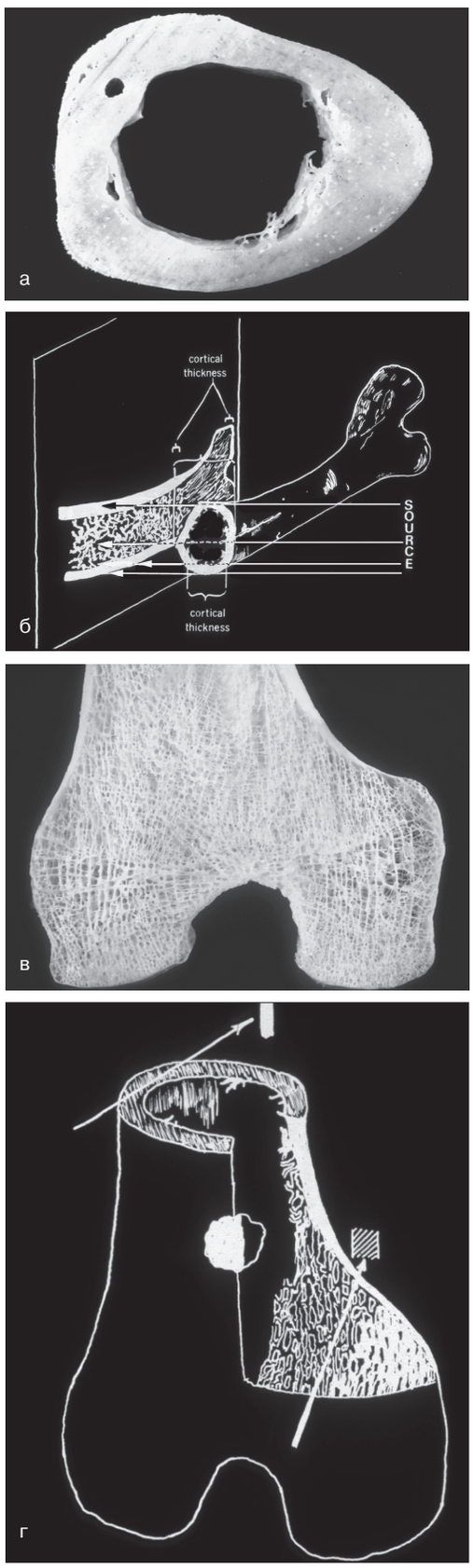


Рис. 3. Снимок коленного сустава у ребенка. Выраженная «щель» между бедренной и большеберцовой костями за счет утолщенного суставного хряща. Симметрично расположены темные зоны б ростковых пластинок. Также имеются параллельные и симметричные рентгеноплотные зоны во всех концевых отделах представленных на изображении костей, в бедренных костях эти зоны отстоят друг от друга на большее расстояние, что говорит об ускоренном, активном и дифференцированном росте в зоне ростковой пластинки бедренной кости

Рис. 4. Тяжелый остеоартрит левого коленного сустава, суставной хрящ между мыщелком бедренной кости и суставной поверхностью большеберцовой кости практически отсутствует (тонкая, неровная темная зона на снимке). В медиальном отделе суставная щель полностью отсутствует, в эпифизарной зоне имеются участки разряжения ткани, представляющие собой дегенеративные кисты

три раза в корковой зоне, больше, чем сумма корковых структур дважды плюс костномозговое вещество в центральной части трубчатой кости [9] (рис. 5). Рентгеновские лучи настолько малочувствитель-



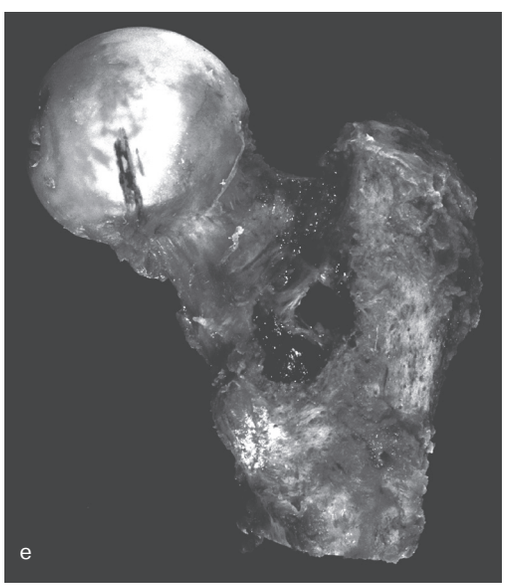


Рис. 5. а) Поперечный срез диафиза бедренной кости. б) Схематическое изображение рентгеновских лучей, проходящих через более плотный участок наружного отдела коркового слоя кости и лишь двойной слой кортикальной пластинки и костномозговую жировую ткань медуллярной зоны. в) Дистальный отдел бедренной кости взрослого человека, представленный на 75% костномозговым содержимым, построен из губчатой кости, корковый слой выражен слабо. г) Схематическое изображение прохождения рентгеновских лучей через различные отделы кости: в метадиафизарной зоне на рентгеновском снимке преимущественно окажется кортикальная пластинка, в метаэпифизарной зоне губчатая кость. Новообразования, расположенные в метадиафизарной зоне и поражающие менее 40% структуры кости, остаются нераспознанными. Новообразования, характеризующиеся склеротическими изменениями, видны на рентгенограммах. д) Рентгенограмма удаленного проксимального отрезка бедренной кости с элементами метастатического поражения у больного раком почки, степень литических изменений умеренно выражена. е) Макропрепарат того же больного, демонстрирующий тотальный литический дефект с поражением кортикальной пластинки и частично медуллярного пространства

ны, что требуется более 40% разрушенных костных структур, чтобы изменения могли стать видимыми на снимке. Если это прямая проекция и поражен корковый слой, то должно быть разрушено 80% ткани. Именно поэтому так важно проводить исследование в нескольких проекциях. Важно понимать, что на снимке трубчатой кости мы видим проекцию коркового слоя, более плотного по краям и менее плотного в середине. Все изменения в костномозговом канале до тех пор, пока они не изменяют кортикал или не обладают костной плотностью, остаются невидимыми на снимке в прямой проекции (см. рис. 5) [7, 8].

Имеются и иные факторы, которые необходимо учитывать при оценке рентгенограммы, например, части тела пациента, отлежащие от записывающего устройства, на снимке окажутся увеличенными по сравнению с прилежащими ближе. Рентгеноплотные объекты выглядят более четкими на снимке. Некоторые объекты теряют четкость изображения вследствие рассеивающего эффекта Комптона [9]. Помимо этого на изображение может влиять киловольтаж катодной трубки, который влияет на прохождение рентгеновских лучей через ткани [6, 10].

Основные статистические данные, принимаемые во внимание при проведении рентгено-морфологического анализа

Опухоли костей в большинстве случаев «подчиняются» основным статистически важным критериям: возрасту пациента, локализации очага поражения в скелете и рентгенологическим характеристикам зоны поражения. Необходимо иметь в виду, что практически во всех возрастных категориях истинные опухоли костей встречаются реже, чем инфекционные процессы, патология развития скелета, травматические и метаболические, также дегенеративные нарушения (рис. 6–10).

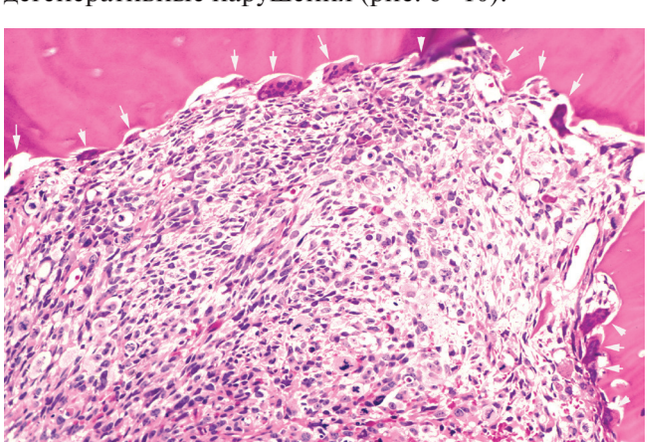


Рис. 6. Резорбция кости остеокластами (указано стрелками)

Врожденные нарушения и пороки развития характерны для первых двух декад жизни, метаболические и дегенеративные нарушения развиваются позднее. Инфекционные процессы, как и травма, наблюдаются в костях в любом возрасте, однако у детей доминирует гематогенное распространение инфекции, а у взрослых причинами инфекции являются сопутствующая травма и сосудистые нару-

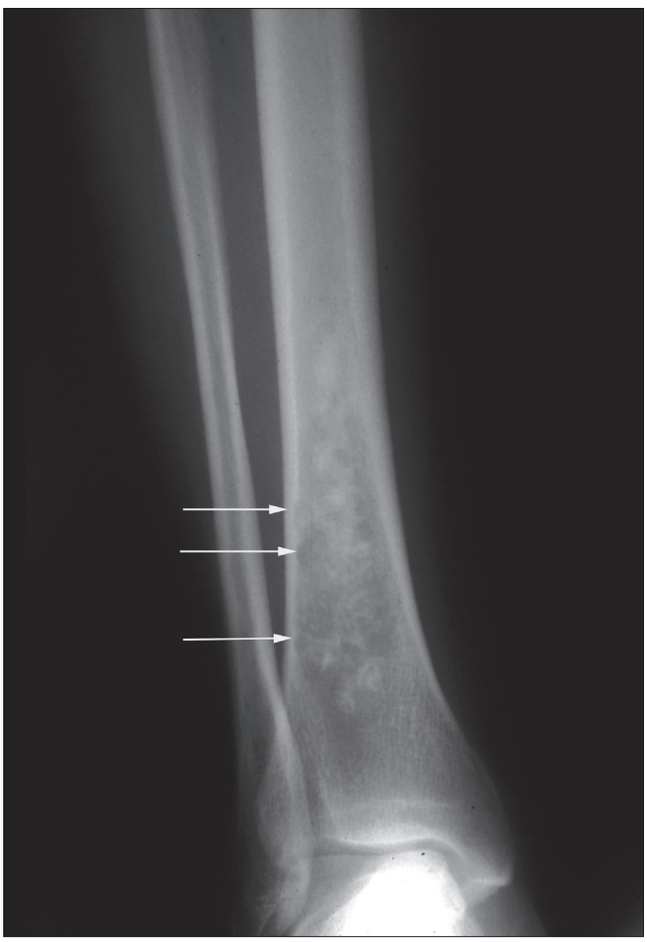


Рис. 7. Рентгенограмма дистального отдела большеберцовой кости, демонстрирующая хрящеобразующую опухоль. В дополнение к кальцинированному рентгенопроницаемому матриксу имеются признаки узурации внутренней поверхности кортикальной пластинки (указано стрелками)

шения. Критерий возраста играет принципиально важную роль в диагностике костных новообразований. К примеру, пик заболеваемости саркомой Юинга и остеосаркомой приходится на период между второй и третьей декадами жизни. Гигантоклеточная опухоль и хондросаркома характерны для сформировавшегося скелета. Метастатическая болезнь и плазмоклеточная миелома редко встречаются до пятой декады жизни. Важно изучить всю пораженную кость, а в некоторых случаях и весь скелет, ряд новообразований характеризуется мультифокальностью. Важно изучить, поражен ли прилежащий к опухоли сустав, каков состав матрикса. Продукция костного, хрящевого или фиброзного матрикса направляет мысль на костную опухоль, соединительнотканный матрикс чаще характеризует реактивный процесс в зоне перелома или инфицирования, однако соединительнотканный матрикс может наблюдаться и при фиброзной дисплазии.

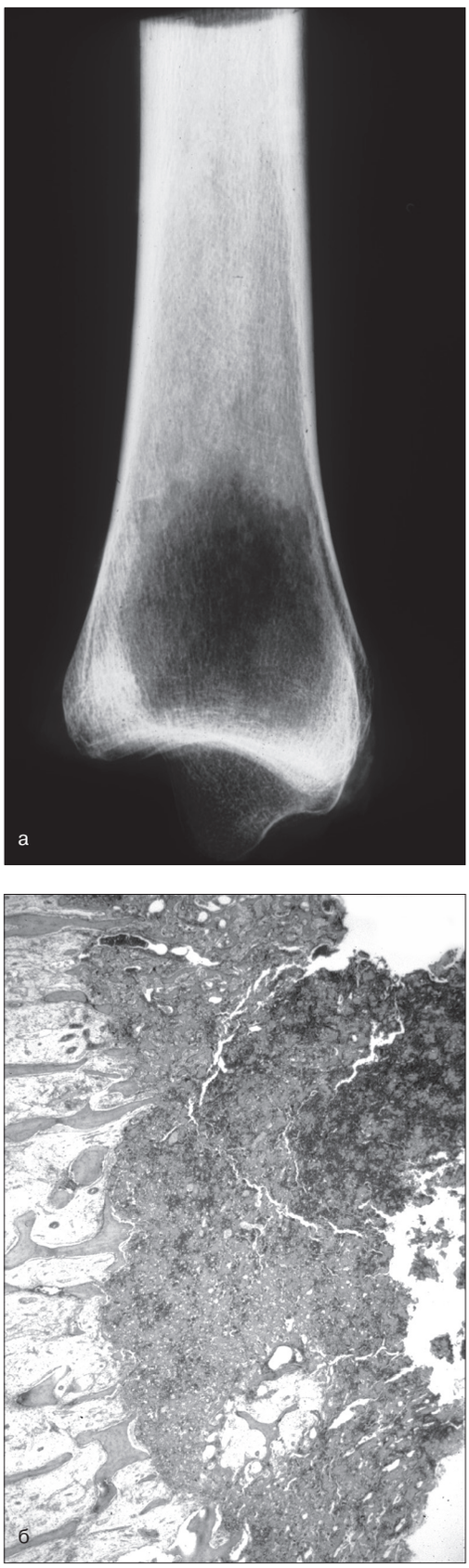


Рис. 8. а) Рентгенограмма препарата с классической «географической» рентгенологической структурой, видна четкая граница между новообразованием и нормальной костью. б) Зона перехода опухолевой ткани в нормальную кость, в зоне роста опухоли костные структуры практически отсутствуют, в левой части препарата костные структуры практически не изменены

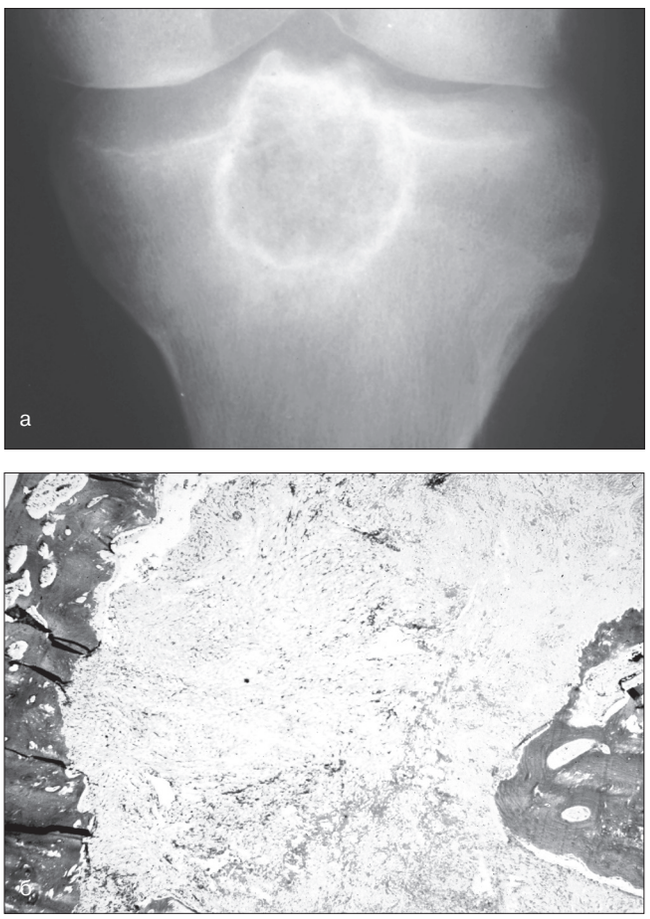


Рис. 9. а) Рентгенограмма проксимального отдела большеберцовой кости с рентгенопрозрачным новообразованием, окруженным зоной склероза за счет новообразованной кости. б) Фиброзная структура новообразования имеет отграничительную зону, по структуре напоминающую кортикальную пластинку

Основные типы рентгенологических изображений в костной патологии

Оценка рентгенологического изображения базируется на описании взаимоотношения костных структур и реакции костной ткани на развитие патологического процесса в ней. Нет разницы, на какой процесс реагирует кость, будь то опухоль, травма, воспаление или метаболические изменения. Различие заключается только в степени выраженности изменений [10].

