

САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ

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

Председатель
редакционного совета
академик РАН М.Д. Алиев

Главный редактор
профессор В.А. Горбунова

Научный редактор
профессор Н.И. Переводчикова

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

Ответственный секретарь
Е.А. Сушенцов

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

Содержание

■ Саркомы костей

А.В. Назаренко, С.И. Ткачёв, С.В. Медведев, В.В. Глебовская, Е.В. Тимошкина, Д.С. Романов, А.К. Валиев, О.П. Трофимова, Ю.А. Герасимов, Т.В. Юрьева, Р.А. Гутник, О.С. Зайченко, Д.А. Буров, Д.И. Софронов, Д.И. Федосеенко. Роль дистанционной лучевой терапии в комплексном лечении пациентов с метастатическим поражением позвонков с синдромом компрессии спинного мозга 3

■ Саркомы мягких тканей

А.Л. Зубарев, А.А. Курильчик, О.К. Курпешев, А.Л. Стародубцев, В.Е. Иванов. Комбинированное лечение местно-распространенных сарком мягких тканей с применением локальной гипертермии 7

■ Опухоли кожи

Н.С. Петроченко. Изолированная регионарная перфузия в комбинированном лечении пациентов с меланомой кожи конечностей 12

■ Педиатрическая онкология

И.В. Доровских, Т.С. Бельшева, Н.В. Матинян, С.Е. Заковряшина, К.В. Катиц. Профилактика и коррекция психогенных и когнитивных нарушений у детей с сосудистыми мальформациями при многократном лазерном лечении с анестезиологическим обеспечением 17

■ Экспериментальная онкология

И.В. Бабкина, А.В. Бондарев, М.Ю. Щупак, И.Н. Кузнецов, Ю.Н. Соловьев, М.Д. Алиев, Н.Е. Кушлинский. Перспективы исследования интерлейкина-16 и фактора роста эндотелия сосудов у больных опухолями костей 23

■ Ортопедическая патоморфология

И.В. Булычева, Franco Bertoni, Патриция Баччини, Э.Р. Мусаев. Опухоли нотохорды (хордома/доброкачественная опухоль нотохорды). Дифференциальный диагноз. Иммуногистохимические маркеры в помощь диагностике 31

■ Кунсткамера

В.Б. Карахан, В.А. Алешин, Е.В. Прозоренко, А.А. Митрофанов, Д.Р. Насхаташвили, А.В. Зотов. Церебральное метастазирование меланомы с гемотампонадой бокового желудочка: микрохирургия и клинические результаты (описание редкого случая) 36

А.Н. Махсон, М.Ю. Щупак, В.Н. Гриневич, А.Г. Жуков, А.В. Бондарев. Синдром Стюарта-Тривса. Случай из практики 41

■ Организация здравоохранения

А.В. Писарева, И.А. Аполлонова, А.П. Николаев, Н.А. Зверев. Перспективы импортозамещения медицинского оборудования в России 44

■ Хроника научной жизни

Двадцать восьмой ежегодный съезд Европейского общества по изучению опухолей костно-мышечной системы с 29 апреля по 1 мая 2015 года 50

IV Международная конференция «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» 53

Материалы IV Международной конференции «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» 55

Конгрессы, конференции, форумы 68

Поздравляем с Днем Рождения! 69

■ Для авторов

Требования к оформлению рукописей 70

Учредители

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

Восточно-Европейская Группа по Изучению Сарком

Издательство ООО «Фармарус Принт Медиа»

САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

Зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций

Регистрационный номер
ПИ № ФС 77—37915 от 03.012.2009

Выходит 4 раза в год

Все материалы издания подлежат обязательному рецензированию ведущими российскими специалистами

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Использование материалов журнала допускается только по согласованию с редакцией

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна

Издательство ООО «Фармарус Принт Медиа»

Генеральный директор
Наталья Королева

Отдел реализации и подписки
Ольга Пентюхова

Художественно-технические редакторы
Лидия Вязьмина,
Наталья Осокина

Корректор
Мария Козлова

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

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

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

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

© Восточно-Европейская Группа по Изучению Сарком

© ООО «Фармарус Принт Медиа»

Подписка на 1-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

■ Bone Tumors

Nazarenko A.V., Tkachev S.I., Medvedev S.V., Glebovskaya V.V., Timoshkina E.V., Romanov D.S., Valiev A.K., Trofimova O.P., Gerasimov Ju.A., Jurieva T.V., Gutnik R.A., Zaychenko O.S., Burov D.A., Sofronov D.I., Fedoseenko D.I. The role of external beam radiotherapy in the combined treatment of patients with vertebral metastatic lesions with spinal cord compression syndrome 3

■ Soft tissue sarcomas

Zubarev A.L., Kurilchik A.A., Kurpeshev O.K., Starodubtsev A.L., Ivanov V.E. The combined treatment of locally advanced soft tissue sarcomas with the use of local hyperthermia 7

■ Tumors of the skin

Petrochenko N.S. Isolated regional limb perfusion in the treatment of patients with melanoma of the skin 12

■ Pediatric oncology

Dorovskich I.V., Belysheva T.S., Matinyan N.V., Zakovryashina S.E., Katz K.V. Prevention and correction of psychogenic and cognitive impairment in children with vascular malformations in multiple laser treatment with general anesthesia ... 17

■ Experimental oncology

Babkina I.V., Bondarev A.V., Schupack M.Yu., Kuznetsov I.N., Soloviev Yu.N., Aliev M.D., Kushlinskii N.E. Interleukin-16 and vascular endothelial growth factor in the serum of bone tumor patients 23

■ Orthopaedic pathomorphology

Boulytcheva I.V., Franco Bertoni, Patrizia Bacchini, Musaev E.R. Notochordal tumors (chordoma). Differential diagnosis. Immunohistochemical markers 31

■ Rear clinical cases

Karahan V.B., Aleshin V.A., Prozorenko E.V., Mitrofanov A.A., Naskhletashvili D.R., Zotov A.V. Cerebral metastases of melanoma with hemotamponade of lateral ventricle: microsurgery and clinical outcomes (case report) 36

Mahson A., Schupak M., Grinevich V., Zhukov A., Bondarev A. Stewart-Treves syndrome. Clinical case 41

■ Health Care Management

Pisareva A.V., Apollonova I.A., Nikolaev A.P., Zverev N.A. Perspectives of foreign medical devices substitution in Russia 44

■ Chronicles

EMSOS 2015 50

IV International conference «Bone and soft tissue sarcomas and tumors of the skin», 02—04 July 2015, Tomsk 53

Proceedings of EESG 2015 Conference 55

Congresses, Conferences 68

Birthday anniversaries 69

■ For Authors

Instructions for Authors 70

Роль дистанционной лучевой терапии в комплексном лечении пациентов с метастатическим поражением позвонков с синдромом компрессии спинного мозга

А.В. Назаренко, С.И. Ткачёв, С.В. Медведев, В.В. Глебовская, Е.В. Тимошкина, Д.С. Романов, А.К. Валиев, О.П. Трофимова, Ю.А. Герасимов, Т.В. Юрьева, Р.А. Гутник, О.С. Зайченко, Д.А. Буров, Д.И. Софронов, Д.И. Федосеенко
ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: компрессия спинного мозга, дистанционная лучевая терапия, эффективность

Синдром компрессии спинного мозга — грозное осложнение метастатического поражения позвоночного столба у онкологических больных. Отсутствие специфического лечения или неэффективность такого лечения ведут к развитию нарушения чувствительной и двигательной функций конечностей, нарушения функции тазовых органов, выраженного болевого синдрома. Своевременно проведенный курс дистанционной лучевой терапии в самостоятельном режиме или в составе комплексной терапии позволяет предотвратить инвалидизацию пациента и значительно повысить качество его жизни. В данной статье приведены два примера успешного лечения пациентов с синдромом компрессии спинного мозга с применением дистанционной лучевой терапии в составе комплексного лечения.

Введение

Метастазы в кости при диссеминации злокачественных опухолей встречаются в 50–70% случаев и чаще всего встречаются при раке молочной железы, простаты, легкого, щитовидной железы, почки (37–84% всех случаев всех костных метастазов) [1]. При раке молочной железы наиболее частая локализация метастазов — поясничные позвонки (59%) и грудные позвонки (57%) [2]. Синдром компрессии спинного мозга развивается у 8% больных с метастатическим поражением костной ткани [3] и возникает вследствие компрессии и/или образования экстрадурального мягкотканного компонента при метастатическом поражении позвонков: грудных (70%), пояснично-крестцовых (20%) и шейных (10%) [4]. Клиническая картина характеризуется развитием неврологического дефицита различной степени выраженности. Наличие этих симптомов свидетельствует о компрессии спинного мозга [5].

Этим пациентам показано немедленное назначение дегидратационной терапии и проведение хирургического вмешательства или курса дистанци-

онной лучевой терапии для достижения регрессии клинических проявлений. В случае развившегося пареза раннее начало лечения позволяет надеяться на полное восстановление двигательной функции конечностей, поэтому хирургическое лечение или курс лучевой терапии должны проводиться в максимально ранние сроки от появления и развития синдрома сдавления спинного мозга, несмотря на эффективность применения глюкокортикостероидов. Существует целый ряд правил и рекомендаций, указывающих на преимущества проведения хирургического вмешательства или лучевого воздействия в каждом клиническом случае. Кандидатами на хирургическое вмешательство являются соматически не отягощенные пациенты, имеющие хорошие показатели индекса Карновского и ECOG, чья ожидаемая продолжительность жизни превышает 3 мес. Учитывается также наличие висцеральных метастазов, количество пораженных позвонков, степень злокачественности опухоли [6], ее предполагаемая радиорезистентность [7]. Применение комбинированного лечения (хирургического вмешательства с последующим курсом дистанционной лучевой терапии) может иметь преимущество в сравнении с лучевой терапией в монорежиме [8]. Тем не менее дистанционная лучевая терапия или комплексное консервативное лечение (комбинация

Адрес для корреспонденции

Романов Денис Сергеевич

E-mail: romanovronc@gmail.com

лучевой терапии и лекарственной терапии) играет большую роль в лечении таких пациентов. Подведение достаточной дозы помимо обезболивающего эффекта дает возможность достижения регрессии мягкотканного экстрадурального компонента, полной или частичной репарации пораженных позвонков и восстановления костной ткани.

В статье приведены два клинических наблюдения пациентов, получивших лечение в радиологическом отделении ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина: больной раком молочной железы и больного аденокарциномой предстательной железы с метастазами в кости и патологическим переломом позвонков, приведших к нижней параплегии.

Пациентка Л., 48 лет. Диагноз: рак левой молочной железы, множественное метастатическое поражение легких, печени, костей скелета, T4N3M1, IV стадия.

Считает себя больной с января 2013 г., когда появились жалобы на боли в спине. В конце марта 2013 г. возникли и постепенно нарастали явления нижнего парапареза и нарушений функции тазовых органов, в течение 5–6 дней развилась параплегия.

Гистологическое исследование: инфильтративный протоковый рак II степени злокачественности с раковыми эмболами в лимфатических щелях. РЭ — 0 баллов; РП — 2 балла из 8; Her 2/neu — (+++); Ki67=35%.

По данным **маммографии** и **УЗИ** от 03.04.2013 г. в левой молочной железе определяется опухоль до 7,8×4,5 см; в левой аксиллярной области — метастатически пораженные лимфатические узлы до 2 см, в левой надключичной — до 0,8 см.

По данным **сцинтиграфии** скелета от 04.04.2013 г. определяются очаги повышенного накопления РФП в области позвонков Th6 и Th8–9, правой подвздошной кости, переднего отрезка V ребра слева, проксимальных отделов бедренных костей.

По данным **КТ** органов грудной клетки от 14.03.2013 г. определяются деструктивные изменения позвонков Th6–9 с формированием мягкотканного компонента и стенозом данным компонентом позвоночного канала на данном уровне (рис. 1).

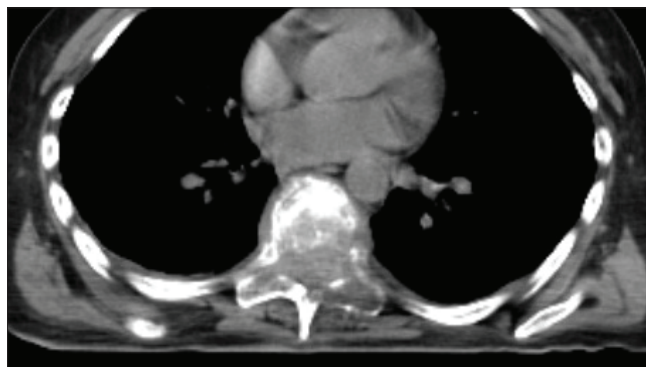


Рис. 1. Деструктивные изменения позвонков с компрессией спинного мозга (исследование, выполненное до начала лучевой терапии — 14.03.2013 г.)

Также определяются множественные метастатические очаги до 0,5 см в обоих легких, метастатические очаги в печени.

Консультация невролога от 15.04.2013 г.: клиническая картина компрессии спинного мозга на уровне Th6. Объективно: нижняя центральная параплегия с проводниковыми нарушениями всех видов чувствительности с уровня Th6–8 дерматомов. Симптом Бабинского с двух сторон. Нарушения функций тазовых органов.

С 18.04.2013 по 20.05.2013 г. проведены два курса химиотерапии доксорубицином (25 мг/м²) в комбинации с введениями герцептина.

Лучевая терапия:

Одновременно с началом химиотерапии с 18.04.2013 по 30.04.2013 г. проведен паллиативный курс конформной дистанционной лучевой терапии под контролем визуализации (IGRT) на ускорителе электронов Varian Clinac 2300iX фотонами энергией 6 МэВ с применением трехмерного планирования (3D CRT), многолепесткового коллиматора Mile-nium 120 и динамических клиновидных фильтров.

Область облучения:

позвонки Th4–9 с применением технологии RapidArc (АТОМИ), РОД 4 Гр, 5 раз в нед, СОД 36 Гр (58 иГр) (рис. 2).

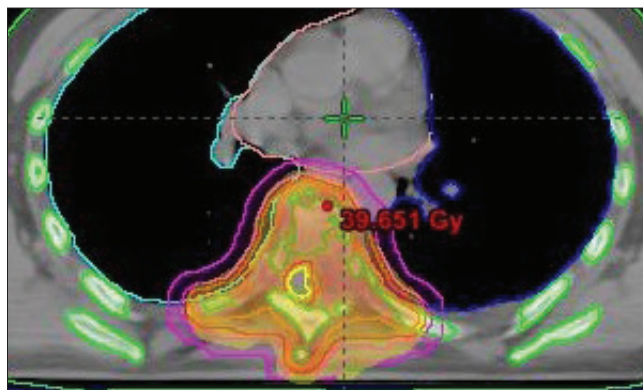


Рис. 2. Дозное распределение плана лучевой терапии (на рисунке представлено дозное распределение в пределах 95%-ной изодозной кривой; обращает на себя внимание возможность снижения дозы на спинной мозг посредством применения технологии RapidArc (АТОМИ))

Курс дистанционной лучевой терапии проведен в комбинации с лекарственной терапией доксорубицином и герцептином на фоне дегидратационной терапии дексаметазоном (16 мг в/м утром + 8 мг в/м вечером).

Из негативных побочных эффектов проведенного лечения отмечались явления острого лучевого эзофагита I–II степени.

В процессе проведения курса дистанционной лучевой терапии стало отмечаться появление произвольных движений в пальцах нижних конечностях. 31.12.2013 г. пациентка сообщила о полном восстановлении функций тазовых органов и силы в нижних конечностях.

17.05.2014 г. пациентка сообщила о способности к самостоятельному передвижению с помощью опоры.

Пациент X., 74 года. Диагноз: рак предстательной железы, метастатическое поражение легких, костей скелета, TхNхM1, IV стадия.

В мае 2014 г. начали беспокоить боли в поясничной области. В августе верифицирован рак предстательной железы, ПСА – 152 нг/мл.

С 25.08.2014 г. начата гормональная терапия касодексом (150 мг в сут ежедневно) и золадексом (3,6 мг 1 раз в 28 дней).

Несмотря на проведение гормональной терапии, с 28.08.2014 г. стала отмечаться и нарастать слабость в нижних конечностях, 05.09.2014 г. установлен нижний парапарез, однако функции органов таза были сохранены, чувствительность в нижних конечностях сохранена частично. Также усилились боли в пояснице, костях таза.

Гистологическое исследование: ацинарная аденокарцинома, индекс Глисона 4+4=8.

По данным **КТ** от 10.09.2014 г. в обоих легких определяются очаги от 0,4–0,7 см, в S6 левого легкого субплеврально – до 1,7 см. Также определяются метастазы в задних отрезках V ребра слева и VI ребра справа, в рукоятке грудины, телах Th1, 8, L1, 2, боковых массах крестца, телах подвздошных костей. Также отмечаются метастатическое поражение левого бокового и остистого отростков позвонка L1, а также деформация тела L2 позвонка – вероятно, проявление патологического перелома.

По данным **МРТ** органов малого таза от 10.09.2014 г. предстательная железа увеличена в размерах до 5,2×3,8×4,2 см, преимущественно за счет левой доли. Отмечается распространение опухоли за пределы капсулы на семенные пузырьки. В структуре видимых отделов пояснично-крестцового отдела позвоночника, костей таза и бедренных костей определяются метастазы от 0,2 до 5 см.

По данным **МРТ** пояснично-крестцового отдела позвоночника от 14.09.2014 г. в позвонках Th11–S1 визуализируются множественные метастазы различных размеров (вплоть до тотального поражения позвонка). Данные изменения распространяются на дужку и отростки L1 позвонка с их расширением и деформацией, с выраженным перифокальным отеком паравертебральных мягких тканей и муфтообразным сужением позвоночного канала на данном уровне на 79% – до 0,3 см. Элементы конского хвоста компремированы и деформированы на данном уровне (рис. 3).

Лучевая терапия:

С 15.09.2014 по 25.09.2014 г. проведен паллиативный курс конформной дистанционной лучевой терапии под контролем визуализации (IGRT) на ускорителе электронов Varian Clinac 2300iX фотонами энергией 18 МэВ с применением трехмерного планирования (3D CRT), многолепесткового коллиматора Milenium 120 и динамических клиновидных фильтров.



Рис. 3. Компрессия спинного мозга на уровне позвонка L1 (исследование, выполненное до начала лучевой терапии – 14.09.2014 г.; обращает на себя внимание сужение позвоночного канала на уровне L1 до 0,3 см)

Область облучения:

позвонки L1–L5, РОД 4 Гр, 5 раз в нед, СОД 24 Гр (34 иГр); затем:

локально позвонки L1, РОД 4 Гр, 5 раз в нед, СОД 8 Гр (до СОД 46 иГр) (рис. 4).

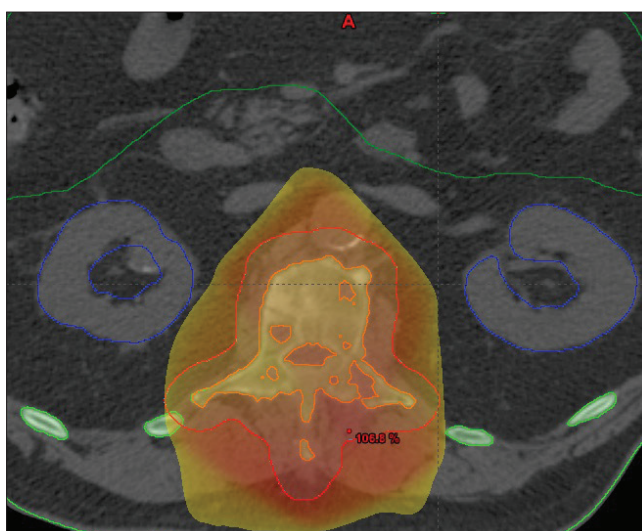


Рис. 4. Объемы лучевой терапии и дозное распределение плана лучевой терапии (оранжевой линией ограничен объем CTV (клинический объем цели); красной – PTV (запланированный объем лечения с учетом погрешностей укладки пациента); PTV входит в объем 95%-ной изодозной кривой)



Рис. 5. Компрессия спинного мозга на уровне позвонка L1 (исследование, выполненное через 7 нед после окончания курса лучевой терапии — 06.12.2014 г.; обращает на себя внимание увеличение ширины позвоночного канала на уровне позвонка L1 с 0,3 до 0,6 см)

В процессе проведения курса дистанционной лучевой терапии стал отмечать появление сначала спонтанных движений в нижних конечностях, затем — сознательных. С 29.09.2014 г. стал опираться на ноги с посторонней помощью, 03.10.2014 г. совершил первый самостоятельный шаг под наблюдением медицинского персонала. При контрольных обследованиях от 18 и 31.10.2014 г. сообщил, что передвигается по дому с ходунками, отмечает планомерное увеличение силы в нижних конечностях и уверенности походки.

По данным МРТ от 06.12.2014 г. в сравнении с данными исследования от 14.09.2014 г. отмечается

уменьшение размеров внекостного компонента в области L1 позвонка и уменьшение степени стеноза позвоночного канала на этом уровне (просвет спинномозгового канала увеличился с 0,3 до 0,6 см). Участки поражения в позвонках приобрели более четкие контуры, в их структуре вырос компонент с низким сигналом во всех режимах исследования (пластический компонент — частичная репарация), уменьшилась интенсивность перифокального отека костного мозга и паравerteбральных мягких тканей на уровне L1 позвонка (рис. 5).

Заключение

Лучевая терапия в комбинации с лекарственной терапией является эффективным методом лечения компрессии спинного мозга, позволяющим восстановить чувствительность и двигательные функции нижних конечностей и функцию тазовых органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.К. Валиев, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, К.А. Борзов. Чрескожная вертебропластика при метастатическом поражении позвоночника. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2009, № 1, с. 23–27.
2. В.М. Моисеенко, Н.Н. Блинов. Современная тактика лечения больных злокачественными новообразованиями с метастазами в кости (пособие для врачей). СПб., 1996.
3. R.E. Coleman. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin. Cancer Res. 2006; v. 12 (20 suppl.), 6243s–6249s.
4. А.С. Жабина. Роль бисфосфонатов для профилактики и лечения метастазов в кости. Практическая онкология. 2011, т. 12, № 3.
5. Boogerd W., van der Sande J.J. Diagnosis and treatment of spinal cord compression in malignant disease. Cancer Treat. Rev. 1993, v. 19, p. 129–150.
6. Tomita K., Kawahara N., Kobayashi T. et al. Surgical strategy for spinal metastases. Spine (Phila Pa 1976). 2001, v. 26 (3), p. 298–306.
7. Metastatic Spinal Cord Compression. Diagnosis and Management of Patients at Risk of or with Metastatic Spinal Cord Compression. NICE Clinical Guidelines, No. 75. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK). 2008 Nov. ISBN-13: 978-0-9558265-1-1.
8. Patchell R., Tibbs P.A., Regine W.F. et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. Lancet. 2005, v. 366, p. 643–648.

Статья поступила 02.06.2015 г., принята к печати 18.08.2015 г.
Рекомендована к публикации С.И. Ткачевым

THE ROLE OF EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY IN THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH VERTEBRAL METASTATIC LESIONS WITH SPINAL CORD COMPRESSION SYNDROME

Nazarenko A.V., Tkachev S.I., Medvedev S.V., Glebovskaya V.V., Timoshkina E.V., Romanov D.S., Valiev A.K., Trofimova O.P., Gerasimov Ju.A., Jurieva T.V., Gutnik R.A., Zaychenko O.S., Burov D.A., Sofronov D.I., Fedoseenko D.I.
FSBSC «N.N. Blokhin's Russian Cancer Scientific Center», Moscow, Russian Federation

Key words: spinal cord compression, external beam radiotherapy, efficiency

Spinal cord compression syndrome is a threatening complication of metastatic lesions of the spine in patients with cancer. No specific treatment or ineffectiveness of such treatment lead to the development of sensory disturbances and motor functions of limbs, pelvic organ dysfunction, severe pain syndrome. Timely conducted course of external beam radiotherapy in separate mode or complex therapy prevents the patient's disability, and significantly improve the quality of life. This article provides two examples of the successful treatment of patients with spinal cord compression syndrome with the use of external beam radiation therapy as part of comprehensive treatment.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

А.Л. Зубарев, А.А. Курильчик, О.К. Курпешев, А.Л. Стародубцев, В.Е. Иванов
МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Обнинск

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, комбинированное лечение, локальная гипертермия, термохимиолучевая терапия, химиолучевая терапия

В МРНЦ были пролечены 117 больных местно-распространенными саркомами мягких тканей. Больные были распределены в группы по виду лечения. В первую были включены 72 пациента, которым провели предоперационную термохимиолучевую терапию (ТХЛТ) и хирургическое вмешательство. Вторую группу составили 45 пациентов, получившие химиолучевую терапию (ХЛТ) с последующей операцией. Показатели пятилетней безрецидивной, без-метастатической и общей выживаемости оказались выше в группе с ТХЛТ (93, 74, 88,5%) в сравнении с группой ХЛТ (72,5, 59, 63%). Применение локальной гипертермии не увеличило количество послеоперационных осложнений.

Одной из самых редких нозологических единиц злокачественных опухолей в настоящее время являются саркомы мягких тканей (СМТ). Эти новообразования развиваются из мезенхимальных клеток и составляют только 1% от всех злокачественных опухолей у взрослых. По статистическим данным, в США регистрируется до 11 000 новых случаев сарком мягких тканей каждый год [14], при этом почти половина всех этих пациентов в конечном итоге умирает. В современной классификации насчитывается порядка 50 морфологических форм сарком мягких [18]. Наиболее часто [1, 10] встречаются недифференцированная/неклассифицируемая саркома (26%), липосаркома (15%), лейомиосаркома (12%), синовиальная саркома (10%) и нейрогенные опухоли (6%). Симптомы СМТ неспецифичны и различаются в зависимости от размера и локализации опухоли. Опухоли чаще всего проявляются в виде безболезненной, постепенно нарастающей массы, а клинические проявления, как правило, возникают вследствие увеличения давления на соседние органы и ткани и зависят от локализации опухоли. Наиболее часто (38%) поражаются мягкие ткани конечностей [1, 4, 10], 26% составляют забрюшинные опухоли, до 8% поражаются мягкие ткани туловища. Морфологическая верификация

заболевания путем выполнения либо трепан-биопсии под ультразвукографическим или рентгенографическим контролем, либо открытой биопсии является обязательной процедурой с установлением гистологического типа, степени злокачественности опухоли, с применением иммуногистохимического исследования, а для некоторых морфологических форм — с проведением молекулярно-генетического исследования. Нерешенность многих проблем в лечении СМТ, таких как высокая частота локальных рецидивов и отдаленного метастазирования, отсутствие четких стандартов лечения этого заболевания, заставляет искать новые подходы и методы терапии этого заболевания [8, 9, 20]. В настоящее время лечение больных СМТ должно быть мультимодальным, с обязательным хирургическим этапом и обсуждаться на консилиуме специалистов, включающем в себя патоморфолога, лучевого терапевта, химиотерапевта и хирурга. Теоретической основой предоперационной термохимиолучевой терапии (ТХЛТ) СМТ является «стерилизация» псевдокапсулы опухоли, девитализация анаплазированных клеток, что позволяет выполнить оперативное вмешательство с высокой степенью абластичности. Локальная гипертермия (ЛГТ) не только усиливает повреждающий эффект лучевой терапии, но и приводит к непосредственному термическому повреждению клеток опухоли. Комбинация противоопухолевых препаратов с ЛГТ (термохимиотерапия (ТХТ)) и/или лучевой терапией (термохимиолучевая терапия) — новая клиническая стратегия в лечении сарком мягких тканей

Адрес для корреспонденции

Зубарев А.Л.
E-mail: dr-alzubarev@yandex.ru

[2, 3, 12, 20]. ЛГТ дает химиосенсибилизирующий эффект, усиливая действие химиопрепаратов [5, 11, 13, 15, 17] на клетки опухоли. Но несмотря на обнадеживающие результаты ТЛТ и ТХЛТ, в настоящее время не решены вопросы оптимального сочетания гипертермии с лучевой и химиотерапией. А успехи в лечении локального опухолевого процесса при саркомах мягких тканей путем внедрения новых способов оперативного вмешательства, лучевой терапии, электромагнитной терапии не отразились на общей и безметастатической пятилетней выживаемости больных (Алиев М.Д., 2005; Turcotte R., 2002). Для улучшения этих показателей у больных первичными высокозлокачественными местно-распространенными и рецидивными саркомами мягких тканей стали активно применять схемы полихимиотерапии (ПХТ), содержащие доксорубин и холоксан (AI), гемзар, таксотер, трабектидин, пазопаниб (Raval R.R., 2014; Verweij J., 2014; Mullen J.T., 2010) в зависимости от гистологического типа опухоли. Анализ работ отечественных и зарубежных авторов показал, что улучшение результатов лечения СМТ удастся получить, используя комбинированный или комплексный методы лечения, включающие различные комбинации лучевого, хирургического лечения, химиотерапии и локальной гипертермии. В начале 2015 г. опубликованы данные исследований, проведенных в США и Европе, посвященных применению лучевой терапии в предоперационном режиме с применением новых технологий и аппаратов для радиотерапии, которые позволяют значительно снизить послеоперационные и послелучевые осложнения, как ранние, так и поздние, в сравнении с историческими литературными данными 1998–2005 гг. [7, 19], при этом показатели безрецидивной, общей и безметастатической выживаемости в ряде исследований выше, чем в ранее опубликованных работах.

Материалы и методы. С 2000 по 2014 г. в Медицинском радиологическом научном центре обследованы и пролечены 117 больных саркомами мягких тканей в возрасте от 19 до 76 лет (медиана 49,5 года). Всем больным диагноз был установлен на основании клинико-рентгенологических данных, УЗИ, рентгеновской КТ, МРТ, данных гистологического

с иммуногистохимическим и молекулярно-генетического исследований. Наиболее часто встречались (см. рисунок) липосаркома (22%), недифференцированная саркома (20%), злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов (17%) и синовиальная саркома (16%).

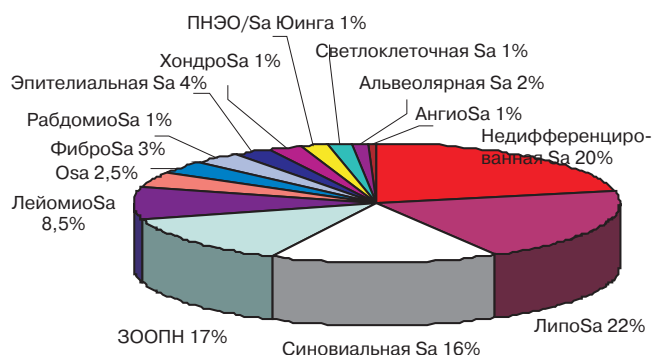


Рисунок. Морфологические формы сарком мягких тканей

У 85 больных (73%) опухоль поражала мягкие ткани конечностей, в 27% — локализовались на туловище. Размеры опухоли у 97% больных были более 5 см, у ряда больных достигали 28–32 см (М=10,2 см). До 73% больных имели III или IV стадии заболевания, у 36% определена стадия IIВ и только у 7% — IА стадия. Больные со степенью злокачественности G_1 не включались в исследование. У 79 пациентов (68%) установлена степень злокачественности G_3 и у 32% — G_2 . Рецидивные опухоли составили 32% от всех опухолей. По виду предоперационного комбинированного лечения больные были распределены в две группы комплексного лечения (табл. 1), которые по возрасту, полу, локализации опухоли были сопоставимы.

В первую группу были включены 72 больных, которым на предоперационном этапе проводилась термохимиолучевая терапия:

— полихимиотерапия (ПХТ) (3 неоадьювантных и 3 адьювантных курса) в зависимости от морфологической формы опухоли по схемам: HD-AI (холоксан СД=7,5–10 г/м² 1–3-й или 1–4-й дни; доксорубин СД=60–75 мг/м² в течение 72 ч); MAID; монотерапия доксорубин СД=75 мг/м² в

Таблица 1. Распределение больных в группах

Группы	Пол (n/%)		Возраст, годы	Локализация (n/%)		Стадии (n/%)				G (n/%)	
	М	Ж		Ноги и руки	Туловище	IА	IIВ	III	IV	G2	G3
I группа ТХЛТ+ОП (n=72)	39 54	33 46	M=50,8	60 83	12 17	5 7	24 33	37 51	6 9	26 36	46 64
II группа ХЛТ+ОП (n=45)	19 42	26 58	M=47,3	35 78	10 22	3 6	12 27	25 55	5 12	12 27	33 73

ТХЛТ — термохимиолучевая терапия; ОП — операция; ХЛТ — химиолучевая терапия

течение 72 ч или холоксан СД=7,5г/м² в течение 72 ч и т. д. Смена схем ПХТ проводилась при прогрессировании или при лечебном патоморфозе опухоли меньше II степени;

— предоперационная дистанционная лучевая терапия проводилась на аппаратах «Ускоритель SL-75», «Ускоритель SL-20», «Терабалт», «Electa» по методике ускоренного фракционирования, разовой очаговой дозой (РОД) по 3 Гр 2 раза в день с интервалом 4 ч между сеансами, 3 раза в нед до суммарной очаговой дозы (СОД) 30 Гр (изоэффективная СОД=42 Гр (ВДФ=69));

— локальная электромагнитная (СВЧ, УВЧ) гипертермия (ЛГТ) проводилась в следующем режиме: 6 сеансов ЛГТ — по одному с курсом ПХТ до ЛТ и курсом ПХТ после ЛТ; 4 сеанса ЛГТ с курсом ЛТ, начиная со 2-го дня облучения перед 2-й дневной фракцией облучения (табл. 2).

— оперативное вмешательство (ОП) проводилось через 3–4 нед после 3-го курса ПХТ с соблюдением стандартных онкологических принципов футлярности и зональности, исследованием на злокачественные клетки краев иссечения и определением лечебного патоморфоза опухоли.

Вторую группу составили больные, которым на предоперационном этапе проводили химиолучевое лечение по аналогичным методикам ЛТ и схемам ПХТ, как и в первой группе. Хирургическое лечение выполняли также через 3–4 нед после 3-го курса ПХТ с соблюдением стандартных принципов футлярности и зональности, исследованием на злокачественные клетки краев иссечения и определением лечебного патоморфоза опухоли.