Костная ткань реагирует на патологический процесс двумя проявлениями: новообразованием и абсорбцией или комбинацией обоих процессов [11]. Рентгенограмма отражает состояние костной ткани и ее ответ на патологический процесс в данный отрезок времени. Наиболее диагностически важной является зона перехода патологической кости в нормальную. Эта зона имеет название «переходной» [12]. Более четко выраженная «переходная» зона характеризует менее агрессивный патологический процесс. Абсорбция костной ткани является

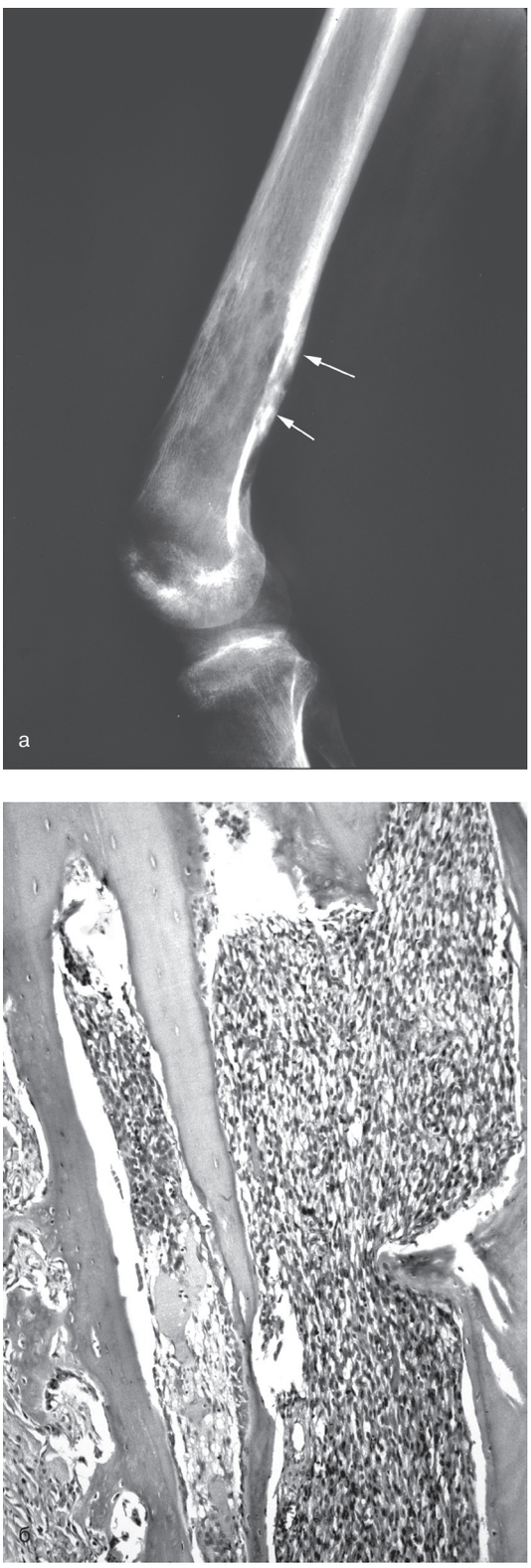


Рис. 10. а) Боковая проекция, демонстрирующая бедренную кость с характерными структурами типа кости, «побитой молью». Подобная картина характерна для высокодифференцированного злокачественного процесса. Видна деструкция кортикальной пластинки, границы новообразования плохо контурируются, стрелками указаны зоны периостальной реакции. б) Веретеноклеточная опухоль с распространением по Гаверсовым каналам и за пределы кортикала с периостальной реакцией (слева внизу)

комплексным процессом. Реакция и активизация остеокластов из гистиоцитарных предшественников требуют времени. Четкая зона демаркации подразумевает вяло протекающий доброкачественный процесс взаимодействия костных структур и активизированных остеокластов без интратрабекулярной инфильтрации кости (см. рис. 6).

Длительно протекающий доброкачественный процесс может вызывать зубчатую эрозию внутреннего края кортикальной пластинки кости за счет активности остеокластов (см. рис. 7). Однако полного разрушения кортикала и инфильтрации по сосудистым каналам, как правило, не наблюдается за исключением редких случаев отсутствия кровообращения и некроза кости.

Рентгенологическая картина четко отграниченного края очага поражения получила распространенное название «географического» рисунка [13, 14].

Данный тип реакции отражает равный по времени процесс абсорбции кости остеокластами и одновременный рост новообразования. Гистологический срез на границе укажет четкую грань между нормальной и пораженной костью (см. рис. 8).

Географическое изображение может быть охарактеризовано как «отграничительное», если имеется зона уплотнения по периферии, этот процесс характеризует активность остеобластов, которым требуется еще более длительный промежуток времени на продукцию кости, чем остеокластам на ее резорбцию [15]. Наличие «отграничительного» ободка вокруг зоны деструкции говорит о длительном и, как правило, доброкачественном процессе (см. рис. 9).

Новообразования, обладающие более агрессивным биологическим потенциалом, разрушают кость быстрее, чем ее структуры успевают окончательно отреагировать на повреждение. По мере роста новообразования процесс прогрессирует по межтрабекулярным пространствам, заполненным рыхлой соединительной тканью. В основном новообразованные структуры вытесняют жировую ткань костномозгового канала из межтрабекулярных пространств, в дальнейшем прогрессирование протекает по каналам Гаверса и Фолькмана. Если процесс опухолевый, то наблюдается распространение по сосудистым каналам и достигает периоста. Если процесс инфекционный, то возможен некроз ткани вследствие отека прилежащих структур, при этом процесс также может достигать периоста. В любом случае описанные наблюдения характеризуются более «размытой» переходной зоной.

В случае когда имеется зональность с чередованием более четкой и более размытой переходной зоной, применяется термин «побитой молью» костной структуры [14]. Гистологические срезы в данном случае демонстрируют инфильтрацию межтрабекулярного костного мозга или жира. Аналогичное замещение нормальных структур на опухолевые или реактивные происходит в сосудистых каналах (см. рис. 10).

Инфильтративный рост характеризует злокачественный процесс, например, первичную злокачественную костную опухоль [11].

При этом замещаются межкостные промежутки на значительном протяжении без значимой ремодуляции кости. Как правило, имеются признаки мягкотканного распространения процесса (рис. 11). Позднее появляются признаки разрушения и костных структур.

Рис. 11. а) Инфильтративный процесс в бедренной кости. Нет четких рентгенопроницаемых очагов, в зоне, указанной стрелками, незначительный дефект кортикальной пластинки вследствие сдавления новообразованием в мягких тканях, отмечается прерывистая периостальная реакция, границы опухолевого очага размыты. б) Биоптат опухоли, все структуры инфильтрированы мелкокруглоклеточным пролифератом, полное отсутствие реакции остеокластов на рост опухоли

Типы периостальной реакции

В дополнение к основным структурным изменениям в самой кости важную информацию привносят рентгенологические признаки изменений периоста. Периост представлен наружным фиброзным слоем и внутренним плюрипотентным герминативным слоем из камбиальных клеток. Волокна Шарпея, более нежные в детстве и более плотные и короткие в зрелом возрасте, соединяют внутренний периост с корковым слоем кости. Как правило, нормальный периост не виден на рентгенограммах, однако при его раздражении возникает реакция кости, фиксируемая рентгеновскими лучами. Степень выраженности периостальной реакции зависит не только от процесса в кости, но и от возраста пациента. Более плотный периост характеризуется менее яркой реакцией периоста. Вялый доброкачественный процесс вызовет солидную, непрерывную реакцию периоста. При доброкачественном процессе остеобластам предоставляется достаточно времени на формирование полноценного ответа [12].

Солидная периостальная реакция выражается в утолщении коркового слоя кости (рис. 12). При остеоидной остеоме, например, или интракортикальном абсцессе реакция периоста столь выражена, что рентгеноплотный реактивный участок перекрывает само новообразование (рис. 13).

Рис. 12. Рентгеновский снимок в передне-задней проекции демонстрирует интракортикальный абсцесс. Хорошо контурируется веретенообразное утолщение кортикальной пластинки как результат медленно текущей периостальной реакции

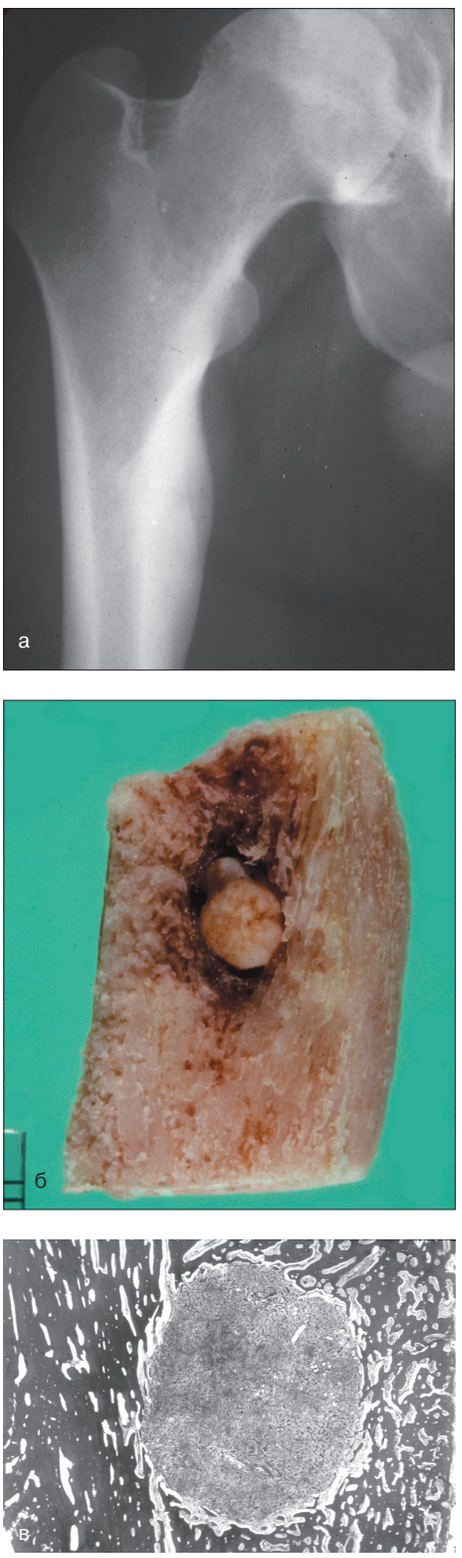


Рис. 13. а) Остеоидная остеома с буйной периостальной реакцией, 18-летний пациент страдал от выраженной ночной боли, купировавшейся аспирином, реактивное веретенообразное костеобразование вокруг ядра опухоли столь выражено, что маскирует первичный очаг. б) Утолщенный фрагмент кортикальной пластинки на распиле содержал 3–4 мм гнездо остеоидной остеомы. Окружающая опухоль реактивная кость в 3 или 4 раза превышает саму опухоль и объясняет причину маскировки гнезда на рентгенограммах. в) Гистотопограмма демонстрирует нормальное строение кортикала слева, опухолевый узел в центре и менее зрелую компактную кость в правом углу препарата

Прерывистая периостальная реакция характерна для быстро развивающегося процесса, как, например, гематома, инфекция или интенсивно растущая злокачественная опухоль. Классическим примером подобной реакции является треугольник Кодмана, при котором надкостница отстоит от коркового слоя с одного из краев, а также имеются признаки быстро развивающейся реакции мягких тканей на деструктивный процесс в кости (рис. 14).

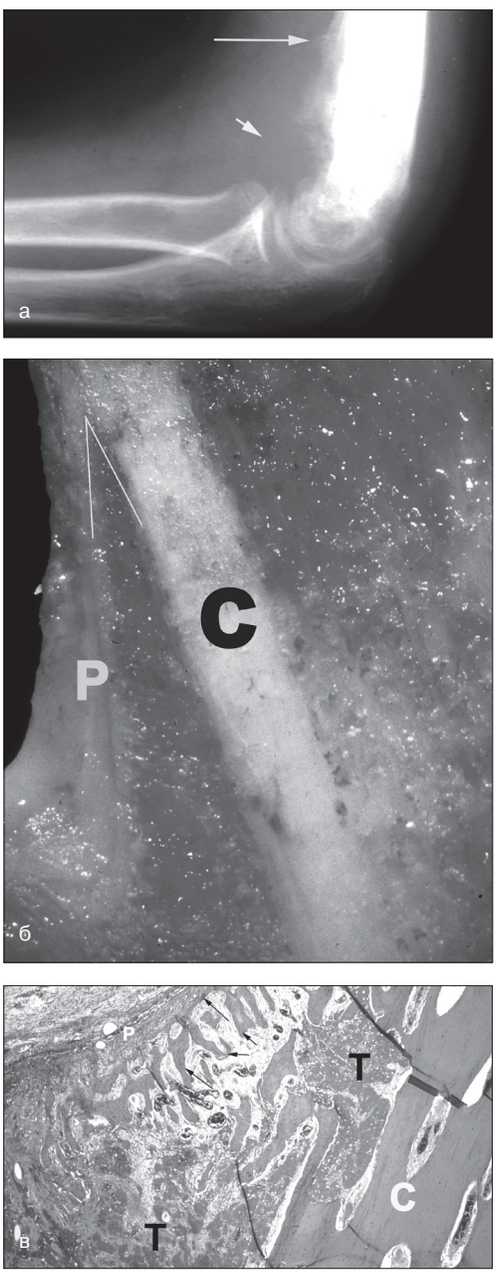


Рис. 14. А) Угол Кодмана, характерный для остеосаркомы. Длинной стрелкой указана зона периостальной реакции на границе с кортикальной пластинкой в проксимальном отделе бедренной кости. Короткой стрелкой помечена зона периостальной реакции, переходящая дистально в мягкотканный компонент опухоли. Б) Макропрепарат, демонстрирующий угол Кодмана. Помечена кортикальная пластинка (С) и периост (Р), угол подчеркнут и может быть сравнен с рентгенограммой. В) Микроскопическая картина в зоне угла Кодмана, опухоль помечена (Т), отмечается инфильтративный рост по Гаверсовым каналам. Периост (Р) и новообразованная кость расположены в левой и центральной частях препарата

Прерывистая периостальная реакция может быть многослойной, что формируется в результате повторяющихся циклов отторжения надкостницы и ответной реакции остеобластов и новообразования кости. Многослойная реакция периоста имеет название «луковичного» за счет сходства с луковичной шелухой [16]. Интересно отметить, что концентрические слои новообразованной

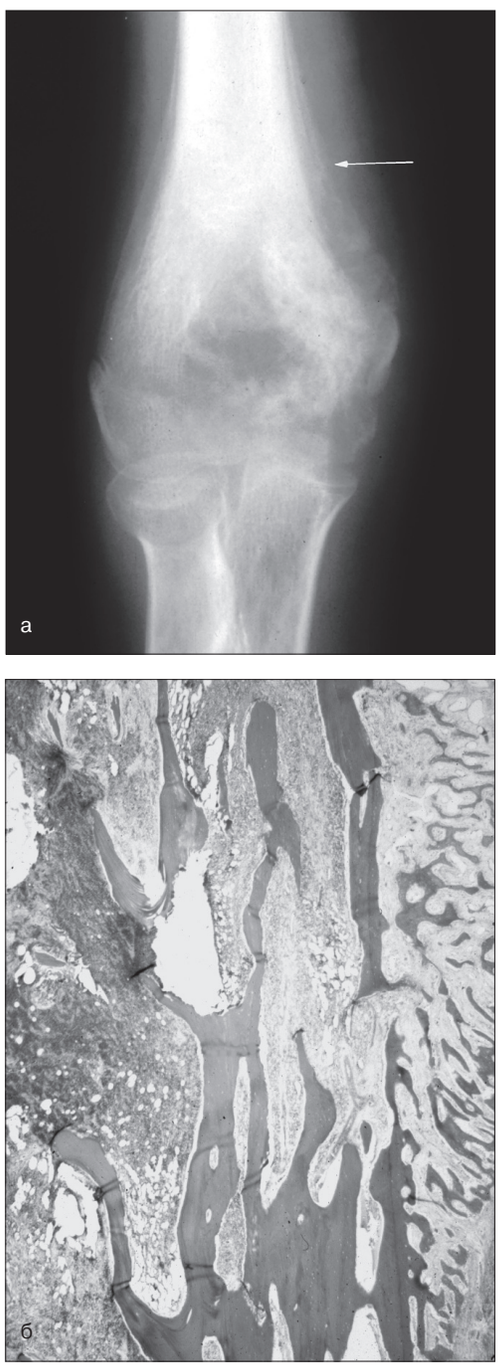


Рис. 15. А) Периостальная реакция луковичного типа, демонстрирующая непрерывающиеся слои новообразованной кости за пределами кортикальной пластинки (обозначено стрелкой). Б) Гистологический препарат кортикальной пластинки и периостальной реакции демонстрирует слева направо тенденцию к истончению, потере компактности и зрелости костных структур

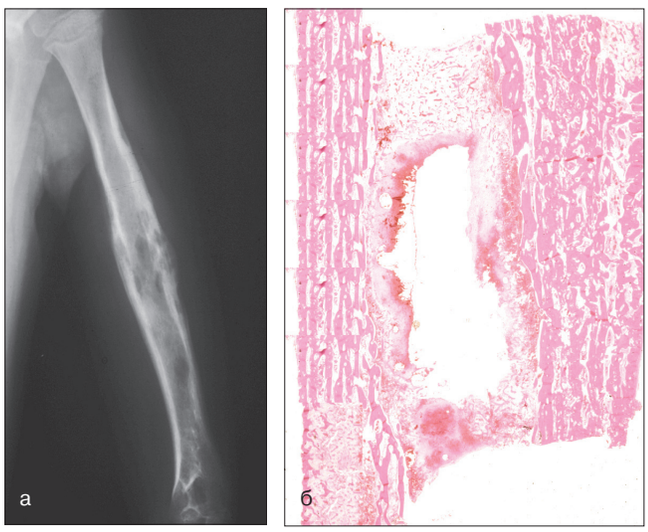


Рис. 16. а) Рентгенограмма плечевой кости пациента, прошедшего курс системной химиотерапии по поводу саркомы Юинга. На снимке видна непрерывная веретенообразная периостальная реакция, подлежащая кость имеет структуру «побитой молью», что характерно для продолженного во времени роста злокачественной опухоли. б) Гистотопограмма демонстрирует множественные тонкие, параллельные, непрерывные слои пластинчатой кости кортикальной пластинки с расширенными Гаверсовыми каналами. В межкостных пространствах нет жизнеспособных опухолевых структур

кости перемежаются с прослойками рыхлой богатой сосудами соединительной ткани, иногда не содержащей структур основного патологического процесса.

Чем дальше слой отстоит от коркового слоя, тем менее дифференцированными и взаимосвязанными становятся соединительнотканные структуры (см. рис. 5).

Комплексные реактивные периостальные структуры могут напоминать солнечные лучи или торчащие волосы в зависимости от ориентации новообразованных костных структур (рис. 17). Реактивная кость, как правило, обладает зональностью, в то время как неопластическая кость обладает беспорядочной структурой, и это может быть зафиксировано рентгенологически [3].

Слитная комплексная периостальная реакция характерна для вялотекущего процесса, прерывистая – для агрессивного [7, 12, 16]. Многослойная периостальная реакция, не охватывающая новообразование со всех сторон, все же в большей степени характеризует быстро развивающийся процесс, но с лимитированным биологическим потенциалом (рис. 18). Независимо от типа периостальной реакции, должно быть заподозрено злокачественное новообразование, если без четко выраженных признаков разрушения кортикала имеются изменения в прилежащих мягкотканных структурах (рис. 19).

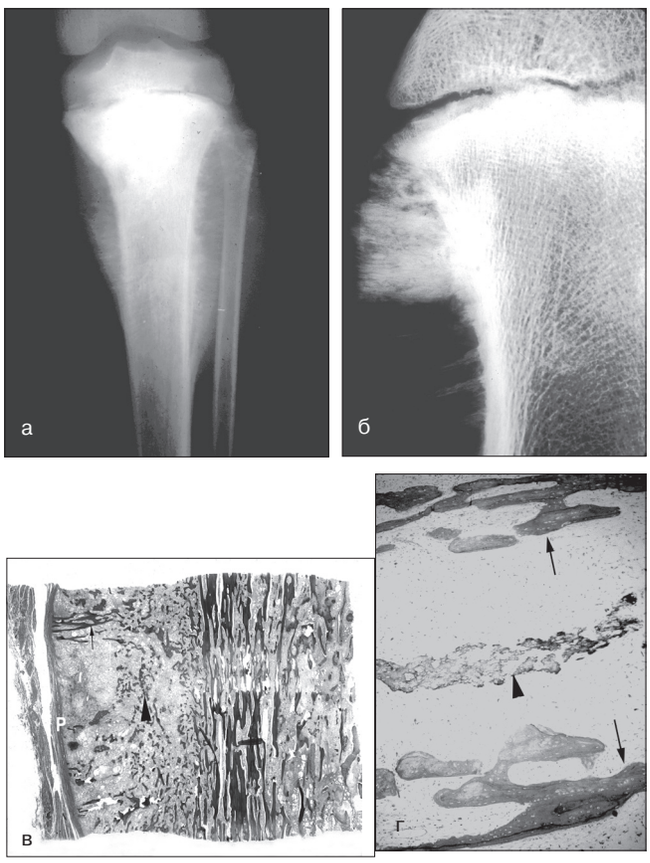


Рис. 17. а) Остеосаркома проксимального отдела большеберцовой кости с комплексной периостальной реакцией по типу угла Кодмана в сочетании с игольчатой периостальной реакцией, диффузный склероз. б) Рентгенограмма препарата демонстрирует вертикальные более плотные со стороны кортикала спикулы новообразованной кости. Между спикулами ткань более плотная и «пушистая», что говорит об опухолевом костеобразовании. в) Гистотопограмма на малом увеличении демонстрирует приподнятый периост (Р), периостальное костеобразование обозначено стрелкой, опухолевый остеогенез обозначен наконечником. г) На большом увеличении определяются параллельные структуры новообразованной кости (обозначены стрелками), а также опухолевое новообразование кость между ними (обозначена стрелкой).

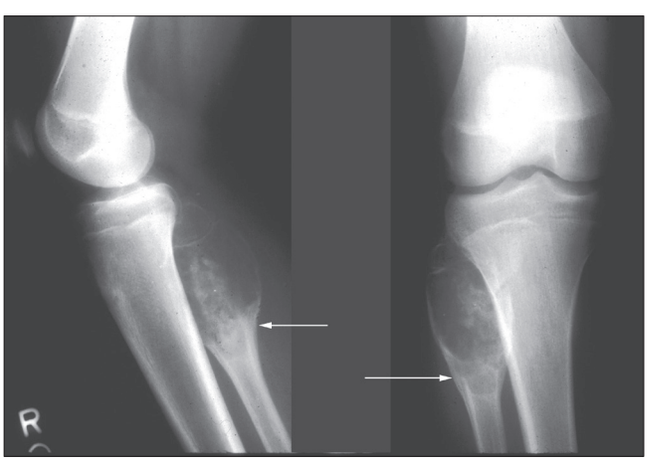


Рис. 18. Аневризмальная костная киста у 16-летней пациентки. Кость вздута, стрелкой указана зона периостальной реакции, корковый слой выше зоны реактивной реакции истончен, но интактен, что говорит о быстро развивающемся, но доброкачественном процессе

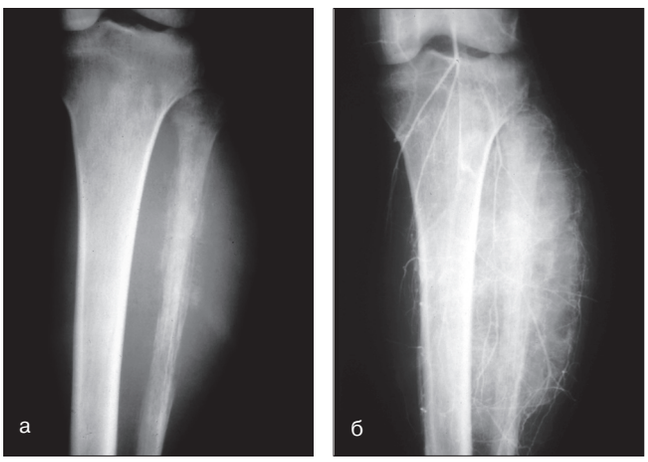


Рис. 19. А) Прерывистая, многослойная периостальная реакция малоберцовой кости при саркоме Юинга. Вокруг опухолевого очага располагается «затуманенная» зона уплотнения мягких тканей. Б) При ангиографии выявлен массивный мягкотканный компонент опухоли, который в сочетании с минимально выраженными признаками разрушения кортикальной пластинки говорит о высокой степени злокачественности процесса

Внеклеточный матрикс

Большинство рентгенологических признаков отражают патологические изменения кости и надкостницы, однако имеются признаки, характеризующие структуру преобладающего в новообразованном очаге матрикса [8].

Костный матрикс рентгеноплотный, но выраженность этой плотности зависит от характера продукции новообразованной кости. В классических случаях более зрелые костные структуры более регулярно и трабекулярно выглядят на рентгенограммах (рис. 20). Менее организованные новообразованные структуры остеосаркомы выглядят облаковидными или «пушистыми», особенно если гистологически они расположены листовидно (см. рис. 20).

В ряде наблюдений структура остеосаркомы с обильной продукцией остеоида оказывается полностью рентгенопроницаемой за счет полного отсутствия минерализации остеоида. В подобной ситуации для рентгеновских лучей нет различия между остеоидом и водой. Декальцинированный костный препарат не позволяет различить декальцинированную кость и неминерализованный остеоид. Рентгенограмма в таком случае укажет на различие (рис. 21).

Что касается хрящевой ткани, то в отсутствие кальцификации или оссификации в рентгеновском изображении хрящ неотличим от воды. Опухолевые структуры продуцируют гиалиновый хрящ. Хрящевые структуры напоминают грозди винограда с концентрическими хрящевыми комплексами различной величины. Именно благодаря этой структуре возникают характерные для дольчатых хрящевых структур вдавления эндоста (рис. 22, а также рис. 7).

Гиалиновый хрящ лишен кровоснабжения, его наводненные структуры способны получать кислород и питательные вещества из кровеносных сосудов, расположенных на расстоянии 1–2 см от питающего их сосуда. Опухолевый хрящ также не кровоснабжается. По мере роста хрящевой опухоли все более ощущается дефицит питания тканей. Состояние ишемии и недостатка питательных веществ приводит к очаговому кальцинозу, что отражается на рентгенограммах. Дальнейшие метаболические процессы оказываются еще более затруднены в условиях отложения кальция, и развивается некроз хрящевой ткани. Вторичная неоваскуляризация способствует замене хрящевой ткани на костную или так называемому энхондральному окостенению [17].

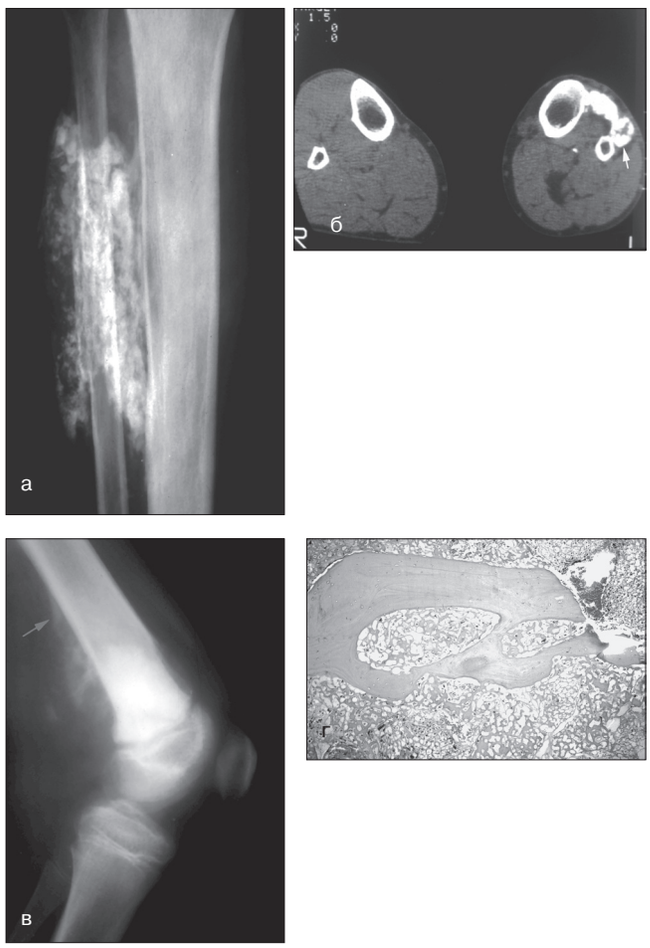


Рис. 20. а) Реактивный костный матрикс трабекулярного строения при гетеротопической оссификации вокруг малоберцовой кости. б) Компьютерная томограмма того же пациента демонстрирует переднее расположение оссификата, стрелкой указана наиболее плотная часть, в центре которой заметно просветление, характерное для гетеротопического оссификата. в) Остеосаркома в боковой проекции. Начиная от ростковой пластинки и проксимальнее, дистальный отрезок бедренной кости диффузно уплотнен. Облаковидное затемнение характерно для минерализованного опухолевого матрикса, частично процесс распространяется дистальнее угла Кодмана (обозначено стрелкой). г) Гистологический препарат демонстрирует фрагмент зрелой пластинчатой кости в окружении опухолевых структур с наличием патологического остеоида, что и было отражено на рентгенограммах

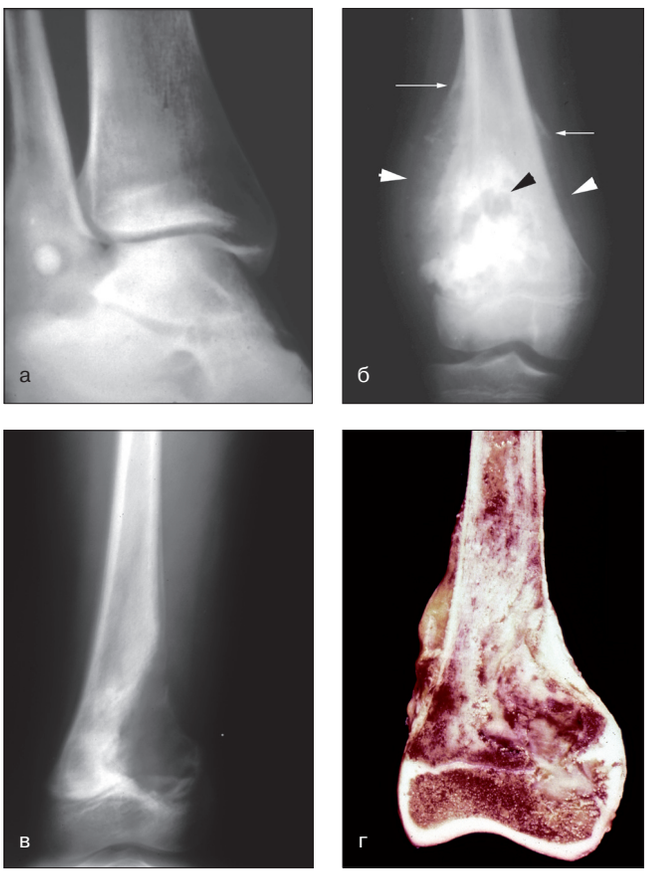


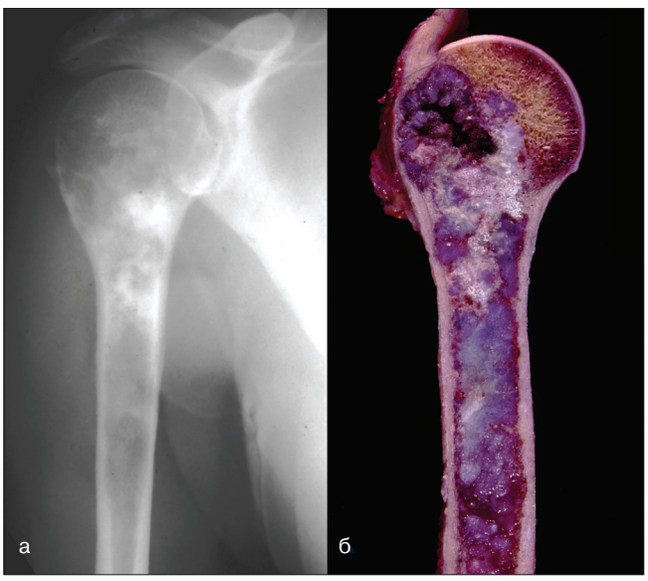
Рис. 21. а) Остеоид-остеома дистального отдела малоберцовой кости. Характерная картина ядра опухоли в виде «мишени» и перифокального остеосклероза. Рентгенологическая картина обусловлена контрастом между минерализованным остеоидом в центре ядра и менее минерализованным матриксом по периферии опухоли. б) Остеосаркома дистального отрезка бедренной кости. Облаковидные, нечетко очерченные, неравномерно расположенные рентгеноплотные фокусы документируют опухолевую костную ткань, углы Кодмана подтверждают прорастание кортикальной пластинки и выход опухолевых структур в мягкие ткани (обозначено стрелками). Во всех гистологических препаратах из различных зон опухолевого узла обнаружены фокусы патологического остеоида. Рентгенопроницаемая зона в центре (обозначена темной стрелкой) соответствует неминерализованному опухолевому остеоиду. в) Мелкоклеточная остеосаркома дистального отдела бедра. На рентгенограмме представлена нечеткая зона разряжения ткани, распространяющаяся за пределы ростковой пластинки в эпифиз. г) Макропрепарат документирует значительное разрушение кости в описанных зонах. При гистологическом исследовании в этих зонах выявлен полиморфноклеточный инфильтрат и малое количество остеоида

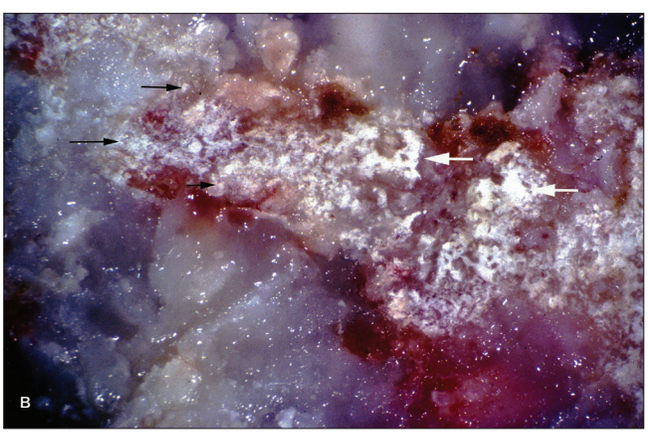
Если процесс окостенения развивается в центре долек, то структуры, видимые на рентгенограммах, напоминают воздушную кукурузу (рис. 23). Если окостенение развивается по периферии хрящевых долек, то видны рентгеноплотные незамкнутые кольцевидные структуры (рис. 24) [8]. Этот процесс важно отличать от опухолевого остеогенеза, поскольку, как правило, хрящевые опухоли протекают более доброкачественно.

Рис. 22. а) Высокодифференцированная хондросаркома проксимального отдела бедренной кости. Белыми стрелками подчеркнут фестончатый внутренний контур кортикальной пластинки, что говорит о дольчатом характере роста опухолевых комплексов, черными стрелками указаны небольшие рифленые участки кальциноза матрикса типа «воздушной кукурузы». б) Рентгенограмма препарата на распиле, демонстрирующая в деталях характер поражения внутреннего слоя кортикальной пластинки, а также вид кальцинированных кальцинатов. в) Макропрепарат на распиле, в котором располагаются дольчатые кальцинированные опухолевые комплексы, а также хорошо видна «изъеденная» внутренняя поверхность кортикальной пластинки в зоне роста опухолевого узла.

Фиброзная ткань, как и другие мягкие ткани, рентгенопроницаема. Чтобы фиброзная ткань стала узнаваема на рентгенограмме, она должна занимать большой объем или располагаться в кортикальном слое.