Результаты. Статистическая обработка результатов исследования проводилась методом компьютерного анализа при помощи статистической

Таблица 2. Применение локальной гипертермии в предоперационном комбинированном лечении с химиотерапией и лучевой терапией

	Лечение	1-я нед					2-я нед			3-я нед			4-я нед				7-я нед	10–12-я нед
		1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	1-й день	3-й день	5-й день	1-й день	3-й день	5-й день	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день		
ТХЛТ+ОП 6 сеансов ЛГТ	ПХТ	+	+	+	+								+	+	+	+	+	
	ЛГТ		+				+	+	+	+	+			+				
	ЛТ					+	+	+	+	+								
	ОП																	+

ТХЛТ — термехимиолучевая терапия; ПХТ — полихимиотерапия; ЛГТ — локальная гипертермия; ЛТ — лучевая терапия; ОП — операция

УВЧ-гипертермию проводили с помощью емкостных или индуктивных аппликаторов от установок «Супертерм-ЭП-40» (40, 68 МГц, мощность 350±100 Вт) или «Яхта-5» (40, 68 МГц). СВЧ-гипертермию осуществляли на установке «Яхта-3» (915 МГц) с помощью контактных наружных аппликаторов. Во время сеансов гипертермии температуру в опухоли контролировали одним или двумя 2–3-элементными оптико-волоконными термодатчиками в различных точках опухоли, с тем чтобы выбрать наиболее оптимальные параметры нагревания. Минимальный уровень температуры в опухоли колебался в пределах 41–41,6 °С, максимальный — 43–44,7 °С с продолжительностью воздействия от 40 до 80 мин. Постоянно во время сеанса осуществлялся мониторинг состояния больного. При резком усилении ощущения жжения проводилась коррекция параметров. При уменьшении температуры нагревания увеличивалось время сеанса ЛГТ. Ниже 41 °С температуру не снижали. Если это происходило, больной снимался с курса лечения ЛГТ.

программы GraphPad InStart. Достоверными считались различия с вероятностью ошибки не более 5% (p<0,05). Перед оперативным вмешательством в группах проводился анализ результатов ответа опухоли на предоперационное комбинированное лечение (табл. 3) по критериям оценки ответа [16] на лечение солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — RECIST).

При этом выяснилось, что во второй группе с ХЛТ на предоперационном этапе у подавляющего числа пациентов удалось добиться только стабилизации процесса (90%). Тогда как в первой группе с применением локальной гипертермии у более половины больных (51%) был отмечен частичный ответ опухоли, т. е. уменьшение опухоли на 30 и более процентов, а у 2 больных получен полный ответ, который был подтвержден морфологически после последующего оперативного вмешательства.

У всех больных в группах и подгруппах был определен лечебный патоморфоз [6] опухоли (табл. 4).

В I группе с ТХЛТ выраженный лечебный патоморфоз (III–IV степень) был более чем в 2 раза

Таблица 3. Анализ ответа опухоли на предоперационное комбинированное лечение по критериям RECIST

	ЧО (abs/%)	ПО (abs/%)	Стабилизация (abs/%)	Прогрессирование (abs/%)
I группа ТХЛТ, n=72	35/49	2/2	35/49	—
	37/51			
II группа ХЛТ, n=45	2/4	1/3	41/90	1/3
	3/7			

ЧО — частичный ответ; ПО — полный ответ

Таблица 4. Лечебный патоморфоз опухолей после предоперационного комбинированного лечения

n=117; М 58 (49,5%); Ж 59 (50,5%). Возраст 19–76 лет (М=49,5)	0—I степень, abs/%	II степень, abs/%		III степень, abs/%	IV степень, abs/%
		<50%	<50%		
I группа ТХЛТ, n=72	8/11	2/3	12/17	36/50	14/19
			62/86%		
II группа ХЛТ, n=45	23/51	4/9	3/7	9/20	6/13
			18/40%		

ТХЛТ — термохимиолучевая терапия; ХЛТ — химиолучевая терапия

выше (86%), чем во II группе (40%), что четко подтверждает важную роль ЛГТ в реализации лечебных эффектов и повреждении опухоли на предоперационном этапе.

По таблицам дожития Каплана — Мейера были рассчитаны и проанализированы показатели пятилетней безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости. 5-летняя безметастатическая выживаемость в I группе составила 74%, в сравнении со II группой — 59%. Достоверными оказались различия только в 1-й год наблюдения (93,5 и 79%; $p=0,05$). При анализе безрецидивной выживаемости в группе с ТХЛТ (I) были зарегистрированы достоверно лучшие ($p<0,01$) как 5-летние показатели (93 и 72,5% соответственно), так и во все предыдущие годы наблюдения. Местные рецидивы у большинства наших больных возникали в течение первого (55–67%) и второго (33–45%) года наблюдения после проведенного лечения, что соответствует данным литературы (Алиев М.Д. и соавт., 2005; Ramanathan R.C., A'Hern R. et al., 2001; Engellau J., Anderson H. et al., 2004), по которым большинство рецидивов заболевания (до 80%), как местных, так и в виде отдаленного метастазирования, развиваются в течение первых 2 лет после лечения. Результаты 5-летней общей выживаемости в I группе оказались также выше (88,5%), чем во второй группе (63%), $p=0,05$.

Анализ осложнений. Ранние и поздние лучевые реакции, как и ранние и поздние послеоперационные осложнения, достоверно в группах не отличались. Мы не наблюдали в отдаленном периоде по-

случевого фиброза выше 2-й степени и переломов костей. Развитие нейропатии в послеоперационном периоде в большей степени было связано с вынужденной резекцией нерва во время оперативного вмешательства.

Заключение. Таким образом, применение ЛГТ при сочетании с ПХТ и ЛТ (6 сеансов) позволяет добиваться выраженного лечебного патоморфоза опухоли и получить частичный ответ опухоли перед операцией у более половины пациентов (51%). Эти результаты обусловили достоверно лучшие показатели безрецидивной (96%) и общей (88,5%) выживаемости в группе с ТХЛТ по сравнению с ХЛТ (72,5 и 63%). Применение ЛГТ в комбинированном предоперационном лечении не увеличивает частоту послеоперационных осложнений по сравнению с неoadьювантной химиолучевой терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Мехтиева Н.И., Бохан Б.Ю. Факторы прогноза сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005, т. 51, № 3, с. 288–299.
2. Иванов С.М., Ткачев С.И. и соавт. Терморadioхимиотерапия неоперабельных сарком мягких тканей. Вопросы онкологии. 2005, т. 51, № 3, с. 350–354.
3. Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Курпешев О.К. и соавт. Комбинированное лечение местно-распространенных сарком мягких тканей. Материалы V съезда онкологов и радиологов Республики Казахстан с международным участием. Алматы. 29–30.04.2014. С. 131.
4. Christopher D.M., Fletcher J.B. et al. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group Ann. Oncol. 2014, v. 25 (Suppl. 3), p. 113–123.
5. Fiegl M., Schlemmer M., Wendtner C.M. et al. Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) as second-line regimen alone

- and in combination with regional hyperthermia is active in chemo-pre-treated advanced soft tissue sarcoma of adults. *Int. J. Hyperthermia*. 2004, v. 20, p. 661-670.
6. Fletcher Ch.D.M., Unni K.K., Mertens F. (eds.) *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARS press. 2002, p. 264-270.
 7. Green C.M., Nguyen N. et al. The treatment of periarticular soft tissue sarcoma following neo-adjuvant radiotherapy: a cohort study. *Manchester Royal Infirmary, UK. World J. Surg. Oncol.* 2015, v. 13 (1), p. 108.
 8. Griffin A., Yami A.A., O'Sullivan B., Ferguson P. et al. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: Is a postoperative boost necessary? *14th International Symposium on Limb Salvage, Proceedings. Hamburg, 2007*, p. 63-64.
 9. Hall K.S., Eriksson M. SSG XX – A Scandinavian Sarcoma Group (SSG) treatment protocol for adult patients with non-metastatic high-risk soft tissue sarcoma (STS) of the extremities and trunk wall. *14th International Symposium on Limb Salvage, Proceedings. Hamburg, 2007*, p. 33.
 10. Holland J.F., Frei E. *Cancer Medicine 6*. BC Decker Inc. London, 2003, p. 2699.
 11. Issels R.D., Lindner L.H., Verweij J. et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localized high-risk soft-tissue sarcoma: a randomized phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol.* 2010, v. 11, p. 561-670.
 12. Kurpeshev O.K., Zubarev A.L. Thermoradiation therapy for soft tissues sarcoma» *22nd Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology. Graser Congress, Gras, Austria. 2005*, p. 74-75.
 13. Lindner L.H., Issels R.D., *Hyperthermia in soft tissue Sarcoma Current Treatment Options in Oncology*. 2011, v. 12, p. 12-20 DOI 10.1007/s11864-011-0144.
 14. Pisters P.W.T., Weiss M., Maki R. *Cancer management, 14th edn. Soft-Tissue Sarcomas*. 2011.
 15. Romanowski R., Schött C., Issels R. et al. Regional hyperthermia with systemic chemotherapy in children and adolescents: feasibility and clinical follow up of 34 intensively pretreated patients with prognostically unfavorable tumor diseases. *Klin. Padiatr.* 1993, v. 205, p. 249-256.
 16. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000, v. 92, No. 3, p. 205-216.
 17. Wessalowski R., Schneider D.T., Mils O. et al. An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors. *Klin. Padiatr.* 2003, v. 215, p. 303-309.
 18. *WHO Classification of Tumors. of Soft Tissue and Bone*. Eds. C.D.M. Fletcher et al. Lyon: IARC Press, 2013.
 19. Wang D., Zhang Q., Eisenberg B.L. et al. Significant Reduction of Late Toxicities in Patients With Extremity Sarcoma Treated With Image Guided Radiation Therapy to a Reduced Target Volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. February 9, 2015 as 10.1200/JCO.2014.58.5828.
 20. Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. et al. *Int. J. Hyperthermia*. 2008, v. 24 (2), p. 111-122.

Статья поступила 12.05.2015 г., принята к печати 18.08.2015 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

THE COMBINED TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED SOFT TISSUE SARCOMAS WITH THE USE OF LOCAL HYPERTHERMIA

Zubarev A.L., Kurilchik A.A., Kurpeshev O.K., Starodubtcev A.L., Ivanov V.E.

Medical Radiological Research Center, Obninsk

Key words: soft tissues sarcomas, combined treatment, local hyperthermia, thermo-chemo-radiotherapy, chemo-radiotherapy

117 patients with locally advanced STS treated in MRRC were analyzed. In group 1 were included 72 patients who received preoperative thermo-chemo-radiotherapy (TCRT) and surgery (S). The group 2 consisted of 45 patients treated with preoperative chemo-radiotherapy (CRT) followed by S too. The locoregional-recurrence-free-survival (LRFS), metastasis-free survival and overall survival rates (93, 74, 88,5%) at 5 years were higher in groups with TCRT compared to the CRT (72,5, 59, 63%). Local hyperthermia didn't increase an incidence of postoperative complications.

ИЗОЛИРОВАННАЯ РЕГИОНАРНАЯ ПЕРФУЗИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ КОНЕЧНОСТЕЙ

Н.С. Петроченко

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

Ключевые слова: меланوما, конечность, изолированная регионарная перфузия, выживаемость, токсичность

Выполнен анализ литературных данных о возможностях метода изолированной регионарной перфузии (ИРП) конечностей в лечении местнораспространенной меланомы. Показано, что метод получает все большее распространение, поскольку превосходит по эффективности другие методы при лечении этого варианта опухоли. Установлено, что при использовании ИРП средняя пятилетняя выживаемость без признаков заболевания составляет 39%, при этом у пациентов, подвергшихся ИРП, была нерезектабельная опухоль с плохим прогнозом. В отношении характеристики безопасности показано, что ИРП редко сопровождается тяжелыми проявлениями местной или системной токсичности. Эти данные подтверждают безопасность ИРП и возможность применения метода в клинических условиях. Результаты исследования качества жизни пациентов после ИРП свидетельствуют о повышении его уровня после лечения этим методом. Имеются сообщения об эффективности применения метода в комплексе с хирургическим лечением опухоли. Тем не менее до настоящего времени отсутствуют доказательства того, что адьювантная ИРП продлевает срок жизни пациентов с меланомой, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований возможностей этого метода.

Введение. Меланوما кожи является относительно редкой опухолью, однако заболеваемость ею характеризуется высокими темпами роста, а самой опухоли присуще агрессивное течение, что обуславливает 80% случаев летальных исходов вследствие поражения кожи злокачественными опухолями. При этом доля меланомы в общей группе злокачественных заболеваний кожи составляет всего лишь 10% [1, 5].

Причиной агрессивности меланомы является быстрое прогрессирование в виде появления множественных метастазов как в отдаленных органах и в регионарных лимфоузлах, так и появления сателлитных метастазов в коже и мягких тканях вблизи первичной опухоли. В ряде случаев сателлиты в коже и мягких тканях проявляются без генерализации процесса. Появление транзиторных региональных метастазов у больных меланомой сопровождается рядом клинических проявлений и существенно снижает качество жизни пациента [1, 8].

С терапевтической точки зрения единственным методом лечения, который позволяет устранить симптомы и функциональные нарушения, связанные с заболеванием, является хирургическое уда-

ление метастазов [30]. Однако у части пациентов с местнораспространенной меланомой развиваются крупные метастазы (>5–10 очагов) или нейроваскулярные поражения конечности, что делает хирургическое вмешательство невозможным [24]. В случае нерезектабельной местнораспространенной меланомы конечностей в качестве одного из методов выбора лечения рассматривают в настоящее время изолированную регионарную перфузию конечности (ИРП). В течение последних десятилетий этот метод получил распространение, в литературе появилось множество статей, посвященных оценке его эффективности и безопасности [20, 29]. Однако малое количество рандомизированных контролируемых исследований, а также отсутствие контрольных групп и исследований, в которых бы было проведено сравнение результатов применения этого метода с альтернативными подходами, свидетельствуют о невысоком уровне доказательности его эффективности. Относительно низкая частота встречаемости таких клинических состояний (нерезектабельной местнораспространенной меланомы конечности) в комплексе с этическими ограничениями на применение альтернативных методов лечения (в данном случае — ампутация конечности) приводят к отсутствию высококачественных сравнительных исследований. Недостаток исследований фазы III, а

Адрес для корреспонденции

Петроченко Н. С.

E-mail: petrochenko_n@nikolayy.rambler.ru

также гетерогенность подгрупп пациентов, режимов химиотерапии и критериев оценки исходов не позволяют провести полноценный мета-анализ. Тем не менее этот метод в последние годы применяется все шире, что и послужило основой проведения анализа литературных данных о возможностях применения ИРП конечностей при рассматриваемой патологии.

Цель исследования: анализ возможностей применения метода изолированной регионарной перфузии конечностей в лечении местнораспространенной меланомы.

Изолированная регионарная перфузия представляет собой хирургическую процедуру, позволяющую изолировать от общего кровотока анатомический регион (голова, легкие, печень, почки, конечности) и проводить в нем химиотерапию высокими системно непереносимыми дозами цитостатических препаратов и цитокинов. Широкое применение данный метод получил при лечении злокачественных новообразований конечностей. При этом происходит выключение конечности из общего кровообращения и осуществление непосредственно в ней (в пределах пораженного органа) перфузии раствором с высокими дозами цитостатиков, избегая токсического воздействия применяемых агентов на остальной организм [15, 18].

Известно, что рецидив меланомы конечности имеет целый ряд проявлений, однако обычно он локализуется в коже либо под кожей. Вовлечение костей и мышц конечностей встречается крайне редко, однако иногда выявляется, особенно при глубоких обширных опухолевых поражениях в сочетании с метастатическим поражением лимфоузлов задней части голени, а также лимфоузлов подколенной и надвертельной областей. Генерализованная лимфаденопатия отмечается при увеличении поверхностных очагов или их слиянии. Практически во всех случаях рецидивы кожной или подкожной меланомы развиваются из лимфогенных транзиторных метастазов, направляющихся в региональный лимфатический коллектор. Этот факт был отмечен в классификации стадий American Joint Committee on Cancer, согласно которой транзиторные метастазы классифицируются как меланома III стадии [2]. Несмотря на это, локальная резекция поверхностных очагов на поверхности, появляющихся в небольших количествах или последовательно, обладает высокой эффективностью в контроле рецидивирующего заболевания даже при долгосрочном наблюдении. Однако возникают сложные ситуации, при которых стандартные методы локальной терапии не эффективны в отношении локальных очагов меланомы [28]. Неэффективна и системная химиотерапия при распространенных рецидивах меланомы в конечности, положительный эффект лучевой терапии сложно прогнозируем [16]. Определенным действием обладают новые препараты, в частности антитела, подавляющие B-raf, их эффект крайне

кратковременный. Более чем у половины пациентов отсутствует B-raf-мутация, в силу чего эти препараты не вызывают у них ответа на лечение. Кроме того, практически у 40% пациентов проявляются побочные эффекты, из-за которых возникает необходимость ограничения дозы препаратов [4, 26, 29].

Региональная химиотерапия при локальных рецидивах меланомы или транзиторных метастазах, расположенных дистальнее подмышечной впадины и паховой области, является эффективным методом терапии в тех случаях, когда хирургическая резекция не дала результатов либо выполнить ее не представляется возможным [17].

Изолированная перфузия конечности в настоящее время все шире используется во всем мире [3, 9]. Результаты систематических обзоров показывают, что ИРП обеспечивает медианное отношение шансов (OR) в отношении ответа на лечение, равное 90%. Эти данные заслуживают внимания, так как согласно им ИРП в значительной степени превосходит по эффективности другие методы — системную химиотерапию, лучевую терапию. Системная химиотерапия вызывает ответ в 15–46% случаев, не влияя при этом на общую выживаемость [10, 13, 19, 29]. Что касается паллиативной лучевой терапии (несмотря на отсутствие данных об эффективности лучевой терапии при местнораспространенной меланоме), имеются данные о том, что гипофракционированные схемы обеспечивают полную ремиссию в 59% случаев при меланоме I–III стадий, в том числе при наличии транзиторных метастазов [25, 27]. Предпринимаются попытки применения и иных методов локального воздействия (например, внутриочаговое введение интерлейкина-2, околоочаговое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и электрохимиотерапия), однако их эффективность еще предстоит оценить [14, 23, 31].

Многофакторный анализ выживаемости при применении ИРП в лечении меланомы показал, что применение интерферона, отсутствие поражений лимфоузлов и отдаленных очагов и малая локальная распространенность опухоли являются независимыми прогностическими факторами более высокого уровня общей выживаемости. Показано, что общая выживаемость женщин после ИРП выше, чем мужчин ($p > 0,027$; мужчины против женщин ОШ=1,82; 95% ДИ 1,07–3,09) [1, 7].

Оценка в качестве вторичной конечной точки частоты развития местных рецидивов показала, что их частота составила в среднем 40–50% при использовании данного метода. При этом не удалось напрямую сравнить полученные результаты с частотой рецидивов при использовании других методов терапии. Однако даже после хирургического удаления транзиторных метастазов дальнейшие местные рецидивы обнаруживаются значительно чаще — в 58% случаев [8].

Следует отметить, что до настоящего времени не было продемонстрировано влияния на общую выживаемость пациентов с меланомой ни для одного метода локального лечения этой опухоли. Было показано, что при использовании ИРП средняя пятилетняя выживаемость без признаков заболевания составляет 39%, хотя сравнительных исследований в этом аспекте до настоящего времени проведено не было. При этом исследователи подчеркивают, что у пациентов, подвергшихся ИРП, была нерезектабельная опухоль с большей опухолевой нагрузкой и изначально худшим прогнозом [5, 22].

Анализируя сведения о безопасности метода ИРП при лечении меланомы, следует отметить, что ИРП редко сопровождается тяжелыми проявлениями местной или системной токсичности, хотя отмечаются легкие проявления токсичности. В целом применение метода позволяет избежать системных токсических явлений, связанных с химиотерапией. Эти данные подтверждают безопасность ИРП и возможность применения метода в клинических условиях. Результаты исследования качества жизни пациентов после ИРП показывают, что его уровень после ИРП выше, чем в общей популяции пациентов с меланомой [21].

Имеются сообщения об эффективности применения метода в комплексе с хирургическим лечением опухоли. Так, в исследование Olofsson B.R. (2014) были включены 69 пациентов (с 1981 по 1989 г.) с первым транзиторным рецидивом, которые случайным образом были распределены в группы — группу широкой резекции (ШР, $n=36$) или группу ШР в сочетании с адьювантной ИРП (ШР + ИРП, $n=33$). Данные о 25-летнем наблюдении и о данных выживаемости были получены из Шведского регистра причин смерти [22].

Авторами было установлено, что в группе ШР+ИРП от меланомы погибли 20 человек (61%) по сравнению с 26 пациентами в группе ШР (72%) ($p=0,31$). Средняя выживаемость составила 95 мес для группы ШР+ИРП и 38 мес для группы ШР, то есть почти 5 лет разницы, хотя эти различия были статистически незначимыми ($p=0,24$) [22].

По мнению Hoekstra H.J. и соавторов (2014), показания к лечению транзиторных метастазов меланомы в конечности с помощью изолированной перфузии конечности до сих пор не определены окончательно. Авторы проанализировали опыт применения ИРП с мелфаланом (М-ИРП) и ФНО-мелфаланом (ФМ-ИРП) при транзиторных метастазах меланомы. За период с 1991 по 2012 г. ИРП была проведена 60 пациентам. Пациентам с малыми транзиторными метастазами проводили М-ИРП (10–13 мг мелфалана на литр объема конечности), а пациентам с распространенным процессом проводилась ФМ-ИРП (1–4 мг ФНО). В итоге было проведено 19 М-ИРП и 41 ФМ-ИРП. В исследовании

наблюдались 36 пациентов со стадией IIIВ, 31 — со стадией IIIВ и один пациент со стадией IV. Общая частота ответа составила 90%; полный ответ был отмечен в 27 случаях (45%), частичный ответ — в 27 случаях (45%), в 3 случаях ответ не получен (5%). После М-ИРП полный ответ развился у 6 пациентов (32%), а после ФМ-ИРП — у 21 (51%, $p=0,124$). У более молодых пациентов (<65 лет) частота полного ответа составила 69%, в группе старшего возраста его уровень был 29% ($p=0,003$) [15].

При заболевании с «низким объемом» (<5 транзиторных метастазов) частота общего ответа составила 75%, а при «высоком объеме» (≥ 5 транзиторных метастазов) — 41% ($p=0,038$). После среднего периода наблюдения в течение 15 мес (интервал 1–144) у 36 пациентов (60%) возник местный рецидив или было отмечено прогрессирование заболевания. Поражение лимфатических узлов ассоциировалось с локальным прогрессированием, отсутствием полного ответа и стадией заболевания ПИС; эти факторы были предикторами прогрессирования и перехода в системное заболевание. Авторы сделали вывод, что М-ИРП является методом выбора при транзиторных метастазах, однако если речь заходит о распространенном процессе, следует применять ФМ-ИРП. Выживаемость без прогрессирования после ИРП определяется биологическим поведением транзиторных метастазов и особенностями иммунной системы пациента [15].

Ряд авторов применяют и такой вариант процедуры, как изолированная инфузия конечности (ИИК), рассматривая ее как альтернативу ИРП. Преимуществами ИИК являются техническая простота и практичность, а также хорошая переносимость (особенно актуально для пожилых пациентов) и относительная простота проведения повторных процедур. Кроме того, по сравнению с ИРП ИИК гораздо реже сопровождается осложнениями и не требует экстракорпорального шунтирования, инвазивных вмешательств или переливания крови [18]. Меньшее время проведения процедуры и относительная дешевизна отдельных сеансов делают ИИК более предпочтительным, чем ИРП, методом с экономической точки зрения. Кроме того, ИИК гораздо реже сопровождается осложнениями и токсическими проявлениями, например, компартмент-синдромом, периферической невропатией, инфекциями и тромбозом вен, что также подчеркивает экономическую целесообразность применения этого метода [17].

В работе Coventry B. и соавторов (2014) приведены результаты анализа данных 131 пациента, которых лечили в период с 1992 по 2008 г. Процедуры ИИК проводились по протоколам Sydney Melanoma Unit с использованием мелфалана. Ответ оценивался по критериям WHO, токсичность — по шкале Wieberdink. Средний возраст пациентов со-

ставил 74 года (интервал 28–100). 56% составили женщины. Общий ответ на ИИК развился в 63% случаев (полный ответ в 27%; частичный ответ в 36% случаев). В 13% случаев наблюдались токсические проявления третьей степени по шкале Wieberdink. Ампутации по поводу токсических осложнений не производились [6].

Средний период наблюдения пациентов в этом исследовании составил 24 мес; средняя выживаемость — 58 мес. Средняя выживаемость пациентов с полным ответом составила 101 мес; средняя выживаемость пациентов с частичным ответом составила 46 мес ($P=0,026$). Однофакторный анализ показал, что молодой возраст и малая толщина первичного очага по Breslow являются благоприятными прогностическими факторами. При многофакторном анализе толщина по Breslow осталась значимым предиктором ответа.

Исследование, проведенное в Австралии, показало, что пациенты, которым проводилась ИИК, гораздо реже страдали от токсических поражений конечности, при этом было зарегистрировано лишь одно долгосрочное осложнение — специфический венозный застой. Общая частота токсических осложнений при ИИК была относительно низкой (в 75% случаев оценена как 1- или 2-я степень по шкале Wieberdink). При оценке общих исходов ($n=20$) после финального эпизода ИИК токсический профиль (степень 1, 5%; степень 2, 75%; степень 3, 10%; степень 4, 10%) значительно не отличался от результатов независимого анализа эпизодов ИИК. Это указывает на то, что токсичность ИИК не изменяется в зависимости от числа процедур и не зависит от этого числа. Средний период наблюдения после первичной ИИК составил 15,9 (2,7–121,4) мес, тем самым показывая, что этот метод может дать хорошие долгосрочные результаты [12].

После завершения курса ИИК частота клинического ответа составила 70%, при этом полный ответ развился в 35% случаев, а частичный ответ пришелся на долю оставшихся 35% случаев. Заболевание стабилизировалось у 20% пациентов и продолжило прогрессировать у 10%.

В крупнейшее исследование, посвященное ИИК (Sydney Melanoma Unit), были включены 185 пациентов [17]. По результатам этого исследования общая частота ответа составила 84% (полный ответ развился в 38%, частичный ответ — в 46% случаев). После повторных сеансов ИИК ($n=48$) общая частота ответа составила 83% (полный ответ наблюдался в 23% случаев, а частичный ответ — в 60%) [17].

Первое и на данный момент единственное мультицентровое исследование, посвященное ИИК, показало чуть более низкую, чем в вышеприведенных исследованиях (Sydney Melanoma Unit), но все же удовлетворительную частоту клинического ответа на лечение 64% (полный ответ наблюдался в 31%

случаев, частичный ответ — в 33%) после одной или нескольких процедур ИИК [3].

ИИК можно комбинировать с одобренными или экспериментальными методами химиотерапии, например, с интерлейкином-2, со стандартной химиотерапией, радиотерапией, с антителами-ингибиторами серин-треонинкиназы B-Raf, с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным антигеном 4 (CTLA-4), с ингибиторами лиганда-1 программируемой смерти клеток или локальной внутриочаговой терапией, например, с введением вируса Коксаки или бенгальского розового. Предполагают, что такое направление — ИИК с применением нецитотоксических агентов — является высокоперспективным для применения в клинической практике.

Несмотря на то что ИИК — это в первую очередь метод локальной терапии пораженной меланомой конечности, ее применение в терапии с высокой частотой сопровождается значительным улучшением показателей выживаемости. Исследователи предполагают, что это, возможно, свидетельствует о происходящих в организме процессах иммуномодуляции вследствие «аутовакцинации», развивающейся в результате некроза опухоли, вызванной ИИК [6]. Аналогичные данные получены и в отношении других методов локальной терапии, основанных на введении веществ в очаг или на поверхностной десенсибилизирующей терапии, например, с использованием дифенципрона, при которых наблюдалась спонтанная регрессия метастазов без инъекций [11].

Заключение. До настоящего времени отсутствуют доказательства того, что адъювантная ИРП продлевает срок жизни пациентов с меланомой высокого риска или рецидивирующей меланомой; однако мощности существующих рандомизированных исследований недостаточно для того, чтобы обнаружить разницу. Исследования последних лет посвящены системным иммунологическим эффектами ИРП, оценке эффективности комбинации региональной терапии и иммунологической терапии, что, как полагают, может послужить основой для будущих исследований, посвященных ИРП.

В целом неразрешенность многих вопросов применения ИРП в лечении меланомы, отсутствие четких схем реализации такого подхода свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения и применения новых методов комбинированного и комплексного лечения этой опухоли с целью увеличения показателей выживаемости и улучшения качества жизни данного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alexander H.R., Fraker D.L., Bartlett D.L. et al. Analysis of factors influencing outcome in patients with in-transit malignant melanoma undergoin isolated limb perfusion using modern treatment parameters. *J. Clin. Oncol.* 2010, v. 28, p. 114–118.

2. Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J. et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2001, v. 19, p. 3635-3648.
3. Beasley G.M., Caudle A., Petersen R.P. et al. A multi-institutional experience of isolated limb infusion: defining response and toxicity in the US. *J. Am. Coll. Surg.* 2009, v. 208, p. 706-715.
4. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011, v. 364, p. 2507-2516.
5. Coventry B.J., Ashdown M.L. Complete clinical responses to cancer therapy caused by multiple divergent approaches: a repeating theme lost in translation. *Cancer Manag. Res.* 2012, v. 4, p. 137-149.
6. Coventry B.J., Kroon H.M., Giles M.H. et al. Australian multi-center experience outside of the Sydney Melanoma Unit of isolated limb infusion chemotherapy for melanoma. *J. Surg. Oncol.* 2014, v. 109 (8), p. 780-785.
7. Di Filippo F., Giacomini P., Rossi C.R. et al. Prognostic factors influencing tumor response, locoregional control and survival, in melanoma patients with multiple limb in-transit metastases treated with TNF-based isolated limb perfusion. *In Vivo.* 2009, v. 23, p. 347-352.
8. Dong X.D., Tyler D., Jonson J.L. et al. Analysis of prognosis and disease progression alter local recurrence of melanoma. *Cancer.* 2000, v. 88, p. 1063-1071.
9. Duprat Neto J.P., Mauro A.C., Molina A.S. et al. Isolated limb infusion with hyperthermia and chemotherapy for advanced limb malignancy: factors influencing toxicity. *ANZ J. Surg.* September 24, 2012. [Epub ahead of print.]
10. Eggermont A.M., Kirkwood J.M. Re-evaluating of the role of dacarbazine in metastatic melanoma: What have we learned in 30 years? *Eur. J. Cancer.* 2004, v. 40, p. 1825-1836.
11. Foote M.C., Burmeister B.H., Thomas J., Mark Smithers B. A novel treatment for metastatic melanoma with intralesional rose bengal and radiotherapy: a case series. *Melanoma Res.* 2010, v. 20, p. 48-51.
12. Giles M.H., Coventry B.J. Isolated limb infusion chemotherapy for melanoma: an overview of early experience at the Adelaide Melanoma Unit. *Cancer Manag. Res.* 2013, v. 5, p. 243-249.
13. Gogas H.J., Kirkwood J.M., Sondak V.K. Chemotherapy for metastatic melanoma: Time for a change? *Cancer.* 2007, v. 109, p. 455-464.
14. Green D.S., Bodman-Smith M.D., Dalglish A.G. Phase I/II study of topical imiquimod and intralesional interleukin-2 in the treatment of accessible metastases in malignant melanoma. *Br. J. Dermatol.* 2007, v. 156, p. 337-345.
15. Hoekstra H.J., Veerman K., van Ginkel R.J. Isolated limb perfusion for in-transit melanoma metastases: melphalan or TNF-melphalan perfusion? *J. Surg. Oncol.* 2014, v. 109 (4), p. 338-347.
16. Hong A., Fogarty G. Role of radiation therapy in cutaneous melanoma. *Cancer J.* 2012, v. 18, p. 203-207.
17. Kroon H.M., Moncrieff M., Kam P.C., Thompson J.F. Outcomes following isolated limb infusion for melanoma. A 14-year experience. *Ann. Surg. Oncol.* 2008, v. 15, p. 3003-3013.
18. Kroon H.M., Thompson J.F. Isolated limb infusion: a review. *J. Surg. Oncol.* 2009, v. 100, p. 169-177.
19. Li Y., McClay E.F. Systemic chemotherapy for the treatment of metastatic melanoma. *Semin. Oncol.* 2002, v. 29, p. 413-426.
20. Moreno-Ramirez D., de la Cruz-Merino L., Ferrandiz L. et al. Study on treatment of locally advanced melanoma. *Actas. Dermosifiliogr.* 2009, v. 100, p. 767-779.
21. Noorda E.M., van Kreijl R.H.J., Vrouenraets B.C. et al. The health-related quality of life of long-term survivors of melanoma treated with isolated limb perfusion. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007, v. 33, p. 776-782.
22. Olofsson Bagge R., Mattsson J., Hafstrom L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities—long-term follow-up of a randomized trial. *Int. J. Hyperthermia.* 2014, v. 30 (5), p. 295-298. doi: 10.3109/02656736.2014.931601.
23. Radny P., Carola U.M., Bauer J. et al. Phase II trial of intralesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. *Br. J. Cancer.* 2003, v. 89, p. 1620-1626.
24. Rossi C.R., Foletto M., Mocellin S. et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor-alpha and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2004, v. 11, p. 173-177.
25. Sause W.T., Cooper J.S., Rush S. et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991, v. 20, p. 429-432.
26. Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L. et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N. Engl. J. Med.* 2012, v. 366, p. 707-714.
27. Stevens G., McKay M.J. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol.* 2006, v. 7, p. 575-583.
28. Testori A., Faries M.B., Thompson J.F. et al. Local and intralesional therapy of in-transit melanoma metastases. *J. Surg. Oncol.* 2011, v. 104, p. 391-396.
29. Thompson J.F., Hersey P., Wachter E. Chemoablation of metastatic melanoma using intralesional rose bengal. *Melanoma Res.* 2008, v. 18, p. 405-411.
30. Vrouenraets B.C., Hart G.A.M., Eggermont A.M.M. et al. Relation between limb toxicity and treatment outcomes after isolated limb perfusion for recurrent melanoma. *J. Am. Coll. Surg.* 1999, v. 188, p. 522-530.
31. Wolf I.H., Smolle J., Binder B. et al. Topical imiquimod in the treatment of metastatic melanoma to skin. *Arch. Dermatol.* 2003, v. 139, p. 273-276.

Статья поступила 01.07.2015 г., принята к печати 18.08.2015 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боянню

ISOLATED REGIONAL LIMB PERFUSION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA OF THE SKIN

Petrochenko N.S.

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

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

It was performed an analysis of published data on possible methods of isolated regional perfusion (IRP) in the treatment of locally advanced extremity melanoma. It is shown that the method is becoming more common as superior to other methods in the treatment of tumors of this embodiment. It was found that when using IRP average five-year survival without signs of the disease is 39%, while in patients underwent IRP was unresectable tumor with a poor prognosis. In regard to safety performance it demonstrated that IRP is rarely accompanied by severe manifestations of local or systemic toxicity. These data confirm the safety and the possibility of using IRP method in a clinical setting. The study of patients after IRP quality of life showed an increase in its level after treatment by this method. There are reports on the efficacy of the method in combination with surgical treatment of the tumor. However, to date there is no evidence that adjuvant IRP extends the life of patients with melanoma, indicating a need for further research possibilities of this method.

ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ ПСИХОГЕННЫХ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С СОСУДИСТЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ ПРИ МНОГОКРАТНОМ ЛАЗЕРНОМ ЛЕЧЕНИИ С АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИМ ОБЕСПЕЧЕНИЕМ

И.В. Доровских¹, Т.С. Бельшева², Н.В. Матинян², С.Е. Заковряшина¹, К.В. Катц²

¹ ФКГУ «1586-й военный клинический госпиталь» Минобороны РФ, г. Подольск

² НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: пламенеющий невус, «винное пятно», лазер, анестезия, севофлуран

Пламенеющий невус (naevus flammeus) или «Винное пятно» представляет собой врожденную капиллярную мальформацию, встречается у каждого 3–4 ребенка на 1000 новорожденных. Золотым стандартом лечения «винных пятен» является терапия импульсным лазером на красителе (ИЛК) с длиной волны 585–595 нм. Согласно современным мировым стандартам лазерное лечение необходимо начинать в младенческом возрасте, в связи с болезненностью процедуры, по показаниям рекомендовано выполнение анестезиологического обеспечения. Значительная часть родителей относится к анестезии с предубеждением, подвергая ребенка шоковому болевому воздействию (операционному стрессу). Многократная анестезия современным анестетиком севофлураном при амбулаторном оперативном лечении «винных пятен» сопряжена с минимальными и кратковременными когнитивными нарушениями. В данной работе описана медикаментозная и психотерапевтическая их коррекция.

Минимальные и обратимые в короткие сроки когнитивные нарушения у детей, подвергающихся многократному поднаркозному лазерному воздействию по поводу ангиодисплазий, до сих пор являются предметом дискуссий ученых, практикующих врачей — онкодерматологов, анестезиологов, а также причиной невротизации родителей маленьких пациентов. Кроме того, и сами пациенты вторично страдают из-за отказа родителей от проведения наркоза. Значительная часть родителей, относясь к вышеописанной анестезии с предубеждением и опасениями развития постнаркозных когнитивных нарушений, отказывается от анестезии, подвергая собственного ребенка шоковому болевому воздействию (операционному стрессу). Результатом такого воздействия являются выраженные психогенные расстройства преимущественно невротического регистра практически у всех пациентов, большая часть которых отвечает критериям рубрики F43.2 «Расстройства адаптации» МКБ-10.

К наиболее частым сосудистым порокам развития относится пламенеющий невус (naevus flammeus),

«винное пятно» или капиллярная ангиодисплазия (КАД) — врожденная прогрессирующая сосудистая мальформация, представленная аномальными кровеносными сосудами без признаков пролиферации эндотелия. Порок развития встречается у каждого 3–4-го ребенка на 1000 новорожденных, частота проявления признака не зависит от пола, около 80% поражений приходится на область головы и шеи [1]. В большинстве случаев при рождении пламенеющий невус представлен одно- или реже двусторонним поражением кожи лица в виде пятна неправильной формы, четко очерченного, ярко-розового или красного цвета, расположенного по ходу одной, двух или трех ветвей тройничного нерва (рис. 1–4). При поражении кожи туловища или конечностей размеры пятен варьируют в широких пределах от нескольких миллиметров до половины поверхности тела, границы поражения увеличиваются пропорционально росту (рис. 5). В отсутствие своевременного лечения в раннем детском возрасте (первый-второй месяц жизни) цвет пятна темнеет, постепенно приобретая фиолетовый оттенок. После 45 лет у 2/3 пациентов, не получавших лечение, отмечается гипертрофия сосудистой мальформации: утолщение, появление узловых элементов; присоединяются осложнения в виде спонтанных крово-

Адрес для корреспонденции

Бельшева Т.С.

E-mail: clinlnderma@bk.ru



Рис. 1. Односторонний пламенеющий невус, расположенный в проекции верхней ветви тройничного нерва



Рис. 2. Односторонний пламенеющий невус, расположенный в проекции средней ветви тройничного нерва

течений и вторичной инфекции [2]. На протяжении нескольких десятилетий «золотым стандартом» в лечении капиллярных ангиодисплазий является лазерная коагуляция патологических сосудов им-



Рис. 3. Двусторонний пламенеющий невус, расположенный в проекции верхней и средней ветвей тройничного нерва



Рис. 4. Двусторонний пламенеющий невус, расположенный в проекции верхней, средней и нижней ветвей тройничного нерва



Рис. 5. Пламенеющий невус в области туловища и конечностей слева

пульсным лазером на красителе (ИЛК) с длиной волны 585–595 нм. В нашей работе мы использовали излучение когерентных световых волн желтой части спектра с длиной волны 595 нм, генерируемое импульсным лазером на красителе. Последнее хорошо поглощается оксигемоглобином, в результате чего происходит его избирательное воздействие на кровеносные сосуды с минимальным повреждением эпидермиса. В основе этого неинвазивного метода коррекции сосудистой патологии кожи лежит принцип селективного фототермолиза — избирательного фотовоздействия на клетки, содержащие хромофоры. Температура внутри клеток, содержащих хромофоры, повышается до 80–100 °С, и они разрушаются (что объясняет болезненность процедуры). Особенностью лечения с помощью ИЛК является способность воздействовать только на патологические кровеносные сосуды. После эмиссии лазерного импульса и избирательного воздействия на оксигемоглобин нагреваются стенки патологического кровеносного сосуда, просвет его запусеивается и рассасывается в течение 4–6 нед после процедуры.

Начало лечения в младенческом возрасте позволяет достичь наилучших результатов. Это обусловлено следующими факторами: более тонкая кожа у

детей, меньшие по размеру и более поверхностно расположенные сосуды, меньшая площадь распространения сосудистого поражения. В то время как гипертрофированные узловые пламенеющие невусы, содержащие более крупные и глубоко расположенные сосуды, гораздо хуже реагируют на лечение. К особенностям лечения следует отнести сопровождающее лечение временное появление серо-синих пятен — пурпуры (синяков) на месте лазерного воздействия. Пурпура сохраняется в течение 7–10 дней.

В нашей работе параметры процедур выбирались с учетом индивидуальных клинических особенностей ангиодисплазий у детей. Процедуры проводились с интервалами 4–6 нед. Количество процедур составило от 5 до 10. В большинстве случаев лечение было начато в возрасте 2–3 мес. Всем детям с 6 мес проводилось короткосрочное анестезиологическое пособие, что было обусловлено болезненностью процедуры и минимизированным риском возможных осложнений при выполнении анестезиологического пособия. Собственно процедура лазерного лечения занимала от 5 до 30 мин. В связи с коротким временем выполнения процедуры лечение амбулаторное и не требовало пребывания в стационаре. Лечение ИЛК гарантирует отсутствие побочных эффектов: рубцов, нарушения текстуры кожи. Данная методика апробирована и внедрена для рутинного применения в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

Всего под наблюдением находились 248 детей с капиллярной ангиодисплазией. Из них 88 мальчиков и 160 девочек. Распределение по возрастным группам представлено следующими значениями: до 6 мес — 60, 6 мес — 1 г. — 51, 1–3 г. — 76, 3–5 лет — 27, 5–18 лет — 34. Расположение мальформаций согласно анатомической локализации: поражение кожи лица по ходу ветвей тройничного нерва V1 — 82, V2 — 156, V3 — 44, V1+V2+V3 — двустороннее — 1, V1 + V2 — двустороннее — 2, V2 + V3 — двустороннее — 3, V3 двустороннее — 1, V2 двустороннее — 3, в/ч головы — 2, периаурикулярная область — 1, поражение верхних конечностей — 23, поражение нижних конечностей — 32, туловища — 39.

Следует отметить, что в оформлении клинической картины, субъективном восприятии косметического дефекта развития и его значимости для прогноза жизнедеятельности, непосредственном реагировании на стрессовые обстоятельства (врачебные манипуляции) существенную роль играет возраст пациентов. У детей до 2-летнего возраста реакции на болевой стимул преимущественно шоковые, с выраженным страхом, ступором или двигательным возбуждением и противодействием манипуляции в рамках физических возможностей, непроизвольными мочеиспусканием и дефекацией. В период между манипуляциями обнаруживаются ночные вздрагивания, всхлипывания, плач.

В дневное время дети также остаются плаксивыми, капризными, ищущими постоянного контакта и защиты матери. В дошкольном и младшем школьном возрасте основным психотравмирующим фактором остается болевой стимул — врачебная манипуляция. Клиническая картина психогенного расстройства в этом возрасте определяется тревожно-фобической симптоматикой на непосредственное вмешательство с постепенным, по мере повторения манипуляций и взросления, формированием «невроза ожидания» [3]. Сформировавшаяся тревога ожидания очередной болезненной манипуляции сопровождалась всевозможными соматовегетативными нарушениями (задержка или ретардация гигиенических навыков в виде энуреза, энкопреза), нарушениями поведения (протест и психомоторное возбуждение непосредственно во время манипуляции, агрессивность, расторможенность, конфликтность вне лечения), появлением навязчивостей (тики, различные гиперкинезы, заикание), нарушениями сна, коммуникации и успеваемости. Собственно депрессивная симптоматика в структуре тревожно-фобического синдрома представлена незначительно. У подростков клиническая картина психогении структурно усложняется за счет видоизменения психотравмирующего воздействия и его субъективной переработки. Ввиду формирования прогностической функции мышления косметический дефект «преломляется в сознании прежде всего как угроза успешному социальному функционированию, распространяя негативное влияние на будущую жизнь» [4]. На первый план выходят депрессивные расстройства, нарушения поведения в зависимости от личностных особенностей либо с эгоцентрически-ипохондрической фиксацией косметического дефекта, либо с демонстративным его отрицанием и игнорированием его социальных последствий [4].

Кроме того, необходимо отметить у части пациентов манипулятивное поведение с увеличивающейся с возрастом и количеством процедур рентой. Так, при тотальном обезболивании дети продолжали плакать, жаловаться на «нестерпимую» боль, требовать повышенного внимания к себе, приводя родителей в состояние фрустрации и готовности удовлетворить любую их прихоть. Не можем оставить без внимания и нескольких наших пациентов младшего школьного возраста, которые после полного пробуждения и при тотальном обезболивании нестерпимо громко кричали и били своих родителей.

Для профилактики вышеописанных расстройств необходимо преодолевать предрассудки, предубеждения родителей пациентов, их опасения вредного воздействия неоднократного проведения поднаркозной лазеротерапии, поскольку безопасность применения масочной анестезии севофлураном подтверждена многократными рандомизированными исследованиями.

Анестезия при лазерном лечении сосудистых мальформаций

Анестезия зависит от обширности и локализации повреждения. При синдроме Штурге—Вебера (Sturge—Weber), когда имеет место в основном обширная сосудистая мальформация лица, в частности в периорбитальной области, необходимо применение в/в или эндотрахеальной (ларингеальная маска или I-gel надгортанный воздуховод) анестезии. При поражении кожи век необходима постановка специальных защитных щитков, что требует подавления глазничных рефлексов.

Процедуру можно выполнить в условиях стационара одного дня.

Индукция анестезии обеспечивается севофлураном. На постановку ларингеальной маски или I-gel воздуховода предварительно в/в вводится фентанил после индукции анестезии севофлураном. Постановка желудочного зонда обязательна, так как в данной ситуации больной находится в положении Тренделенбурга. Поддержание анестезии обеспечивается севофлураном в объеме 1–1,3 МАК.

При данной ситуации нужно соблюдать мульти-модальный подход обезболивания (использование разнонаправленных анестетических и анальгетических средств для достижения единой цели, минимум побочных эффектов), после индукции анестезии *per rectum* применяется нурофен у детей младшего возраста, цефекон в более старшей группе. Перед окончанием операции по показаниям в/м вводится трамал.

При синдроме Klipper—Trenaunay, когда имеет место поражение кожи конечностей, достаточно применения масочной анестезии севофлураном у детей младшего возраста, а у детей старшего возраста после индукции севофлураном и канюляции периферической вены поддержание обеспечивается в/в седацией диприваном в дозе 4–6 мг/кг/ч.

В палате пробуждения больные окончательно просыпаются. Сначала разрешается поить, через некоторое время — кормление детей жидкой пищей.

Профилактике и лечению когнитивных нарушений при кратковременной анестезии данным анестетиком в сравнении с другими посвящено диссертационное исследование [5], позволившее сделать следующие выводы: среди рассмотренных ингаляционных вариантов общая анестезия на основе севофлурана обеспечивает наибольшую сохранность психических функций, полное восстановление психического статуса происходит к седьмому дню послеоперационного периода, так же как и при внутривенных анестезиях на основе дормикума и дипривана.

Вызываемые общей анестезией и операционной травмой нарушения высших психических функций у детей в послеоперационном периоде полностью обратимы. Маркером повреждения высших психических функций после общей анестезии и операционной травмы у детей дошкольного и

школьного возраста является долгосрочная механическая память, а у пациентов грудного возраста — состояние голосовых функций. Превентивное и послеоперационное применение фармакологических корректоров обеспечивает достоверное снижение психоповреждающих последствий общей анестезии и позволяет повысить социальную безопасность анестезиологического пособия. При этом вариант коррекции должен определяться механизмом повреждения психики базовым анестетиком. С целью ранней активизации детей после амбулаторных вмешательств у детей школьного возраста целесообразно внутривенное применение комплексного нейротропного препарата инстенон непосредственно по окончании оперативного вмешательства, что позволяет восстановить маркер состояния психики — долгосрочную механическую память уже в первые сутки после операции. Превентивно и после проведения анестезии и врачебной манипуляции (операции) автор предлагает применять ноотропил и циннаризин в течение 7–10 сут, что представляется нам неоправданным из-за отставленного на 3- и 2-й нед эффективного воздействия указанных препаратов соответственно. Более предпочтительным выглядит для профилактики когнитивных нарушений во время анестезии назначение современных нейротропных препаратов пред-, интра- и послеоперационно. Прежде всего это когитум — единственный лекарственный препарат на основе ацетиламиноянтарной кислоты, для которого отсутствуют какие-либо описанные неблагоприятные лекарственные взаимодействия. Он является продуктом химического синтеза и не содержит потенциально опасных биологических компонентов животного происхождения. Когитум принадлежит к фармакологической группе общетонизирующих средств и адаптогенов. Являясь общетонизирующим лекарственным средством, адаптогеном, он также способствует стабилизации процессов нервной регуляции. Когитум относится к средствам, влияющим на церебральный метаболизм, способствующим улучшению обменных процессов в тканях головного мозга. Препарат оказывает психостимулирующее и мягкое антидепрессивное действие; по действующему веществу — аналогу аспарагиновой кислоты — является представителем аминокислотных препаратов, обладающих доказанным ноотропным действием [6]. В инструкции по медицинскому применению препарата Когитум образца 2006 г. указывается, что «отсутствуют клинические данные» по его использованию у детей в возрасте до 7 лет [6]. В то же время в РФ у врачей имеется значительный положительный опыт применения Когитума у детей более раннего возраста, включая первый год жизни. В этой связи при назначении препарата детям, не достигшим 7-летнего возраста, целесообразно получать информированное письменное согласие родителей пациентов. Доза

препарата индивидуально определяется врачом. Для пациентов, достигших подросткового возраста, дозирование препарата может осуществляться (по показаниям), как у совершеннолетних индивидов. Имеющийся опыт применения питьевого раствора ацетиламиноянтарной (аспарагиновой) кислоты позволяет рекомендовать для пациентов детского возраста продолжительность лечебного курса от 7 дней до предполагаемого врачебного вмешательства и тотальной анестезии и 7 дней после.

В аналогичные сроки целесообразно применять с целью нейропротекции известный ноотропный препарат фенибут с анксиолитической активностью, особенно при повторных амбулаторных вмешательствах и анестезии и вторичных психогенных расстройствах. Фенибут облегчает ГАМК-опосредованную передачу нервных импульсов в ЦНС, оказывает также транквилизирующее, психостимулирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действие. Улучшает функциональное состояние мозга за счет нормализации метаболизма тканей и влияния на мозговое кровообращение. Способствует снижению или исчезновению чувства тревоги, напряженности, беспокойства и страха, нормализует сон, оказывает некоторое противосудорожное действие. Уменьшает проявления астении и вазовегетативные симптомы (в т. ч. головную боль, ощущение тяжести в голове, нарушения сна, раздражительность, эмоциональную лабильность), повышает умственную работоспособность. Улучшает психологические показатели (внимание, память, скорость и точность сенсорно-моторных реакций). Перспективным представляется применение современных препаратов, изменяющих клеточный метаболизм, как интраоперационно, так и после. Таковыми являются актовегин и цераксон. Цитиколин (цераксон) — природный эндогенный мононуклеотид (цитидин-5-дифосфохолин), участвующий в синтезе фосфолипидов мембран клетки. Являясь предшественником ацетилхолина, цитиколин обеспечивает усиление синтеза и высвобождение ацетилхолина с повышением активности холинергической системы. Согласно экспериментальным данным, препарат оказывает мультимодальное нейропротективное действие: восстанавливает активность $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{АТФазы}$ клеточной мембраны, снижает активность фосфолипазы A_2 и участвует в синтезе фосфатидилхолина, то есть оказывает антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффект [7]. Кроме того, цитиколин ингибирует глутамат-индуцированный апоптоз и усиливает механизмы нейропластичности. Цитиколин является одним из немногих нейропротекторных препаратов с доказанной клинической эффективностью [8]. К сожалению, в РФ он разрешен к применению с 18 лет. Хотя в Украине в Донецком центре детской нейрореабилитации проведены успешные клинические испытания препарата у детей первого года

жизни с последствиями перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, с ранней задержкой статомоторного и предречевого развития, когнитивными нарушениями. Цераксон имеет удобную форму применения — пероральный раствор, что важно для использования у детей раннего возраста. Доза подбиралась индивидуально в зависимости от реакции ребенка на прием препарата, его веса, степени недоношенности и незрелости [9]. На наш взгляд, интраоперационно и в течение 7 дней после целесообразно применять вышеуказанный препарат при повторных амбулаторных оперативных вмешательствах. Некоторые авторы указывают на нейропротективный синергизм одновременного применения цераксона и актовегина. Последний — широко и давно известный препарат с прекрасным профилем безопасности, разрешен к применению с первых дней жизни. Нельзя не упомянуть о необходимости терапии психогенных тревожно-фобических расстройств в межоперационный период. Хорошо себя зарекомендовал препарат тералиджен — «мягкий» нейролептик с хорошим профилем безопасности, разрешен к применению с 7 лет. Оказывает снотворное, анксиолитическое, вегетостабилизирующее, антигистаминное действие, особенно у детей с навязчивостями и сенестопатиями. Кроме фармацевтической коррекции психогенных расстройств в межоперационный период, важную роль играют психотерапевтические методы лечения. В ситуации амбулаторной многократной и растянутой на годы лазерной терапии ангиодисплазий очень интересным и эффективным представляется чтение психотерапевтических сказок маленькими пациентами и их родителями. В них в метафорической форме, без упоминания причин фрустрирующей ситуации, изложены позитивные выходы из нее.

Таким образом, многократная анестезия современным анестетиком севофлураном при амбулаторном оперативном лечении ангиодисплазий сопряжена

с минимальными и кратковременными, до 7 дней, когнитивными нарушениями. Они хорошо поддаются коррекции нейропротекторами, а превентивное их назначение за неделю до оперативного вмешательства сводит риск их возникновения на нет. В исследовании даны маркеры повреждающего действия анестетиками высших психических функций, описана их медикаментозная и психотерапевтическая коррекция. Показаны возрастная динамика невротических расстройств и варианты их лечения и профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Stuart Nelson, M.D., Ph.D, Wangcum Jia, Ph.D et al. Observation on enhanced Port Wine Stain blanching induced by combined pulsed dye laser and Rapamycin administration. *Laser Surg. Med.* 2011, v. 43 (10), p. 939-942.
2. Robert Anolik, MD, Tracey Newlove, MD, et al. Investigation into optimal treatment intervals of facial port-wine stains using the pulsed dye laser. *American Academy of Dermatology, Inc.* doi: 10.1016 / j.jaad.2011.11.964.
3. Иванов С.В. Соматоформные расстройства: эпидемиология, коморбидные психосоматические соотношения, терапия. Диссертация д-ра мед. наук. М., 2002.
4. Кравченко Н.Е. и соавт. Психические расстройства у детей и подростков с гемобластомами во время первичной госпитализации в онкологический стационар. *Психические расстройства в общей медицине.* 2012, № 2, с. 23-27.
5. Елькин И.О. Нарушения высших функций у детей, обусловленные общей анестезией и операционным стрессом. Пути их профилактики и коррекции. Диссертация д-ра мед. наук. Екатеринбург, 2010.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Когитум. Рег. № 011377/01 от 14.04.2006 г.
7. Зозуля И.С., Мартынюк В.Ю. и соавт. Нейропротекторы, нотропы, нейрометаболиты в интенсивной терапии поражений нервной системы. Киев, Интермед. 2005, 132 с.
8. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Citicoline Stroke Study Group. Neurology.* 1997, v. 49, p. 671-678.
9. Евтушенко С.К., Яновская Н.В., Евтушенко О.С. Цераксон как эффективный нейропротектор в лечении и реабилитации детей первого года жизни с органическими поражениями ЦНС. *Международный неврологический журнал.* 2007, № 3, с. 1-4.

Статья поступила 08.07.2015 г., принята к печати 18.08.2015 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

PREVENTION AND CORRECTION OF PSYCHOGENIC AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN CHILDREN WITH VASCULAR MALFORMATIONS IN MULTIPLE LASER TREATMENT WITH GENERAL ANESTHESIA

Dorovskich I.V.¹, Belysheva T.S.², Matinyan N.V.², Zakovryashina S.E.¹, Katz K.V.²

¹ «1586 Military Clinical Hospital» Ministry of Defence of the Russian Federation, Moscow region, Russian Federation

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

Key words: Naevus flammeus, Port wine stain, laser, general anesthesia, sevoflurane

Naevus flammeus or Port wine stain (PWS) — is an inherent capillary malformation, occurs every 3–4 children per 1,000 live births. The gold standard of PWS treatment is a pulsed dye laser (PDL) with a wavelength of 585–595 nm. According to modern international standards laser treatment should begin in infancy and due to the painful procedure general anesthesia is recommended. A significant part of the parents applies to general anesthesia with prejudice, exposing the baby pain impact shocks (surgical stress). Multiple modern general anesthesia by sevoflurane in outpatient PWS laser treatment involves minimal and short-term cognitive impairment. This data describes the drug and psychotherapeutic correction of cognitive impairment.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-16 И ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ

И.В. Бабкина, А.В. Бондарев, М.Ю. Щупак, И.Н. Кузнецов, Ю.Н. Соловьев, М.Д. Алиев, Н.Е. Кушлинский
ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: IL-16, VEGF, опухоли костей

Представлены результаты сравнительного иммуноферментного исследования содержания интерлейкина-16 (IL-16) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови больных первичными злокачественными новообразованиями костей и практически здоровых людей для выявления возможной взаимосвязи с гистологическим строением опухоли и прогнозом заболевания. Показано, что частота выявления IL-16 в сыворотке крови при новообразованиях костей составила 93%, достоверных различий в уровнях IL-16 с учетом гистологического строения новообразования не выявлено. Взаимосвязи между размером первичной опухоли и содержанием IL-16 в сыворотке крови не обнаружено. Общая 3- и 5-летняя выживаемость больных злокачественными опухолями костей при содержании IL-16 в сыворотке крови $>33,0$ пг/мл была значительно ниже, чем у пациентов с уровнями IL-16 $<33,0$ пг/мл. При остеосаркоме общая 5-летняя выживаемость среди пациентов с высоким содержанием IL-16 в сыворотке крови была в 1,6 раза, при саркоме Юинга в 1,7 раза, при хондросаркоме — в 1,8 раза ниже, чем у пациентов с содержанием IL-16 в сыворотке крови $<33,0$ пг/мл. При злокачественных опухолях костей уровни VEGF были значительно выше, чем при пограничных и доброкачественных новообразованиях, статистический анализ достоверных различий в уровнях VEGF с учетом морфологического строения первичной опухоли не выявил. Максимальные показатели VEGF отмечены при периостальной остеосаркоме, минимальные — при паростальной остеосаркоме — остеосаркоме с благоприятным прогнозом. При содержании IL-16 $>33,0$ пг/мл, у которых, по нашим данным, прогноз был менее благоприятный, чем у пациентов с более низкими уровнями IL-16, уровни VEGF в сыворотке крови при всех морфологических вариантах строения первичной опухоли были выше, чем при уровнях IL-16 $<33,0$ пг/мл, однако эти различия статистически недостоверны. У практически здоровых людей отмечена недостоверная обратная зависимость между уровнями VEGF и IL-16 в сыворотке крови ($r=-0,34$), а при доброкачественных новообразованиях — прямая зависимость ($r=0,46$), что, возможно, связано с особенностями роста указанных новообразований. Исходно высоким показателям IL-16 соответствовали высокие значения VEGF в сыворотке крови ($p<0,05$). Показатели общей 3- и 5-летней выживаемости у пациентов с саркомами костей с уровнями VEGF >493 пг/мл в сыворотке крови были достоверно ниже, чем среди пациентов с низкими значениями VEGF (<493 пг/мл; $p<0,05$). При остеосаркоме не выявлено достоверных различий в показателях 3- и 5-летней общей выживаемости с учетом исходных значений VEGF в сыворотке крови. При саркоме Юинга и хондросаркоме кости отмечены достоверные различия в показателях 3- и 5-летней общей выживаемости, которые зависели от исходных показателей VEGF. Наибольшие показатели 3- и 5-летней общей выживаемости обнаружены у больных саркомами костей с содержанием IL-16 <33 пг/мл и VEGF <493 пг/мл, а наименьшие при исходном уровне IL-16 <33 пг/мл и VEGF >493 пг/мл ($p<0,05$).

Прогресс в лечении онкологических заболеваний, в том числе и опухолей костей, связывают с достижениями молекулярной биологии. Так, например, на основании результатов многочисленных исследований [15, 20, 21] для лечения сарком костей

стали использовать препараты целенаправленного действия, способные связывать рецепторы ключевого фактора неоангиогенеза — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [6, 7, 10, 25, 26, 29]. Кроме того, анализ экспрессии VEGF в опухолях, в том числе и в остеосаркоме, пытались использовать для оценки прогноза болезни [3]. Вместе с тем, как показал опыт, проведение лечения с использованием моноклональных антител к VEGF сопровождалось

Адрес для корреспонденции

Бабкина И.В.

E-mail: crcspine@rambler.ru

рядом проблем, одна из которых — резистентность, как естественная (исходная нечувствительность опухоли к препарату), так и приобретенная (после первоначально успешного лечения). Стало известно, что важную роль в развитии приобретенной резистентности играет иммунная система, целью функционирования которой является контроль над постоянством клеточного и гуморального иммунитета организма, уничтожение генетически чужеродных (опухолевых) клеток или своих с измененной структурой (эмбриональных клеток, клеток, которые претерпевают изменения в результате процессов старения, повреждения и возникают в условиях нормального, физиологического функционирования организма). Решение проблем лекарственной устойчивости, открытие способов ее преодоления или использования невозможно без изучения как сложных генетических изменений в опухолевой клетке, так и защитных особенностей организма.

Процессы распознавания и уничтожения опухолевых или дефектных клеток происходят преимущественно локально, при этом иммунокомпетентные клетки поступают из места образования в очаг через кровоток. В свою очередь, из опухоли или очага воспаления при участии лимфатических и кровеносных сосудов в места образования иммунокомпетентных клеток поступают антигены и медиаторы, оказывающие влияние на их экспрессию. И среди таких медиаторов выделяют интерлейкины — белки, продуцируемые активированными клетками иммунной системы, ответственные за коммуникации между разными типами лейкоцитов. Наиболее типичный эффект интерлейкинов — индукция пролиферации через мембранные рецепторы [1, 12].

В настоящем исследовании уделили внимание изучению интерлейкина-16 (IL-16). Известно, что IL-16 входит в семейство провоспалительных цитокинов и первоначально был идентифицирован как фактор лимфоцитов. Доказано, что IL-16 продуцируется активированными CD8⁺ T-клетками [14], тучными клетками [22] и В-клетками [23]. IL-16 также называют проангиогенным цитокином, обладающим способностью стимулировать экспрессию факторов неоангиогенеза [27]. Исследование сывороточного IL-16 проводили при раке почки [28], раке носоглотки [8], гепатоцеллюлярной карциноме [16], саркомах костей [4, 13].

Показано, что IL-16 может способствовать секреции опухолеассоциированных воспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-15) моноцитами [18]. Достаточно убедительно роль IL-16 в онкогенезе доказана при раке простаты [24], а наивысшие сывороточные уровни цитокина обнаружены на последних стадиях заболевания [11, 12]. Также отмечена корреляция между экспрессией IL-16 в ткани рака простаты и стадией по шкале Глисона *i.e.*, >7) ($p < 0,01$), хотя взаимосвязи с уровнем ПСА

в сыворотке крови авторы не обнаружили. Многофакторный анализ показал, что уровень экспрессии IL-16, количество баллов по шкале Глисона и стадия опухолевого процесса — независимые факторы прогноза безрецидивной выживаемости рака простаты [5].

Показано, что уровни IL-16 у больных раком толстой кишки достоверно выше, чем у здоровых людей [9], при этом связи между полиморфизмом гена IL-16 и уровнем IL-16 в сыворотке не обнаружено. Отмечено, что IL-16 — важный маркер в диагностике, прогнозе, оценке эффективности лечения и мишень для химиотерапии при миеломе [2, 17, 19].

Стало быть, при исследовании цитокинов крови можно получить информацию о работе иммунной системы и попытаться косвенно оценить ее эффективность в борьбе с чужеродными антигенами при различных заболеваниях человека [1].

Материалы и методы

Исследовали уровни IL-16 и VEGF в сыворотке крови 138 больных опухолями костей: доброкачественными — 10; пограничными (гигантоклеточная опухоль кости) — 22; злокачественными — 106 в возрасте от 14 до 50 лет. В группу злокачественных новообразований вошли: остеосаркома — 45 пациентов (типичная — 35, паростальная — 6, периостальная — 4), хондросаркома — 24, саркома Юинга — 27, недифференцированная плеоморфная саркома — 7, хордома — 3.

Уровни IL-16 определяли иммуноферментным методом в сыворотке крови больных до начала специфического лечения реактивами фирмы «Biosource» (США), VEGF — «R&D» (США).

Показатели IL-16, отличные от нуля, выявлены в образцах сыворотки крови 124 (93%) больных. Среднее содержание IL-16 при доброкачественных новообразованиях костей составило $34,4 \pm 2,10$ пг/мл и достоверно не отличалось от показателей больных пограничными ($28,9 \pm 2,3$ пг/мл) и злокачественными опухолями ($33,02 \pm 1,88$ пг/мл). Различий в содержании IL-16 в сыворотке крови с учетом морфологического строения опухоли при злокачественных новообразованиях костей не выявили. Вместе с тем при периостальной остеосаркоме отмечена тенденция к снижению сывороточных уровней IL-16 по сравнению с типичным и паростальным ее вариантами. Взаимосвязи между максимальным размером первичной опухоли и содержанием IL-16 в сыворотке крови не обнаружено ($r=0,38$; $p=0,94$).

Под наблюдением были 89 больных саркомами костей от 6 до 92 мес. За период наблюдения 35 пациентов умерли (39,3%), 54 — живы (60,7%). Общая 3-летняя выживаемость составила 60%, 5-летняя — 57%. Проведен анализ общей выживаемости этих пациентов с учетом содержания IL-16 в

сыворотке крови. Пациентов разделили на 2 группы: в I группу включили 41 больного с уровнями сывороточного IL-16 ниже среднего по группе ($\leq 33,0$ пг/мл), во II группу — 48 пациентов, у которых IL-16 был выше его среднего значения ($>33,0$ пг/мл). В I группе за период наблюдения умерли 12 больных (29,2%), живы — 29 (70,8%), во II группе умерли 23 пациента (47,9%), живы — 25 (52,1%). У пациентов I группы общая 3-летняя выживаемость составила 69%, 5-летняя — 64%. У больных II группы (с содержанием IL-16 $>33,0$ пг/мл) 3-летняя общая выживаемость составила 54%, 5-летняя — 48% (рис. 1).

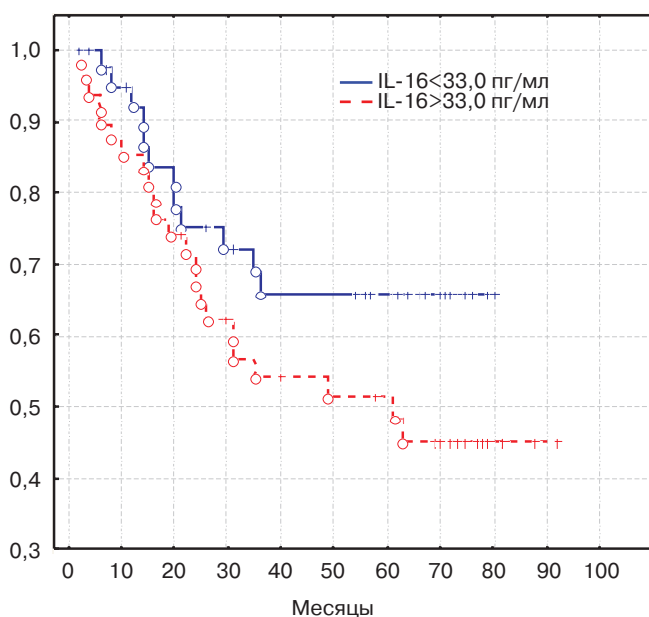


Рис. 1. Общая выживаемость больных злокачественными опухолями костей с учетом уровня IL-16 в сыворотке крови

На следующем этапе исследования проведен анализ результатов лечения больных саркомами костей с учетом их гистологического строения и сывороточных уровней IL-16. Количество пациентов позволило выделить 3 группы сравнения: I группа — типичная остеосаркома (27), II группа — хондросаркома (19), III группа — саркома Юинга (27).

Из 27 больных остеосаркомой за период наблюдения умерли 11 (40,7%), 16 (59,3%) — живы. Разделение на подгруппы по содержанию IL-6 в сыворотке крови проводили по вышеуказанному принципу. В I подгруппе было 8 больных с содержанием IL-16 $<33,0$ пг/мл, при этом за период наблюдения умерли 2 больных (25%), живы — 6 (75%); во II подгруппе умерли 9 больных (47,4%), живы — 10 (52,6%). У пациентов I подгруппы (IL-16 $\leq 33,0$ пг/мл) общая 3- и 5-летняя выживаемость — 69%. У больных II подгруппы (с содержанием IL-16 $>33,0$ пг/мл) показатели 3- и 5-летней выживаемости составили соответственно 58 и 44% (рис. 2).