Наиболее характерным интракортикальным фиброзным новообразованием кости является кортикальный фиброзный дефект или неоссифицирующаяся фиброма. Новообразование характеризуется рентгенопрозрачным эксцентричным метафизарным очагом со склеротическим ободком по периферии. Новообразование, как правило, легко выявляется на одной из проекций рентгенограммы (рис. 25). Заболевание встречается почти у 25% населения, его характерный вид на рентгенограмме позволяет поставить диагноз в 99% случаев [18]. Гистологически очаг представлен фиброзно-гистиоцитарным инфильтратом из веретеновидных, гигантских и ксантомных клеток в различной пропорции (см. рис. 25). Клеточные структуры нередко формируют муатовые пучки, могут возникать





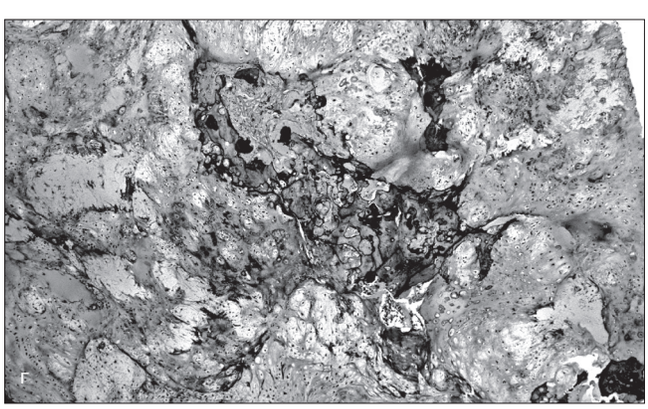
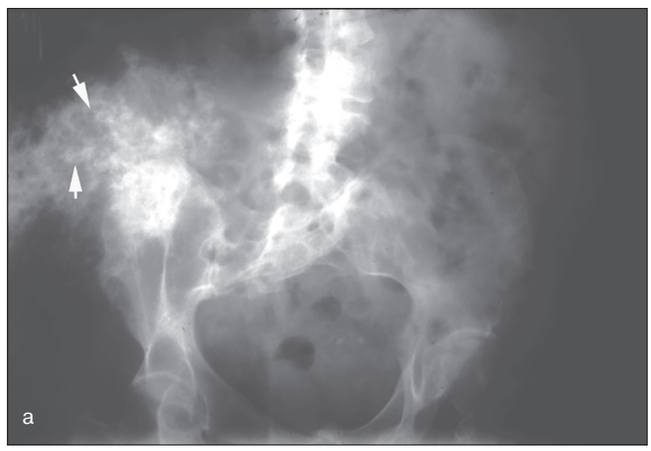
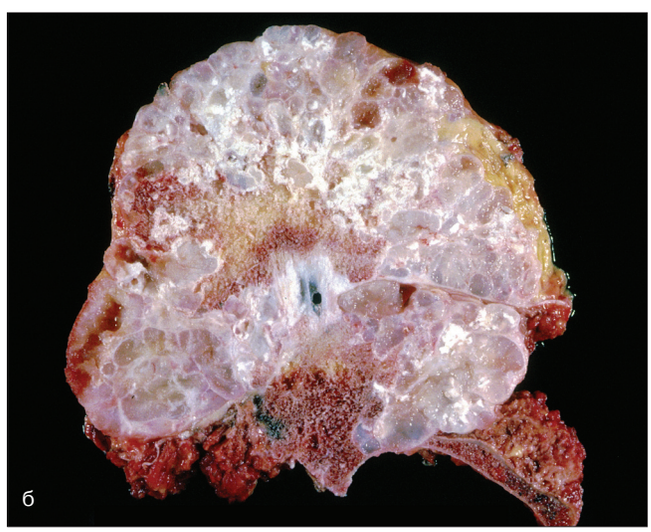


Рис. 23. а, б) Рентгенограмма и макропрепарат умеренно дифференцированной хондросаркомы плечевой кости. Структуры типа «воздушной кукурузы» и кольцевидные кальцинаты (а) в проксимальном отделе препарата, что соответствует (б) белесованым очагам оссификации на распиле. Хорошо видна дольчатость хрящевых комплексов, обусловливающая фестончатость внутренней пластинки кортикала. в) Приближенная фотография макропрепарата, на которой хорошо видна дольчатость матрикса, мелкие рифленые кальцинаты обозначены черными стрелками и узловатые кальцинаты, соответствующие структурам «воздушной кукурузы» на рентгенограмме. г) Энхондральное окостенение в центре хрящевой дольки, гистологический препарат. Данная гистологическая картина рентгенологически выражается точечными изменениями, для характерных структур типа воздушной кукурузы недостаточно элементов костеобразования.





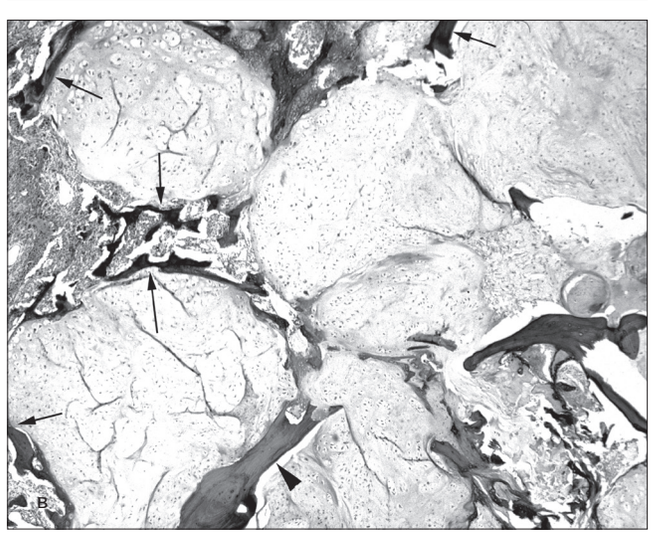


Рис. 24. а) Вторичная хондросаркома подвздошной кости на фоне предсуществовавшей солитарной остеохондромы. В массивном новообразовании контурируются кольцевидные структуры, оссификаты по типу «воздушной кукурузы» и разбросанные фокусы кальцификации (указаны стрелками). б) Макропрепарат с хорошо контурирующимися узловатыми хрящевыми разрастаниями различной величины с кольцевидными оссификатами. в) Микропрепарат с незавершенными кольцевидными структурами с фокусами энхандрального окостенения по периферии хрящевых узелков с миксоидной стромой (обозначены стрелками)

участки с повышенной митотической активностью и гиперхромией ядер (см. рис. 25). В случае перелома присоединяются структуры новообразованной кости. При отсутствии рентгенологических данных патолог может оказаться в замешательстве и предположить диагноз доброкачественной или злокачественной фиброзной гиатиоцитомы, гигантоклеточной опухоли и даже остеосаркомы.

Следующим по частоте фиброзным новообразованием кости является фиброзная дисплазия.

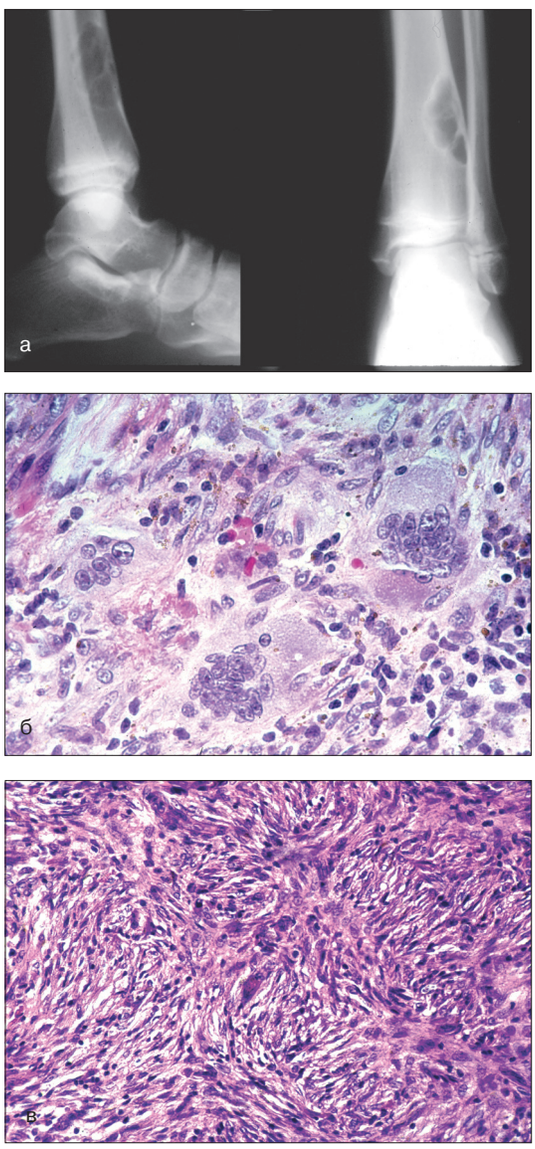


Рис. 25. а) Неоссифицирующая фиброма. Боковая и передне-задняя проекция демонстрируют продолговатый очаг разряжения в дистальном метадиафизе большеберцовой кости. Очаг поражения расположен эксцентрично, в корковом слое и обладает фестончатыми склерозированными краями. б) Неоссифицирующая фиброма. На большом увеличении определяется фиброгистиоцитарная природа новообразования с гигантскими клетками, мононуклеарными гистиоцитами и фибробластами. Встречается гемосидерин. в) Неоссифицирующая фиброма. Типичная картина с муаровыми структурами, подобная гистологическая картина не должна оцениваться в разрыве с рентгенологическими данными

Фиброзная дисплазия, как правило, имеет четкие границы в отличие от кортикального дефекта, патологический очаг расположен в медуллярном пространстве и захватывает кортикал в редких наблюдениях. Тем не менее процесс экспансивный и вызывает истончение кортикального слоя кости вследствие давления. Фиброзная дисплазия характеризуется наличием микротрабекулярных структур или волокнистой кости.

Фиброзная строма при фиброзной дисплазии более плотная, чем жировая ткань медуллярного пространства, в дополнение минерализованные костные трабекулы придают изображению характерный вид матового стекла [12].

Диагноз фиброзной дисплазии не столь очевиден рентгенологически, как метафизарный фиброзный дефект. Кость может подвергаться вздутию и деформации (рис. 26).

Рис. 26. а) Фиброзная дисплазия. На рентгенограмме видны два очага, один в плечевой кости, другой в проксимальном отрезке локтевой кости. Очаг в плечевой кости имеет характерный вид матового стекла в проксимальном отделе и более литический вид в дистальной части. Это может быть связано с наложением на изображение кортикального слоя или вследствие кистозного компонента. Плечевая кость вздута, граница новообразования и пограничной кости достаточно резкая. б) Фиброзная дисплазия. Поражение распространяется практически на всю бедренную кость, которая деформирована и вздута, границы очага поражения четкие. Отмечается варусная деформация диафиза и расширенной зоны шейки бедренной кости, что носит название «пастушьего посоха». Поражение распространяется на лонную и седалищную кости; фиброзная дисплазия, как правило, характеризуется множественным единовременным поражением костей (полиостозная фиброзная дисплазия). в) Фиброзная дисплазия. На микропрепарате представлен фокус на границе с истонченной кортикальной пластинкой (справа). Необходимо обратить внимание на формирование микротрабекул в фиброзной строме

В структуре фиброзной дисплазии в дополнении к незрелой кости может присоединяться значительное содержание хрящевой ткани. Если хрящ преобладает, то новообразование носит название фиброзно-хрящевой дисплазии [2]. Задача патолога выявить характерные участки незрелой кости в фиброзной строме и доказать истинную природу явления (рис. 27). Крайне редко рентгенологическая картина фиброзной дисплазии сопровождается полным отсутствием костеобразования.

Рис. 27. а) Фиброзная дисплазия с интенсивной продукцией хрящевой ткани. Изначально данное поражение бедренной кости у человека средних лет расценивалось как хрящевая опухоль, поскольку на рентгенограмме отмечались кальцификаты в виде полуколец и структуры типа «воздушной кукурузы» на фоне литических изменений кости. б) На малом увеличении видны экспансивно растущие хрящевые дольки с полукружиями из костных трабекул. В промежутках располагается фиброзная ткань с микротрабекулами (в центре препарата), кортикальный слой интактен. в) Микропрепарат демонстрирует типичные для фиброзной дисплазии структуры китайских иероглифов

Необходимо помнить о двух высокодифференцированных злокачественных заболеваниях, при которых сопоставление рентгенологической картины и гистопогии крайне важно и которые необходимо дифференцировать с фиброзной дисплазией. Это высокодифференцированная центральная остеосаркома и паростальная остеосаркома. Рентгенологическая картина при высокодифференцированной центральной остеосаркоме обладает признаками более агрессивного течения, чем фиброзная дисплазия (рис. 28), паростальная остеосаркома имеет характерную картину опухолевого напластования на корковый слой длинной кости (рис. 29).

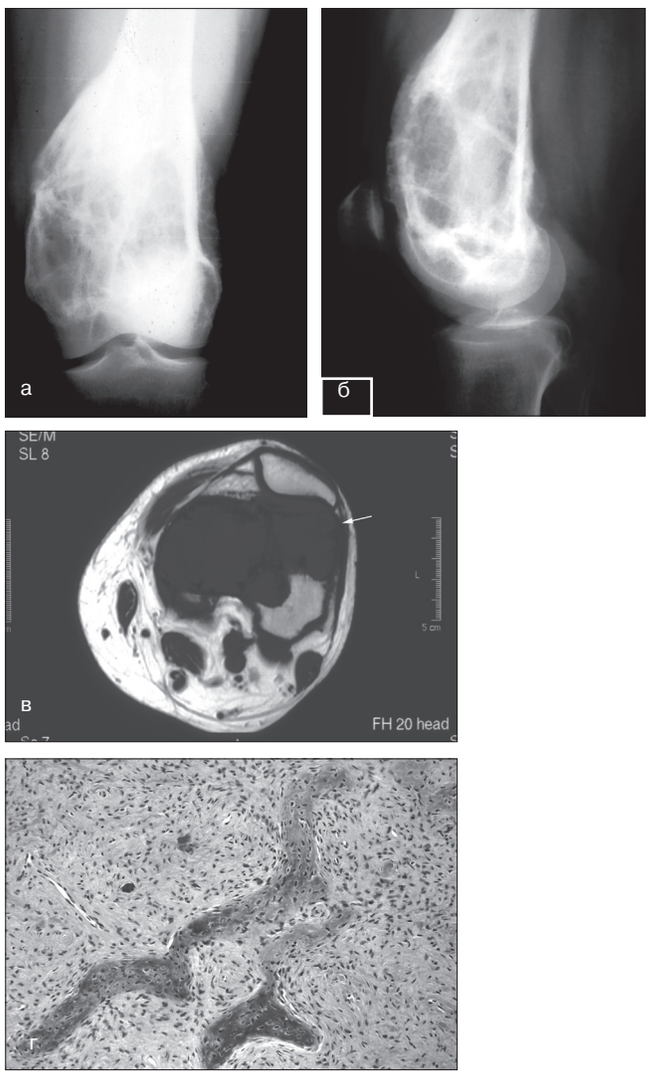
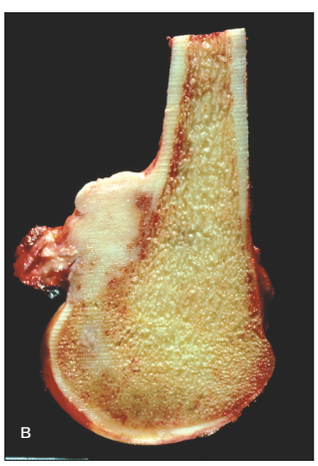


Рис. 28. а) Высокодифференцированная центральная остеосаркома дистального отрезка бедренной кости. Передне-задняя проекция, на которой видна вздутая, деформированная трабекулярная кость. По латеральной поверхности отмечается незначительная периостальная реакция. б) Высокодифференцированная центральная остеосаркома. Боковой снимок, на котором виден мелкий мягкотканный очаг и подтверждается злокачественный характер опухоли. в) Высокодифференцированная центральная остеосаркома. Т1 МРТ-изображение подтверждает наличие мягкотканного очага (обозначено стрелкой). г) Высокодифференцированная центральная остеосаркома. Микрофотография на большом увеличении, трабекулы волокнистой кости и фиброзная строма не отличаются выраженной атипией, однако все данные в комплексе подтверждают диагноз высокодифференцированной остеосаркомы

Дополнительные лучевые методы исследования

В современной медицине применяется множество методов визуализации, в том числе радиоизотопное сканирование костей, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография. Тем не менее интерпретация рутинных рентгенограмм является самым



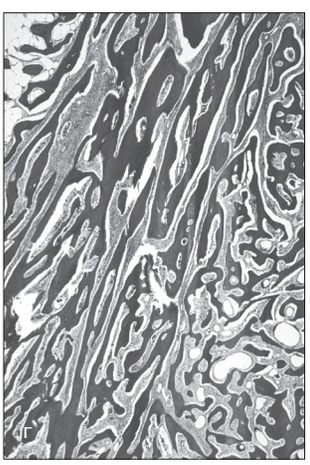


Рис. 29. а) Паростальная остеосаркома. Рентгенограмма в косой проекции дистального отрезка бедренной кости, на которой отчетливо представлен плотный узел на поверхности с нечеткими просветлениями преимущественно по краю опухолевого узла. Необходимо обратить внимание, что реакция периоста отсутствует, имеется зона просветления между кортикалом и периостом (обозначено стрелкой). б) Компьютерная томограмма подтверждает наличие опухолевого узла на поверхности кортикальной пластинки. Распространение процесса по костномозговому каналу и периостальная реакция отсутствуют. в) Макропрепарат, доказывающий тесную связь опухолевого узла на поверхности кортикальной пластинки задней поверхности бедренной кости. г) Паростальная остеосаркома. Опухоль высокодифференцированная. Трабекулярные структуры, ориентированные в одинаковом направлении, без признаков различной степени зрелости. Межтрабекулярные пространства выполнены фиброзной тканью и содержат коллагеновые структуры волокнистой кости, что может смутить патолога на предмет фиброзной дисплазии. Однако рентгенологическая картина полностью опровергает данную версию. Помимо этого для фиброзной дисплазии не характерна и трабекулярная ориентация костных структур

важным методом в диагностике поражений скелета. Любой из перечисленных методов, независимо от его чувствительности, является лишь дополнением к исследованию обычных рентгенограмм. Специальные лучевые исследования следует применять только тогда, когда обычные рентгенограммы или менее дорогие и инвазивные методики визуализации не могут ответить на диагностически важный вопрос о данном поражении (см. таблицу).

Костная сцинтиграфия

Радиоизотопное сканирование костей, или костная сцинтиграфия, является методом, в котором используется радиоактивное вещество с коротким периодом распада и высокой тропностью к активным остеобластам (технеций-99).

Соответственно, метод в большей степени отражает физиологическое явление, чем анатомическое [19].

Максимальная эффективность метода сцинтиграфии основана на регистрации ранних метаболических нарушений. Клеточная реакция развивается быстро в отличие от перестройки и репарации кости, которая требует времени. К примеру, фокус аваскулярного некроза или ранний инфекционный процесс будет зафиксирован при сцинтиграфии в течение суток от начала процесса. Сканирование скелета предоставляет информативно при метаболических нарушениях, например гиперпаратиреоидизме, а также при множественных метастазах задолго до возможности регистрировать изменения на рентгенограммах (рис. 30). В противоположность этому поражение кости, не сопровождающееся реактивными изменениями, будет видно на рентгенограммах, но окажется немым при сцинтиграфии.

Прямая томография

Прямая томография – это метод, при котором рентгеновская трубка и кассета двигаются в противоположном друг к другу направлении по отношению к пациенту. Фокусируется зона прицельного интереса исследователя, остальные ткани не детализируются [5, 6].

Данная технология оправданна для диагностики наслаивающихся один на другой процессов, к примеру, для выявления сопутствующих переломов, характеристике краев новообразования. Методика хороша для дифференцировки остеосаркомы и активного реактивного костеобразования в зоне переломов без смещения [20], однако методика дорогостоящая и во многом замещена компьютерной томографией (рис. 31).

Компьютерная томография

Наиболее широкое применение получила компьютерная томография, основанная на компью-

Таблица. Объединенные принципы оценки лучевых методов исследования

Метод	Принцип действия	Преимущества	Недостатки	Стандартное изображение
Рентген	Изображение костей и мягких тканей в двух проекциях	Скрининг для последующих исследований	Малая чувствительность. Потребность выполнять исследование в нескольких проекциях	Газ – темный. Жир – темно-серый. Мягкие ткани светло-серые. Кости, металл, кальций – белые
Прямая томография	Аналогичен рентгену за исключением того, что фокусируется лишь зона интереса, остальные зоны не в фокусе	Дает развернутую картину, но увеличивает чувствительность по сравнению с рентгенографией	Метод дорогой	Аналог рентгена
Компьютерная томография	Изображение является картой плотности ткани в заданном срезе	Усиливает чувствительность рентгеновского исследования, может использоваться для измерения костной плотности, метод хорош для компактной кости	Малая контрастность особенно для мягких тканей. Патологический очаг может не попасть в срез	Аналог рентгену, но более чувствительный
МРТ	Ядра поляризуются под воздействием магнитного поля и создают радиочастотный сигнал, который фиксируется детектором	Высокая контрастность, особенно в мягких тканях. Метод позволяет различать различные ткани: жир, кровь, фиброз	Слабое разрешение, кость не дает четкого сигнала, патологический очаг может не попасть в срез	Жир: T1, T2 яркий сигнал. Вода: T1 темный. T2 яркий. Фиброзная ткань: T1, T2 темный. Кость: темный
Сцинтиграфия костей	Радиоизотоп накапливается в зонах костеобразования	Определяет ранние реактивные костные нарушения задолго до КТ и МРТ, исследуется весь скелет	Новообразования без реактивной кости остаются невидимыми	Реактивные изменения характеризуются ярким сигналом

терной обработке различного числа изображений. Компьютер определяет разницу между энергией образца и детектора с последующей двумерной записью посредством преобразователя Fourier. Компьютерное изображение это не что иное как карта радиоплотности, которую доступно измерять при помощи компьютерной томографии с высокой степенью чувствительности [9, 21]. Степень проникновения в ткани может регулироваться при помощи компьютерной программы [23].

Полученные изображения являются точной репликой параллельных срезов толщиной от 1 мм до 1 см и более, выполненных на различной глубине. Ткани могут быть исследованы с высокой точностью и достоверностью без хирургического вмешательства [21]. Чувствительность метода позволяет выявлять самые мелкие изменения, не фиксируемые при рентгенографии. Таким образом, при повреждении менее 40% объема костной губчатой структуры метод компьютерной томографии является предпочтительным для своевременной диагностики различных мелких поражений (рис. 32). При этом метод компьютерной томографии уступает магнитно-резонансной томографии, когда исследуются мягкие ткани [24]. Мелкие изменения могут быть не идентифицированы, если попадают в промежуток между срезами.

Для правильной ориентации и подбора зоны для компьютерной томографии чрезвычайно важно проводить предварительное обычное рентгенологическое исследование.

Магнитный резонанс

При магнитном резонансе используется радиочастотную составляющую электромагнитного поля в отличие от рентгеновских лучей. Пациент помещается в сильное электромагнитное поле, при помощи которого происходит ориентация диполей вдоль магнитных линий, и затем создается импульс радиочастот на уровне частоты Larmor [22]. Данная частота достигается определенным числом циклов в секунду, при этом протоны резонируют в заданном магнитном поле; поддерживается четкая пропорциональность силе данного магнитного поля.

Радиочастотный сигнал, приложенный к пациенту снаружи, усиливает кинетическую энергию

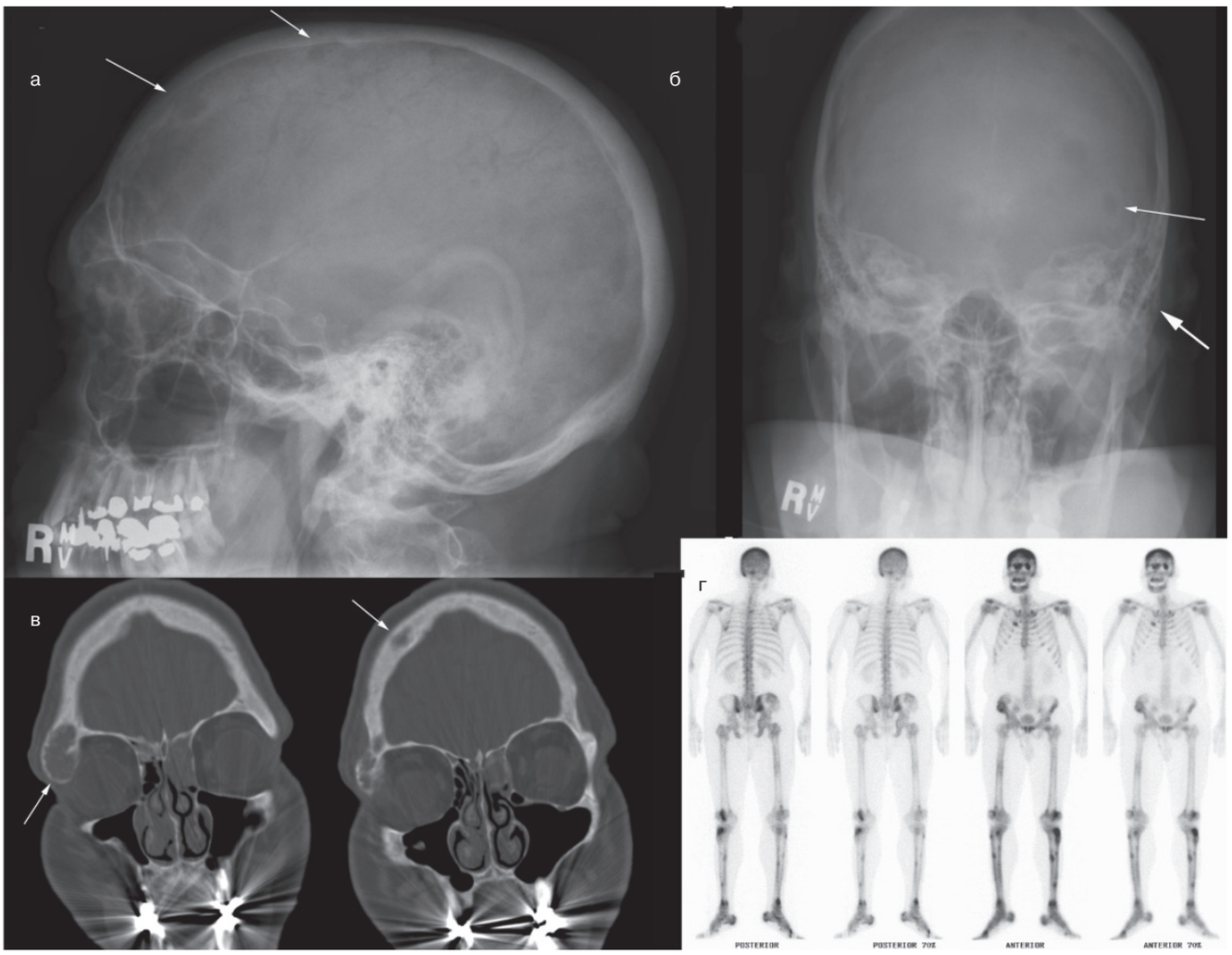
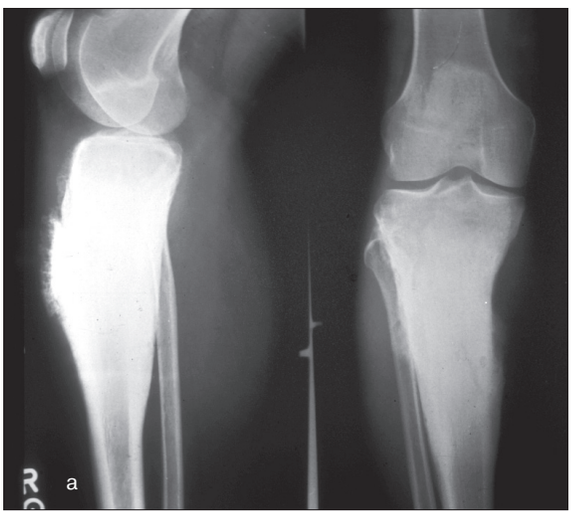


Рис. 30. А) Пациент, 47 лет, с бессимптомно протекающим гиперпаратиреоидизмом, проявляющимся лишь односторонним проптозом. На снимках в боковой и передне-задней проекциях контурируются литические очаги в своде черепа (обозначено тонкими стрелками), а также плюс ткань под орбитой (обозначено толстой стрелкой на рис. Б). Компьютерная томограмма, на которой четко видна дополнительная тень под орбитой и очаги разрежения ткани в своде черепа (стрелки). Электрофорез сыворотки не выявил нарушений, и предположительный диагноз миеломы не подтвердился. Сканирование скелета с технецием выявило дополнительные множественные очаги поражения помимо костей черепа в конечностях и в ребре. Анализируя данные, можно предположить метастатическую болезнь, однако отсутствие очагов в аксиальном и проксимальном отделах скелета при поражении черепа и скелета конечностей не характерно для метастазов. Биопсия новообразования в области орбиты показала наличие фиброзной ткани, гемосидерина, наличие гигантских клеток и активность остеокластов в кортикальной зоне. Несмотря на трижды отрицательный анализ уровня кальция в сыворотке крови, был сформулирован предположительный диагноз гиперпаратиреоидизма. Анализ интактного паратгормона выявил 50-кратное увеличение уровней гормона. В конечном итоге была удалена паратиреоидная аденома весом 2,5 г

протонов и нейтронов; это вызывает выход из-под контроля (дефлекцию) дипольных моментов из упорядоченного расположения в магнитных направляющих [23].

В отсутствие дополнительных радиочастотных импульсов энергия резонанса со временем затухает, дипольные моменты возвращаются в исходное положение под воздействием магнитных линий, и сила сигнала сводится на нет. Радиосигнал, а также степень его затухания измеряются, результат представляется в трехмерном изображении Fourier переходником [21].

Фиксируемые сигналы, как и потеря энергии, образуются при определенной силе радиочастот и характерны для различных тканей. Изображения, полученные методом магнитного резонанса, напоминают срезы компьютерной томограммы в прямой проекции. Резонанс возникает в атомах любых элементов, определение же сигнала зависит от элементов с нечетным числом ядерных частиц. Это происходит потому, что половина дипольных моментов поворачивается в противоположных направлениях, и тем самым в элементах с четным количеством частиц они гасят друг друга.



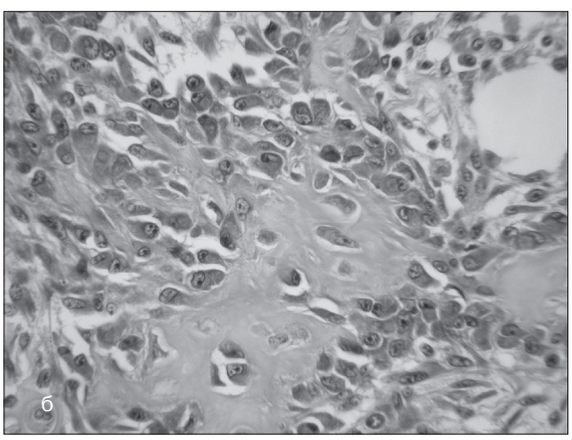
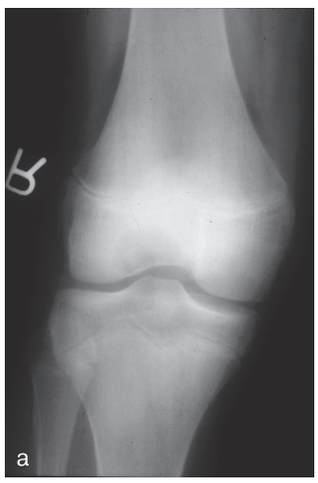


Рис. 31. а) У пациента 47 лет обнаружена безболезненная опухоль правой нижней конечности. На рентгенограммах в боковой и передне-задней проекции обнаружен очаг остеосклероза с игольчатой периостальной реакцией. б) Биоптат мягкотканного компонента новообразования выявил фиброзную ткань с дифференцированными остеокластами, выстилающими костные трабекулы. Также в биоптате присутствовали хрящевые и костные структуры, но везде с характерной реакцией зрелых остеобластов без высокой митотической активности и ядерного плеоморфизма. Был выдвинут диагноз костной мозоли вследствие косого перелома. в) На прямом снимке отчетливо виден косой перелом большеберцовой кости.

Склерозирующая остеосаркома редко встречается на пятом десятилетии жизни и еще реже подвергается перелому пораженной кости. Оказалось, что пациент страдает хроническим алкоголизмом, и его не беспокоила боль в сломанной конечности. В дополнение к клинической картине у пациента выявлена спинная сухотка, что объясняет формирование столь выраженной мозоли на фоне отсутствия болевого синдрома



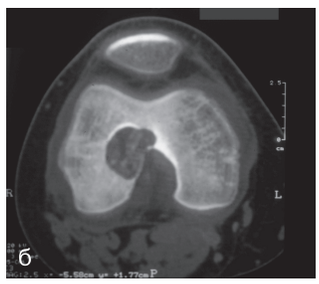


Рис. 32. а) Рентгенограмма коленного сустава 16-летней пациентки с выраженным болевым синдромом выявила четко очерченный литический очаг в дистальном латеральном мыщелке бедренной кости. б) На компьютерной томограмме четко контурируется литический очаг с зоной склероза по контуру. Объем пораженной кости в передне-задней проекции превышает 50–55%. На рентгенограмме в прямой проекции очаг поражения, который является хондробластомой, занимает менее 40%, почти полностью перекрывается надколенником и остается невидимым, в боковой проекции лишь 25% кости разрушено, и опять же очаг не определяется. Приведенные факты указывают на преимущество компьютерной томографии в сравнении с обычной рентгенографией. Компьютерная томограмма позволяет выявить мелкие фокусы минерализации миксоидного матрикса, которые наблюдаются в хондробластомах на рентгенограммах в 33% случаев и на компьютерных томограммах в 50% случаев

Чем меньше размер ядра, тем меньше требуется радиочастотной энергии для эффекта магнитного резонанса. Для практического применения в медицине сила резонанса соответствует атому водорода.

Это означает, что свободная жидкость и жир легче подвергаются резонансу.

Физическая сложность явления магнитного резонанса вовсе не означает, что врач в деталях разбирается в природе данного явления, как не обязательно быть механиком, чтобы водить автомобиль. Врачу необходимо знать общую анатомию в сочетании с типичными сигналами, создаваемыми разными тканями (рис. 33, таблица).

Степень резолюции при магнитном резонансе уступает компьютерной томографии, но метод постоянно усовершенствуется [24].

С другой стороны, контрастность при магнитном резонансе выше, чем при компьютерной томографии [25]; жир и жидкостные объекты контрастируются по отношению друг к другу с большими подробностями. Ткани с малым содержанием свободного водорода, например, компактная кость (вода, входящая в состав гидроксиаппатита, не является свободной и не дает сигнала), остаются «немыми» [21].