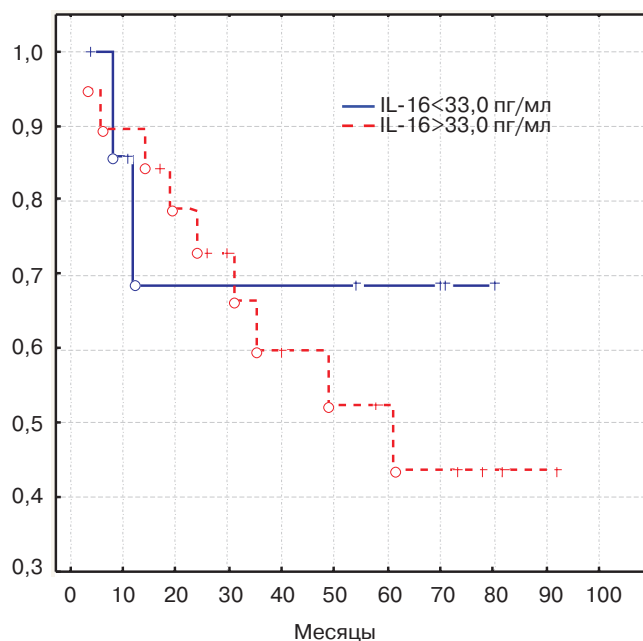


Рис. 2. Общая выживаемость больных типичной остеосаркомой с учетом уровня IL-16 в сыворотке крови

Среди больных хондросаркомой за период наблюдения умерли 7 (36,9%), 12 (63,1%) — живы. Разделение на подгруппы по содержанию IL-6 в сыворотке крови показало, что в I подгруппе (10 человек) за период наблюдения умерли 2 больных (20%), живы — 8 (80%), во II подгруппе (9 человек) умерли 5 пациентов (55,6%), живы — 4 (44,4%). У пациентов I подгруппы кумулятивная общая 3- и 5-летняя выживаемость — 77%, у больных II подгруппы (с содержанием IL-16 $>33,02$ пг/мл) 3- и 5-летняя выживаемость — 42% (рис. 3).

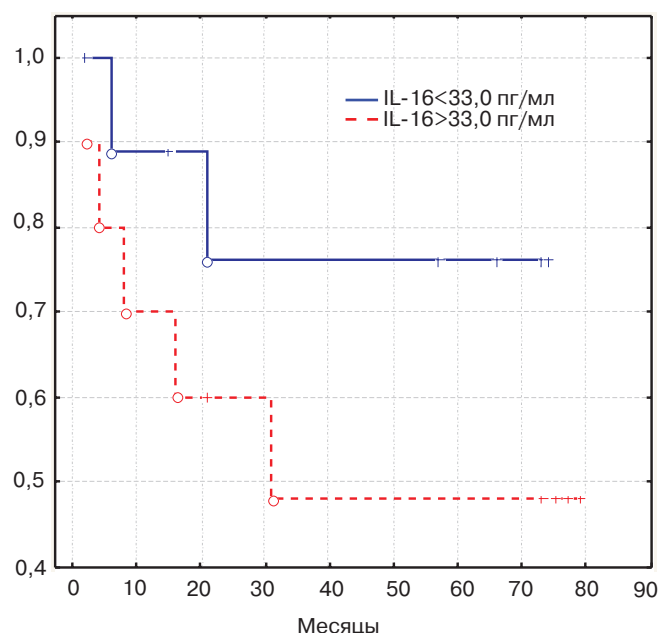


Рис. 3. Общая выживаемость больных хондросаркомой кости с учетом уровня IL-16 в сыворотке крови

В группе больных саркомой Юинга 12 (44,4%) человек умерли за период наблюдения, 15 (55,6%) – живы. В I подгруппе (17 человек) (с содержанием IL-16 <33,02 пг/мл) за период наблюдения умерли 6 больных (35,3%), живы – 11 (64,7%), во II подгруппе (10 человек) умерли 6 пациентов (60%), живы – 4 (40%). У пациентов I подгруппы кумулятивная общая 3- и 5-летняя выживаемость – 58%, у больных II подгруппы (с содержанием IL-16 >33,0 пг/мл) 3- и 5-летняя выживаемость – 34% (рис. 4).

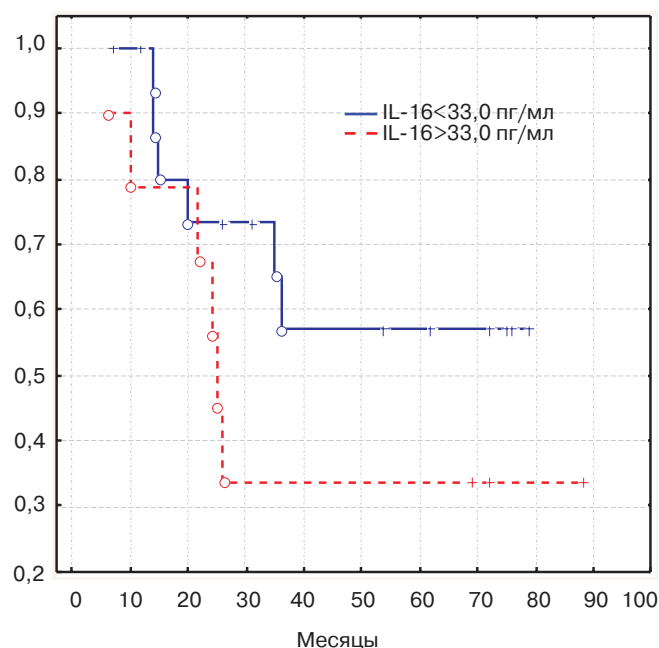


Рис. 4. Общая выживаемость больных саркомой Юинга с учетом уровня IL-16 в сыворотке крови

В литературе активно обсуждается вопрос о роли VEGF в процессах роста и метастазирования сарком костей, а также необходимости использования в их лечении антиангиогенной терапии (Zhuang Y., Wei M., 2014). Мы провели анализ содержания VEGF в сыворотке крови у 7 практически здоровых людей и 124 пациентов с новообразованиями костей, у которых определяли IL-16. Как видно из данных, представленных в табл. 1, при злокачественных опухолях костей уровни VEGF были значительно выше, чем при доброкачественных и пограничных, однако статистический анализ достоверных различий между группами не выявил.

Анализ содержания VEGF в сыворотке крови с учетом гистологического строения злокачественных опухолей костей представлен в табл. 2. Максимальные показатели VEGF отмечены при периостальной остеосаркоме, а минимальные – при паростальной остеосаркоме. Достоверных различий в показателях сывороточного VEGF с учетом гистологического строения сарком костей не обнаружили.

В некоторых группах больных опухолями костей с различным гистологическим строением проведен анализ содержания VEGF с учетом уровней IL-16 в сыворотке крови.

По средним значениям и по медиане уровни VEGF в сыворотке крови всех представленных групп сравнения с учетом морфологического строения первичной опухоли были выше при содержании IL-16 >33,0 пг/мл, у которых, по данным настоящего исследования, прогноз был менее благоприятный, чем у пациентов с более низкими показателями IL-16, однако различия были статистически недостоверны (табл. 3).

Взаимосвязи между содержанием IL-16 и VEGF в сыворотке при злокачественных и пограничных опухолях костей не выявлено ($r=0,16$ и $r=0,02$), однако следует отметить, что у практически здоровых людей отмечена недостоверная обратная зависимость между уровнями исследуемых биологически активных веществ ($r=-0,34$), а при доброкачественных новообразованиях – прямая зависимость ($r=0,46$), что, возможно, связано с особенностями роста указанных новообразований.

На следующем этапе исследования проводили оценку содержания IL-16 в сыворотке крови больных саркомами костей с учетом уровня VEGF. Пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа – 51 больной с уровнями VEGF ниже среднего содержания (<493 пг/мл), 2-я группа – 37 пациентов с показателями VEGF выше среднего (>493 пг/мл). Как видно из данных табл. 4, среднее содержание IL-16 в сыворотке крови пациентов 2-й группы с высоким уровнем VEGF было достоверно выше, чем у пациентов со значениями VEGF ниже среднего.

Анализ отдаленных результатов с учетом содержания VEGF (в исследование включили 88 пациентов со значимыми уровнями IL-16 в сыворотке крови) показал, что за период наблюдения 34 пациента умерли (38,6%), 54 – живы (61,4%). В 1-й группе за период наблюдения умерли 16 больных (31,4%),

Таблица 1. VEGF в сыворотке крови больных новообразованиями костей

Обследованные группы	N	M±m, пг/мл	Интервалы, пг/мл	Квартили, пг/мл	Медиана, пг/мл
Контроль	7	156±30,4	41–267	92–213	186
Доброкачественные новообразования костей	48	351±112,8	48–1050	105–418	332
Пограничные опухоли костей	320	318±69,6	49–1300	95–435	220
Злокачественные опухоли костей	296	493±38,7	21–1865	217–630	433

Таблица 2. VEGF в сыворотке крови у больных саркомами костей с учетом морфологического строения опухоли

Обследованные группы	N	M±m, пг/мл	Интервалы, пг/мл	Квартили, пг/мл	Медиана, пг/мл
Остеосаркома типичная	29	522,5±82,2	30,7–1864,9	244,4–566,9	442,6
Остеосаркома периостальная	44	669,2±286,8	140,6–1278,2	180,6–1157,8	628,9
Остеосаркома паростальная	66	265,1±79,7	21,3–458,4	42,7–434,9	316,8
Хондросаркома	223	396,2±69,1	74,1–1628,0	169,5–536,2	365,5
Саркома Юинга	226	559,9±69,4	63,9–1258,9	222,6–834,0	561,1
Недифференцированная плеоморфная саркома	55	548,5±153,5	262,2–1039,6	311,6–778,4	350,8
Хордлома	33	504,7±185,8	311,8–876,2	311,9–876,2	326,2

Таблица 3. VEGF в сыворотке крови у больных саркомами костей с учетом их гистологического строения и содержания IL-16 в сыворотке крови

Обследованные группы	N	M±m, пг/мл	Интервалы, пг/мл	Квартили, пг/мл	Медиана, пг/мл
IL-16 <33,0 пг/мл					
Остеосаркома типичная	8	363,1±134,5	44,4–1222,8	115,7–425,6	134,5
Хондросаркома	111	415,2±127,5	74,1–1628,0	213,5–447,2	127,5
Саркома Юинга	116	527,1±100,6	63,9–1258,9	143,9–899,8	499,6
IL-16 >33,0 пг/мл					
Остеосаркома типичная	221	583,2±99,8	30,7–1864,9	375,5–629,5	486,9
Хондросаркома	112	378,8±68,4	85,8–716,4	121,8–554,9	465,0
Саркома Юинга	110	612,3±85,5	222,6–1062,1	461,7–724,7	637,8

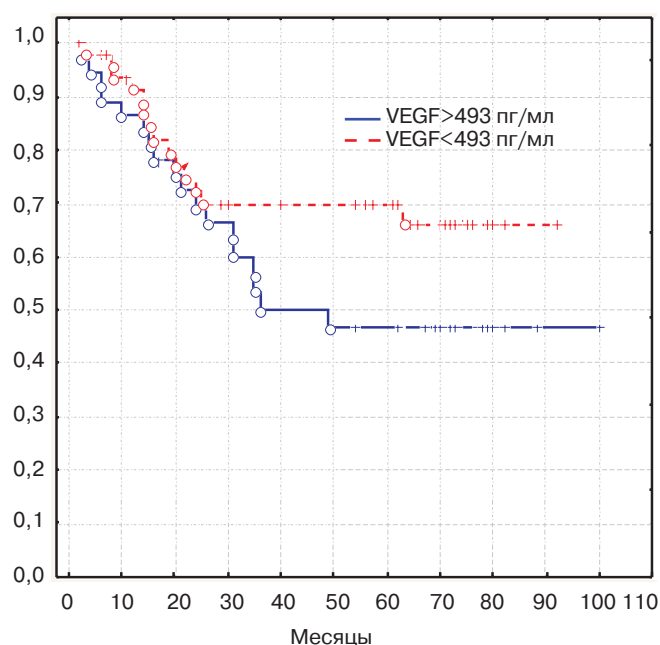
Таблица 4. IL-16 в сыворотке крови у пациентов со злокачественными опухолями костей с учетом содержания VEGF

Группы	N	M±m, пг/мл	Интервалы, пг/мл	Квартили, пг/мл	Медиана, пг/мл
VEGF<493 пг/мл	57	29,76±1,71 ¹	6,31–81,75	20,49–37,07	31,97
VEGF>493 пг/мл	39	38,18±3,97 ²	6,67–137,78	30,20–38,41	35,02

Примечание: P1vsP2 <0,05.

живы – 35 (68,6%), во 2-й группе умерли 18 пациентов (48,7%), живы – 19 (51,3%). У пациентов 1-й группы общая 3-летняя выживаемость составила 70%, 5-летняя – 66%; у больных 2-й группы (с содержанием VEGF >493 пг/мл) 3-летняя выживаемость составила 59%, 5-летняя – 46%. Различие в показателях общей 3- и 5-летней общей выживаемости больных саркомами костей с уровнем VEGF >493 пг/мл было достоверно ниже, чем среди пациентов с показателями VEGF <493 пг/мл ($p<0,05$; рис. 5).

При остеосаркоме не выявлено достоверных различий в показателях общей 3- и 5-летней выживаемости больных с учетом уровня VEGF в сыворотке крови. За период наблюдения 10 пациентов умерли (37,04%), 17 остались живы (62,96%). В 1-й группе за период наблюдения умерли 7 больных (41,18%), живы – 10 (58,82%), во 2-й группе умерли 3 пациента (30%), живы – 7 (70%). У пациентов 1-й группы общая 3-летняя выживаемость составила 61%, 5-летняя – 51%, у больных 2-й группы (с содержанием VEGF >493 пг/мл) 3-летняя общая выживаемость – 76%, 5-летняя – 64%.

**Рис. 5. Общая выживаемость больных злокачественными опухолями костей с учетом уровня VEGF в сыворотке крови**

При хондросаркоме из 20 пациентов за период наблюдения 7 умерли (35%), 13 — живы (65%). В 1-й группе умерли 2 больных (16,7%), живы — 10 (83,3%), во 2-й группе умерли 5 пациентов (62,5%), живы — 3 (37,5%). У пациентов 1-й группы общая 3- и 5-летняя выживаемость составила 81%, у больных 2-й группы (с содержанием VEGF >493 пг/мл) 3- и 5-летняя выживаемость составила 32% ($p=0,015$; рис. 6).

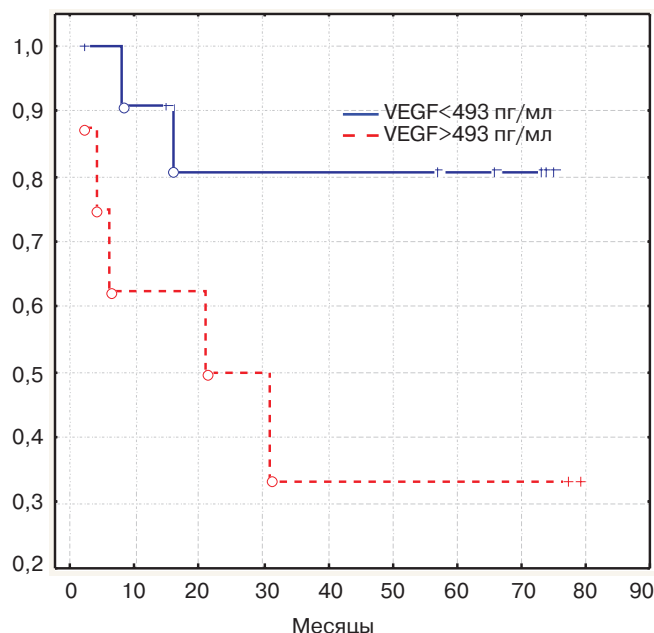


Рис. 6. Общая 3- и 5-летняя выживаемость больных хондросаркомой кости с учетом уровня VEGF в сыворотке крови

При саркоме Юинга показатели общей 3- и 5-летней выживаемости больных с низким содержанием VEGF в сыворотке крови составила 66%, при высоком — 38% ($p=0,042$; рис. 7).

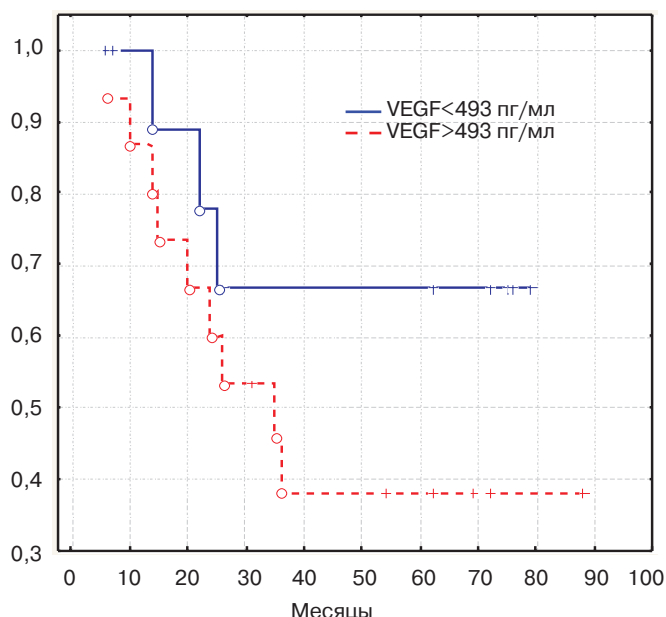


Рис. 7. Общая 3- и 5-летняя выживаемость при саркоме Юинга с учетом уровня VEGF в сыворотке крови

Таким образом, при содержании VEGF в сыворотке крови выше среднего по группе (>493 пг/мл) общая 3- и 5-летняя выживаемость больных злокачественными опухолями костей была ниже, чем при низких уровнях этого показателя.

Анализ отдаленных результатов лечения с учетом гистологического строения опухоли показал, что такие же результаты получены и при остеосаркоме, тогда как при саркоме Юинга и хондросаркоме высокие показатели 3- и 5-летней выживаемости отмечены у пациентов с содержанием VEGF в сыворотке крови менее 493 пг/мл.

Полученные результаты послужили поводом для проведения дальнейшего анализа. По содержанию IL-16 и VEGF в сыворотке пациенты со злокачественными опухолями костей были подразделены на 4 подгруппы: 1-я подгруппа состояла из больных с уровнями IL-16 $\geq 33,0$ пг/мл и VEGF <493 пг/мл (23), 2-я подгруппа — IL-16 $\geq 33,0$ пг/мл и VEGF >493 пг/мл (25), 3-я подгруппа — IL-16 <33,0 пг/мл и VEGF <493 пг/мл (28); 4-я подгруппа — IL-16 <33,0 пг/мл и VEGF >493 пг/мл (12). Общая выживаемость представлена на рис. 8. Как видно из данных рисунка, самая высокая 3- и 5-летняя выживаемость обнаружена у пациентов 3-й подгруппы (за время наблюдения 5/17,9% пациентов умерли, 23/82,1% — живы; самая низкая — у пациентов 4-й подгруппы (7/58,3% больных умерли и 5/41,7% — живы).

Подобная тенденция отмечена у больных саркомой Юинга.

При хондросаркоме в 1-й подгруппе было 4 больных, за время наблюдения 2 (50%) живы и 2 умерли (50%); во 2-й подгруппе было 6 пациентов, из них 3 (50%) живы и 3 умерли (50%). Все 8 пациентов, содержание IL-16 и VEGF у которых соответствовало 3-й подгруппе, остались живы на протяжении всего периода наблюдения. В 4-й подгруппе было 2 больных хондросаркомой, оба они умерли в течение первых двух лет наблюдения.

При остеосаркоме в 1-й подгруппе было 7 больных, за время наблюдения 5 (71,4%) живы и 2 умерли (28,6%), во 2-й подгруппе — всего 1 пациент, который остался жив на протяжении 80 мес наблюдения. Общая 3- и 5-летняя выживаемость в 1-й подгруппе составила 67%, во 2-й подгруппе — 100%. В 3-й подгруппе было 10 больных остеосаркомой, за время наблюдения 5 (50%) живы и 5 умерли (50%). Показатели 3-летней общей выживаемости составили 60%, 5-летней — 45%. В 4-й подгруппе было 9 пациентов с остеосаркомой, из них 3 (33%) умерли, 6 (67%) — живы в течение времени наблюдения. Показатели 3-летней общей выживаемости составили 73%, 5-летней — 58%.

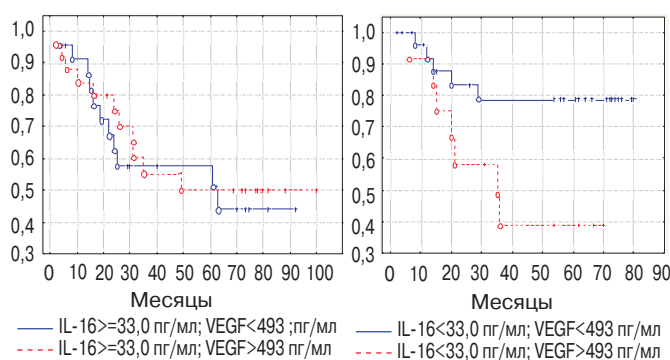


Рис. 8. Общая выживаемость больных злокачественными опухолями костей с учетом уровня IL-16 и VEGF в сыворотке крови

Заключение

Подводя итоги настоящего исследования, следует отметить, что частота выявления IL-16 в сыворотке крови больных новообразованиями костей составила 93%, достоверных различий в уровнях IL-16 с учетом гистологического строения новообразования не выявлено. Взаимосвязи между размером первичной опухоли и содержанием IL-16 в сыворотке крови также не обнаружено. Показатели общей 3- и 5-летней выживаемости больных злокачественными опухолями костей при содержании IL-16 в сыворотке крови $>33,0$ пг/мл были значительно ниже, чем у пациентов с уровнями IL-16 $<33,0$ пг/мл. При остеосаркоме общая 5-летняя выживаемость у пациентов с высоким содержанием IL-16 в сыворотке крови была в 1,6 раза, при саркоме Юинга в 1,7 раза, при хондросаркоме — в 1,8 раза ниже, чем у пациентов с содержанием IL-16 в сыворотке крови $<33,0$ пг/мл. При саркомах костей уровни VEGF были значительно выше, чем при доброкачественных новообразованиях, статистический анализ достоверных различий в уровнях VEGF с учетом морфологического строения первичной опухоли не выявил. Максимальные показатели VEGF отмечены при периостальной остеосаркоме, минимальные — при паростальной остеосаркоме, которая имеет благоприятный прогноз. При содержании IL-16 $>33,0$ пг/мл, у которых, по нашим данным, прогноз был менее благоприятный, чем у пациентов с более низкими уровнями IL-16, уровни VEGF в сыворотке крови при всех морфологических вариантах строения первичной опухоли были выше, чем при уровнях IL-16 $<33,0$ пг/мл, однако различия были статистически недостоверными. У практически здоровых людей отмечена недостоверная обратная зависимость между уровнями VEGF и IL-16 в сыворотке крови ($r=-0,34$), а при доброкачественных новообразованиях — прямая зависимость ($r=0,46$), что, возможно, связано с особенностями роста указанных новообразований.

Исходно высоким показателям IL-16 соответствовали высокие значения VEGF в сыворотке крови ($p<0,05$). Показатели общей 3- и 5-летней

выживаемости у пациентов с саркомами костей с уровнями VEGF >493 пг/мл в сыворотке крови были достоверно ниже, чем среди пациентов с низкими значениями VEGF (<493 пг/мл; $p<0,05$).

При остеосаркоме не выявлено достоверных различий в показателях 3- и 5-летней общей выживаемости с учетом исходных значений VEGF в сыворотке крови. При саркоме Юинга и хондросаркоме кости отмечены достоверные различия в показателях 3- и 5-летней общей выживаемости, которые зависели от исходных показателей VEGF.

Наибольшие показатели 3- и 5-летней общей выживаемости обнаружены у больных саркомами костей с содержанием IL-16 <33 пг/мл и VEGF <493 пг/мл, а наименьшие при исходном уровне IL-16 <33 пг/мл и VEGF >493 пг/мл ($p<0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА. 2003, 443 с.
2. Atanackovic D., Hildebrandt Y., Templin J. et al. Role of interleukin 16 in multiple myeloma. J. Natl. Cancer Inst. 2012, v. 104 (13), p. 1005-1020.
3. Baptista A.M., Camargo A.F., Filippi R.Z. et al. Correlation between the expression of vegf and survival in osteosarcoma. Acta. Orthop. Bras. 2014, v. 22 (5), p. 250-255.
4. Chen D., Zhang Y.J., Zhu K.W., Wang W.C. A systematic review of vascular endothelial growth factor expression as a biomarker of prognosis in patients with osteosarcoma. Tumour Biol. 2013, v. 34 (3), p. 1895-1899.
5. Compérat E., Rouprêt M., Drouin S.J. et al. Tissue expression of IL-16 in prostate cancer and its association with recurrence after radical prostatectomy. Prostate. 2010, v. 70 (15), p. 1622-1627.
6. Dubois S.G., Shsterman S., Ingle A.M. et al. Phase I and pharmacokinetic study of sunitinib in pediatric patients with refractory solid tumors: a children's oncology group study. Clin. Cancer Res. 2011, v. 17, p. 5113-5122.
7. Fox E., Aplene R., Bagatell R. et al. A phase I trial and pharmacokinetic study of cediranib, an orally bioavailable pan-vascular endothelial growth factor inhibitor, in children and adolescents with refractory solid tumors. J. Clin. Oncol. 2010, v. 28 (35), p. 5174-5181.
8. Gao L.B., Liang W.B., Xue H. et al. Genetic polymorphism of interleukin-16 and risk of nasopharyngeal carcinoma. Clin. Chim. Acta. 2009, v. 409 (1-2), p. 132-135.
9. Gao L.B., Rao L., Wang Y.Y. et al. The association of interleukin-16 polymorphisms with IL-16 serum levels and risk of colorectal and gastric cancer. Carcinogenesis. 2009, v. 2, No. 2, p. 295-299.
10. Glade Bender J.L., Lee A., Reid J.M. et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamics study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group Phase I consortium report. J. Clin. Oncol. 2013, v. 31 (24), p. 3034-3043.
11. Koike M., Sekigawa I., Okada M. et al. Relationship between CD4⁺/CD8⁺ T-cell ratio and T-cell activation in multiple myeloma: reference to IL-16. Leuk. Res. 2002, v. 26 (8), p. 705-711.
12. Kovacs E. The serum levels of IL-12 and IL-16 in cancer patients. Relation to the tumor stage and previous therapy. Biomed. Pharmacother. 2001, v. 55 (2), p. 111-116.
13. Kushlinskii N.E., Timofeev Y.S., Solov'ev Y.N. et al. Components of the RANK/RANKL/OPG system, IL-6, IL-8, IL-16, MMP-2, and calcitonin in the sera of patients with bone tumors. Bull. Exp. Biol. Med. 2014, v. 157 (4), p. 520-523.
14. Laberge S., Cruikshank W.W., Kornfeld H., Center D.M. Histamine-induced secretion of lymphocyte chemoattractant factor from CD8⁺ T-cells is independent of transcription and

- translation. Evidence for constitutive protein synthesis and storage. *J. Immunol.* 1995, v. 155 (6), p. 2902-2910.
15. Lammi J., Fan M., Rossenthal H.G. et al. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor correlates with the advance of clinical osteosarcoma. *Int. Orthop.* 2012, v. 36 (11), p. 2307-2313.
 16. Li S., Deng Y., Chen Z.P. et al. Genetic polymorphism of interleukin-16 influences susceptibility to HBV-related hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Infect. Genet. Evol.* 2011, v. 11 (8), p. 2083-2088.
 17. Mahindra A., Anderson K.C. Role of interleukin 16 in multiple myeloma pathogenesis: a potential novel therapeutic target? *J. Natl. Cancer Inst.* 2012, v. 104 (13), p. 964-965.
 18. Mathy N.L., Scheuer W., Lanzendörfer M. et al. Interleukin-16 stimulates the expression and production of pro-inflammatory cytokines by human monocytes. *Immunology.* 2000, v. 100 (1), p. 63-69.
 19. Moon M.H., Jeong J.K., Seo J.S. et al. Bisphosphonate enhances TRAIL sensitivity to human osteosarcoma cells via death receptor 5 upregulation. *Exp. Mol. Med.* 2011, v. 43 (3), p. 138-145.
 20. Qu Y., Xu J., Jiang T. et al. Difference in pre- and post chemotherapy vascular endothelial growth factor levels as a prognostic indicator in osteosarcoma. *J. Int. Med. Res.* 2011, v. 39 (4), p. 1474-1482.
 21. Rossi B., Schinzani G., Maccauro G. et al. Neoadjuvant multidrug chemotherapy including high-dose methotrexate modifies VEGF expression in osteosarcoma: an immunohistochemical analysis. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2010, v. 11, p. 34.
 22. Rumsaeng V., Cruikshank W.W., Foster B. et al. Human mast cells produce the CD4⁺ T-lymphocyte chemoattractant factor, IL-16. *J. Immunol.* 1997, v. 159 (6), p. 2904-2910.
 23. Sharma V., Sparks J.L., Vail J.D. Human B-cell lines constitutively express and secrete interleukin-16. *Immunology.* 2000, v. 99 (2), p. 266-271.
 24. Thomas G., Jacobs K.B., Yeager M. et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat. Genet.* 2008, v. 40 (3), p. 310-315.
 25. Van Cruysen H., Voest E.E., Punt C.J. et al. Phase I evaluation of cediranib, a selective VEGFR signaling inhibitor, in combination with gefitinib in patients with advanced tumors. *Eur. J. Cancer.* 2010, v. 46, p. 901-911.
 26. Versleijen-Jonkers Y.M., Vletterie M., van de Luijtgarden A.C., van der Graaf W.T. Anti-angiogenic therapy, a new player in the field of sarcoma treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2014, v. 91 (2), p. 172-185.
 27. Yellapa A., Bahr J.M., Bitterman P. et al. Association of interleukin 16 with the development of ovarian tumor and tumor-associated neoangiogenesis in laying hen model of spontaneous ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2012, v. 22 (2), p. 199-207.
 28. Zhu J., Qin C., Yan F. et al. IL-16 polymorphism and risk of renal cell carcinoma: association in a Chinese population. *Int. J. Urol.* 2010, v. 17 (8), p. 700-707.
 29. Zuang Y., Wei M. Impact of vascular endothelial growth factor expression on overall survival in patients with osteosarcoma: a meta-analysis. *Tumor Biol.* 2014, v. 35, p. 1745-1749.

Статья поступила 12.05.2015 г., принята к печати 18.08.2015 г.
Рекомендована к публикации Е.В. Степановой

INTERLEUKIN-16 AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE SERUM OF BONE TUMOR PATIENTS

Babkina I.V., Bondarev A.V., Schupack M.Yu., Kuznetsov I.N., Soloviev Yu.N., Aliev M.D., Kushlinskii N.E.

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

Key words: IL-16, VEGF, bone tumors

The results of studies of interleukin 16 (IL-16) and vascular endothelial growth factor (VEGF) by ELISA in the serum of patients with primary malignant tumors of bone and healthy age-matched to identify the possible correlation with the histological structure of the tumor and prognosis of the disease were presents. It is shown that the detection rate of IL-16 in serum in bone tumors was 93%, no significant differences in levels of IL-16 in considering the histological structure of tumor is not revealed. Relationship between the size of the primary tumor and the content of IL-16 in serum were not found. Overall 3- and 5-year survival of patients with malignant bone tumors content IL-16 in serum >33.0 pg/ml was significantly lower than patients with levels of IL-16 <33.0 pg/ml. Osteosarcoma overall 5-year survival in patients with high IL-16 in serum was 1.6 times, with Ewing's sarcoma in 1.7 times, chondrosarcoma – 1.8 times lower than in patients with the content IL-16 in serum <33.0 pg/ml. Malignant bone tumors, VEGF levels were significantly higher than in borderline and benign tumors, statistical analysis of significant differences in the levels of VEGF in view of the morphological structure of the primary tumor has not revealed. Maximum values VEGF marked with periosteal osteosarcoma, minimum – at paraosteal osteosarcoma – osteosarcoma with a favorable prognosis. When the content of IL-16 >33.0 pg/ml, which to our knowledge has been less favorable prognosis than patients with lower levels of IL-16, VEGF levels in the serum in all morphological variants of the structure of the primary tumor were higher than with IL-16 levels <33.0 pg/ml, but the differences were not statistically significant. In healthy people marked inverse relationship between the levels of VEGF and IL-16 in serum ($r=-0.34$), in benign tumors – a direct correlation ($r=0.46$), which is possible due to the peculiarities of the growth of the tumors. Initially high rates of IL-16 to meet the high values of VEGF in serum ($p<0.05$). Indicators of overall 3- and 5-year survival in patients with bone sarcomas levels of VEGF >493 pg/ml in serum were significantly lower than among those with low values of VEGF (<493 pg/ml; $p<0.05$). Osteosarcoma no significant differences in the 3- and 5-year overall survival for baseline values of VEGF in blood serum. When Ewing sarcoma and chondrosarcoma of bone were significant differences in the 3- and 5-year overall survival, which depended on the baseline VEGF. Greatest figures 3 and 5-year overall survival observed in patients with bone sarcomas containing IL-16 <33 pg/ml VEGF <493 pg/ml and at least baseline IL-16 <33 pg/ml VEGF >493 pg/ml ($p<0.05$).

ОПУХОЛИ НОТОХОРДЫ (ХОРДОМА/ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ НОТОХОРДЫ). ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ПОМОЩЬ ДИАГНОСТИКЕ

И.В. Булычева¹, Franco Bertoni², MD, Патриция Баччини², Э.Р. Мусаев¹

¹ ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

² Casa di Cura Villa Erbosa University of Bologna, Italy

Ключевые слова: нотохорда, цитокератины, хромогранин А, ЕМА, GFAP, NSE

Хордома представляет собой специфическую мезенхимальную опухоль со своеобразными клиническими и морфологическими проявлениями. По гистологическому строению хордома напоминает нотохорду. Изучено 58 случаев хордомы крестца у 28 мужчин и 30 женщин в возрасте от 32 до 72 лет. В двух наблюдениях диагностирована дедифференцированная форма заболевания. Важным в диагностике хордомы оказался иммуногистохимический метод, выявляющий экспрессию цитокератинов, ЕМА, GFAP, NSE, brachyury. Отрицательные реакции с хромогранином, D2-40, а также органоспецифическими белками TTF-1, mammaglobin, PSA, CDX-2 позволяли исключить хордому и выявить метастазы рака различной локализации. Приведен пример дифференциальной диагностики с доброкачественной опухолью нотохорды / рудиментарными островками ткани нотохорды.