Яркость прямо пропорциональна сигналу резонанса, поэтому кортикальный слой кости всегда выглядит темным.

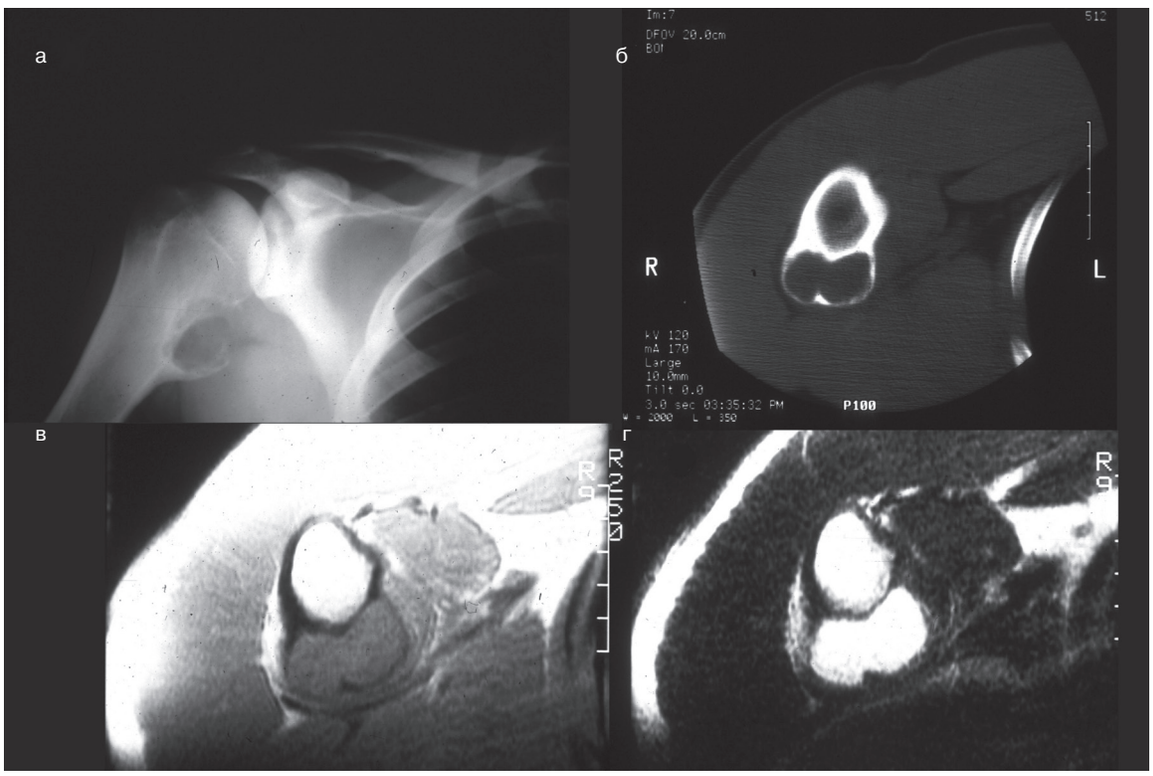


Рис. 33. а) Рентгенограмма новообразования на медиальной поверхности плечевой кости у 28-летнего пациента. Контур новообразования фестончатый и по задней поверхности заключен в скорлупу. б) Компьютерная томограмма демонстрирует тонкую скорлупу, окаймляющую опухоль без очевидного поражения кортикальной пластинки. в) Магнитный резонанс в Т1-режиме дает яркий сигнал в зоне подкожного жира и жировой клетчатки костномозгового канала. Содержимое опухоли соответствует по плотности мышечной ткани и менее плотное, чем кость. г) Режим Т2 дает яркий сигнал и выявляет наличие жидкостного компонента в составе опухоли. Гистологическое строение новообразования соответствует хрящевой опухоли, и все вместе взятые данные позволяют поставить диагноз периостальной хондромы

Пластинчатая кость сама по себе не дает сигнала, в концевых отделах длинных костей 25% структуры соответствует кости и 75% – жиру. Жировая ткань костномозгового канала всегда резонирует в виде яркого сигнала.

Содержимое костномозгового канала представлено преимущественно жировой тканью, в плоских костях присутствуют структуры гемопоэза, поэтому сигнал от жирового костномозгового содержимого длинной кости будет отличаться от жировой и гематопоэтической ткани межкостных промежутков в плоских костях (рис. 34, 24).

Данные о мягкотканном компоненте, равно как и распространение опухоли по костномозговому каналу, особенно ценны при магнитно-резонансной томографии (рис. 35). Поскольку магнитный резонанс воды, жировой ткани и цельной крови различается, метод способен характеризовать процесс в динамике (рис. 36).

Из сказанного выше можно сделать заключение, что методы КТ и МРТ выявляют особенности структур, не видимые на рентгенограммах, а дополняют друг друга, в отдельных аспектах предпочтителен магнит, в других – компьютер.

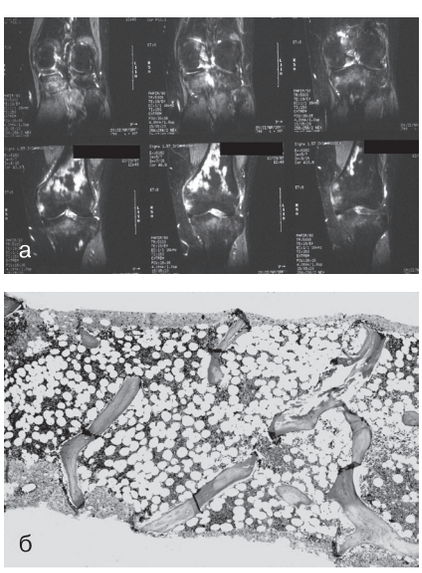


Рис. 34. а) Пациентка, 44 года, страдает тупой болью в колене. Рентгенография не выявила патологических изменений. На магнитной томограмме в режиме подавления жировой ткани, который выглядит темным, выявлены чиперинтенсивные зоны, которые отличны по структуре от жировой ткани. б) Биопсия данных зон выявила костный мозг нормального строения. В данном наблюдении фокусы кроветворения продвигаются за пределы обычного, что и отвечает за интенсивные сигналы на томограмме. Как результат обследования выявлен нормальный костный мозг, но в большем по объему пространстве. Магнитный резонанс является чувствительным методом и в некоторых случаях дает больше информации, чем клинически и диагностически необходимо

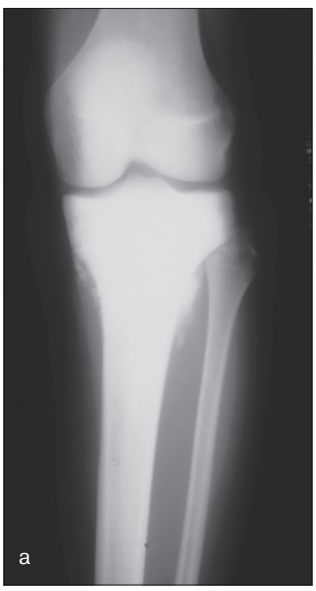


Рис. 35. Пациент, 17 лет. а) Остеосаркома проксимального отдела большеберцовой кости. Опухолевый узел представлен зоной уплотнения кости с периостальной реакцией и нечетким дистальным краем. б) Магнитная томограмма, опухолевая и компактная кость гипоинтенсивны. В) Макропрепарат после курсов неоадъювантной химиотерапии. Край опухолевого роста соответствует светлой зоне на томограмме

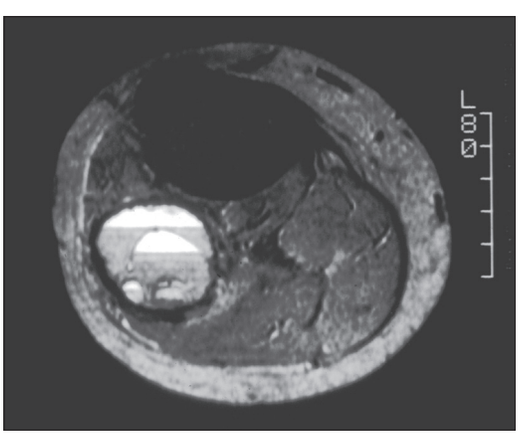
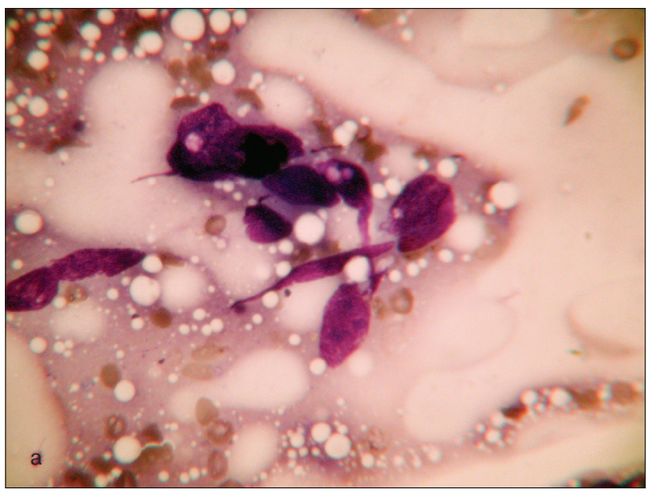


Рис. 36. Аневризмальная киста кости, демонстрация на рис. 18, магнитный резонанс Т-режим, исследование проводилось в течение 40 мин. Четко контурируется граница двух уровней, верхний, более светлый, соответствует плазме, нижний, более темный, содержит эритроциты в стадии седиментации. Чем дольше пациент находится неподвижно, тем четче контурируется разница между уровнями. Гипотетически магнитный резонанс может быть использован как дорогостоящий метод определения гематокрита. Косвенно метод свидетельствует о медленном движении крови в полостях аневризмальной кисты кости



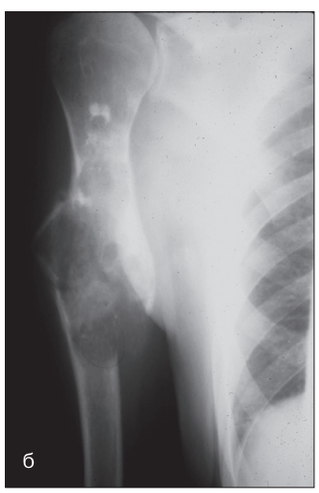
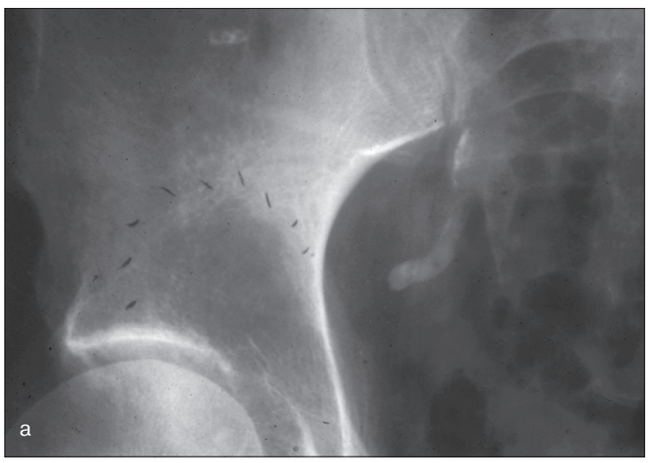
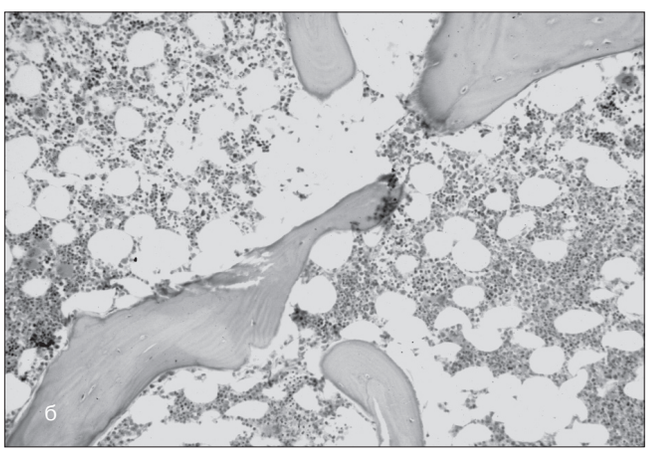


Рис. 37. а) Консультационный материал новообразования проксимального отдела плечевой кости у 57-летнего пациента. Направительный диагноз звучал как остеосаркома. Цитологическая картина не противоречила диагнозу, однако возраст пациента не соответствовал остеосаркоме в отсутствие признаков болезни Педжета или облучения. б) Рентгенограмма позволила разрешить диагностическую задачу. Наличие фестончатого внутреннего края кортикальной пластинки плечевой кости, кольцевидные структуры, признаки кальциноза хрящевого матрикса в сочетании с массивной зоной деструкции и патологическим переломом навели на мысль о дедифференцированной хондросаркоме, что и было подтверждено при исследовании удаленного опухолевого узла

Заключение

В заключение необходимо отметить, что рентгенологическое исследование необходимо для структурной организации последующего гистологического исследования, оно наполняет биопсийное исследование смыслом и информативностью, оно способно превратить ограниченный несколькими клеточными комплексами гистологический материал в полноценную картину заболевания (рис. 37). За редким исключением без клинической и рентгенологической картины морфологический материал оказывается бессмысленным (см. рис. 37). Ряд заболеваний возможно распознать, имея лишь рентгенограмму. Однако результаты лучевых исследований в редких наблюдениях патогномоничны, без гистологического подтверждения диагноз не может быть установлен окончательно. Умение патолога интерпретировать и применять данные лучевых исследований по-





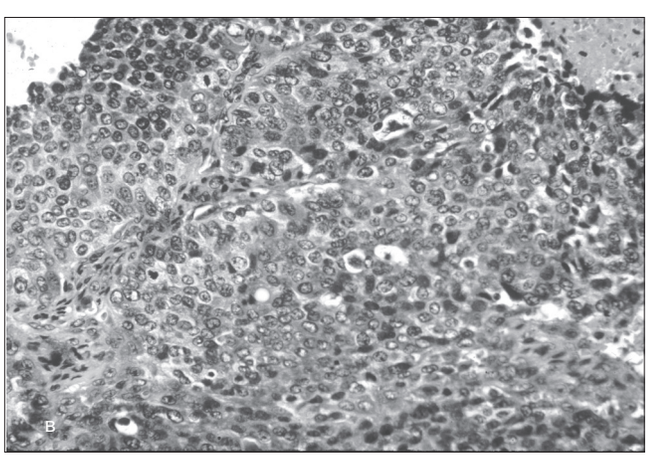


Рис. 38. а) У пациента 63 лет с установленным диагнозом немелкоклеточного рака легких возникла боль в правой тазобедренной области. На рентгенограмме обнаружен крупный литический очаг с нечеткими контурами. б) Первый биоптат содержал лишь кроветворный костный мозг и зрелые костные травекулы. в) Повторная биопсия, выполненная под КТ-контролем, позволила подтвердить диагноз метастаза рака легких в подвздошную кость.

Данный клинический пример приведен для более ясного понимания важности рентгенологического исследования до момента взятия биопсии и вынесения «ложного вердикта» об отсутствии опухоли

зволяет избегать неточностей и ошибок, а также приводит к эффективной, качественной и современной диагностике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jaffe H.L. Tumors and tumorous diseases of bones and joints. New York, NY: Lea and Febiger. 1958.
2. Dorfman H.D., Czerniak B. Bone Tumors. St. Louis, MO: Mosby. 1998.
3. McCarthy E.F., Frassica F. Pathology of bone and joint disorders with clinical and radiographic correlation. Philadelphia, PA: WB Saunders. 1998.
4. Rutherford E. The scattering of alpha and beta particles and the structure of the atom. Phil. Mag. Ser. 6, xxi 621-629. 1911.
5. Glucksman W.J., Coyner K.B. General orthopedic radiology: radiography, arthrography, tomography, myelography, and diskography. In: Fitzgerald R.H., Kaufer H., Malkani A.L. eds. Orthopaedics. St. Louis, MO: Mosby. 2002, p. 37-48.
6. Novelline R.A. Squire's fundamentals of roentgenology. 6th ed. Boston: Harvard Press. 2004.
7. Fechner R., Mills S. Tumors of the bones and joints. In: Atlas of tumor pathology. Third series, Fascicle 8. Armed Forces Institute of Pathology; Washington, DC. 1993.
8. Sweet D.E., Madewell J.E., Ragsdale B.D. Radiologic and pathologic analysis of solitary bone lesions. Part III: Matrix patterns. Radiol. Clin. North Am. 1981, v. 19, p. 785-814.
9. Sprawls Perry. The physical principles of diagnostic radiology. Baltimore, MD: University Park Press. 1977.
10. Spjut H.J., Dorfman H.D., Fechner R.E. et al. Tumors of bone and cartilage. In: Atlas of tumor pathology. Fascicle 5, Series 2. Armed Forces Institute of Pathology; Washington, DC. 1971.
11. Milch R.A., Changus G.W. Response of bone to tumor invasion. Cancer. 1956, v. 9, p. 340-351.
12. Greenspan A., Klein M.J. Radiology and pathology of bone tumors. In: Musculoskeletal Oncology: An Interdisciplinary Approach. Philadelphia, PA: WB Saunders Co. 1992, p. 13-72.
13. Lodwick G.S. Predictor variables in bone tumors. Semin. Radiol. 1966, v. 1, p. 293.
14. Lodwick G.S., Wilson A.J., Farrell C. et al. Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs. Radiology. 1980, v. 134, p. 577.
15. Madewell J.E., Ragsdale B.D., Sweet D.E. Radiologic and pathologic analysis of solitary bone lesions. Part I. Internal margins. Radiol. Clin. North Am. 1981, v. 19, p. 715-748.
16. Ragsdale B.D., Madewell J.E., Sweet D.E. Radiologic and pathologic analysis of solitary bone lesions. Part II: Periosteal reactions. Radiol. Clin. North Am. 1981, v. 19, p. 749-783.
17. Klein M.J. Pathophysiology of bone tumors. In: Fitzgerald R.H., Kaufer H., Malkani A.L., eds. Orthopaedics. St. Louis, MO: Mosby. 2002, p. 991-1001.
18. Abdelwahab I.F., Klein M.J., Kenan S. et al. Coexistence of primary bone tumors: report of 4 cases of collision tumors. J. Appl. Commun Res. 2002, v. 53, p. 296-302.
19. Palestro C.J., Tomas M.B. Nuclear medicine. In: Fitzgerald R.H., Kaufer H., Malkani A.L., eds. Orthopaedics. St. Louis, MO: Mosby. 2002, p. 64-70.
20. Kahn L.B., Wood F.W., Ackerman L.V. Fracture callus associated with benign and malignant bone lesions and mimicking osteosarcoma. Am. J Clin Pathol. 1969, v. 52, p. 14-24.
21. Olendorf W., Olendorf W. Jr. MRI Primer. New York, NY: Raven Press. 1991.