Введение

Нотохорда является эктодермальной структурой срединной линии, благодаря наличию которой выделяется биологический вид хордовых [1, 2]. Уже на зародышевой стадии развития человека начинают происходить дегенеративные изменения нотохорды, которые окончательно завершаются на втором десятилетии жизни. Отдельные клеточные гнезда нотохорды могут сохраняться в межпозвоночных дисках человека на протяжении всей жизни [3]. Именно эти рудиментарные островки ткани вызывают ряд затруднений в диагностике и требуют проводить дифференциальную диагностику с хордомой, хондросаркомой, а также метастазом светлоклеточного рака почки и раками других локализаций. Является ли хордома производным именно этих клеточных зачатков, остается неясным, поскольку хордома развивается в кости (основание черепа, крестец, копчик, в редких случаях позвоночный ствол), а не в межпозвоночных дисках [3]. Имеются также иммуногистохимические различия между нотохордой зародыша и клетками хордомы, которая

представляет собой высокодифференцированную злокачественную мезенхимальную опухоль с отличительными клиническими и морфологическими признаками. Хордома встречается в 4% случаев злокачественных опухолей костей и по гистологическому строению обладает сходством со строением нотохорды [4].

За последние 15 лет в отделении в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина выявлены и прооперированы 58 пациентов с хордомой крестца (включая 2 наблюдения дедифференцированной формы заболевания).

Клинические проявления заболевания достаточно характерны. Большинство пациентов жалуются на боль, при массивных деструктивных процессах возможны тяжелые нарушения функций тазовых органов. Опухоль крестца часто пальпируется при ректальном исследовании [5, 6].

Лучевая диагностика выявляет срединно расположенный литический очаг с наличием мягкотканного компонента в большинстве наблюдений. Оценка классических рентгенограмм может быть затрудненной из-за наложения структур прилежащих органов и тканей на очаг поражения, в этой связи диагностически важными оказываются компьютерная томография и магнитный резонанс [5].

Адрес для корреспонденции

Булычева Ирина Владиславовна

E-mail: irena@boulytcheva.com

Опухолевый узел макроскопически имеет дольчатое строение, характеризуется инфильтративным ростом в прилежащие мягкие ткани, опухолевая ткань, как правило, прозрачная, серо-голубая с тонкими септами.

Микроскопическое исследование выявляет дольчатое строение опухоли, преобладающий в структуре миксоидный матрикс, клетки хордомы округлые или вытянутые с обильной эозинофильной цитоплазмой растут цепочками, отдельными скоплениями и мелкими пластами, встречаются включения растительных клеток с выраженной пузырчатой цитоплазмой, ядра, как правило, мелкие, округлые (рис. 1). В редких случаях может

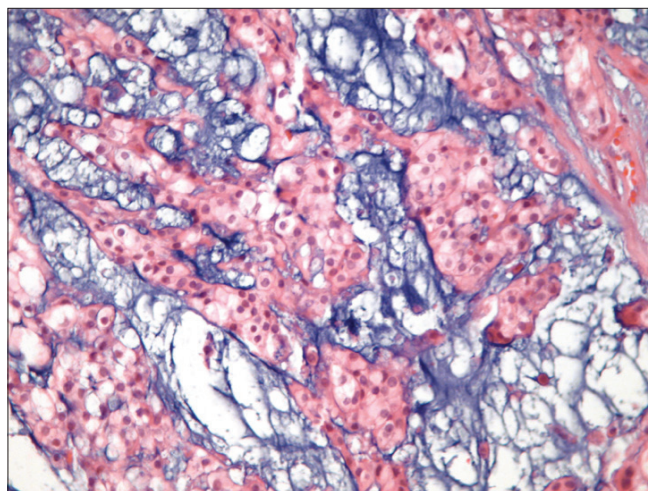


Рис. 1. Классическая хордома. Дольчатое строение опухоли с тонкими септами. Группы крупных вакуолизированных клеток в миксоидной строме с различной степенью ядерной атипии. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

наблюдаться ядерный полиморфизм, митозы единичные. Редкий вариант опухоли, хондроидная хордома, обычно встречается в основании черепа, характеризуется выраженным хондроидным компонентом в сочетании с классической хордомой [5]. Редкие варианты хордомы с высокой клеточностью, потерей характерных признаков классической хордомы, солидным характером роста описываются как низкодифференцированная или дедифференцированная хордома. Данный вариант опухоли обладает агрессивным течением и плохим прогнозом (рис. 2).

Клетки хордомы экспрессируют цитокератины, особенно интенсивно экспрессируется цитокератин 8-, 18-, 19-го типов, а также цитокератины AE1/AE3 [7–9]. Для хордомы характерна экспрессия эпителиального мембранного антигена, экспрессия белка S-100 в клетках хордомы варьирует.

Дифференциальный диагноз прежде всего включает хондросаркому, что особенно актуально при маленьких тонкоигольных биопсиях опухолей и хондроидном варианте строения хордомы [8–10].

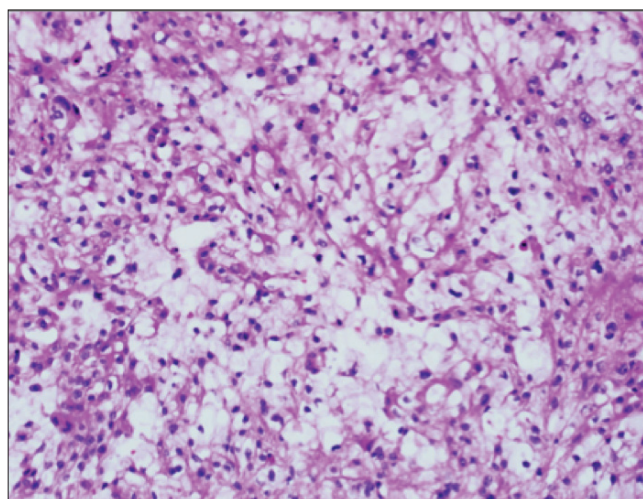


Рис. 2. Дедифференцированная хордома. Беспорядочное расположение полиморфных клеток с выраженными признаками атипии ядер, митотические фигуры. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Важным диагностическим признаком являются широкие сцепления по поверхности цитолеммы клеток хордомы и тонкие отростчатые соединения клеток в хондросаркоме. Обе опухоли могут проявлять иммунореактивность к белку S-100, однако положительная реакция с цитокератинами, эпителиальным мембранным антигеном и новым маркером брахиури помогают уточнить диагноз хордомы [11]. Мелкие тонкоигольные биоптаты могут создавать диагностические дилеммы, как, например, в случаях дедифференцированных опухолей как хордомы, так и хондросаркомы (рис. 3, 4).

Экстраскелетная миксоидная хондросаркома является исключительно мягкотканной опухолью, диагноз может быть подтвержден иммуногистохи-

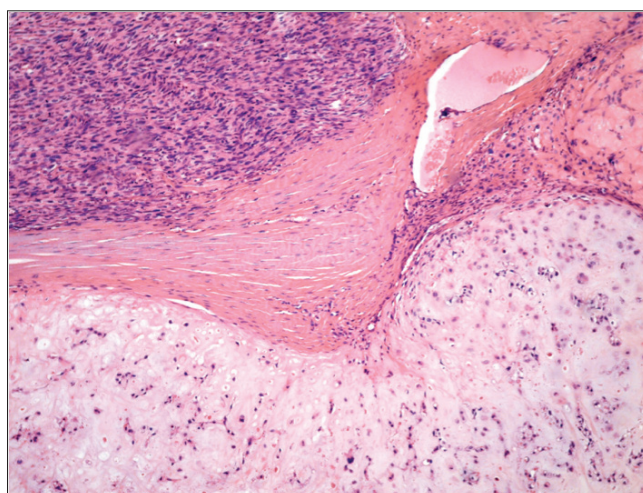


Рис. 3. Дедифференцированная хондросаркома. Сочетание структуры низкодифференцированной саркомы и умеренно дифференцированной хондросаркомы. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$

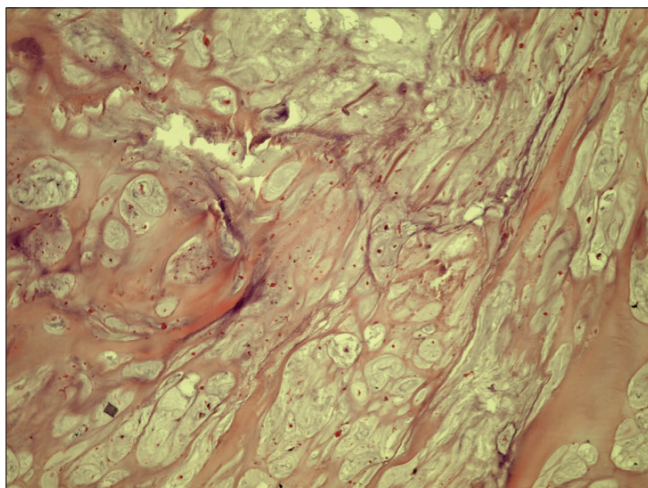


Рис. 4. Миксоидная хондросаркома. Тонкие, отростчатые соединения клеток, лакунарные структуры. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

мически при отсутствии реакции с цитокератинами, а также цитогенетически при выявлении характерной транслокации $t(9;22)$ (EWS:NR4A3).

Дифференциальный диагноз с метастазом аденокарциномы может оказаться крайне затруднительным особенно при мелких биопсиях, однако выраженный ядерный полиморфизм, митозы, некрозы, столь характерные для аденокарцином, помогают в диагностике. Экспрессия цитокератинов характерна для обеих опухолей, однако специфический маркер брахиурии [11], а также органоспецифические белки CDX-2, TTF1, AMACR, маммоглобин помогают в постановке диагноза (рис. 5, 6).

Гигантские остатки зачатков нотохорды или гамартома нотохорды встречаются редко, однако существование данного порока должно учитываться при проведении дифференциального диагноза. Рентгенологически подобные очаги обладают зоной склероза, не разрушают костную структуру и не

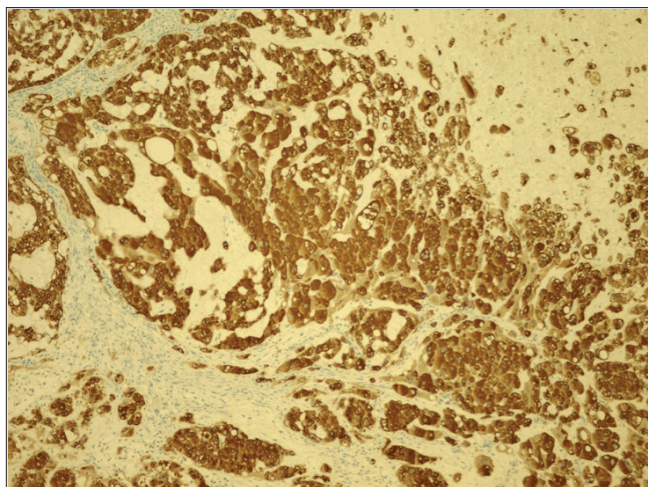


Рис. 5. Клетки классической хордомы интенсивно экспрессируют цитокератины. Увеличение $\times 100$

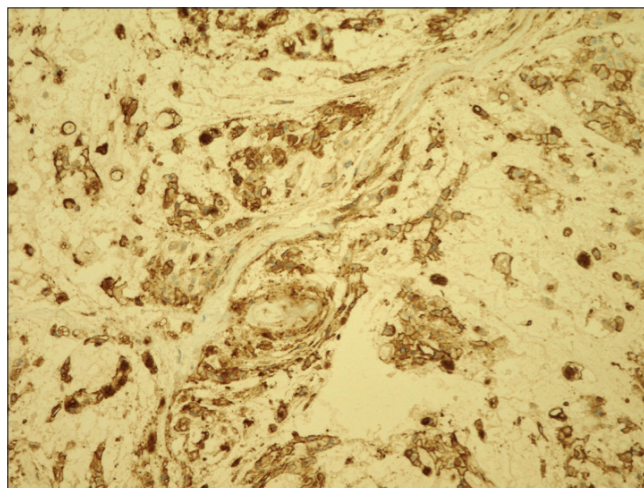


Рис. 6. Специфический для хордомы маркер брахиурии. Положительная экспрессия, иммуногистохимическая окраска, увеличение $\times 100$

обладают мягкотканым компонентом, возможно отметить незначительный или более выраженный склероз, иногда полное отсутствие симптоматики. Как правило, сцинтиграфия не выявляет изменений. На компьютерной томографии возможно отметить остеосклероз, деструктивных изменений кости и кортикальной пластинки не отмечается, при магнитно-резонансной томографии в режиме T1 отмечается сигнал низкой интенсивности, в режиме T2 – средней или высокой интенсивности. Мягкотканый компонент отсутствует. Постановка диагноза при гигантских нотохордальных зачатках, как правило, основывается на данных магнитного резонанса (рис. 7).

Биологическое проявление гамартоты нотохорды соответствует доброкачественному процессу [3].

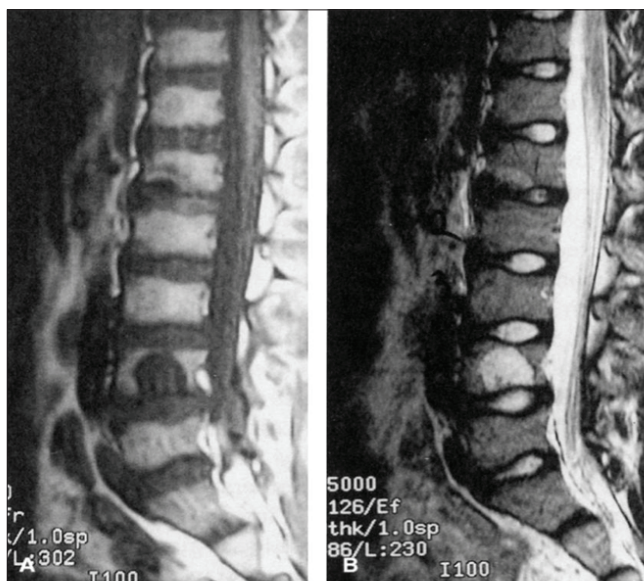


Рис. 7. Дополнительные лучевые методы диагностики, наиболее информативные режимы T1 и T2 указывают на поражение тела 4 поясничного позвонка

Гистологическое исследование позволяет выявить солидные поля из вакуолизированных клеток, сходных по морфологии с адипоцитами в сочетании с менее вакуолизированными эозинофильными клетками. Пикнотичные ядра клеток могут быть округлой или полигональной формы, изредка с признаками полиморфизма (рис. 8, 9). Небольшие кистозные пространства содержат эозинофильный коллоидный материал. Дольчатость структуры или миксоидный матрикс не

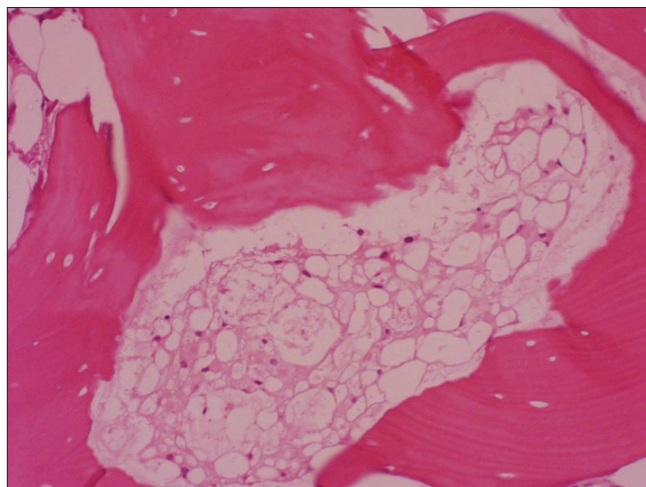


Рис. 8. Доброкачественная опухоль нотохорды. Группы клеток с обильной просветленной цитоплазмой напоминают адипоциты. Отсутствие миксоматоза стромы и признаков инфильтративного роста. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$

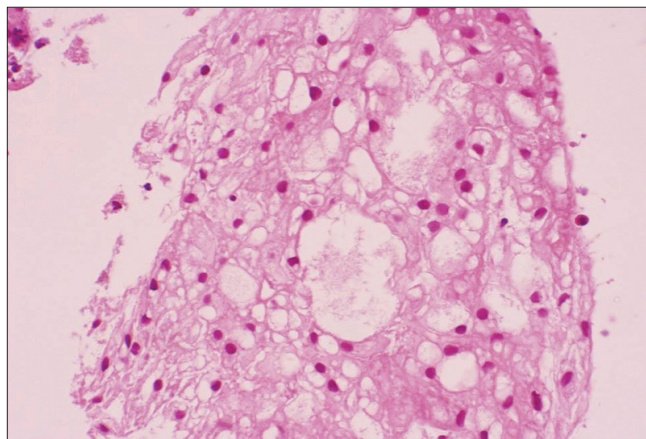


Рис. 9. Доброкачественная опухоль нотохорды. Ядра клеток однотипные. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

характерны. Митозы отсутствуют, сосудистая сеть крайне скудная. Среди описанных структур можно наблюдать кроветворный костный мозг и островки склерозированных костных балок.

Иммуногистохимическое исследование выявляет позитивное окрашивание с брахиури, виментином, общими цитокератинами и цитократином 18-го типа, эпителиальным мембранным антигеном и белком S-100.

Таблица. Дифференциальная диагностика

Доброкачественная опухоль нотохорды (ДОН)	Хордома
Поля вакуолизированных клеток	Дольчатая архитектура
Эозинофильная цитоплазма	Цепочечные структуры из вакуолизированных клеток
Умеренная ядерная атипия	Выраженная ядерная атипия
Отсутствие миксоидного матрикса, митотических фигур, некроза ткани опухоли	Наличие миксоидного матрикса, митотических фигур и некроза ткани опухоли
Отсутствие деструктивного роста	Разрушение кортикального слоя кости и наличие внекостного компонента

Дифференциальный диагноз следует проводить с хордомой, для которой характерны цепочки и комплексы из атипичных хордоидных клеток, расположенных в миксоидном матриксе (см. таблицу), а также с жировым костным мозгом и светлоклеточным раком почки.

Лечение хордомы, локализованной в крестце и позвоночнике, хирургическое с широким иссечением окружающих тканей, хордому основания черепа лечат в сочетании с облучением. Иссечение хордомы осложняется трудным доступом к опухоли, близостью к жизненно важным органам, что объясняет высокий риск рецидивов, 5-летняя выживаемость при хордоме составляет 45–70%, 10-летняя выживаемость — 28–52%. Отдаленные метастазы преимущественно в легких наблюдаются на поздних стадиях заболевания в 30% случаев, однако смерть пациентов, как правило, обусловлена рецидивами и прогрессированием с местными осложнениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mitchell A., Scheithauer B.W., Unni K.K. et al. Chordoma and chondroid neoplasms of the sphenoid-occiput. A immunohistochemical study of 41 cases with prognostic and nosologic implications. Cancer. 1993, v. 72, No. 10, p. 2943-2949.
2. Hoch B.L., Nielsen G.P., Liebsh N.G. et al. Base of skull Chordomas in children and adolescents; a clinicopathologic study of 73 cases. Am. J. Surg. Pathol. 2006, v. 30, No. 70, p. 811-818.
3. Kyriakos M., Totty W.G., Lenke L.G. Giant vertebral notochordal rest: a lesion distinct from chordoma: discussion of an evolving concept. Am. J. Surg. Pathol. 2003, v. 27, No. 3, p. 396-406.
4. Yamaguchi T., Suzuki S., Ishiwa H. et al. Benign notochordal cell tumors: a comparative histological study of benign notochordal cell tumors, classic chordomas, and notochordal vestiges of fetal intervertebral discs. Am. J. Surg. Pathol. 2004, v. 28, p. 756-761.
5. Almeyda K., Pravdenkova S., Colli B.O. et al. Chordoma and chondrosarcoma: similar, but quite different, skull base tumors. Cancer. 2007, v. 110, No. 11, p. 2457-2467.

6. Fuchs B., Dickey I.D., Yaszemski M.J. et al. Operative management of sacral chordoma. J. Bone Joint Surg. Am. 2005, v. 87, No. 10, p. 2211-2216.
7. O'Hara B.J., Paetau A., Miettinen M. Keratin subsets and monoclonal antibody HBME-1 in chordoma: immunohistochemical differential diagnosis between tumors simulating chordoma. Hum. Pathol. 1998, v. 29, No. 2, p. 119-126.
8. Cho H.Y., Lee M., Takei H. et al. Immunohistochemical comparison of chordoma with chondrosarcoma, мyxopapillary ependymoma, chordoid meningioma. Appl. Immunoch-

Статья поступила 02.06.2015 г., принята к печати 18.08.2015 г.
Рекомендована к публикации О.А. Ануровой

NOTOCHORDAL TUMORS (CHORDOMA). DIFFERENTIAL DIAGNOSIS. IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS

Boulytcheva I.V.¹, Franco Bertoni², Patrizia Bacchini², Musaev E.R.¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

²Casa di Cura Villa Erbosa University of Bologna, Italy

Key words: notochordal tumors, cytokeratines, chromogranin A, EMA, GFAP, NSE

Chordomas, low-grade chondrosarcomas, metastatic carcinomas share many histological features, generating at times, considerable diagnostic difficulty and, not infrequently, requiring immunohistochemical analysis for appropriate classification. In an effort to clarify the diagnosis and differentiation with other cartilaginous tumors, samples from 58 patients with sacrum chordoma were examined by immunohistochemistry with a panel of antibodies. The panel included antibodies to cytokeratin (CK), epithelial membrane antigen (EMA), D2-40, GFAP (glial fibrillary acidic protein), NSE (neuron-specific enolase), chromogranin, TTF-1 (thyroid transcription factor), PSA, CDX-2, mammaglobin. The conventional chordoma stained for CK (16/16) EMA (13/16), NSE (12/16) and was negative for chromogranin, GFAP. Specific markers were helpful in differential with metastatic carcinomas. Chordomas are difficult to excise because of their location and intimate relation to critical structures. Two cases of dedifferentiated chordoma were described.

ЦЕРЕБРАЛЬНОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ МЕЛАНОМЫ С ГЕМОТАМПОНАДОЙ БОКОВОГО ЖЕЛУДОЧКА: МИКРОХИРУРГИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ (ОПИСАНИЕ РЕДКОГО СЛУЧАЯ)

В.Б. Карахан¹, В.А. Алешин¹, Е.В. Прозоренко², А.А. Митрофанов¹, Д.Р. Насхлеташвили¹, А.В. Зотов¹

¹ ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, меланомы, внутрижелудочковое кровоизлияние

Метастазы меланомы в головной мозг являются частым развитием онкологического процесса. Метастазы меланомы подвержены кровоизлияниям в половине случаев. Однако редко наблюдается кровоизлияние в желудочки мозга из паренхиматозного метастаза. В нашем наблюдении сообщается об удовлетворительном результате хирургического лечения больного с церебральным метастазом меланомы в правой теменной доле, осложнившегося развитием гематомы правого бокового желудочка.

Метастатическое поражение головного мозга является актуальной проблемой в современной онкологии. Церебральные метастазы встречаются у четверти больных злокачественными новообразованиями. К осложненным формам течения процесса относятся кровоизлияния в церебральных метастазах. Наиболее часто это наблюдается при меланоме, раке почки, герминогенных опухолях, реже при раке легкого, раке молочной железы [1]. В свою очередь указанные опухоли суммарно в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в РФ в 2009 г. составили у мужчин 25%, а у женщин — около 33% [2].

Частота метастазирования в головной мозг меланомы, по данным разных авторов, может достигать 40% [3]. Среди всех больных меланомой после удаления первичной опухоли или перед началом первой линии лекарственной терапии в 12% случаев при нейровизуализационном скрининге диагностируют бессимптомные метастазы в головной мозг [4]. До половины причин летальности от меланомы приходится на церебральные метастазы [5, 6], причем даже в современных условиях клинический исход пациентов с церебральными метастазами меланомы

не внушает оптимизма. Так, медиана выживаемости у данной группы пациентов составляет 2–4 мес после установления диагноза на фоне симптоматической терапии и 6 мес при комбинированном лечении с включением хирургического и лучевого методов [5, 6].

Тактика лечения пациентов, страдающих диссеминированной меланомой кожи с церебральным метастазированием, зависит от распространенности процесса, размеров, количества и расположения церебральных узлов и резервов консервативного лечения. Вопросам хирургического лечения церебральных метастазов меланомы, в том числе множественных, при наличии кровоизлияния, включая желудочковую систему мозга, посвящено ограниченное количество исследований [1, 7–12], что во многом связано с малоперспективным онкологическим и неврологическим прогнозом.

Ранее нами выделены три вида кровоизлияний из церебральных метастазов: внутриопухолевое кровоизлияние, внеопухолевое (перифокальное — внутримозговое или внутрижелудочковое) кровоизлияние и смешанный вид кровоизлияния. Наиболее часто у больных с внеопухолевым и смешанным видами кровоизлияний встречается кровоизлияние в виде хронической гематомы, до 71% всех метастазов [8].

Достаточно часто можно наблюдать пациентов с состоявшимся кровоизлиянием в находящийся в

Адрес для корреспонденции

Прозоренко Е.В.

E-mail: prozorenko1984@mail.ru

веществе мозга метастаз меланомы. При небольших узлах и спонтанно остановившемся небольшом кровоизлиянии возможно консервативное ведение больного, так как наличие небольшого кровоизлияния не является абсолютным противопоказанием для проведения радиохирургического метода лечения.

Хирургическая тактика при различных вариантах внутримозговых кровоизлияний из метастазов меланомы подробно рассмотрена в специальной работе [8]. Распространение кровоизлияния в желудочковую систему головного мозга требует срочного принятия решения и, в случае курабельности пациента, выполнения экстренных мероприятий. К сожалению, с учетом особенности клинического течения внутрижелудочкового кровоизлияния и современных возможностей организации помощи пациентам с диссеминированным опухолевым процессом оперативное лечение нередко теряет клинический смысл.

В литературе отмечаются описания лишь отдельных клинических случаев, при которых внутрижелудочковые кровоизлияния возникали из церебральных метастазов, локализованных в желудочковых сплетениях при гипернефроме, папиллярном раке щитовидной железы, меланоме [9–12]. При этом кровоизлияния были достаточно ограниченными. Мы демонстрируем случай успешного микрохирургического лечения обширного состоявшегося кровоизлияния с гемотампонадой правого бокового желудочка у пациента с небольшим перивентрикулярным метастазом меланомы в правой теменной доле головного мозга.

Клиническое наблюдение. Пациент М., 62 года, поступил в нейрохирургическое (онкологическое отделение) ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с диагнозом: «меланомы кожи спины pT3bN0M0, IIb стадия». Хирургическое лечение от 02.2013 г. Прогрессирование от 05.2013 г.: метастазы в подмышечные лимфатические узлы справа. Операция: подмышечная лимфаденэктомия справа от 21.06.2013 г. Адъювантная лекарственная терапия: вемурафениб/плацебо с 07.08.2013 по 05.08.2014 г. Прогрессирование заболевания от 02.2015 г.: метастазы в лимфоузлы правой и левой подмышечной областей, в парааортальные лимфоузлы, в брыжейку нисходящего отдела ободочной кишки, в кожу спины. Лекарственное лечение: один курс химиотерапии: дакарбазин + реаферно (20.03–29.03.2015 г.). Прогрессирование заболевания от 04.2015 г.: метастаз в правую теменную долю головного мозга с кровоизлиянием в правый боковой желудочек, метастаз в левую затылочную долю головного мозга.

При поступлении в отделение состояние больного было средней степени тяжести, по шкале Карновского 70%. Отмечались жалобы на голов-

ную боль, общую слабость. Из анамнеза было известно, что несколько дней назад на фоне удовлетворительного самочувствия больной отметил интенсивную головную боль, тошноту, отмечалась лихорадка до 38,2 °С. При МРТ головного мозга с контрастным усилением, выполненной на следующий день после появления жалоб, в правой теменной доле головного мозга выявлен метастаз, прилежащий к латеральной стенке желудочкового треугольника, с кровоизлиянием в виде гематомы, заполняющей весь просвет правого бокового желудочка (гемотампонада). В левой затылочной доле также был выявлен метастаз размером менее 1 см в диаметре. Смещение срединных структур влево на 2 мм (рис. 1).

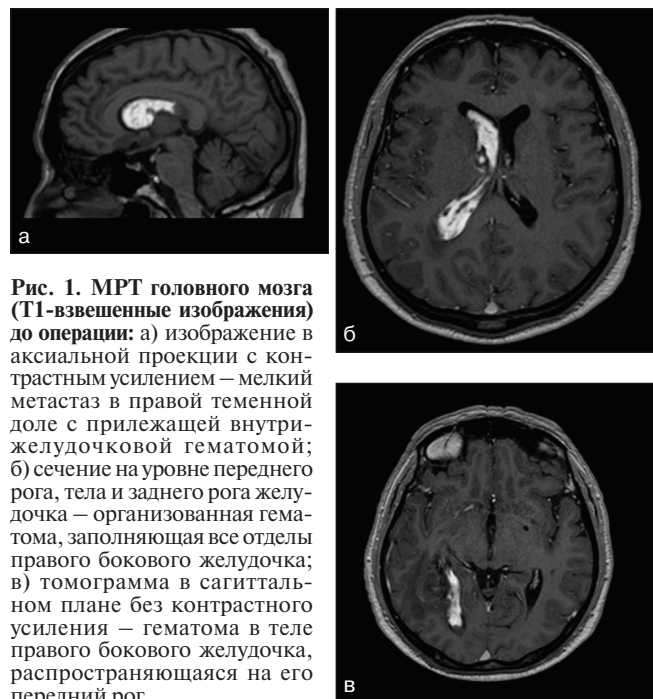


Рис. 1. МРТ головного мозга (Т1-взвешенные изображения) до операции: а) изображение в аксиальной проекции с контрастным усилением — мелкий метастаз в правой теменной доле с прилежащей внутрижелудочковой гематомой; б) сечение на уровне переднего рога, тела и заднего рога желудочка — организованная гематома, заполняющая все отделы правого бокового желудочка; в) томограмма в сагиттальном плане без контрастного усиления — гематома в теле правого бокового желудочка, распространяющаяся на его передний рог

Больному выполнено неотложное хирургическое вмешательство: костнопластическая краниотомия в правой теменно-затылочной области, микрохирургическое удаление перивентрикулярного метастаза треугольника бокового желудочка и обширной гематомы переднего рога, тела, треугольника и заднего рога правого бокового желудочка.

Проблема выполнения операции состояла в том, что доступ к источнику кровотечения необходимо выполнить в задних отделах желудочковой системы (желудочковый треугольник), а кровоизлияние распространяется через узкий желудочковый лабиринт вплоть до передней оконечности переднего рога, тесно примыкая к ранимым стенкам эпендимы желудочка. Таким образом, часть операции неизбежно должна выполняться за пределами прямой видимости через операционное поле.

Ход операции

В положении больного полусидя выполнена костнопластическая краниотомия размерами 6×7 см. ТМО напряжена, по вскрытии ее отмечена сглаженность рельефа коры, участки повышенной васкуляризации (рис. 2 а). После энцефалотомии выполнен доступ к треугольнику правого бокового желудочка. На глубине более 4 см рассечена латеральная стенка желудочка и выявлена гематома в виде темных уплотненных сгустков (рис. 2 б). Жидкой крови почти нет. Энцефалотомия расширена книзу и кпереди по ходу гематомы. При ее микротракции хорошо идентифицируются стенки желудочкового треугольника, а также заднего рога, окаймляющего заднюю границу гематомы (рис. 2 в). При ревизии снизу выявлена лентовидная пластина ворсинчатого сплетения розовой окраски. Далее прослежен ход ветвей задней и передней ворсинчатых артерий. Морфологически оформленный опухолевый узел вне кровоизлияния не выявлен. В гематоме выделен лишь небольшой округлый участок повышенной плотности. Конгломерат гематомы распространяется вверх в полости тела бокового желудочка к переднему его рогу и кзади — по направлению к заднему рогу. Фрагмент гематомы, заполняющей треугольник и задний рог желудочка, отделен от верхней массы и после гидропрепаровки вывихнут в виде конгломерата размерами 3×4 см (рис. 2 в, г). Стенки желудочка интактны, выполнена дальнейшая микропрепаровка ворсинчатого сплетения и ветвей ворсинчатых артерий, что обеспечило мобилизацию оставшейся массы гематомы. С помощью микродренажа, подведенного к переднему рогу желудочка, выполнена дальнейшая гидропрепаровка гематомы от стенок желудочка вне проекции операционного поля. При осторожной тракции гематомы под видеомониторингом она выведена из передних отделов бокового желудочка. Передний окаймляющий контур гематомы представлен исключительно белесоватыми массами фибрина, что свидетельствовало о полном извлечении внутрижелудочкового кровоизлияния (рис. 2 д, е). Размеры гематомы составляли 3×2 см. Остаточной гематомы не выявлено, отмечен активный ликвороток (рис. 2 ж). Мозг запал, оживленно пульсирует. Гемостаз с помощью микрокоагуляции экстазированных эпендимарных сосудов; энцефалотомическая поверхность устлана пластинами гемостатической марли. ТМО ушита наглухо. Кость установлена на место. Суммарная кровопотеря составила 300 мл.

Морфологическое исследование операционного материала: Макропрепарат: 1. Опухолевая масса в конгломерате с гематомой — фрагменты темно-серой ткани дряблой консистенции, общими размерами 3×3×1 см. 2. Фрагмент гематомы из переднего рога и тела бокового желудочка — массы темно-серой ткани дряблой консистенции, объемом 2 см³.

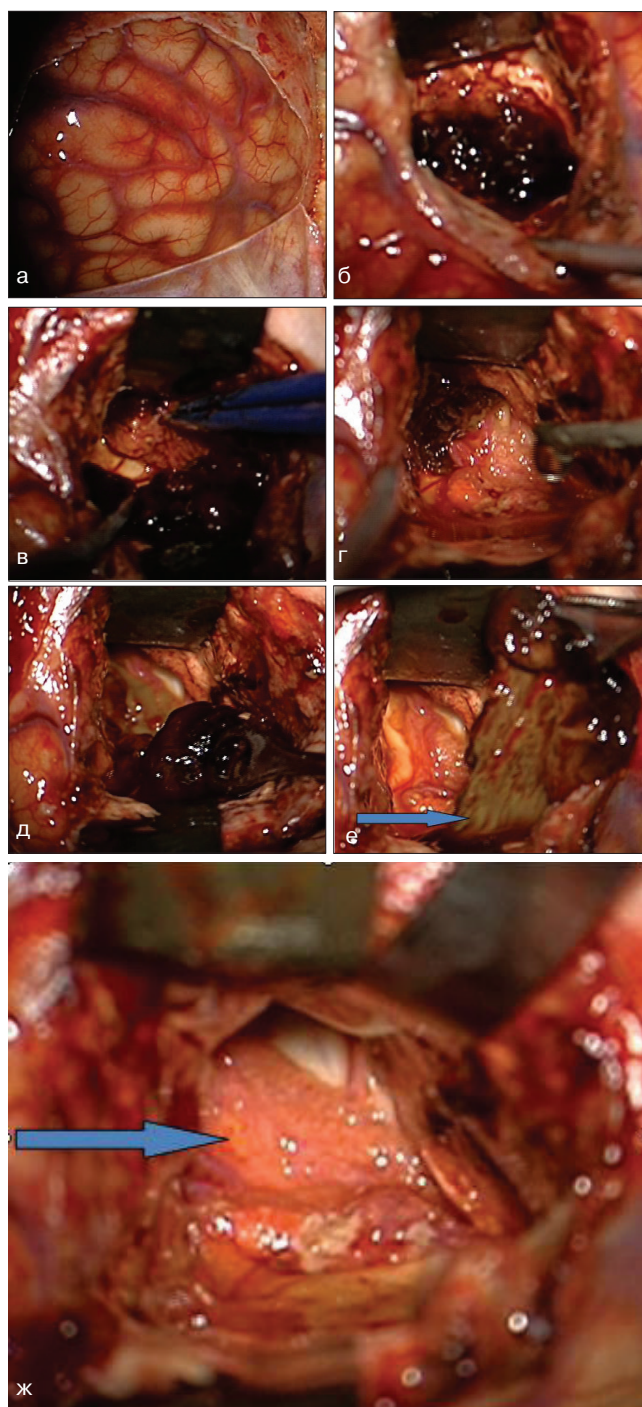


Рис. 2. Этапы микрохирургического удаления внутрижелудочковой гематомы и метастаза: а) вид коры правой теменной доли; б) вид гематомы в проекции желудочкового треугольника; в) удаление метастаза в конгломерате с гематомой из заднего рога и желудочкового треугольника; г—д) этапы удаления опухоли из тела бокового желудочка; е) этап извлечения крупного фрагмента гематомы, распространяющегося на тело и передний рог бокового желудочка. Видна разнородная структура извлекаемого сгустка — передняя его оконечность (стрелка) сформирована исключительно фибрином; ж) вид операционной раны после устранения гематомы: правого бокового желудочка: определяется просветленная поверхность эпендимы треугольника желудочка, прикрытая сзади лентовидной пластиной ворсинчатого сплетения розовой окраски с ветвями ворсинчатых артерий (стрелка). В верхней полуокружности операционной раны — самофиксирующиеся ретракторы

Микропрепарат: 1. Среди полей некроза и свертков крови определяются разрастания меланомы в виде тонких периваскулярных ободков. 2. Среди обширных свертков крови определяются единичные рассеянные клетки эпителиоидного вида (клетки опухоли? эпендимциты?).

При контрольном КТ головного мозга на первые сутки после операции интракраниально кровоизлияний не определяется. Умеренный отек вещества мозга в правой теменной доле, боковые желудочки заполнены ликвором; в передних отделах отмечается двустороннее заполнение передних рогов воздухом (пневмоцефалия) и их расширение (рис. 3).

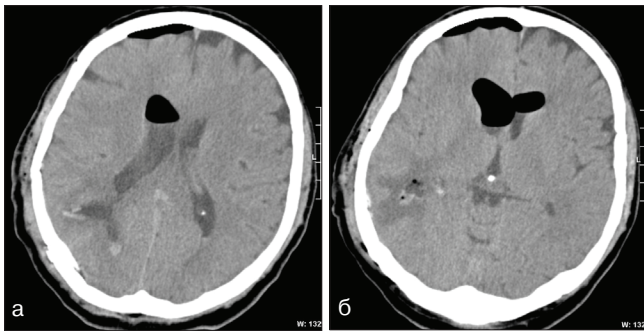


Рис. 3. КТ головного мозга после операции в аксиальной проекции: а) устранение гемотампонады правого бокового желудочка, воздух в верхних отделах переднего рога; б) двустороннее заполнение воздухом расширенных передних рогов боковых желудочков, свидетельствующее об устранении блокады межжелудочкового отверстия

В послеоперационном периоде у больного полностью регрессировала общемозговая симптоматика, отмечена левосторонняя гомонимная гемианопсия.

При контрольном МРТ-исследовании, выполненном через 1 мес после операции, отмечено восстановление рельефа желудочковой системы, в правой теменно-затылочной области головного мозга послеоперационные изменения, в левой затылочной доле сохраняется метастаз до 8 мм в диаметре (рис. 4).

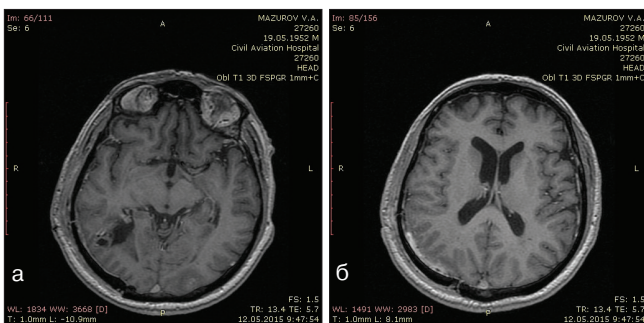


Рис. 4. МРТ головного мозга (T1-взвешенные изображения) в аксиальной проекции с контрастным усилением через 1 мес после операции: а) ложе удаленного метастаза; б) желудочковая система после устранения правосторонней гемотампонады

В дальнейшем больному было проведено два курса химиотерапии по схеме: темозоломид 150 мг/м²/сут внутрь 1–5-й дни + цисплатин 20 мг/м²/сут в/в 1–5-й дни. В настоящее время пациент продолжает системное лечение в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Данный клинический случай, во-первых, показывает вариант малосимптомного течения, потенциально жизнеопасного состояния; во-вторых, показывает возможность успешного микрохирургического удаления редко встречающегося обширного внутрижелудочкового кровоизлияния с крайне опасной гемотампонадой бокового желудочка из небольшого перивентрикулярного метастаза меланомы; в-третьих, демонстрирует то, что пациенту с распространенным, но контролируемым опухолевым процессом и угрожающим осложнением — кровоизлиянием в желудочковую систему мозга — проведение нейрохирургического вмешательства создало условия для продолжения системного лечения и привело к удовлетворительной социальной реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heon Yoo, Eugene Jung, Ho Shin Gwak, Sang Hoon Shin, and Seung Hoon Lee. Surgical Outcomes of Hemorrhagic Metastatic Brain Tumors. *Cancer Res. Treat.* 2011, v. 43 (2), p. 102–107.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011, т. 22, № 3, прил. 1.
3. Douglas J.G., Margolin K. The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Seminars in Oncology.* 2002, v. 29 (5), p. 518–524. doi: 10.1053/sonc.2002.35247.
4. Zukauskaitė R.I., Schmidt H., Asmussen J.T., Hansen O., Bastholt L. Asymptomatic brain metastases in patients with cutaneous metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res.* 2013, v. 23 (1), p. 21–26. doi: 10.1097.
5. Byrne T.N., Cascino T.L., Posner J.B. Brain metastasis from melanoma. *J. Neurooncol.* 1983, v. 1, p. 313–317.
6. Fife K.M., Colman M.H., Stevens G.H. et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J. Clin. Oncol.* 2004, v. 22 (7), p. 1293–1300.
7. Карахан В.Б., Фу Р.Г., Алешин В.А., Крат В.Б. Возможности современной хирургии в лечении множественных метастазов меланомы в головной мозг. Современная онкология. 2005, т. 7, № 5, с. 62–65.
8. Прозоренко Е.В., Карахан В.Б., Бекашев А.Х., Алешин 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.
9. Arbelaez A., Castillo M., Armao D.M. Imaging features of intraventricular melanoma. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1999, v. 20, p. 691–693.
10. Spetzger U., Mull M., Sure U., Gilsbach J. Subarachnoid and intraventricular hemorrhage caused by hypernephroma metastasis, accompanied by innocent bilateral posterior

- communicating arteryaneurysms. Surg. Neuro. 1995, v. 144, p. 275-278.
11. Wasita B., Sakamoto M., Mizushima M., Kurosaki M., Watanabe T. Choroid plexus metastasis from papillary thyroid carcinoma presenting with intraventricular hemorrhage: case report. Neurosurgery 66: E1213-E1214, 2010.
12. Umehara T., Okita Y., Nonaka M. et al. Choroid Plexus Metastasis of Follicular Thyroid Carcinoma. Diagnosed due to Intraventricular Hemorrhage. Intern. Med. 2015, v. 54, p. 1297-1302.
- Статья поступила 17.07.2015 г., принята к печати 18.08.2015 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

CEREBRAL METASTASES OF MELANOMA WITH HEMOTAMPONADE OF LATERAL VENTRICLE: MICROSURGERY AND CLINICAL OUTCOMES (CASE REPORT)

Karahan V.B.¹, Aleshin V.A.¹, Prozorenko E.V.², Mitrofanov A.A.¹, Naskhletashvili D.R.¹, Zotov A.V.¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

²First Moscow Medical University, Moscow, Russian Federation

Key words: brain metastasis, melanoma, interventricular haemorrhage

Melanoma metastases in the brain are frequent development of cancer process. Cerebral metastases of melanoma are with hemorrhage in half of all cases. Bleeding in the brain ventricles of parenchymal metastases are rarely observed. The description of the clinical observation of the patient with satisfactory results of surgical treatment of cerebral metastasis of melanoma in the right parietal lobe, complicated by bleeding in the development of the right lateral ventricle.

СИНДРОМ СТЮАРТА-ТРИВСА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

А.Н. Махсон, М.Ю. Щупак, В.Н. Гриневич, А.Г. Жуков, А.В. Бондарев
ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ»

Ключевые слова: Стюарта-Тривса синдром, ангиосаркома, лимфэдема

В статье представлен клинический случай лечения пациента с синдромом Стюарта-Тривса. В основе данного синдрома лежит развитие лимфангиосаркомы кожи и мягких тканей в зоне хронического лимфостаза. Наиболее часто данный синдром встречается у пациентов с хронической лимфэдемой после перенесенной радикальной мастэктомии. Характеризуется быстрым развитием опухоли, распространением ее по всей зоне лимфостаза и ранним метастазированием. Лечение преимущественно хирургическое в объеме удаления всей зоны лимфостаза. Прогноз неблагоприятный.

Синдром был впервые описан в 1948 г. Стюартом и Тривсом (F.W. Stewart, американский патолог; N. Treves, американский хирург) и характеризуется развитием ангиосаркомы на фоне длительной лимфэдемы конечности, чаще всего вследствие радикальной мастэктомии, особенно в сочетании с лучевой терапией [5]. Стюарт и Тривс изучили развитие ангиосаркомы у 6 пациенток с лимфэдемой верхних конечностей после перенесенной радикальной мастэктомии. В дальнейшем стало известно, что в канцерогенезе играет роль блок лимфатической циркуляции, который приводит к локальным иммунным повреждениям [3]. Интересно, что синдром Стюарта-Тривса развивается не только после операций на лимфопутях, но и при любом повреждении лимфатической циркуляции, например при паразитарных инфекциях, в частности при филяриозе [8].

Необходимо отметить, что ангиосаркома является редкой опухолью и составляет всего 2% от всех сарком [7]. При этом наиболее частой первичной локализацией является кожа (39%), затем глубокие мягкие ткани (27%), зоны после облучения или с лимфэдемой (12%), потом молочная железа (8,5%), кости (10%) и другие (12%) [1]. Биологическое поведение ангиосаркомы агрессивное, прогноз плохой из-за рецидивов и частых отдаленных метастазов в легкие и печень. Есть данные о чувствительности ее к химиотерапии паклитакселом и доксорубицином [2]. Гистологически опухоль характеризуется разнообразием, но часто состоит из эпителиоидных клеток, сосудистых и солидных структур. Из имму-

ногистохимических маркеров, подтверждающих диагноз, используют CD31, CD34, FVIII, ERG [4].

Клинически поражение имеет одностороннюю локализацию — в коже и подкожной клетчатке плеча и предплечья, где появляются узелки синюшно-красного или багрово-цианотичного цвета, размером до горошины, часто растущие экзофитно; вокруг них образуются сателлиты, петехиальные кровоизлияния и телеангиэктазии. Узелки, сливаясь, образуют массивные узлы, опухоли синевато-черного цвета размером до сливы и больше, возвышающиеся над уровнем кожи на 2–3 см.

Затем, как правило, наступает изъязвление кожи над опухолью и распад опухолевой ткани; эти явления быстро прогрессируют. Язва увеличивается как по протяженности, так и в глубину. Дно ее неровное, часто покрыто серозно-геморрагическими и некротическими корками, отмечается обильное выделение кровянисто-серозной жидкости.

Болезнь характеризуется высокой злокачественностью, агрессивным ростом с метастазированием в легкие и печень, иногда в надпочечники, яичники и другие органы. Заболевание, как правило, заканчивается смертью больных в среднем через 15–20 мес после появления первых признаков ангиосаркомы. 5-летняя выживаемость составляет от 10 до 18% [6]. Лечение хирургическое — раннее выполнение ампутиаций и экзартикуляций для удаления всей зоны лимфостаза. Обращает внимание редкость синдрома Стюарта-Тривса: к 1972 г. было опубликовано всего около 200 наблюдений.

Мы описываем случай развития данного синдрома у пациентки 61 года. В анамнезе в 2000 г. больной проведено комбинированное лечение рака левой молочной железы — радикальная мастэктомия слева по Пейти с последующей лучевой терапией

Адрес для корреспонденции

Махсон А.Н.

E-mail: info@onco62.ru

(гистологически — инвазивный дольковый рак, без метастатического поражения лимфоузлов). После окончания лечения развился лимфостаз левой верхней конечности. В январе 2015 г (то есть через 15 лет после проведенного лечения) пациентка заметила появление синюшного узелка на коже левого плеча. С этого момента прогрессивно увеличивался отек левой верхней конечности, отмечался быстрый рост очага на плече и появление новых узловых образований.

При поступлении в больницу в мае 2015 г. на коже левого плеча имелось сливное опухолевое поражение с распадом и признаками кровотечения, размерами до 20,0 см, также на коже левого предплечья определялись разрозненные множественные синюшные узелки (рис. 1).



Рис. 1. Вид плеча до лечения

При обследовании по данным рентгенографии, компьютерной томографии и ультразвукового исследования другой опухолевой патологии не выявлено.

С учетом распространенности опухолевого поражения, распада и кровотечения из опухоли выполнено хирургическое лечение в объеме межлопаточно-грудной экзартикуляции слева, операция выполнялась по жизненным показаниям в связи с кровотечением из опухоли и выраженной опухолевой интоксикацией.

При макроскопическом исследовании левая верхняя конечность, ампутированная вместе с лопаткой и частью ключицы. На коже предплечья множественные (больше 10) синюшные опухолевые узлы максимальным размером 5,0 см, выбухающие на поверхности кожи, которые проникают в клетчатку и обнаруживаются в ней в виде множественных узлов. В мягких тканях и коже плеча множественные синюшные узлы, формирующие конгломерат 21,0×21,0×8,0 см, инфильтрирующие в клетчатку, а также в фасцию, скелетную мышцу и сосудисто-нервный пучок (рис. 2). Опухоль



Рис. 2. Макроскопическая картина препарата

располагается на расстоянии 6,0 см от плечевого сустава. При микроскопическом исследовании в коже с наличием изъязвления, дерме, подкожной жировой клетчатке, а также среди участков мышц определяются участки роста опухоли, представленной в виде тяжей, солидных комплексов, сосудистоподобных и интралюминальных папиллярных структур, а также отдельных атипических полигональных эпителиоподобных клеток с тусклой слабо-эозинофильной цитоплазмой и интрацитоплазматическими вакуолями, содержащими эритроциты. Ядра опухолевых клеток полиморфные, увеличенные, с центрально расположенными ядрышками. Строма опухоли фиброзная, очагово-миксоидная с включениями гиалина и очаговыми кровоизлияниями, наличием множества патологических митозов, а также очагов некроза опухоли (15% объема ткани опухоли). Отмечаются также очаги врастания опухоли в сосудисто-нервный пучок. В краях препарата опухолевого роста не выявлено (рис. 3).

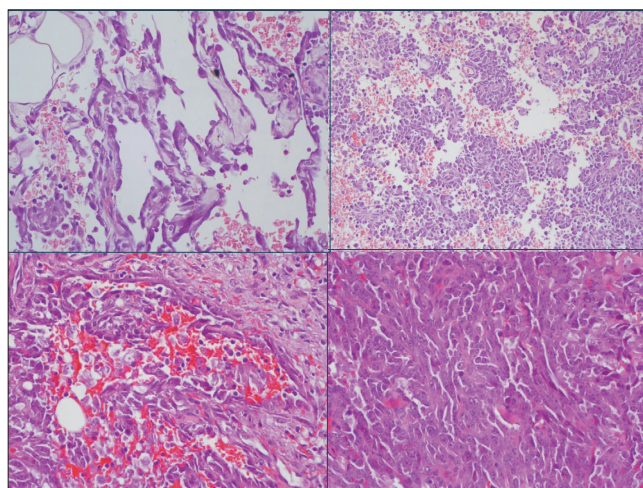


Рис. 3. Микроскопическая картина опухоли

При иммуногистохимическом исследовании (правая часть рисунка) выявлена экспрессия CD31, CD34, FVIII, ERG. Последний является самым специфичным маркером. Таким образом, иммунофенотип опухоли соответствовал иммунофенотипу ангиосаркомы, которая развилась при синдроме Стюарта-Тревса (рис. 4).

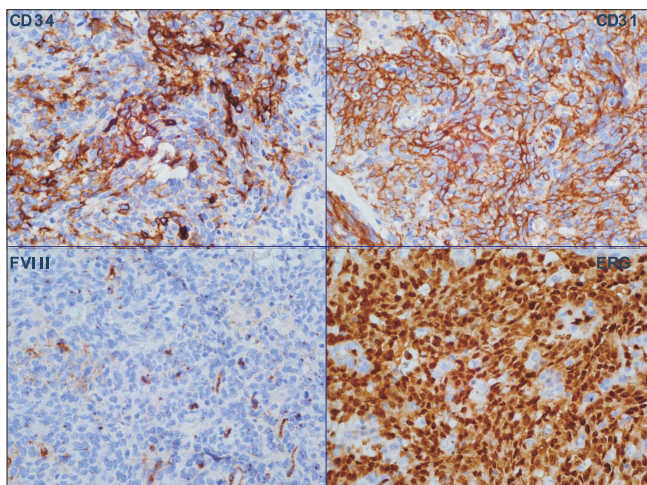


Рис. 4. Иммуногистохимическая картина

После оперативного лечения состояние больной значительно улучшилось, полностью были купированы симптомы интоксикации, постепенно стали восстанавливаться показатели крови. Рана зажила первичным натяжением, больная была выписана на 7-е сут после операции под наблюдение районного онколога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abraham J.A., Hornicek F.J., Kaufman A.M., Harmon D.C., Springfield D.S., Raskin K.A., Mankin H.J., Kirsch D.G., Rosenberg A.E., Nielsen G.P., Deshpande V., Suit H.D., DeLaney T.F., Yoon S.S. Treatment and outcome of 82 patients with angiosarcoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2007, v. 14 (6), p. 1953-1967.
2. Fury M.G., Antonescu C.R., Van Zee K.J., Brennan M.F., Maki R.G. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J.* 2005, v. 11 (3), p. 241-247.
3. Laffargue P., Pinet F., Le Go R. Syndrome de Stewart et Treves (métastases épithéliomateuses ou angiosarcome dans les gros bras compliquant la mammectomie). *Presse Med.* 1960, v. 68, p. 1506-1508.
4. Miettinen M., Lindenmayer A.E., Chaubal A. Endothelial cell markers CD31, CD34, and BNH9 antibody to H- and Y-antigens-evaluation of their specificity and sensitivity in the diagnosis of vascular tumors and comparison with von Willebrand factor. *Mod. Pathol.* 1994, v. 7 (1), p. 82-90.
5. Stewart F.W., Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphoedema: A report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer.* 1948, v. 1 (1), p. 64.
6. Styring E., Fernebro J., Jönsson P.E., Ehinger A., Engellau J., Rissler P. et al. Changing clinical presentation of angiosarcomas after breast cancer: from late tumors in edematous arms to earlier tumors on the thoracic wall. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010, v. 122 (3), p. 883-887.
7. Toro J.R., Travis L.B., Wu H.J., Zhu K., Fletcher C.D., Devesa S.S. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int. J. Cancer.* 2006, v. 119 (12), p. 2922-2930.
8. Victor A. Neel, MD, PhD, Arthur J. Sober, MD. Tumors Arising from Dermis. *Holland-Frei Cancer Medicine.* 6th edition.

Статья поступила 20.07.2015 г., принята к печати 18.08.2015 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

STEWART-TREVES SYNDROME. CLINICAL CASE

Mahson A., Schupak M., Grinevich V., Zhukov A., Bondarev A.
Moscow oncology hospital No. 62

Key words: Stewart-Treves syndrome, angiosarcoma, lymphedema

In these article we presented a clinical case of Stewart-Treves syndrome treatment. Base of this syndrome is lymphangiosarcoma presented in chronicle lymphedema region, most common after radical mastectomy. Aggressive disease with fast distance metastases. Surgery is the method of choice for treatment. Prognosis is bad.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ В РОССИИ

А.В. Писарева, И.А. Аполлонова, А.П. Николаев, Н.А. Зверев

Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана

Ключевые слова: медицинское оборудование, медицинская техника, импортозамещение медицинских изделий, перспективы развития рынка, производители медицинского оборудования

В данной статье анализируется рынок медицинского оборудования отечественных и зарубежных производителей для определения влияния импорта на российский рынок. Приводится детальная характеристика медицинской техники в России. Обзор проблем импортозамещения медицинского оборудования в России. Описаны основные производители и поставщики медицинской техники. Проанализирована ситуация во внешней и внутренней среде предприятий, выпускающих товары медицинского назначения. Представлена характеристика влияния политической и экономической обстановки на перспективы импортозамещения медицинских изделий на российском рынке медицинских изделий.

Введение

В непростой политической и экономической ситуации в России все активнее развивается импортозамещение на рынке медицинских изделий. Что стремительно способствует развитию производства медицинского оборудования отечественного производителя, увеличению доли рынка и конкурентоспособности.

Одним из приоритетов российской экономики заявлено развитие отечественного производства биомедицинской техники. Улучшение качества медицинской помощи невозможно без применения современных технических средств диагностики и лечения. Однако по масштабам и номенклатуре российские производители не могут конкурировать с зарубежными корпорациями [1].

Для того чтобы грамотно выстроить стратегию развития компании и понимать, в каком направлении дальше будет двигаться рынок медицинских инструментов и приборов, необходимо проанализировать то, что происходило в последние годы в этой сфере, определить основные тенденции, изучить геополитическую и финансовую обстановку в России и мире в целом.

Цель данной статьи — провести детальную аналитику рынка медицинского оборудования отечественных и зарубежных производителей, определить влияние внешней среды и обозначить перспективы дальнейшего импортозамещения и развития отрасли.

Адрес для корреспонденции

Писарева Аза Валерьевна
E-mail: pavpav.06@mail.ru

Отечественную медицинскую промышленность, к сожалению, трудно назвать высокоразвитой. Доля зарубежной продукции на рынке составляет 80%, и большая часть средств, выделяемых государством на закупку медицинского оборудования, в конце концов оказывается за рубежом.

Несмотря на это, в профессиональном сообществе оптимистично оценивают потенциал импортозамещения, большая часть экспертов полагает, что реализовать задачу выхода на производство 40% потребляемого в России медицинского оборудования представляется вполне возможным. В развитых странах средний уровень данного показателя составляет 40–60%.

Анализ рынка медицинского оборудования в России

В СССР имелся большой сектор производства медицинских изделий. Однако недостаток финансирования привел к тому, что разработанное в советских университетах и госпиталях оборудование не смогло конкурировать с появившимися на рынке изделиями иностранных производителей. Медицинская отрасль в России характеризуется высокой технической квалификацией и широким ассортиментом медицинской техники, но оно опять же редко соответствует качеству и уровню западной продукции.

В настоящее время около 1800 компаний в мире заняты производством медицинского оборудования; 90% из них являются частными предприятиями с общим объемом производства около 35 млрд рублей. Около 2000 типов медицинской техники зарегистрировано в России, и 1200 из них произведены в нашей стране.

Данные изделия в совокупности составляют более 15% от общего объема внутреннего производства медицинской техники и выпускаются в соответствии с действующими правилами и требованиями отрасли [2].

Существует ряд инновационных изделий, создаваемых в России в соответствии с международными стандартами. В частности, система искусственного кровообращения «Космья» разработана и серийно производится в КБ «Взлет» в городе Зеленограде.

КБ «Взлет» разработало и успешно завершило испытания аппарата «АГАТ», предназначенного для операционной и постоперационной аутогемотрансфузии. Система «АГАТ» решает проблему загрязнения крови, вызванную некротическими частицами и связанными с ними биологически активными токсическими веществами.

Медицинская техника местного производства в целом соответствует международным стандартам. Тем не менее в последние годы российский рынок все более насыщается дешевыми и порой низкосортными медицинскими изделиями из Пакистана и Китая, что отражается на объеме локального производства.

Например, Уральский оптико-механический завод приобрел лицензии компании Siemens на производство компьютерных томографов. Компания экспортирует свою продукцию в СНГ и ближнее зарубежье [3].

Уральский приборостроительный завод создал совместное с итальянской компанией производство аппаратов УЗИ. Впоследствии завод получил контракт на снабжение российских госпиталей УЗИ-аппаратами в рамках национального проекта «Здоровье».

Открытое акционерное общество «Производственное объединение «Уральский оптико-механический завод» имени Э.С. Яламова» является одним из крупнейших предприятий оптической отрасли России, входит в холдинг «Швабе».

Объединение имеет диверсифицированный бизнес-портфель заказов, включающий оптико-электронные системы и приборы специального назначения, медицинскую технику, светотехническую продукцию, геодезические приборы и системы для оптических измерений.

В целом портфель заказов ОАО «ПО «УОМЗ» по подписанным договорам и контрактам за 2014 г. увеличился к уровню начала года более чем на 12 млрд рублей и по состоянию на 01.01.2015 г. составил 45,3 млрд рублей.

ОАО «ПО «УОМЗ» — инновационно-активное предприятие:

- Доля инновационной продукции в выручке 18,3%.

- В 2014 г. подано 3937 рационализаторских и инновационных предложений, из которых внедрено 60%.

- Ведется 87 тем НИОКР, и за 2014 г. получено 47 патентов.

- География патентов охватывает такие страны, как Российская Федерация, Казахстан, Белоруссия, Украина, Армения, Индонезия, страны Европейского союза.

- Портфель интеллектуальной собственности ОАО «ПО «УОМЗ» к настоящему времени насчитывает 705 объектов.

- Продукция объединения поставляется в 88 стран мира.

- Предприятие активно внедряет прогрессивные технологии, осуществляет техническое перевооружение производства.

- Созданы 94 фотоинструкции, визуализировано 1597 процессов (3d-визуализация сборки изделий, сборки оснастки).

На предприятии создана уникальная система управления на основе полномасштабного внедрения информационных технологий.

Одна из новейших разработок — уникальный лазерный измерительно-информационный комплекс МИМ-340, разработанный с применением технологии модуляционной интерференционной микроскопии. Прибор является одним из лучших в мире микроскопом и обладает широким спектром применения от медицины до точного машиностроения, оптической промышленности, материаловедения и авиационно-космической отрасли.

В 28 странах Европейского союза запатентована в качестве промышленного образца новая разработка предприятия «Лазерный микроскоп».

ОАО «ПО «УОМЗ» — единственный в России комплексный производитель неонатального оборудования. Объединение накопило большой научно-технический и производственный потенциал по разработке и серийному производству неонатального и реанимационного оборудования, диагностической и лабораторной техники.

В 2014 г. в рамках исполнения обязательств по государственному контракту выполнены поставка, монтаж и пуско-наладка инкубаторов для новорожденных в Уральском научно-исследовательском институте охраны материнства и младенчества.

ОАО «ПО «УОМЗ» является производителем широкой линейки современной энергосберегающей светотехники. В номенклатуру выпускаемой продукции входят уличные, бытовые и офисные светильники, светильники для жилищно-коммунального хозяйства и архитектурного освещения, современные дорожные знаки, светотехника для железной дороги. Светотехническая продукция ОАО «ПО «УОМЗ» находится в эксплуатации во многих регионах России, а также в странах ближнего и дальнего зарубежья.

В 2014 г. реализован масштабный проект по освещению Москвы. В соответствии с проектом го-

сударственного контракта и техническим заданием в течение 2,5 мес проведена замена более 6200 дорожных знаков столицы. Реализация проекта по модернизации уличного освещения Москвы позволила повысить безопасность дорожного движения.

В объединении разработана, документирована, внедрена, поддерживается в рабочем состоянии и постоянно улучшается результативность СМК, соответствующей требованиям ГОСТ ISO 9001-2011, ГОСТ РВ 0015-002-2012, ГОСТ Р 54338 – 2011, ISO 9001:2008, ISO 13485:2012, AS 9100:2009 [3].

Основные стратегические цели ОАО «ПО «УОМЗ» до 2020 г.:

- Рост объемов производства и продаж продукции не менее чем в 6,7 раза к уровню 2011 г., достижение объема продаж не менее 30 млрд рублей.

- Достижение доли инновационной продукции в объеме реализации не менее 60%.

- Увеличение доли гражданской продукции в выручке не менее 50%.

- Обеспечение рентабельности по чистой прибыли не менее 10%.

- Повышение производительности не менее чем в 8 раз к уровню 2011 г.

В отличие от фармацевтической отрасли российский рынок медицинского оборудования с начала 2014 г. все еще переживал период становления и организации правового регулирования.

В 2012 г. компания МедТехЭксперт/Фармэксперт в тесном взаимодействии с Ассоциацией IMEDA предприняла первую попытку внедрения методики консолидации информации от производителей в секторе медицинских изделий.

Кратко основные характеристики рынка медицинского оборудования можно изобразить в виде следующих показателей (табл. 1).

Таблица 1. Основные характеристики рынка медицинского оборудования

	Продажи медицинских изделий
Государственный сектор	82%
Частный сектор	18%
Импорт	83%
Отечественное производство	17%
Новые	91%
БУ	9%

Отечественный рынок медицинского оборудования обладает важной особенностью, наследованной от СССР и до сих пор не преодоленной, – 82% рынка формируется за счет государственных и муниципальных закупок. Сектор частной медицины, показывающий среднегодовой прирост в 10% за последние пять лет, еще не способен стать основным заказчиком [3].

На сегодняшний день в России насчитывается более тысячи производителей, выпускающих

37 000 наименований медицинской техники (что составляет чуть более 7% от номенклатуры медицинского оборудования, производимого в мире). Крупнейшими и самыми технологичными отечественными предприятиями, безусловно, стали компании НИПК «Электрон», СП «Геппик», «Амико», «Уральский оптико-механический завод», «Ижевский механический завод». Среди зарубежных компаний, присутствующих на рынке, большие объемы имеют Philips, GE, Toshiba, Siemens, Medtronic, Johnson&Johnson [3].

Государственные закупки медицинских изделий – от томографов до бинтов – сократились впервые с 2009 г., подсчитал научно-технический центр «Медитэкс». Главная причина – окончание масштабной программы модернизации здравоохранения [4].

Государственные закупки медицинских изделий в 2013 г. составили 145 млрд рублей, а это на 6,5% меньше, чем 2012 г. Объем государственных закупок сократился впервые за последние несколько лет. По аналитическим данным, с 2009 г. рынок медицинских изделий развивался стремительно.

В 2012 г. программа модернизации, по которой государство в больших объемах закупало сложное и дорогое медицинское оборудование, в целом была завершена, считает генеральный директор «Медитэкса» А. Виленский. В связи с окончанием программы модернизации объемы государственных закупок действительно снизились, подтверждает представитель компании Philips. На рынке диагностического оборудования падение объемов государственных закупок в 2013 г. составило от 2 до 3 раз по различным позициям, говорит генеральный директор НИПК «Электрон» А. Элинсон. Закупленное по программе оборудование потребует обновления не раньше чем через 3–5 лет, говорит управляющий директор дистрибутора медицинских изделий «Медиа сервис АБВ» И. Варламов [12].

Начиная с 2000-го и по 2007 г. ВВП РФ стабильно рос. В 2008 г. ВВП России составил 41,4 трлн рублей в текущих рыночных ценах. По итогам 2008 г. экономический рост составил 24,6% в номинальном исчислении (в текущих ценах без учета инфляции) и 5,6% в реальном исчислении (в фиксированных ценах 2003 г.). Однако в 2009 г. ВВП страны упал на 6% [5].

В 2010 г. российский ВВП начал расти, что было связано с улучшением торгового баланса и повышением цен на нефть. Инвестиции способствовали восстановлению спроса и привели в 2011 г. к сокращению доли денежных вложений в сторону текущих затрат [6].

Таблица 2. Объем реального ВВП и индекс реального физического объема ВВП, Россия, 2007–2016 гг. (трлн руб.) [12]

Года	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*	2016*
Трлн руб./г.	17,6	18,6	17,1	17,8	18,5	18,9	19,5	20,4	20,8	21,9
% к предыдущему году	8,1	5,6	–7,9	4,0	4,1	2,0	3,8	3,3	3,0	3,4

* Прогноз.

В 2010 г. была принята и утверждена «Программа о модернизации здравоохранения на 2011–2012 гг.» [10]. Так, к примеру, для Москвы и Московской области на данный проект планируется затратить 7,7 млрд рублей, аналогично и в Санкт-Петербурге. Для остальных городов России ситуация меняется, причем если сравнить с динамикой затрат на весь сектор здравоохранения в предыдущие годы, то можно заметить положительный сдвиг. На первый взгляд — в абсолютном рассмотрении цифры, затрачиваемые на здравоохранение, огромны, но относительно валового внутреннего продукта это всего лишь 5–9%, когда во всех европейских странах (не говоря уже о США) данная цифра составляет 13–25% [7].

Сокращаются и расходы федерального бюджета на здравоохранение. В 2012 г. государство планировало потратить на здравоохранение 539,3 млрд рублей (исполнение — 613,82 млрд рублей), в 2013 г. — 494,98 млрд рублей, план на этот год — 462,5 млрд рублей. Поэтому лечебные учреждения, которые продолжают закупать медицинские изделия, переходят на отечественные продукты, а они дешевле импортных.