22. Mitchell D.G., Cohen M.S. MRI Principles. Philadelphia, PA: Saunders. 2004.
23. Webb A. Introduction to Biomedical Imaging. Piscataway, NJ: IEEE Press-Wiley Interscience. 2003.
24. McLeod R.A., Berquist T.H. Bone tumor imaging: contribution of CT and MRI. In: Unni KK, ed. Bone Tumors. New York, NY: Churchill Livingstone. 1988, p. 1-34.
25. Gilkey F., Sweet D.E., Mirra J. Radiologic/pathologic correlation of bone tumors. In: Mirra J., ed. Bone Tumors, Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations. 2nd ed. Chapter 27. JB Lippincott Co.: Philadelphia, PA. 1989, p. 1803-1831.
26. Sprawls Perry. The physical principles of diagnostic imaging. Baltimore, MD: University Park Press.

Статья поступила 01.09.2015 г., принята к печати 09.09.2015 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

RADIOGRAPHIC CORRELATION IN BONE PATHOLOGY

Michael J. Klein[1], MD, Irena V. Boulytcheva[2]

[1] Weill Medical College of Coenell University New York, NY USA

[2] N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: **bone scintigraphy, bone tumors, CT scanning, magnetic resonance imaging, musculoskeletal imaging**

Radiographic correlation is an essential adjunct for the accurate diagnosis of orthopedic lesions, yet it is a skill neglected by pathologists. The purpose of this review is to demonstrate why per- forming this correlation is an essential part of the diagnostic process and not merely an interesting adjunct to the surgical pathology of orthopedic lesions. The relationships between x-rays and tissues are explored with an emphasis on bone and soft tissue composition and structure. In addition, the rudiments of complementary imaging studies and how to incorporate their data into diagnoses are examined.

УДК 616.71-006.33 617-089.844

Успешный опыт хирургического лечения пациентки с местно-распространенной хондросаркомой грудной стенки

В.А. Соболевский, Ю.Ю. Диков, О.Ю. Горбачева

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

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

В данной статье описывается успешный опыт лечения пациентки с обширной местно-распространенной опухолью грудной стенки с врастанием в ткань легкого и перикард. Описан метод реконструкции комбинированного дефекта грудной стенки при помощи перемещенного торакодорсального лоскута, пластины Gore-Tex и титановой пластины STRATOS. Хороший онкологический и функциональный результат показывает целесообразность хирургического лечения у данной группы пациентов.

Введение

Лечение пациентов с местно-распространенными костными опухолями грудной стенки представляет сложную клиническую задачу. Хондросаркома – это злокачественная опухоль хрящевого строения, которая практически не чувствительна к лучевой и лекарственной терапии. Единственным способом радикального лечения местно-распространенных опухолей грудной стенки является хирургическое лечение с резекцией ребер и грудины. При удалении обширных опухолей грудной стенки возникает обширный дефект кожи и мягких тканей и нарушается костный каркас грудной стенки. В результате этого возникает пролабирование тканей грудной полости в зоне дефекта, парадоксальное дыхание и как следствие дыхательная недостаточность. Заместить данный дефект местными тканями не представляется возможным. Задачами для реконструктивных вмешательств при данных дефектах являются восстановление каркаса грудной клетки для обеспечения дыхания, защита легких, сердца и магистральных сосудов от инфекции и повреждения опилами костных структур и, по возможности, коррекция эстетического дефекта. Травматичность данных операций часто приводит к отказам в хирургическом лечении и обрекает данную группу пациентов на гибель от прогрессирования опухолевого заболевания или сдавления опухолью жизненно важных органов. В клиническом примере мы хотели продемонстрировать, что тщательное планирование онкологического и реконструктивного этапов операции, использование современных реконструктивных методик и правильное послеоперационное ведение данной группы пациентов позволяет успешно проводить радикальное хирургическое лечение, избегая большой кровопотери и тяжелых послеоперационных осложнений.

Представляем клинический пример пациентки 51 года с диагнозом: хондросаркома 4-го ребра слева. Состояние после комбинированного лечения в 2011–2013 гг. Рецидив.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 3-й ст, риск 3. ОНМК от 2011 г.

Анамнез: в 2011 г. по м/жительства (г. Старый Оскол) выполнена торакотомия слева, удаление опухоли IV–V ребер слева. Гистологическое заключение: хондросаркома, G1. По результатам обследования выявлен рецидив болезни с признаками инфильтрации субплевральных отделов левого легкого. Нельзя исключить деструкцию III–IV ребер слева. Рекомендована химиотерапия: ифосфамид 2,5 гр/м^2, дни 1–3-й + месна 100% по схеме + доксорубицин 20 мг/м^2, дни 1–3-й. После контрольного обследования после 2 курсов химиотерапии от 16.07.2013 г. выявлена отрицательная динамика в виде увеличения в размерах имплантационных mts в мягкие ткани передней грудной стенки, л/у левой подключичной области, инфильтрации субплевральных отделов левого легкого. В нескольких

Адрес для корреспонденции
В.А. Соболевский
E-mail: soboli1968@mail.ru

онкологических клиниках в хирургическом лечении отказано, рекомендованы метрономная химиотерапия и симптоматическое лечение. Обратилась в РОНЦ. При обследовании определяется узловое образование, исходящее из левой половины грудной клетки, от ключицы до VII ребра, плотной консистенции, бугристое, безболезненное при пальпации, размером 20×15 см. Кожа над ним не истончена. По данным КТ образование занимает всю передне-боковую поверхность грудной стенки, распространяется до 3,5 см в паренхиму левого легкого.

Рис. 1. а, б) внешний вид пациентки

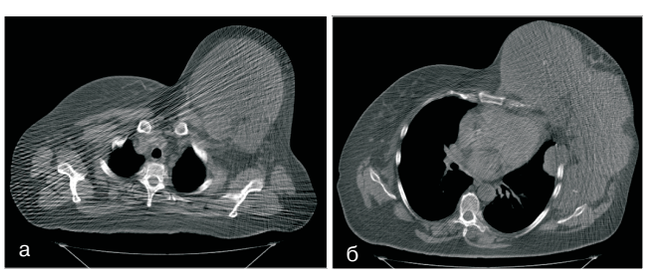


Рис. 2. а, б) КТ грудной клетки

Компьютерная томография от 09.09.2015 г.: передние отделы III–IV ребер слева резецированы. В мягких тканях передней и боковой поверхностей грудной стенки, под- и надключичной областей слева определяется массивная выбухающая многоузловая опухоль. Размеры видимого отдела опухоли составляют 28×21×14 см. Опухоль имеет солидное строение, с наличием небольших участков оссификации. Опухоль прилежит к передним и боковым отделам II–VII ребер слева, а также в виде сливающихся узлов суммарными размерами 8,5×7×3,3 см врастает в паренхиму левого легкого. Левое легкое поджато, по высоте составляет 1/2 от правого легкого, в связи с этим врастание опухолевых узлов, вероятнее всего, происходит в нижнюю долю. В остальных отделах легких не выявляется признаков очаговых или инфильтративных изменений.

01.10.2015 г. в РОНЦ в отделении реконструктивной и пластической онкохирургии совместно с отделением торакальной хирургии выполнена операция: резекция грудной стенки с резекцией грудины, 3–6-го ребер слева, атипичная резекция левого легкого, резекция перикарда с замещением дефекта торакодорсальным лоскутом, пластиной Gore-Tex и титановой пластиной STRATOS. Время операции составило 5 ч, объем кровопотери 500 мл.

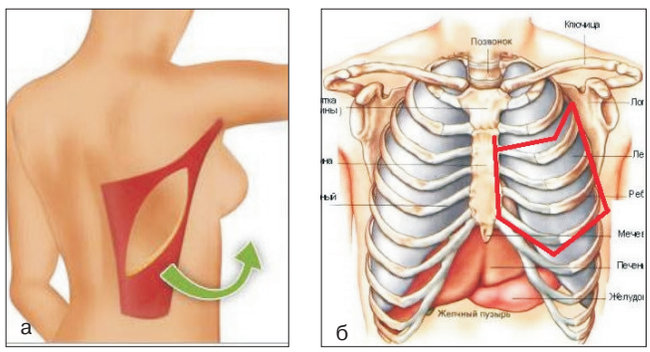


Рис. 3. а) схема ротации торакодорсального лоскута; б) схема резекции грудной стенки

Для герметизации плевральной полости использована пластина Gore-Tex, которая подшита к опилам ребер и межреберным мышцам. Каркас грудной клетки был стабилизирован пластиной STRATOS, которая была фиксирована к опилам 3-го ребра. Чтобы исключить риск прорезывания пластины или инфицирования зоны дефекта, была дополнительно укрыта перемещенным мышечным торакодорсальным лоскутом. Учитывая тот факт, что кожа грудной стенки была сильно растянута, не потребовалось замещения кожного дефекта.

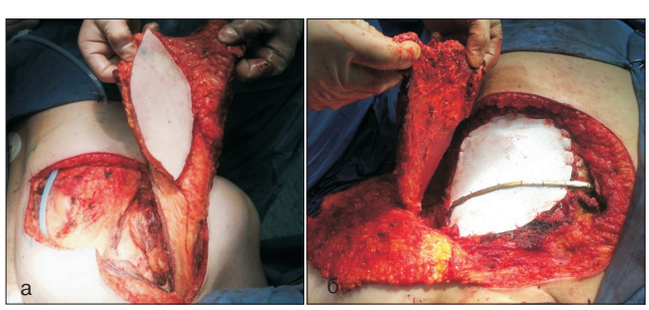


Рис. 4. а) выделен кожно-мышечный торакодорсальный лоскут; б) дефект грудной стенки замещен пластиной GORE-TEX и титановой пластиной STRATOS

На 4-е сутки после операции на фоне гипертонического криза и антикоагулянтной терапии возникло кровотечение из послеоперационной раны, гемоторакс. Выполнена остановка кровотечения, ревизия и санация послеоперационной раны. В дальнейшем послеоперационный период протекал гладко: рана зажила первичным натяжением. Не отмечалось нарушения дыхания, пролабирования органов средостения и плевральной полости, нарушений функции плечевого пояса. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 20-е сутки после операции.

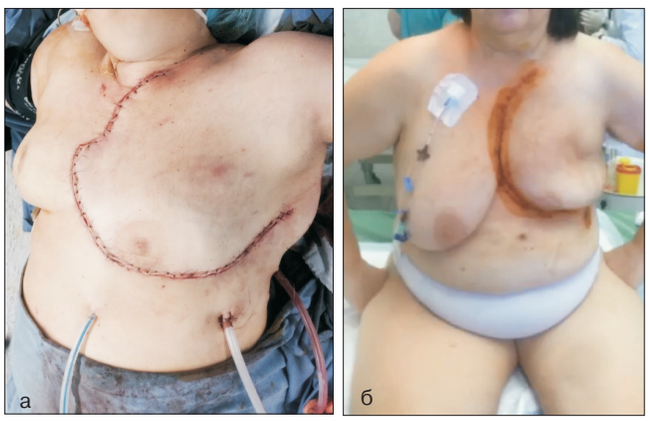


Рис. 5. а) внешний вид после ушивания раны; б) 14-е сутки после операции, швы сняты

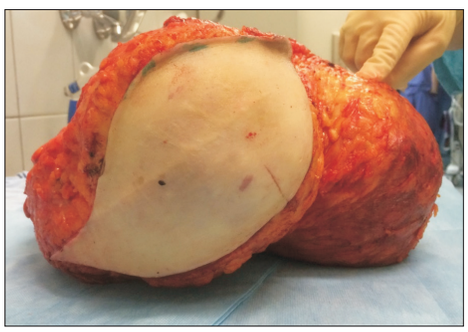


Рис. 6. Макропрепарат – удаленная опухоль

Гистологическое заключение: препарат общим размером 33×29×15 см, представленный многоузловым новообразованием, лоскутом кожи 28×10 см, участком грудной клетки 12×18 см представленная резецированной грудиной 13×1,5 см, 4 ребрами и фрагментом ткани легкого 8×6 см. На разрезах опухоль представлена множественными узлами, образованными хрящевого вида полупрозрачной сероватой тканью, с центральными участками распада, заполненными мягкой буроватого и желтоватого цвета жидкостью. Разрастание опухолевой ткани расположено в мягких тканях грудной клетки с прорастанием ребер и ткань легкого. Патогистологическая картина соответствует умеренно-дифференцированной хондросаркоме G2 с некротическими изменениями более 50%. Представлен фрагмент ткани легкого с выраженными артифициальными изменениями и разрастаниями фиброзной ткани, среди которой обнаруживается узелок с морфологическими характеристиками, крайне напоминающими строение хондросаркомы.

Заключение. Данный клинический пример демонстрирует возможность проведения успешного хирургического лечения пациентов с массивными местно-распространенными опухолями грудной стенки. Современные методы реконструктивной хирургии позволяют надежно замещать комбинированные дефекты грудной стенки без нарушения функции дыхания и сохранением хорошего качества жизни у пациентов с хорошим онкологическим прогнозом. Ключом к успеху в лечении данной группы пациентов является тщательное предоперационное планирование резекционного и реконструктивного этапов, а также послеоперационное ведение, включающее антибактериальную терапию, коррекцию гомеостаза и наблюдение за функциями дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Статья поступила 11.11.2015 г., принята к печати 18.11.2015 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Бохяном

CASE REPORT OF SUCCESSFULLOCALLY ADVANCED STERNUM CHONDROSARCOMA SURGERY

Sobolevsky V.A., Dikov U.U., Gorbacheva O.U.
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

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

In this article we showed successful experience of surgical treatment of massive recurrent chondrosarcoma of the 3th rib with infiltration of left lung and pericardium. Reconstruction of the combined defect was performed with latissimus dorsi flap, Gore-Tex mesh and STRATOS titanium plate. Good oncological and functional result shows the benefits of radical surgical treatment with proper reconstructive methods.

УДК 616 .71-006.33 617-089.0844

Клинический случай наблюдения пациентки с первично-множественными злокачественными новообразованиями

И.Р. Аглуллин[1, 2], М.Ю. Щупак[3], И.Р. Сафин[1, 2], Д.В. Рукавишников[1], А.Ю. Родионова[1]

[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

[3] Московская городская онкологическая больница № 62

Ключевые слова: **первично-множественные опухоли, метастаз рака почки в бедренную кость, комбинированное лечение**

Представлен клинический случай наблюдения пациентки с первично-множественными опухолями трех локализаций.

Первым документированным наблюдением первично-множественных опухолей является описанный Абу Али ибн Синой случай двусторонних опухолей молочных желез. Под первичной множественностью опухолей в настоящее время понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. В структуре первично-множественных злокачественных новообразовании преобладает сочетание двух опухолей [1]. Случаи тройной локализации встречаются в 5–8% наблюдений. Впервые определение первично-множественным опухолям дал Бильрот (1869 г.). В настоящее время большинство авторов придерживаются определения, сформированного S. Warren, O. Gates (1932 г.) и впоследствии подтвержденного Н.Н. Петровым (1947 г.). Считается, что единственным и обязательным условием отнесения опухолей к первично-множественным является то, чтобы эти опухоли не были метастатическими, занесенными по току лимфы, крови или по серозным полостям, ни отпечатками, развившимися от соприкосновения, то есть были доказанно первичными.

За последние годы показатель роста первично-множественных злокачественных опухолей возрос почти в 10 раз [2]. Факторами, влияющими на рост заболеваемости, являются увеличение средней продолжительности жизни, воздействие значительного количества канцерогенов, накопление мутаций в геноме, улучшение диагностики онкологических заболеваний. Синхронные первично-множественные злокачественные новообразования – опухоли, выявленные одновременно или в сроки до 6 мес включительно. Метахронными считаются опухоли, обнаруженные через больший период времени. В науке выделяется не менее сотни наследственных синдромов, сопровождающихся повышенным риском возникновения первично-множественных злокачественных новообразований, причем некоторые их них считаются облигатными или факультативными предраковыми состояниями [1]. Особо следует выделить синдромы множественной эндокринной неоплазии I, II, III, для которых характерны опухоли эндокринной системы, синдром Ли–Фраумени (характеризуется возникновением и накоплением в семье мягкотканных и остеогенных сарком, адренокортикального рака, опухолей головного мозга, рака молочной железы) [3, 4].