В 2014 г. госзакупки медицинских изделий сократятся еще на 13,8% — до 125 млрд рублей, считают аналитики «Медитэкса». Причина все та же — окончание программы модернизации. Рост рынка, по прогнозу «Медитэкса», возобновится с конца 2015 г.: по итогам 2016 г. он может вырасти на 7–8% [8].

Рынок в целом, как ожидается, вырастет на среднегодовой темп роста в 9,1% с 2013 по 2018 г., ожидаемый объем до 11,504 млн долларов к 2018 г. Это выше, чем в среднем за 2008–2013 гг. (рис. 1).

В связи с тем, что все больше и больше медицинских изделий производится в нашей стране, потребность в импорте постепенно уменьшается. Так, например, рынок расходных материалов, оцениваемый сейчас в 1060 млн долларов и растущий на 10% ежегодно: ожидается, что к 2018 г. будет на 90% занят отечественными производителями [12] (рис. 2).

Несмотря на некоторый спад по окончании действия ряда больших госпрограмм, отечественный рынок на сегодня остается крупнейшим в Восточной Европе, а в мире 14-м. Более того, готовятся новые государственные инициативы, сфера частной медицины расширяется, а это обеспечит рынку рост

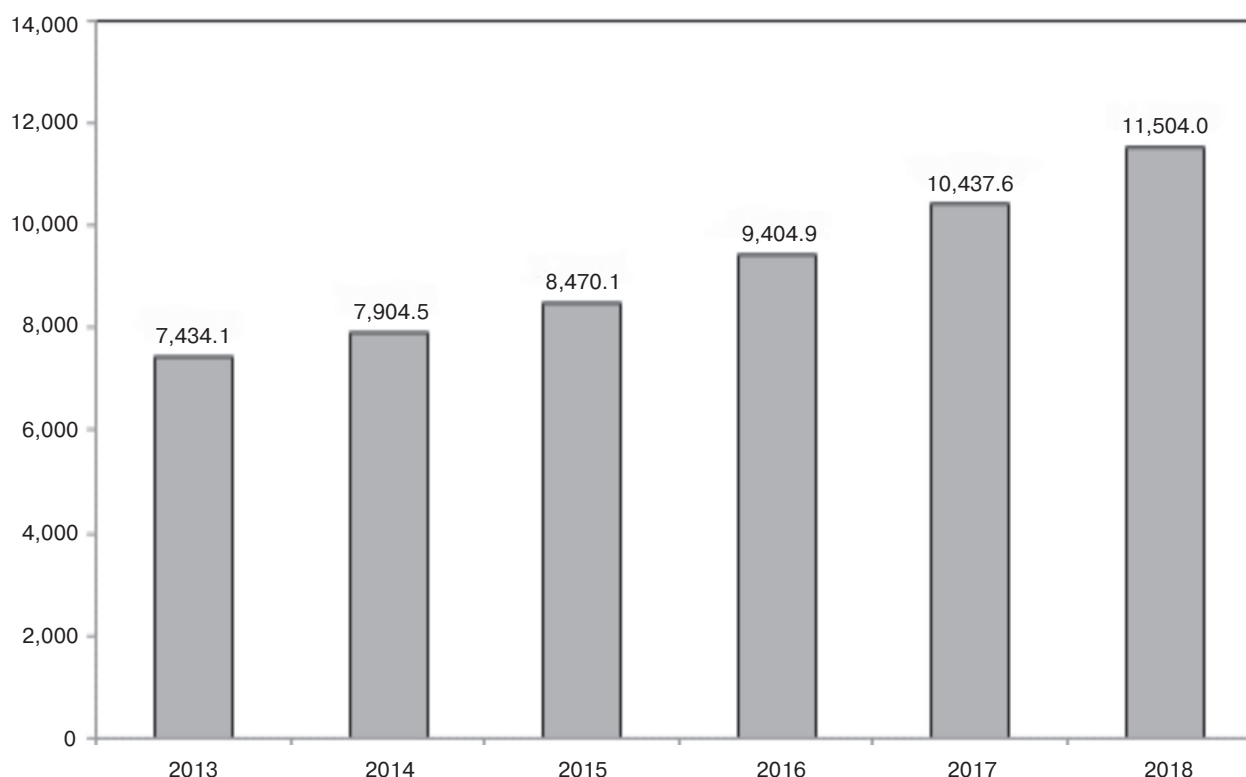


Рис. 1. Прогноз роста рынка медицинского оборудования к 2018 г. [9]

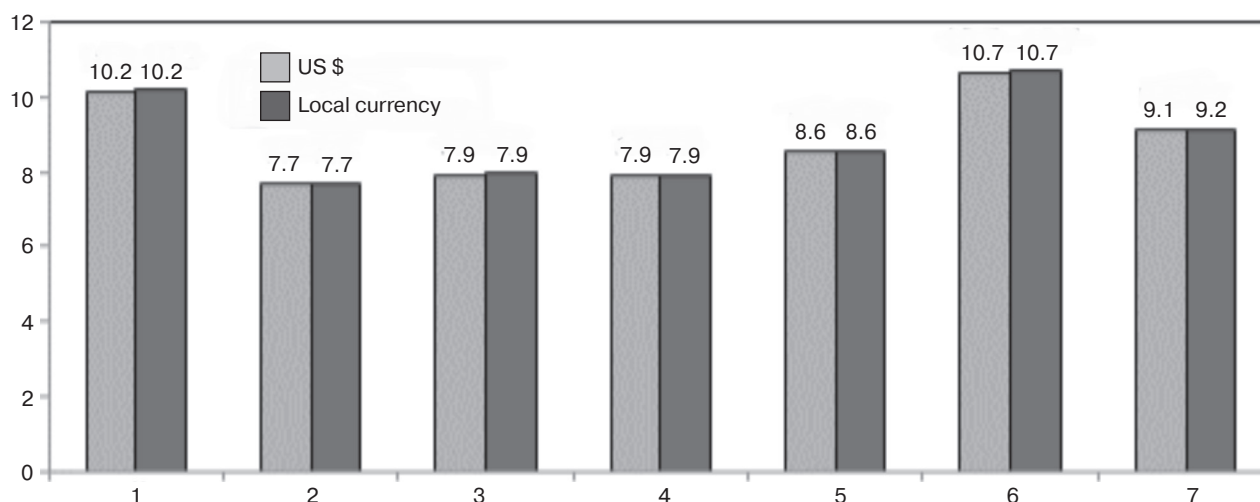


Рис. 2. Прогноз роста секторов рынка медицинского оборудования 2013–2018 гг. [11]. 1 – расходные материалы; 2 – диагностическое оборудование; 3 – стоматологическое оборудование; 4 – ортопедическое оборудование; 5 – системы жизнеобеспечения; 6 – другие; 7 – всего

уже с 2016 г. Все это, конечно, известно зарубежным игрокам, которым, ко всему прочему, поставлены достаточно приемлемые условия – уровень локализации не ниже 50% [12].

Среди присутствующих на рынке зарубежных компаний большие объемы имеют Philips, Toshiba, Siemens, GE, Johnson&Johnson, Medtronic. Например, компания Philips локализовала производство компьютерных томографов на базе НИПК «Электрон» в Санкт-Петербурге [13].

Импортозамещение медицинских изделий как проблемная область в системе здравоохранения расположена в центре внимания законодателей уже несколько лет. Так пришло осознание необходимости принятия закона «Об обращении медицинских изделий». Это помогает упорядочить и ограничить процедуру государственной регистрации медицинских изделий: производители обязаны привести свои управленческие и производственные процессы согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 13485, также данный нормативно-правовой акт регулирует государственный контроль в сфере защиты пациентов от потенциально опасных медицинских изделий [14].

Заключение

К сожалению, сегодня отечественные производители сами по себе не могут составить серьезную конкуренцию мировым производственным компаниям.

Основными направлениями развития в условиях современной политической и экономической ситуации являются интеграция с глобальными компаниями и вывод на рынок новых видов оборудования, используя совместный опыт и технологии. Для этого необходимо активно развивать направления импортозамещения, а именно – локализацию. Наиболее

успешные российские компании уже приступили к данным процессам и начинают вытеснять иностранное оборудование с наших рынков.

В связи с увеличением доли рынка медицинской техники отечественного производства в целом прогнозируется увеличение сделок купли/продажи в данном секторе с участием российских производителей.

Следует отметить, что успешный рост могут показать те производители, которые максимально оперативно смогут подстроиться под сложившуюся ситуацию. Предлагаемая модель производства медицинской техники – модель локализации.

Очевидно, что в нашей стране достаточно интеллектуального потенциала, сил и опыта для того, чтобы выйти на международный рынок производства медицинской техники со своими смелыми решениями. Кризис рано или поздно закончится, а здоровье нации всегда будет в главных приоритетах страны. Именно поэтому мы должны научиться делать то, без чего выжить нельзя. Это будут совместные предприятия, поиск новых решений на местном уровне, попытка создания качественной, но более доступной техники или иной выход, но Россия обязательно пойдет вперед в этом направлении. Мы видим, что уже лет через пять-десять в наших больницах и госпиталях будет как минимум 50% наименований медицинского оборудования будет отечественного производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаев А.П., Моргунов Г.Н., Тезяева И.С. Значение организационной структуры в управлении медико-техническим предприятием. Теория и практика вопроса. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013, № 1, с. 72-77.
2. Министерство промышленности и торговли Российской Федерации. Приказ от 31 января 2013 года № 118 «Об

- утверждении Стратегии развития медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». 3. <http://www.uomz.ru/links.html>.
4. Николаев А.П., Бутюгин Д.В., Жуков К.Н. Государственное регулирование обращения медицинских изделий — проблемы совершенствования правового механизма и повышение конкурентной способности. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2014, № 3, с. 79-82.
5. Писарева А.В. Оценка эффективности применения медицинских информационных систем в учреждениях здравоохранения. Материалы Международной научно-практической конференции: в 2-х частях. Наука и общество в современных условиях. Уфа, 2013, с. 113-122.
6. Кулькова М.В., Хасанова З.З. Актуальные проблемы нормативно-правового регулирования деятельности по обращению изделий медицинского назначения. Вестник Росздравнадзора. 2008, № 4, с. 61-64.
7. Опимах М.В., Попов О.И., Комарова Т.Я., Крылова Т.Г. Государственная регистрация изделий медицинского назначения. Вестник Росздравнадзора. 2011, № 5, с. 13-15.
8. Борзова М.К. Изделия медназначения: переходный период регулирования. Вестник Росздравнадзора. 2011, № 8, с. 68-71.
9. Тельнова Е.А. О совершенствовании государственного контроля за обращением медицинских изделий. Вестник Росздравнадзора. 2013, № 1, с. 14-21.
10. Постановление Правительства РФ от 17 февраля 2011 г. № 91 «О федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». С изменениями и дополнениями от 15 августа, 24 октября 2012 г., 6 ноября 2014 г.
11. <http://businessstat.ru/>.
12. <http://economy.gov.ru/minrec/documents/VostrebDocs/>.
13. <http://www.vedomosti.ru/business/articles/2014/07/11/net-deneg-na-tomografy>.
14. <http://minpromtorg.gov.ru/>.
- Статья поступила 10.06.2015 г., принята к печати 18.08.2015 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

PERSPECTIVES OF FOREIGN MEDICAL DEVICES SUBSTITUTION IN RUSSIA

Pisareva A.V., Apollonova I.A., Nikolaev A.P., Zverev N.A.

Moscow state technical University named after N.E. Bauman, Russian Federation

Key words: medical equipment, medical equipment, substitution of medical products, prospects of development of the market, manufacturers of medical equipment

This article analyzes the market of medical equipment of domestic and foreign manufacturers to determine the effect of imports on the Russian market. Provides a detailed description of the medical equipment in Russia. An overview of the problems of import of medical equipment in Russia. Describes the main manufacturers and suppliers of medical equipment. Analyzed the situation in the external and internal environment of enterprises producing goods of medical purpose. The characteristics of the influence of the political and economic situation on the prospects of import of medical products in the Russian market of medical products.



ДВАДЦАТЬ ВОСЬМОЙ ЕЖЕГОДНЫЙ СЪЕЗД ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ С 29 АПРЕЛЯ ПО 1 МАЯ 2015 ГОДА

Вот уже в 28-й раз проводится ежегодный съезд (первый проходил в 1987 г.) общества по изучению опухолей костно-мышечной системы. Следует отметить, что в 2006 г. аналогичный съезд с успехом прошел и в Москве под руководством академика М.Д. Алиева.

Ежегодно специалисты из различных стран Европы, Азии и Америки встречаются для научного обмена опытом. Целью данного общества является

объединение знаний и продвижение научного и практического подхода в диагностике и лечении опухолей костей и мягких тканей, чему способствуют фундаментальные и клинические исследования, публикуемые на ежегодном съезде. Также целью EMSOS является содействие взаимному сотрудничеству между различными специалистами и институтами, а также распространение знаний для обеспечения и повышения высокого уровня лечения



На фото проф. Райнер Котц (R. Kotz), проф. П. Пападелополос (Panayiotis J. Papadelopoulos), проф. Пиеро Пичи (Piero Picci)

пациентов с патологией костей и мягких тканей. Каждый год организационный комитет разрабатывает новую интересную программу во всех дисциплинах опухолей костно-мышечной патологии.

В 2015 г. принимающей стороной была Греция, Афины, где с 29 апреля по 1 мая 2015 г. прошел ежегодный съезд специалистов-онкологов, хирургов, лучевых терапевтов под руководством проф. Panayiotis J. Paradelopoulos (Греция). В научный комитет 2015 г. входили специалисты из США, Италии, Германии, Великобритании, Франции, Китая, Австрии, Нидерландов, Аргентины, Швеции, Греции, Венгрии, Канады.

Научные сообщества, которые участвовали в 28-м съезде EMSOS:

1. British Orthopaedic Association;
2. The Connective Tissue Oncology Society (CTOS);
3. European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology (EFORT);
4. European Oncology Nursing Society (EONS);
5. European Society for Medical Oncology (ESMO);
6. East-European Sarcoma Group (EESG);
7. European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO);
8. Hellenic Society of Radiation Oncology;
9. Hellenic Association of Orthopaedic Surgery and Traumatology (HAOST).

Организационным комитетом было принято к публикации 398 абстрактов из 37 стран, проведены 181 устный доклад, 207 постеров и 10 докладов для медицинских сестер. В 10 самых активных стран-участниц вошли: 1 – Италия, 2 – Греция, 3 – Великобритания, 4 – Австрия, 5 – Испания, 6 – Япония, 7 – Россия, 8 – Португалия, 9 – Турция и 10-е место – Германия.



На фото – президент съезда EMSOS принимающей стороны из Греции проф. П. Пападелополос (Panayiotis J. Paradelopoulos) после своей лекции «Новое в саркомах костей и мягких тканей за 50 лет (Advances in Bone and Soft Tissue Sarcoma: 50 years of Progress)»

Всего присутствовали 510 делегатов из 45 стран. Из России были проф. Г.И. Гофтон, проф. В.А. Соколовский, проф. Т.К. Харатишвили, а также М.Ю. Шупак, Д.В. Нисиченко, Н.С. Петроченко, А.В. Соколовский и другие.

Всего выступали 107 докладчиков и 37 приглашенных лекторов.

Проф. П. Руджери (P. Ruggieri) прочитал очень интересную лекцию об эволюции и современном подходе к опухолям таза со стороны хирургического пособия (Tumors of the pelvis. Resection and reconstruction). Было проанализировано 283 случая резекции костей таза в рамках одного института. Из них у 73,5% нет признаков болезни за период наблюдения 6 лет (от 1 до 21 года).



На фото проф. П. Руджери (P. Ruggieri) с лекцией «Tumors of the pelvis. Resection and reconstruction»

Уникальную по своей значимости для детской онкологии лекцию прочитал проф. Ш. Билак (Stefan Bielack), где в очередной раз подтвердил, что при остеосаркоме выживаемость пациентов увеличивается при удалении, по возможности, всех очагов, пусть это требует не одну и не две операции, а может быть, и больше.

Из Восточно-Европейской группы было представлено несколько докладов: А.В. Соколовского «Асептическая нестабильность коленного эндопротеза. Опыт за 22 года» (Aseptic loosening of knee megaprosthesis: 22 years data analysis (the East-European Sarcoma Group)), который был прочитан на высоком профессиональном уровне, с множеством анимационных вставок. Доклад Д.В. Нисиченко «Опыт лечения саркомы Юинга таза у детей» (Experience in the treatment of Ewing's sarcoma of the pelvis in children. East European Sarcoma Group) вызвал оживленную дискуссию по результатам



На фото проф. Ш. Билак (Stefan Bielack) с лекцией «Pediatric sarcomas of bone»

проведенного анализа. Также присутствующая аудитория встретила оживленной дискуссией доклад Н.С. Петроченко «Опыт изолированной перфузией конечностей с мелфаланом при меланоме и опухолях мягких тканей» (Single institution experience of isolated limb perfusion with melphalan in treatment of advanced extremity melanoma and soft tissue sarcomas).

В целом проведенная конференция оставила неизгладимый след и задел на научное будущее. Требуется еще многое проанализировать из представленного материала, чтобы внедрить в нашу

практику для улучшения диагностики и лечения сарком костей и мягких тканей.

В следующем году состоится 29-й ежегодный съезд Европейского общества по изучению опухолей костно-мышечной системы с 25 по 27 мая 2016 г. во Франции, город La-Baule-Nantes, подробности будут на сайте: www.emsos2016.com.

Главными темами предстоящего съезда станут саркома Юинга, новые стратегии, опухоли костей таза, таргетная терапия.

Д.В. Нисиченко

IV МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «САРКОМЫ КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ»

2–4 июля 2015 г. на базе ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии» прошла IV Международная конференция «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи», организованная Восточно-Европейской Группой по Изучению Сарком при поддержке ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» и Ассоциацией онкологов России. Томский НИИ онкологии является ведущим центром по изучению, лечению и профилактике злокачественных новообразований в Сибири. Работу конференции приветственным словом к участникам конференции открыл академик Е.Ц. Чойнзонов, акцентировав внимание на актуальности рассматриваемой научной и практической тематики в рамках проводимого мероприятия. Далее с приветствием обратились президент EESG академик М.Д. Алиев и вице-президент EESG профессор А.Н. Махсон.



Академик Е.Ц. Чойнзонов, академик М.Д. Алиев

Открыл научную часть конференции академик М.Д. Алиев с лекцией «Достижения и перспективы развития онкологической ортопедии». В лекции освещались исторические вопросы становления дисциплины, современные достижения и перспективы развития. По мнению М.Д. Алиева, будущее онкоортопедии заключается в замене традиционного эндопротезирования тканевой инженерией с трансплантацией искусственно выращенных аутологичных тканей и органов, не требующих иммуносупрессии; создании биобанков тканей;

таргетной терапии сарком с учетом биологических особенностей (маркеров) опухолевой клетки; развитии высокоточной протонной и 3D-лучевой терапии; прогнозировании опухолевой патологии на основании геномного паспорта на доклинических стадиях и их лечение на молекулярном уровне.

Далее были представлены доклады участников конференции, освещающие вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения, реабилитации больных с саркомами костей, мягких тканей и опухолями кожи. Зарубежные гости прочитали доклады на актуальные темы в онкоортопедии. Профессор Н. Ozgen выступил с сообщениями о реконструктивных операциях при лечении больных с опухолями опорно-двигательного аппарата и лечении сарком мягких тканей. Профессор С. Werken сделал доклад о современной стратегии лечения пациентов с метастатическим поражением костей. Профессор М. Shulte рассказал о хирургическом лечении опухолей верхней конечности.

Практическая часть конференции заключалась в проведении мастер-класса академиком М.Д. Алиевым по выполнению сложной хирургической операции пациенту с хондросаркомой тазовой кости в объеме межподвздошно-брюшного вычленения. Операция транслировалась в зал конференции в онлайн-режиме, М.Д. Алиев параллельно комментировал этапы и особенности проводимого хирургического вмешательства.

Завершилась работа конференции Экспертным советом членов Восточно-Европейской Группы по



Аудитория во время научной части конференции



Профессор А.Н. Махсон

Изучению Сарком, на котором обсуждались актуальные вопросы стандартов лечения больных с опухолями костей, мягких тканей и кожи, а также были подведены итоги работы Группы за 2014 г.

В рамках работы Экспертного совета группы по изучению сарком были представлены аналитические данные о практической работе, кадровом и техническом потенциале 8 центров лечения сарком, находящихся на территории России. Анализ был проведен по анкетам, представленным на Съезде онкологов России в сентябре 2013 г. в С.-Петербурге и опубликованным в журнале «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» № 3, 2013 г.

- РОНЦ им. Н.Н. Блохина (г. Москва)
- Городская онкологическая больница № 62 (г. Москва)
- НИИ рентгенрадиологии (г. Москва)
- МРНЦ (г. Обнинск)
- Приволжский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина (г. Казань)
- НИИ онкологии (г. Томск)
- Иркутский онкологический диспансер (г. Иркутск)
- НИИ онкологии (г. Санкт-Петербург)

Анализ показал, что все вышеперечисленные центры имеют полный технический, научный и кадровый потенциал для лечения больных с опухолями костей, мягких тканей и кожи.

В работе прошедшей конференции приняли участие более ста специалистов из России и стран СНГ. На секциях конференции были рассмотрены доклады по изучению морфологии и диагностике опухолей опорно-двигательного аппарата и опухолей кожи, клинические аспекты хирургического, лекарственного, лучевого лечения и реабилитации, а также вопросы общественного взаимодействия с пациентскими организациями и государственными структурами.

V Международная конференция EESG пройдет в июне 2016 г. Информация о конференции будет анонсирована в журнале «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» и на официальном сайте Группы www.eesg.ru.

Е.А. Сушенцов

МАТЕРИАЛЫ IV МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «САРКОМЫ КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ»* 02–04 ИЮЛЯ 2015, г. ТОМСК

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

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Анализ осложнений после эндопротезирования в лечении опухолей трубчатых костей.

Материалы и методы. Проведен анализ 225 эндопротезирований, выполненных в хирургическом отделении опухолей опорно-двигательного аппарата РОНЦ. Мужчин было 134, женщин — 91, средний возраст 25 лет. У 212 больных была первичная опухоль и у 13 — метастатическое поражение. По морфологической структуре у 68 больных выявлена остеосаркома, у 31 — хондросаркома, у 3 — саркома Юинга, у 6 — миелома, у 99 — гигантоклеточная опухоль, у 2 — фибросаркома, у 13 — метастатическое поражение и по одному случаю ретикулосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы и ангиосаркомы. В 31 случае была произведена резекция проксимального отдела бедренной кости с эндопротезированием тазобедренного сустава, в 134 — резекция дистального отдела бедренной или проксимального отдела большеберцовой кости с эндопротезированием коленного сустава, в 42 — резекция проксимального отдела плечевой кости с ее эндопротезированием, в 1 — резекция дистального отдела плечевой кости с эндопротезированием локтевого сустава, в 17 — резекция диафизов бедренной и плечевой кости с их эндопротезированием. Длина резекции кости составила от 8 до 24 см.

Результаты. Больные прослежены от 2 мес до 20 лет. Осложнения появились у 38 (16,8%) больных — инфекции ложа протеза (16), нестабильность эндопротеза (18), в 4 случаях эти осложнения сочетались. В 11 случаях инфекционные осложнения купированы консервативно. В 7 случаях проведены оперативные вмешательства в различном объеме: 4 — калечащие операции, 2 — реэндопротезирование, 1 — удаление эндопротеза с наложением компрессионно-дистракционного остеосинтеза аппаратом Илизарова. Причиной нестабильности в 8 случаях было расшатывание ножки эндопротеза в костномозговом канале, в 9 — разрушение конструкции (перелом ножки — 6, перелом шарнирной части — 2, перелом шейки тазобедренного эндопротеза), в 1 — раскручивание конструкции (винта шарнирной части), в 1 — вывих головки тазобедренного и в 1 — плечевого эндопротеза. У 3 больных с расшатыванием ножки эндопротеза в сочетании с инфицированием и у 2 с переломами ножки эндопротеза произведены калечащие операции. В 5 случаях произведено реэндопротезирование, в 2 — реконструкция эндопротеза и у 1 больного с переломом шарнирной части в настоящее время коленный сустав фиксирован снаружи тутором. Следует отметить, что с началом использования костного антибиотиксодержащего цемента для фиксации ножки эндопротеза резко уменьшилась частота как инфекционных осложнений, так и нестабильности конструкции с 43,8 до 9,1%.

* Материалы не проходили рецензирования.

В.В. Анисимов, Ю.В. Семилетова, Г.И. Гафтон, В.Г. Лемехов, М.Ю. Мяснянкин, И.Г. Гафтон

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ХИРУРГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМой КОЖИ

ФГБУ НИИ онкологии им. И.И. Петрова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Актуальность. В последние годы наблюдается стремительный рост заболеваемости населения меланомой кожи. В связи с наличием у пациентов большого количества подозрительных на меланому различных пигментных образований, требующих дифференциальной диагностики, актуальным является вопрос эксцизионной биопсии, подходы к радикальному хирургическому лечению больных меланомой кожи.

Материалы и методы. Материалом для настоящего исследования послужили ретроспективные клинико-морфологические данные о 1126 больных с гистологически верифицированной меланомой кожи, пролеченных за период с 1985 по 2010 г. в клинике ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. У 838 больных имела место первичная меланома кожи, и они составили контрольную группу. Всем им было выполнено широкое иссечение опухоли под общим обезболиванием в клинике ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Судьба всех 838 больных была прослежена в сроки от 1 мес до 18 лет. Остальным 288 пациентам первичная опухоль была нерадикально (экономно) иссечена амбулаторно, под местной инфильтрационной анестезией в различных лечебных учреждениях Санкт-Петербурга и Ленинградской области. На первом этапе исследования были проанализированы показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Для этого весь массив пациентов (1017) был разделен на три группы. Первую, контрольную, группу составили 838 радикально оперированных больных с морфологически верифицированной меланомой кожи в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Ко второй опытной группе были отнесены 93 пациента, которым было выполнено нерадикальное иссечение меланомы кожи. Однако при гистологическом исследовании послеоперационных рубцов рецидивов не было выявлено. В результате клинического обследования метастазов также не было обнаружено.

Третья опытная группа составила 86 больных, которым также было выполнено нерадикальное иссечение меланомы кожи, однако к моменту поступления для последующего радикального лечения имелись местные рецидивы в послеоперационных рубцах и/или метастазы.

Чаще всего нерадикальному хирургическому лечению подвергались пациенты, у которых первичная меланома кожи имела линейные размеры до 1 см и розовую окраску.

Результаты. Достоверных различий в показателях общей выживаемости больных между первой и второй группами не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, отсутствие рецидива заболевания является благоприятным прогностическим фактором для пациента. Напротив, выявлены статистически достоверные различия между первой и третьей, а также между второй и третьей группами. Так, медиана выживаемости в контрольной группе составила 15 лет, во второй — 11 лет, тогда как в третьей группе — 3 года. Таким образом, возникновение местного рецидива, а также метастазов после нерадикального лечения до начала радикального лечения резко ухудшает прогноз заболевания. Аналогичная картина наблюдается и при оценке показателей общей выживаемости больных в зависимости от уровня инвазии по Кларку.

Выводы

1. Отсутствие рецидива заболевания у нерадикально леченных больных первичной меланомой кожи до начала радикального лечения является благоприятным прогностическим фактором.
2. У нерадикально леченных больных даже при отсутствии рецидива, местного рецидива и/или метастазов к моменту широкого иссечения послеоперационного рубца прогноз заболевания в целом ухудшается за счет снижения показателей пострецидивной выживаемости ($p < 0,001$).
3. Все пациенты, подвергшиеся нерадикальному хирургическому лечению первичной меланомы кожи, нуждаются в последующем широком иссечении (отступя не менее 2 см) послеоперационного рубца под наркозом в наиболее ранние сроки.

П.И. Балаев¹, Д.Ю. Борзунов²

ЧРЕСКОСТНЫЙ КОМПРЕССИОННО-ДИСТРАКЦИОННЫЙ ОСТЕОСИНТЕЗ ПО ИЛИЗАРОВУ В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

¹ ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган

² ГБУ Курганский областной онкологический диспансер, г. Курган

Введение

Первичные опухоли костей составляют 1–4% в общей структуре всех онкологических заболеваний человека. Наиболее часто они возникают у детей и лиц молодого возраста и в 70–80% поражают длинные трубчатые кости [1, 7]. В детском возрасте опухоль в большинстве случаев носит злокачественный характер [8, 12]. Чаше злокачественные новообразования поражают кости нижних конечностей с излюбленной локализацией в области коленного сустава [4, 6]. В настоящее время для лечения злокачественных опухолей костей с учетом их гистогенеза применяют хирургический, лучевой и лекарственный методы лечения. Хирургический метод лечения является основным в комплексном лечении. При хирургическом методе лечения больных со злокачественными опухолями костей голени и/или бедра по показаниям проводят как калечащие (ампутация, экзартикуляция), так и органосохраняющие (различные виды резекций, эндопротезирование и костная пластика) операции. Органосохраняющие операции — это новое и передовое научно-практическое направление в современной онкологии и восстановительной хирургии. В них тесно взаимосвязано решение задач ликвидации патологического процесса и адекватного замещения образующегося после операции дефекта кости для сохранения опорно-двигательной функции конечности [1, 5, 7, 8, 10–12]. Для замещения резецированного фрагмента кости используют аллотрансплантаты, аутооттрансплантаты и эндопротезы [1, 5, 8–12]. Но, несмотря на определенные достоинства костнопластических методов лечения больных с обширными костными пострезекционными дефектами трубчатых костей, не всегда удается осуществить прогнозируемое восстановление длины пораженного костного сегмента, а достижение полноценной опороспособности нижних конечностей затягивается на довольно длительный период в связи с продолжительной и неполной органотипической перестройкой пересаженных трансплантатов [10, 11]. Метод эндопротезирования имеет достаточно ограниченные показания и не у всех больных позволяет получить стойкие и полноценные функциональные результаты [2, 3, 6]. Особенно это касается опухолей и костей голени [5, 9–11]. Применение эндопротезирования ограничено невозможностью его использования при костных опухолях у детей раннего возраста. Применение телескопических, удлиняющих эндопротезов у данной категории пациентов с применением репротезирования не позволяет добиться полноценной реабилитации оперированной конечности. Мы располагаем достаточным клиническим опытом успешного применения чрескостного остеосинтеза по Илизарову в ортопедической реабилитации 34 больных со злокачественными новообразованиями костей голени и бедра. Обобщение, систематизация клинического материала с определением дифференцированных рекомендаций по применению технологий чрескостного остеосинтеза по Илизарову и онкологических подходов в системе реконструктивно-восстановительного лечения пациентов с этой тяжелой формой костной патологии являются востребованными и актуальными.

Материалы и методы

Мы располагаем результатами лечения 34 больных в возрасте от 5 до 40 лет с морфологически верифицированным диагнозом первичной злокачественной опухоли кости. При этом голень была поражена у 19 пациентов, бедро — у 15. Пациентов мужского пола было 14, женского — 20 (остеогенная саркома — 23, юкстакортикальная остеосаркома — 2, злокачественная фиброзная гистиоцитома — 7, «адамантинома» длинных костей — 2). Голень была поражена у 19 больных. При этом опухоль локализовалась в проксимальном метаэпифизе большеберцовой кости у 10, в проксимальном метадиафизе большеберцовой — у 6, и у трех больных был поражен диафиз большеберцовой кости. Поражение бедренной кости было у 15 больных. При этом локализация опухоли в нижней трети была у 10, в средней трети — у 5 пациентов. Распределение больных со злокачественными опухолями в зависимости от хирургической стадии заболевания по Enneking W.F. и соавт. представлено в таблице.

Таблица. Распределение больных со злокачественными опухолями костей нижних конечностей в зависимости от хирургической стадии заболевания

Нозология	Стадия					
	IA	IB	IIA	IIБ	III	Всего
Остеогенная саркома	1	4	6	11	1	23
Юкстакортикальная остеосаркома	2	—	—	—	—	2
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	—	2	—	4	1	6
Адамантинома	—	2	—	—	—	2
Хондросаркома	—	1	—	—	—	1
Всего	3	9	6	15	2	34

Результаты исследования

С учетом показаний 29 (85,3%) больным исследуемой группы (остеогенная саркома — 23, злокачественная фиброзная гистиоцитома — 6) была проведена неoadъювантная химиотерапия согласно методикам, разработанным в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, а три пациента в предоперационном периоде получили и лучевую терапию с суммарной очаговой дозой 36 грей. Эффективность проведенного в предоперационном периоде химиолучевого лечения оценивали по степени лечебного патоморфоза опухоли согласно схеме, предложенной Nuvos A.G. и соавт. У 11 (37,9%) пациентов была достигнута 3-я степень лечебного патоморфоза опухоли, у 15 (51,7%) установлена 1–2-я степень, 3 (10,3%) пациента (из них 2 с остеогенной саркомой и 1 со злокачественной фиброзной гистиоцитомой) имели степень патоморфоза опухоли, равную 0.

Пострезекционные дефекты кости составили от 5 до 22 см. Для их замещения были применены варианты моно- и полилокального удлинения отломков, смежных сегментов и межкостного синостозирования.

Анализ результатов лечения проводился дифференцированно, с учетом общепринятых онкологических принципов и по критериям анатомо-функциональной реабилитации пациентов с костными дефектами длинных костей в условиях применения чрескостного остеосинтеза по Илизарову [6]. Анализ выживаемости больных (34) со злокачественными опухолями показал, что она соответствовала средним статистическим данным мировой литературы, составила в течение трех лет 73,6% и была пятилетней у 52,6% лечившихся. Оценка анатомо-функциональных исходов ортопедической реабилитации свидетельствовала о том, что технологии чрескостного остеосинтеза по Илизарову были эффективны у 97,5% пациентов, закончивших лечение.

Выводы

1) У больных с первичными злокачественными опухолями костей нижних конечностей технология чрескостного остеосинтеза используется только после предварительного комплекса неoadъювантной химиотерапии и радикальной резекции опухоли. Проведение ортопедического этапа замещения оперированного дефекта конечности может проводиться в сочетании с послеоперационной химиотерапией либо после ее завершения.

2) Технологии чрескостного остеосинтеза по Илизарову высокоэффективны, позволяют замещать пострезекционные дефекты кости и осуществлять оптимальную реконструкцию конечности не только у взрослых, но и у пациентов с незавершенным формированием скелета.