Пациентка К., 1952 г.р., впервые обратилась в поликлинику по месту жительства в январе 2010 г. с жалобами на боли в поясничной области слева, повышение температуры тела до 38 С по вечерам. При первичном обследовании заподозрена опухоль левой почки, пациентка направлена в РКОД МЗ РТ, где была поорганно обследована (рентгенография легких, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, цистоскопия, фиброгастроскопия). По данным обследования у пациентки подтверждено наличие опухоли левой почки без отдаленных метастазов. 24.02.2010 г. пациентке выполнена нефроадреналоуретерэктомия слева с расширенной лимфаденэктомией. Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое заключение: умеренно дифференцированный переходноклеточный рак лоханки левой почки без выхода в жировую клетчатку. В отдельно присланной фиброзно-жировой клетчатке – метастаз рака, в надпочечнике опухолевого роста нет. В послеоперационном периоде, учитывая распространенность процесса, пациентке было проведено 3 курса адъювантной полихимиотерапии

Адрес для корреспонденции

Сафин И.Р.
E-mail: safin74@bk.ru

(метотрексат + винбластин). Перед проведением третьего курса ПХТ у пациентки однократно появились мажущие кровянистые выделения из половых путей. При подготовке к проведению 4-го курса ПХТ в ходе обследования у пациентки выявлен рак эндометрия. 06.07.2010 г. пациентке выполнена экстирпация матки с придатками, правосторонняя тазовая лимфаденэктомия, резекция большого сальника. Гистологическое заключение: смешанная аденокарцинома – по 50% умеренно дифференцированной и светлоклеточной, глубина инвазии в миометрий 1 мм, в шейке матке, придатках, сальнике и лимфоузлах роста Са нет. В дальнейшем пациентка находилась под наблюдением. В августе 2011 г. появились боли в области правого бедра, в покое и при движении. Пациентка обратилась в РКОД. При обследовании выявлен метастаз в правую бедренную кость. При дополнительном обследовании данных за множественные метастазы в кости и висцеральные метастазы, а также локальные рецидивы нет. По данным КТ, имелось поражение костномозгового канала правой бедренной кости мягкотканным компонентом метастаза от большого вертела на протяжении 244 мм (рис. 1). Учитывая отсутствие локальных рецидивов опухолей, висцеральных метастазов, множественного поражения костей, пациентке в декабре 2011 г. выполнена операция экстирпации правой бедренной кости с тотальным протезированием. Гистологически: метастаз переходноклеточного рака в кость. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка активизирована на 7-е сутки (ходьба с опорой), рана зажила первично (рис. 2). В отдаленном послеоперационном периоде признаков нестабильности эндопротеза, инфекционных осложнений не было. В июле 2012 г. у пациентки выявлен метастаз в мягкие ткани правого бедра размером до 12 см, по поводу чего был проведен курс ДЛТ СОД 54 Гр с хорошим эффектом, что позволило удалить очаг.

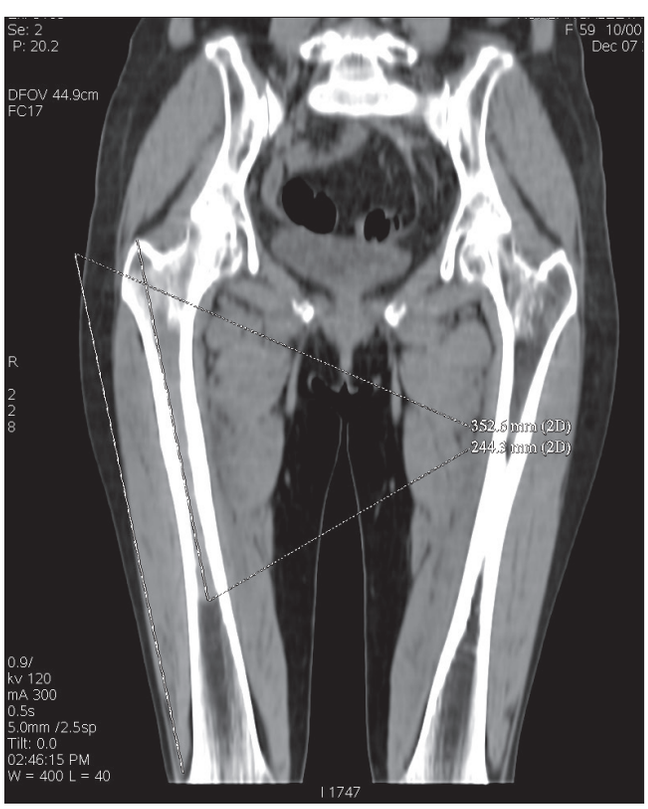


Рис. 1. Компьютерная томограмма до операции

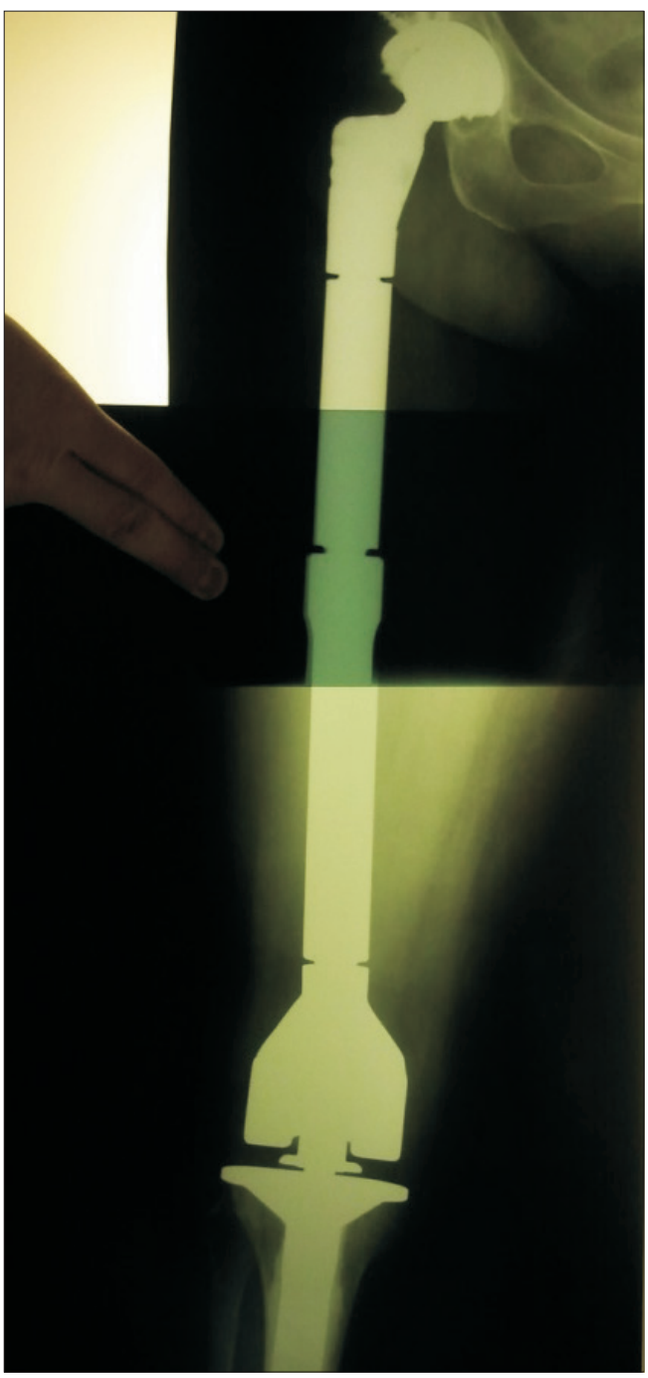


Рис. 2. Ro-грамма правого бедра после оперативного вмешательства

В октябре 2012 г. пациентка обследована – данных за местные рецидивы опухолей нет, по данным остеосцинтиграфии – метастатического поражения костей нет. По данным Ro ОГК и РКТ ОГК имеются очаговые образования в S3 и S9 правого легкого. Пациентке было проведено 6 курсов лечебной ПХТ по схеме CMV. По завершении ПХТ имелся регресс очагов в легких, по данным обследования, данных за прогрессирование рака почки и рака эндометрия нет. Пациентка находилась под наблюдением онколога РКОД. В феврале 2015 г. при плановом осмотре онколога пациентка предъявила жалобы на наличие крови в стуле в течение нескольких месяцев. По данным колоноскопии, на 22 см от анального жома имеется обтурирующая просвет кишки опухоль. В марте 2015 г. пациентке выполнена резекция ректосигмоидного отдела ободочной кишки аппаратным способом. Гистологическое заключение: высокодифференцированная муцинозная аденокарцинома с прорастанием в мышечный слой. По резекционным линиям и в л/у роста рака нет.

Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных пациентке выставлен диагноз: синхронный Са лоханки левой почки T2N2M0. G2. 4-й ст. Состояние после комбинированного лечения нефроадреналоуретерэктомии слева с расширенной лимфаденэктомией (02.2010), ПХТ. Са эндометрия T1бN0M0. Состояние после экстирпации матки с придатками, правосторонней тазовой лимфаденэктомии, резекции большого сальника (07.2010). Метастаз в правую бедренную кость. Состояние после экстирпации правой бедренной кости с эндопротезированием коленного и тазобедренного суставов (12.2011). Метастаз в мягкие ткани правого бедра. Состояние после иссечения метастаза, ДЛТ (07.2012). Метахронный Са ректосигмоидного отдела толстой кишки T2N0M0, 1-я ст. Состояние после резекции ректосигмоидного отдела ободочной кишки аппаратным способом (03.2015). Период наблюдения за пациенткой со времени последнего оперативного вмешательства – 7 мес. По данным обследования – данных за прогрессирование опухолей нет. Пациентка активна, передвигается с опорой на трость, нарушения питания и трофики тканей (атрофии мышц) нет.

Выводы

1. При наблюдении за пациентами со злокачественными опухолями следует помнить о возможном возникновении 2 и более злокачественных опухолей у одного и того же больного, причем как синхронно (одновременно), так и метахронно (с интервалом 6 мес и более), и при возникновении жалоб, которые могут указывать на развитие опухолевого процесса, проводить им комплексное обследование.

2. Метастазы в кости у пациентов с первично-множественными злокачественными опухолями с различным гистологическим строением требуют обязательной морфологической верификации.

3. Пациентам с первично-множественными опухолями с метастазами в кости, в том числе и осложненными патологическим переломом, показано ортопедическое пособие в различных его вариантах в зависимости от соматического статуса и прогнозируемой продолжительности жизни пациента.

4. При благоприятном течении метастатического процесса (солитарный метастаз рака почки, молочной железы, предстательной железы и пр.) показана сегментарная резекция кости с замещением дефекта модульным эндопротезом.

5. Лечение пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями возможно лишь в рамках мультидисциплинарного подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казубская Т.П. и соавт. Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований. Российский онкологический журнал. 2007, № 2, с. 4-9.
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2012, 307 с.
3. Алиев М.Д. Становление и современное состояние отечественной онкологической ортопедии. Вопросы онкологии. 2005, № 3, с. 283-287.
4. Malkin D., Li F.P., Strong L.C. et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science. 1990, v. 250, p. 1233-1238.

Статья поступила 07.12.2015 г., принята к печати 14.12.2015 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

CLINICAL CASE OF THE PATIENT WITH MULTIPLE PRIMARY MALIGNANCIES

Aglullin I.R.[1, 2], Safin I.R.[1, 2], Schupac M.Yu. [3], Rukavishnikov D.V. [1], Rodionova A.Yu [1]

[1] Tatarstan Regional Clinical Cancer Center, Kazan, Russia

[2] Russian Cancer Research Center, Kazan branch

[3] Moscow oncology hospital No. 62

Key words: **multiple primary tumors, metastasis of kidney cancer in the femur, a combined treatment**

Presents a clinical case of observation of the patient with multiple primary tumors of the three localizations.

Конгрессы, конференции, форумы

2015

ASCO
29 мая – 2 июня 2015
Chicago, IL, USA
Asco.org

IV Международная конференция
«Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»
02–04 июля 2015
Экспертный совет EESG
г. Томск, Россия
Eesg.ru

Eurospine 2015
2–4 сентября 2015
Copenhagen, Denmark
Eurospine.org

European Cancer Congress 2015
25–29 сентября
Vienna, Austria
Esmo.org

36 SICOT Orthopeadic World Congress
17–19 сентября 2015
Guangzhou, China
Sicot.org

18th General Meeting ISOLS/MSTS
6–10 октября 2015
2015, Orlando, Florida,
US MSTS/ISOLS 2015
Isols.info

2015 CTOS Annual meeting
4–7 ноября 2015
Salt Lake City, UT, USA
Ctos.org

XIX Российский Онкологический Конгресс
17–19 ноября 2015
Rusoncoweb.ru

IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии состоится 15–17 июня 2016 г. в городе Минск Республики Беларусь. Место проведения – Дворец Республики (г. Минск)

Организаторы Съезда: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, «Ассоциация директоров центров и институтов онкологии и рентгенорадиологии стран СНГ и Евразии», ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь).

Председатель Съезда: академик РАН, профессор ***М.И. Давыдов***
Президент «Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенорадиологии стран СНГ и Евразии» («АДИОР»), главный онколог МЗ РФ, директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Сопредседатель Съезда: профессор ***О.Г. Суконко***
Директор Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь), Главный внештатный онколог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, председатель ОО «Белорусское общество онкологов».

Основная концепция Съезда – «От ранней диагностики – к эффективному лечению». Программа Съезда включает в себя тематические секционные заседания, пленарные лекции, ланч-симпозиумы, сателлитные симпозиумы и постерную сессию.

Съезд будет посвящен мультидисциплинарному подходу в диагностике и лечении злокачественных новообразований в странах СНГ, а также вопросам организации онкологической службы и достижениям фундаментальной онкологии.

В работе Съезда примут участие ведущие специалисты из России, стран СНГ, ближнего и дальнего зарубежья. В рамках Съезда планируется проведение конкурса молодых ученых.

Основные научные направления съезда:

- Организация онкологической помощи населению
- Диагностика и лечение опухолей головы и шеи
- Актуальные вопросы детской онкологии
- Онкоортопедия
- Скрининг, ранняя диагностика и малоинвазивное лечение колоректального рака
- Меланома и другие опухоли кожи
- Онкомаммология: от скрининга к реабилитации
- Современные подходы к лечению онкоурологических заболеваний
- Диагностика и лечение злокачественных опухолей пищевода
- Диагностика и лечение злокачественных опухолей желудка
- Опухоли гепатобилиопанкреатодуоденальной зоны
- Профилактика, скрининг, диагностика и лечение злокачественных новообразований женской репродуктивной системы
- Опухоли центральной нервной системы
- Опухоли легкого и средостения
- Отечественные противоопухолевые препараты
- Фундаментальная онкология
- Поддерживающая терапия в онкологии
- Онкогематология
- Паллиативная помощь

Регистрация участников на сайте www.cis-oncology2016.org.

Тезисы и работы на конкурс молодых ученых представляются в электронном виде через официальный сайт Съезда www.cis-oncology2016.org.

Техническим организатором Съезда является ООО «Д-МАЙС»
(тел/факс +7-495-540-47-87, моб. +7-916-196-50-16, e-mail: ivankova@d-mice.ru. Сайт: www.d-mice.ru).

Поздравляем с Днем Рождения!

Э.Р. Мусаев
20 июня

А.Б. Лукьянченко
6 июля

В.В. Тепляков
18 июля

А.И. Карселадзе
29 июля

А.А. Феденко
31 июля

Я.В. Вишневская
9 августа

Ю.В. Шишкин
15 августа

А.Ф. Лазарев
21 августа

Н.Е. Кушлинский
31 августа

М.Р. Личиницер
3 сентября

И.В. Залуцкий
5 сентября

С.И. Ткачев
9 сентября

В.Г. Поляков
14 сентября

В.М. Моисеенко
15 сентября

Д.В. Нисиченко
19 сентября

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

Правила для авторов

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

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

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

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

При оформлении рукописи следует придерживаться следующих общих требований:

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

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

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

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

– цель работы	***– Background***
– материалы и методы	***– Methods***
– результаты	***– Results***
– заключение	***– Conclusion***

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

Сокращения без расшифровки (кроме общепринятых) не допускаются. Допускается не более 5 сокращений словосочетаний. Условные обозначения специальных терминов при первом упоминании приводятся полностью. Сокращения иностранных словосочетаний приводятся по первым буквам русскоязычного эквивалента с указанием оригинального варианта. Единицы измерения должны быть приведены в системе СИ. Следует избегать использования сносок, при крайней необходимости их нужно пронумеровать и расположить внизу соответствующей страницы. По ходу текста на полях должны быть указаны последовательно номера таблиц и рисунков в квадратных скобках. Химические и математические формулы, названия химических соединений и лекарств, цитаты визиру-

ются 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 опубликованным в журнале материалам, не должны превышать одной печатной страницы, включая не более одной таблицы или рисунка.

Параметры электронных версий

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

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

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

Формат электронной версии текста:
MS Word 97/98/2000/XP.

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

Адрес для отправки материалов:

Ответственному секретарю редакции
Сушенцову Евгению Александровичу
115478, Москва, Каширское шоссе, 24
Тел.: 8 (495) 324-96-49, 8-916-928-63-02
E-mail: crcspine@rambler.ru

Пример оформления работ

Молекулярно-биологические маркеры в сыворотке крови больных первичными опухолями костей

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

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

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

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

Kushlinsky N.E., Babkina I.V., Soloviev Yu.N., Buli-cheva 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 процесса. В кн.: «Введение в молекулярную медицину» Под ред. М.А. Пальцева. М., «Медицина». 2004, с. 446-495.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Оформить подписку на 2-е полугодие 2015 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

Кассир

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

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

Квитанция

Индекс и адрес подписчика:

Кассир

Ф.И.О.