ЛИТЕРАТУРА

- Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 4, с. 3–10.
- Алиев М.Д. Инфекционные осложнения эндопротезирования суставов у онкологических больных. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011, № 1, с. 3–10.
- Бабалаев А.А., Соколовский В.А., Сергеев П.С. и соавт. Реэндопротезирование при нестабильности онкологических эндопротезов. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 1, с. 25–28.
- Балберкин А.В., Шавырин А.В. Клиника, диагностика и хирургическое лечение опухолей костей области коленного сустава (обзор литературы). Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013, № 1, с. 15–23.
- Дворниченко В.В., Кожевников А.Б., Шишкин К.Г. и соавт. Виды органосохранных операций при костных саркомах дистального отдела голени. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 1, с. 18–21.
- Засульский Ф.Ю., Куляба Т.А., Пташников Д.А. и соавт. Анализ осложнений после эндопротезирования коленного сустава по поводу опухолевых поражений (20-летний опыт). Травматология и ортопедия России. 2013, № 4, с. 24–32.
- Соболевский В.А., Азимова Р.Б. Выбор метода реконструкции дефектов нижней конечности у больных со злокачественными опухолями костей, кожи и мягких тканей. Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы реконструктивной микрохирургии конечностей». Травматология и ортопедия России. 2013, № 4, с. 126.
- Шварова А.В., Волкова Л.Д., Очуренко А.А., Иванова Н.М. Результаты инновационного программного лечения детей со злокачественными опухолями опорно-двигательного аппарата в городе Москве. Вестн. травматол. ортопед. им. Н.Н. Приорова. 2013, № 1, с. 52–57.
- El-Sherbiny M. Long term behavior of pedicled vascularized fibular grafts in reconstruction of middle and distal tibia after resection of malignant bone tumors. J. Egypt Natl. Canc. Inst. 2008, v. 20 (2), p. 187–195.
- Shalaby S., Shalaby H., Bassiony A. Limb salvage for osteosarcoma of the distal tibia with resection arthrodesis, autogenous fibular graft and Ilizarov external fixator. J. Bone Joint Surg. Br. 2006, v. 88 (12), p. 1642–1646.
- Shirai T., Tsuchiya H., Yamamoto N. et al. Successful management of complications from distraction osteogenesis after osteosarcoma resection: a case report. J. Orthop. Sci. 2004, v. 9 (6), p. 638–642.
- Stéphane S., Eric M., Philippe W. et al. Resection arthrodesis of the ankle for aggressive tumors of the distal tibia in children. J. Pediatr. Orthop. 2009, v. 29 (7), p. 811–816.

А.А. Бочаров

РОЛЬ ПАЦИЕНТСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Организация «Содействие больным саркомой»

Организация «Содействие больным саркомой» создана в помощь пациентам, их родственникам и врачам. Предоставление актуальной информации по заболеванию, помощь в решении социальных и юридических проблем, общение больных, взаимопомощь — вот лишь некоторые направления деятельности организации. «Содействие больным саркомой» является членом Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Минздраве России, сотрудничает с Росздравнадзором, Комитетом Государственной Думы по охране здоровья, участвует в обсуждениях законопроектов в Общественной палате России.

Диагноз саркомы несет с собой множество проблем. Пациенты сталкиваются с нехваткой специалистов, необходимостью отправляться на лечение в крупный онкологический центр, слабостью реабилитационных мероприятий, дефицитом информации о болезни, почти полным отсутствием психологической помощи.

Для большей наглядности проблем пациентов, страдающих саркомой, мы провели опрос, результаты которого раскрывают многие аспекты жизни и потребности больных, помогают определиться с направлениями деятельности нашей организации.

«Содействие больным саркомой» ставит целью своего существования улучшение качества медицинской, психологической и реабилитационной помощи больным.

М.И. Курдина¹, Н.Н. Виноградова²

ПОЛИНЕОПЛАЗИИ У БОЛЬНЫХ С МЕЛАНОМОЙ В АНАМНЕЗЕ

¹ГК «Медси», г. Москва

²ФГБУ ЦКБ УД Президента РФ, г. Москва

С каждым годом растет количество инновационных методов ранней диагностики и способов лечения опухолей, однако программ целенаправленного диспансерного наблюдения после излечения от той или иной неоплазии пока не создано. **Целью** нашей работы была оптимизация диспансерного наблюдения больных меланомой кожи в анамнезе. **Клиническая характеристика больных и методы обследования:** из 507 пациентов (243 мужчины и 264 женщины), средний возраст которых составил 59,1 года, меланома кожи (МК) выявлена на I стадии у 282 (55,6%), на II — у 118 (23,4%), на III — у 66 (13%), на IV — у 10 (2%) соответственно. У 31 (6,1%) человека стадия заболевания не установлена. 500 (98,6%) больных получили полноценное адекватное лечение и затем находились на постоянном диспансерном наблюдении в течение 32 лет (с 1978 по 2011 г.). **Результаты:** у 70 (13,8%) из них обнаружены 94 повторные опухоли, хронологически возникшие синхронно (13 опухолей) или метакронно (81 опухоль). Среди больных было 38 мужчин и 32 женщины, средний возраст которых составил 75,6 года. Наиболее часто в качестве второго новообразования развивались кожные неоплазии: базальноклеточный рак (БКР) — 31 опухоль (32,9%) у 21 больного (30%), вторая первичная меланома — 6 опухолей (6,4%) у 6 (8,6%) пациентов. Среди соматической онкопатологии у больных с МК в анамнезе наиболее часто выявляли злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта — 13 (13,8%) опухолей у 13 (18,6%) больных, причем 5 (5,3%) неоплазий приходились на долю рака желудка. Новообразования предстательной железы встречались у 12 (32%) мужчин — 12 (13%) опухолей, рак молочной железы у 8 (25%) женщин — 8 (8,5%).

Выводы: целенаправленное диспансерное наблюдение позволит максимально рано и с минимальными затратами выявить у больного вторую, а иногда и последующие опухоли. Основой для разработки программ подобного рода должен стать анализ длительного наблюдения за пациентами после излечения от злокачественного новообразования. Пример описанной выше группы больных с МК в анамнезе подтверждает его целесообразность, так как:

- у каждого шестого больного с излеченной МК в дальнейшем обнаружены повторные опухоли, что чаще, чем в популяции в среднем;
- в наиболее тщательном контроле нуждаются лица обоего пола возрастной группы 70–79 лет;
- у половины пациентов (53%) опухоли выявлены более чем через 6 лет после излечения от МК, следовательно, обычного 5-летнего наблюдения онколога после радикального излечения больного от МК недостаточно; необходим более длительный мониторинг;
- преимущественная локализация повторных злокачественных новообразований у больных, излеченных от МК, — кожа (33% опухолей — БКР), поэтому необходимо совместное наблюдение таких пациентов онкологом и дерматологом;
- рак простаты диагностирован у каждого третьего мужчины, а рак молочной железы — у каждой четвертой женщины с МК в анамнезе, а значит, особое внимание следует уделить обследованию именно этих органов.

Л.И. Мусабиева, А.А. Жеравин, В.А. Лисин, В.В. Великая, И.Г. Фролова, О.В. Котова

РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ САРКОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ У БОЛЬНОГО В УСЛОВИЯХ ПРОВЕДЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИОЛТ, ДИСТАНЦИОННОЙ ГАММА-ТЕРАПИЕЙ И БЫСТРЫХ НЕЙТРОНОВ 6 МэВ НА ЦИКЛОТРОНЕ U-120

ФГБНУ «Томский НИИ онкологии»

Общая пятилетняя выживаемость сарком мягких тканей не превышает 50–60%. До 80% больных умирают в течение первых двух-трех лет с момента установления диагноза. Излюбленной локализацией сарком мягких тканей являются конечности — до 50%, на туловище в забрюшинном пространстве до 40% случаев заболевания и около 10% — в области головы и шеи. Идентифицировано более 50 гистотипов СМТ, но чаще всего встречаются: злокачественная фиброзная гистиоцитома (28%), лейомиосаркома (12%), синовиальная саркома (10%). Имеющееся множество гистологических вариантов СМТ объединяет такие свойства: мультицентричность и инфильтрирующий характер роста опухоли, отсутствие четких границ со здоровыми тканями, склонность к частому и упорному рецидивированию. В настоящее время все большее количество хирургов склоняются к сохранению конечностей, предлагая широкую резекцию опухоли в пределах здоровых тканей. В настоящее время широкое местное иссечение опухоли является основной стратегией лечения для СМТ. Открытие существования в опухолях раковых стволовых клеток (РСК) и начало изучения их общебиологических и радиобиологических свойств требуют значительного переосмысления ранее разработанных представлений о радиобиологических основах лучевой терапии ЗНО, особенно в плане разработки оптимальных схем лучевого лечения резистентных форм опухолей (Конопляников А.Г., 2014). При лечении рецидивов сарком мягких тканей после комбинированного лечения результаты местного контроля гораздо хуже, чем при лечении первичных опухолей. Это, как считают многие авторы, происходит вследствие изменения биологических свойств рецидивной опухоли в сторону увеличения агрессивности. При появлении резистентных опухолевых клонов в результате проводимой лучевой терапии имеет место инвазивный рост по сосудам, мультифокальность опухолевых очагов. Проведенный Dinges и соавторами (1994) многофакторный анализ у больных саркомами мягких тканей определил рецидивную опухоль как независимый фактор риска (рецидив 58–65% в течение 5 лет).

В Томском НИИ онкологии накоплен большой опыт проведения органосохраняющего лечения сарком мягких тканей с интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ) и дистанционной гамма-терапией (ДГТ). При этом для расчета суммарной курсовой дозы используется модифицированная математическая модель с целью контроля по соблюдению толерантности окружающих нормальных тканей, что количественно выражается в показателях фактора ВДФ и составляет 100 усл. ед.

Целью настоящего сообщения явилось представление случая комбинированного лечения местно-распространенной и резистентной формы фибросаркомы мягких тканей правой верхней конечности у больного с применением различных видов лучевой терапии, в том числе и быстрых нейтронов 6,3 МэВ на циклотроне U-120.

Клинический случай. Под наблюдением находился больной В., 1954 г.р. И.Б. № 26131. Болен с лета 2008 г., когда отметил появление и рост опухоли в области правого плеча. Обратился в НИИ онкологии 13.02.09. Был верифицирован диагноз фибросаркомы (гистология с иммуногистологическим исследованием, № 6119 от 10.04.09). В подкожно-жировой клетчатке задних отделов н/з правого плеча визуализируются несколько опухолевых образований, распространяющихся на трехглавую мышцу плеча, размерами 25×15, 10×10, 20×15, 20×10 мм в поперечнике, с нечеткими контурами. Заключение: мягкотканые опухоли правого плеча с признаками инфильтративного роста. Гистологическое описание: опухоль представлена фибробластоподобными клетками, формирующими беспорядочно расположенные короткие пучки волокон, и резко полиморфными клетками. Встречаются многоядерные клетки, обширные поля некроза, митозы, в том числе и патологические. Заключение: гистологическая структура и иммунофенотип опухолевых элементов соответствуют фибросаркоме G2.

В марте 2009 г. получил предоперационный курс ДГТ, СОД — 42 Гр. Выполнено широкое иссечение опухоли с интраоперационным облучением (ИОЛТ) РОД — 12 Гр, пластика дефекта перемещенным тора-

кодорсальным лоскутом. Общая суммарная доза: ДГТ+ИОЛТ составила 65 изоГр. В послеоперационном периоде проведено 4 курса ПХТ по схеме MAID. При контрольном осмотре в октябре — данные УЗИ от 30.10.2012 г. — обнаружено: в мягких тканях правого плеча в зоне п/о вмешательства, над рубцом определяется гипозохогенное образование 27×13,3 мм. Заключение: рецидив опухоли в мягких тканях правого плеча. В декабре 2012 г. получил предоперационный курс ДГТ, СОД — 44 Гр на опухоль. Операция 18.01.13 г. — широкое иссечение опухоли с ИОЛТ РОД — 15 Гр. В январе 2015 г. повторно диагностировали рецидивные опухоли в той же конечности в количестве трех узловых образований после проведения компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики (рецидив), без вовлечения сосудистого пучка. Имеются постлучевые изменения н/3 плеча. 10.02.2015 г. выполнено широкое иссечение рецидивных опухолевых узлов, на которые провели лучевую терапию ИОЛТ и ДГТ. Выполнена пластика перемещенным пекторальным лоскутом. Гистология № 2407-23/15 — фибросаркома G2, патоморфоз 2-й степени. Больному назначены курсы химиотерапии — MAID.

Обсуждался вопрос о возможном выполнении ампутации правой руки, но больной категорически отказался от ампутации. Вследствие резистентности опухолей к проводимому лечению (после двух курсов смешанной лучевой терапии ДГТ и ИОЛТ, а также оперативного вмешательства) последовал новый рост опухоли. Решено было применить нейтронную терапию 6,3 МэВ на циклотроне U-120 на каждый из имеющихся трех опухолевых узлов до проведения повторного оперативного вмешательства. Нейтронную терапию быстрыми нейтронами 6,3 МэВ проводили на область трех узловых образований в суммарной очаговой дозе (СОД) 24—31 изоГр на каждое из запланированных полей облучения. Операция 10.02.2015 г. — широкое иссечение рецидивных опухолевых узлов, пластика перемещенным пекторальным лоскутом. Послеоперационный период протекал у больного без особенностей, заживление — первичным натяжением. Выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Таким образом, больному с местно-распространенной и рецидивирующей саркомой мягких тканей верхней конечности было проведено два курса смешанной лучевой терапии с ДГТ и ИОЛТ в суммарной очаговой дозе свыше 60 Гр, операции и нейтронная терапия на три новых опухолевых очага в суммарной дозе 24—31 изоГр на каждый очаг. Выполнение хирургического этапа лечения в условиях дефицита мягких тканей, обусловленного предшествующими операциями, наличия выраженных постлучевых изменений в коже и мягких тканях оказалось возможным с использованием реконструктивно-пластического этапа — мышечной пластики.

С.В. Полетаева¹, Т.А. Федорина², Е.А. Киселева²

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ НА БИОПСИЙНОМ МАТЕРИАЛЕ

¹ ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара

² Самарский государственный медицинский университет

Морфологическая диагностика опухолей мягких тканей, отличающихся высокой гетерогенностью как в отношении гистологического строения, так и на иммуногистохимическом уровне, может вызывать существенные трудности при оценке биопсийного материала.

Цель работы. Изучить особенности морфологической диагностики опухолей мягких тканей по биоптатам, полученным под контролем ультразвукового, рентгенологического или КТ-исследования.

Материалы и методы. Исследовали биопсийный материал от 175 пациентов ГБУЗ СОКОД за период с января 2014 по март 2015 г. Биоптаты с изменениями, требующими дифференциальной диагностики, дополнительно окрашивали иммуногистохимически. Среднее число антител в диагностической панели составило 7 (от 3 до 12).

Результаты. При исследовании биоптатов костной ткани (25), полученных под рентген-контролем, верифицирована плазмноклеточная миелома — 7 (28%), метастазы рака — 3 (12%), мелкокруглоклеточная опухоль — 3 (12%), веретенноклеточная саркома — 2 (8%), недифференцированная злокачественная опухоль — 2 (8%). Опухоль занимала менее 5% площади биоптатов в 3 (12%), описательная картина реактивных или воспалительных изменений ткани дана в 5 (20%). Малое количество опухолевого субстрата и/или малый объем биоптата не позволили провести ИГХ-исследование в 5 (25%) наблюдениях.

При исследовании трепанбиоптатов из мягких тканей (150), выполненных под контролем УЗИ, формулировка «веретенноклеточная мезенхимальная опухоль» в патогистологическом заключении использована в 22 (15%) наблюдениях, «злокачественная мезенхимальная опухоль» — веретенноклеточная в 10 (7%), эпителиоидная — 12 (8%), полиморфноклеточная — в 7 (5%), злокачественная мелкокруглоклеточная опухоль — в 11 (7%). Злокачественные гемангиоэндотелиомы верифицированы по биоптатам — в 6 (4%). Гигантоклеточная опухоль без дополнительных характеристик — в 6 (4%), ЗФГ — в 4 (3%), доброкачественная мезенхимальная опухоль с уточнением гистогенеза — в 28 (19%), в т. ч. фибролипомы (8), липомы (5), ангиолейомиомы (2), шванномы (12), зернистоклеточной опухоли (1). Метастаз меланомы выявлен в 4 (3%), метастаз рака — в 14 (9%), неходжкинская экстранодальная лимфома — в 4 (3%). Опухолевые клетки по краю биоптата, или до 5% площади, выявлены в 12 (8%). Описательная картина реактивных изменений ткани или эпителиоидноклеточных гранулем — в 26 (17%). Таким образом, материал не позволял провести ИГХ-исследование в 32 (21%) наблюдений. 17 пациентам проведена повторная биопсия, оказавшаяся информативной и достаточной для ИГХ-исследования лишь в 10 наблюдениях. Результаты иммунофенотипирования 40 биоптатов в большинстве наблюдений 32 (80%) позволили подтвердить гистогенез (эпителиальный, меланомы, лимфомы, PNET, мезенхимальной с указанием дифференцировки (нейрогенной, мышечной)). Но уточнение нозологии было затруднено малым числом опухолевых элементов, невозможностью достоверной оценки окрашивания краев биоптата 1 мм, некрозами и кровоизлияниями. Миксоидные типы липосаркомы (6), ЗФГ (2), миксофибросаркома (1) не были верифицированы при исследовании биоптатов, имелись лишь указания на миксоматоз. После изучения операционного материала (85) доля точно верифицированных по биоптатам опухолей составила 54 (64%).

Выводы. Гетерогенность строения и сложность ИГХ-диагностики мезенхимальных опухолей требуют тщательного изучения материала с увеличением его объема (открытой биопсии) и часто ограничивают возможности применения дополнительных методов исследования на биоптатах.

В. Проценко, А. Ильницкий, В. Черный

АРМИРОВАННЫЙ И ВНЕОЧАГОВЫЙ ОСТЕОСИНТЕЗ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

Государственное учреждение «Институт травматологии и ортопедии АМН Украины», г. Киев, Украина

Вступление

Метастатическое поражение костей, как правило, сопровождается длительной болью, которая истощает пациента и приводит к значительному ухудшению качества жизни. Боль и другие осложнения, вызванные метастатическим поражением костей, могут значительно ограничивать функцию различных органов, приводят к развитию переломов костей и являются неблагоприятными прогностическими факторами. Хирургическое вмешательство в случае метастатического поражения костей направлено на улучшение качества жизни больного, возможность восстановления функции пораженной конечности в кратчайшие сроки и способствует продолжению специфического лечения.

Цель исследования. Повышение качества жизни пациентов с метастатическим поражением костей конечностей.

Материалы и методы. За период с 2009 по 2015 г. хирургическое лечение по поводу метастазов в кости конечностей получили 47 пациентов. Первоисточник метастатической опухоли: почка — 18, молочная железа — 14, легкое — 8, миеломная болезнь — 4, кишечник — 1, щитовидная железа — 1, предстательная железа — 1. Локализация опухоли: бедренная кость — 33, плечевая — 12, большеберцовая — 1, лучевая — 1. Армированный металлоостеосинтез применен у 25 пациентов, чрескостный внеочаговый остеосинтез — 22. После хирургического этапа больные в системе комплексного лечения получали полихимиотерапию, гормонотерапию, иммунотерапию, бисфосфонаты, лучевую терапию. Функциональный результат прооперированной конечности рассчитывался по шкале MSTs. Оценка боли в месте метастатического поражения до и после проведенного лечения проводилась по шкале R.G. Watkins. Оценка качества жизни больных до и после хирургического лечения проводилась по системе EORTC QLQ-C30. Выживаемость пациентов определялась методом Каплана—Мейера.

Результаты и их обсуждение. Послеоперационные осложнения выявлены у 2 (4,3%) пациентов, рецидивы метастатической опухоли отмечены у 4 (8,5%) больных. Функциональный результат прооперированной конечности после армированного металлоостеосинтеза составил 78%, после чрескостного внеочагового остеосинтеза — 70,2%.

Степень болевого синдрома после чрескостного внеочагового остеосинтеза снизилась с 92 до 20%, после армированного остеосинтеза — с 86 до 20%.

Качество жизни больных после армированного остеосинтеза улучшилось с 40 до 72 баллов, после чрескостного внеочагового остеосинтеза — с 30 до 66 баллов.

Трехлетняя общая выживаемость пациентов составила: $48,6 \pm 0,54\%$, пятилетняя: $32,4 \pm 0,78\%$.

Применение хирургических методик лечения при метастатическом поражении длинных костей конечностей приводит к улучшению функционального результата прооперированной конечности, уменьшению болевого синдрома и улучшению качества жизни пациентов.

Выводы

Армированный металлоостеосинтез и чрескостный остеосинтез — методики хирургического лечения, которые могут применяться в комплексном лечении при метастатическом поражении костей.

В.В. Проценко¹, В.С. Черный¹, А.А. Бурьянов², А.В. Ильницький², Б.С. Дуда²

РОЛЬ ПЛАСТИЧЕСКОЙ И РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И КОЖИ

¹ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев

² Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца МЗ Украины, кафедра травматологии и ортопедии, г. Киев, Украина

Введение

С развитием пластической хирургии и широким внедрением ее методик в онкологию существенно расширились возможности выполнения радикальных органосохраняющих и реконструктивно-восстановительных операций. Новый этап в развитии пластической хирургии начался с открытием нового типа кровообращения комплексов тканей. Последовавшее за этим исследование ангиоархитектоники различных областей тела человека стимулировало бурное развитие нового варианта несвободной пластики – пересадки островковых лоскутов на периферической сосудистой ножке. Развитие микрохирургической техники позволило использовать свободные сложные комплексы тканей в виде аутоотрансплантатов.

Цель работы. Оценка непосредственных результатов лечения пациентов с опухолями мягких тканей и кожи с использованием методик пластической реконструктивной хирургии.

Материалы и методы. С 2009 по 2014 г. реконструктивно-восстановительные и пластические операции выполнены у 27 пациентов, из них при саркомах мягких тканей у 17, опухолях кожи – 10. Тип лоскута выбирался в зависимости от размера и характера дефекта. Использовались торакодорсальный лоскут у 21 пациента, лопаточный лоскут – 5, лучевой лоскут – 1.

Результаты и обсуждение. Во всех случаях выполнение пластического этапа являлось единственной альтернативой ампутации. При использовании кожно-мышечных лоскутов на сосудистой ножке в 1 (3,7%) случае наблюдался краевой некроз перемещенного лоскута. В 96,3% случаев получен хороший функциональный и косметический результат.

Выводы

Современный уровень развития пластической хирургии позволяет выполнять органосохраняющие и реконструктивно-восстановительные операции при обширных дефектах тканей, включающих кожу, подкожную жировую клетчатку, мышцы и кости, с помощью сложных комплексов тканей с осевым типом кровообращения, что значительно повышает возможности медицинской реабилитации онкологических больных.

А.А. Тожибоев², М.А. Гафур-Ахунов¹, Х.Г. Абдикаримов¹

КОСТНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕДИЦИНСКОГО ЦЕМЕНТА И КРИОВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

¹ Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, г. Ташкент

² Наманганский областной онкологический диспансер, г. Наманган, Узбекистан

Цель исследования. Провести анализ результатов хирургического лечения гигантоклеточной опухоли трубчатых костей с использованием костного медицинского цемента и криовоздействия.

Материалы и методы. Материалом нашего сообщения является анализ методов лечения, при котором сочеталось применение костного медицинского цемента и криовоздействия при гигантоклеточной опухоли. Метод был использован у 247 больных с гигантоклеточной опухолью трубчатых костей. При этом мужчин 116 (47%), женщин — 131 (53%). Возраст больных колебался от 14 до 60 лет, в среднем составил 27,6 года.

В большинстве случаев опухоль локализовалась в большеберцовой — 78 (31,6%) и в бедренной костях — 78 (31,6%), реже в плечевой — 24 (9,7%) и в лучевой — 21 (8,5%) костях, а также в костях стопы — 9 (3,6%) и малоберцовой кости — 4 (1,8%).

В зависимости от методов лечения все больные распределены на 4 группы. 1-я группа — 157 (63,6%) больных, которым проведена эксскохлеация опухоли с цементопластикой, 2-я группа — 37 (15%) — эксскохлеация, криовоздействие и цементопластика, 3-я группа — 16 (6,5%) — эксскохлеация, аутопластика и цементопластика, 4-я группа (контрольная группа) — 37 (15%) — эксскохлеация и аутопластика.

Вовлечение в процесс суставной поверхности кости и патологический перелом, поражение мягких тканей являлись противопоказаниями к выполнению сохранных операций с применением медицинского костного цемента и криовоздействия.

Оперативное вмешательство при гигантоклеточной опухоли трубчатой кости в объеме эксскохлеации опухоли произведено по стандартной методике. После эксскохлеации опухоли полость трижды обрабатывалась 96° этиловым спиртом, сушилась. Методика криовоздействия осуществлялась с использованием жидкого азота (–196 °С). Заливка жидкого азота производилась длительно и порционно, после приложения к стенкам кости марлевых салфеток, время экспозиции 15–20 мин. В последующем полость заполнялась антибиотиксодержащим (гентамицин, тауромицин) медицинским костным цементом. В процессе затвердевания происходит нагревание костного цемента до 60 °С, которое позволяет получить противоопухолевое воздействие на возможно оставшиеся в полости опухолевые клетки.

Оперативные вмешательства в объеме эксскохлеации с аутопластикой и цементопластикой производились последовательно. При этом использован трансплантат из подвздошной или малоберцовой кости, полость вокруг заливалась цементом. Следует отметить, что этот вид операции был использован при больших костных дефектах, а также рентгенологически литических и смешанных формах опухоли.

Результаты. Больные находились под наблюдением от 6 мес до 8 лет. В первой группе больных из 157 у 13 (8,3%), во 2-й группе из 37 у 3 (8,1%), в 3-й группе из 16 у 3 (18,7%) возник рецидив опухоли. Сроки появления рецидивов составили от 6 до 21 мес. Рецидив в основном выявлен в группе больных с большими размерами опухоли, рентгенологически-остеолитическая форма, после операции эксскохлеации с аутопластикой, а также гистологически злокачественном варианте гигантоклеточной опухоли. При этом у 5 (2%) больных произведены калечащие операции и у 10 (4%) больных сегментарная резекция кости с эндопротезированием крупных суставов. У 5 (2%) больных выявлены метастазы в легкие.

Заключение. Проведенные исследования показывают, что результаты костно-пластических операций с использованием костного медицинского цемента при гигантоклеточной опухоли трубчатых костей зависят от размеров, состояния кортикального слоя, объема поражения полуокружности и длины кости, гистологической и рентгенологической формы. Применение криовоздействия в 2,6 раза уменьшает частоту рецидива по сравнению с операцией эксскохлеации, цементопластики и аутопластики.

В.Ю. Усов¹, О.Ю. Бородин², Е.В. Барышева², Е.А. Карпов³, А.М. Питерс⁵,
И.И. Анисеня⁴, Ю.И. Тюкалов⁴

ДИНАМИЧЕСКАЯ СЦИНТИГРАФИЯ С ^{99m}Tc-МИБИ В КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ КРОВОТОКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ – МЕТОДИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

¹ Томский областной онкологический диспансер

² НИИ кардиологии

³ Лечебно-диагностический центр

⁴ НИИ онкологии; Томск, Россия

⁵ Госпиталь Адденбрук, Кембридж, Англия

В лучевой диагностике злокачественных новообразований опорно-двигательного аппарата до последнего времени основная роль отводилась методам и методикам, визуализирующим анатомическое расположение и структуру опухоли и ее взаимосвязь с окружающими тканями и органами. В то же время практические подходы к клинической оценке основных патофизиологических показателей, характеризующих жизнедеятельность опухоли, ее кровоснабжение и обмен, остаются слабо развитыми до сих пор. Кинетика поглощения ^{99m}Tc-Технетрила опухолью изучена при раке молочной железы, что позволило использовать этот радиофармпрепарат для количественного определения кровотока в опухолевой ткани при этой патологии. Мы разработали доступную для клинического использования методику количественного определения кровотока злокачественных костно-мышечных новообразований по данным кинетики поглощения ими ^{99m}Tc-Технетрила. Используя формализм Гьедде–Рутланда–Патлака для описания однонаправленного транспорта из крови в ткань справедливо,

$$\left(\frac{C_{tum}(t)}{Ch(t)} \right) = K * \left\{ \frac{\int_0^t Ch(\tau) d\tau}{Ch(t)} \right\} + V_0$$

где $C_{tum}(t)$ – содержание ^{99m}Tc-Технетрила в опухоли, Ch – содержание ^{99m}Tc-Технетрила в крови и K – константа переноса ^{99m}Tc-Технетрила «кровь → опухоль» как произведение (фракция задержки ^{99m}Tc-Технетрила опухолью) × (опухольный кровоток): $K = E \times KpOn$. Тогда, откладывая

$$\left\{ \frac{\int_0^t Ch(\tau) d\tau}{Ch(t)} \right\}$$

$\left(\frac{C_{tum}(t)}{Ch(t)} \right)$ по оси ординат, получается наклон K с последующим расчетом кровотока опухоли. Остеогенная саркома, синовиальная саркома, злокачественная гистиоцитома, малигнизировавшаяся остеобластокластома, которые известны своим агрессивным течением и быстрым и частым метастазированием, характеризовались наиболее высоким уровнем кровотока. Высокодифференцированные опухоли с медленной пролиферацией демонстрировали наиболее низкие величины, в частности как мл/мин/100 г ($M \pm m$): остеобластокластома с малигнизацией $49,5 \pm 1,9$; остеогенная саркома $31,7 \pm 3,8$; хондросаркома III $35,3 \pm 2,5$; злокачественная фиброзная гистиоцитома $29,8 \pm 2,3$; ретикулосаркома $23,1 \pm 1,3$; синовиальная саркома $21,2 \pm 1,4$; саркома Юинга $17,4 \pm 4,1$; ангиофибросаркома $15,8 \pm 1,7$; фибросаркома $14,3 \pm 1,5$; гемангиоперицитома $14,1 \pm 1,8$; ангиосаркома $13,3 \pm 0,4$; хондросаркома I $12,6 \pm 0,4$; хондросаркома II $12,3 \pm 1,9$ мл/мин/100 г. После лечения была отмечена положительная динамика при таких опухолях, как саркома Юинга, ретикулосаркома и гемангиоперицитома, причем в двух последних случаях после проведения нескольких курсов терапии достигнут полный регресс опухоли.

Динамическая сцинтиграфия с Tc-Технетрилом является простым и надежным методом диагностики и проспективного контроля тканевого кровотока злокачественных новообразований костно-мышечной системы.

КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, ФОРУМЫ

2015

Global Spine Congress

20–23 мая 2015
Buenos-Aires, Argentina
www.gsc2015.org

Charite Spine Tumor Days

31 мая – 1 июня 2015
Berlin, Germany
Eurospine.org

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 Orthopaedic 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

Поздравляем с Днем Рождения!



В.А. Горбунова
2 апреля



В.А. Соболевский
4 апреля



М.Д. Алиев
8 апреля



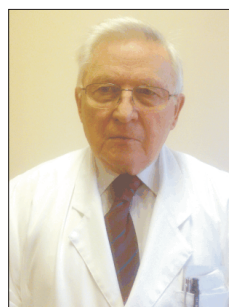
З.Г. Кадагидзе
9 апреля



Д.З. Закираходжаев
10 апреля



Л.В. Демидов
11 апреля



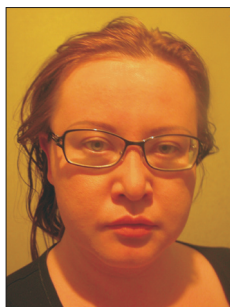
Ю.Н. Соловьев
17 апреля



О.А. Анурова
25 апреля



Б.Е. Полоцкий
27 апреля



Е.В. Степанова
4 мая



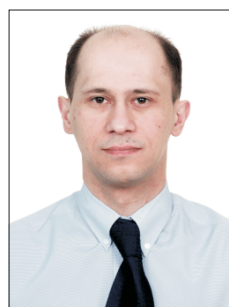
И.Р. Сафин
17 мая



Б.Ю. Бохян
13 июня



А.Н. Махсон
15 июня



Э.Р. Мусаев
20 июня

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

Правила для авторов

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

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

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

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

При оформлении рукописи следует придерживаться следующих общих требований:

шрифт Times New Roman, размер 12, двойной интервал, отступ по левому краю 3,5 см, выравнивание по

ширине. Текст следует набирать без абзацных отступов и не использовать переносов. Распечатывать текст нужно только на одной стороне листа формата А4.

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

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

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

— <i>цель работы</i>	— <i>Background</i>
— <i>материалы и методы</i>	— <i>Methods</i>
— <i>результаты</i>	— <i>Results</i>
— <i>заключение</i>	— <i>Conclusion</i>

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

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

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

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

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

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

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

Раздел «Выводы» должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных. Выводы должны соответствовать сформулированным задачам работы.

В списке литературы желательно указывать не более 15 источников.

Обзоры

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

Лекции

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

Описание случаев из практики

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

Письма в редакцию, относящиеся к опубликованным в журнале материалам, не должны превышать одной

печатной страницы, включая не более одной таблицы или рисунка.

Параметры электронных версий

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

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

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

Формат электронной версии текста:

MS Word 97/98/2000/XP.

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

Адрес для отправки материалов:

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

Пример оформления работ

Молекулярно-биологические маркеры в сыворотке крови больных первичными опухолями костей

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

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

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

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

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

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Bodo M., Lilli C., Bellucci C. et al. Basic fibroblast growth factor autocrine loop controls human osteosarcoma phenotyping and differentiation. *Molecular Medicine*. 2002, v. 8, No. 7, p. 393-404.
2. Powers C.J., McLeskey S.W., Wellstein A. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocrine-Related Cancer*. 2000, v. 11, p. 165-197.
3. Valta M.P., Hentunen T., Qu Q. et al. Regulation of osteoblast differentiation: a novel function for fibroblast growth factor 8. *Endocrinology*. 2006, v. 147, No. 5, p. 2171-2182.
10. Киселев С.М., Луценко С.В., Северин С.Е., Северин Е.С. Ингибиторы опухолевого ангиогенеза. *Биохимия*. 2003, т. 68, № 5, с. 611-631.
11. Луценко С.В., Киселев С.М., Фельдман Н.Б., Северин С.Е. Молекулярные механизмы ангиогенеза в физиологических и патологических процессах. В кн.: «Введение в молекулярную медицину» Под ред. М.А. Пальцева. М., «Медицина». 2004, с. 446-495.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Оформить подписку на 1-е полугодие 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:



Извещение

ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»
117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69
ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,
р/с 40702810438110108377, к/с 30101810400000000225,
Московский банк Сбербанка России ОАО, 117997, Москва, ул. Вавилова, д. 19

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

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

Кассир



ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»
117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69
ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,
р/с 40702810438110108377, к/с 30101810400000000225,
Московский банк Сбербанка России ОАО, 117997, Москва, ул. Вавилова, д. 19

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

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

Квитанция

Кассир