

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. Тюляндин д-р мед. наук, проф.
	Т.К. Харатишвили д-р мед. наук, проф.

Редакционный совет

Д.А. Алиев (Азербайджан)	Н.Е. Кушлинский (Москва)
А.Т. Амирасланов (Азербайджан)	А.Ф. Лазарев (Барнаул)
С.Х. Атаев (Туркмения)	Г.М. Манихас (Санкт-Петербург)
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. Закирходжаев (Таджикистан)	Ю.Н. Соловьев (Москва)
И.В. Залуцкий (Беларусь)	Г.А. Франк (Москва)
И.Б. Зборовская (Москва)	Р.Ш. Хасанов (Казань)
З.Г. Кадагидзе (Москва)	Е.Ц. Чойнзонов (Томск)
Н.К. Касиев (Киргизия)	И.Б. Щепотин (Украина)
Б.И. Копнин (Москва)	Ю.В. Шишкин (Москва)

Содержание

■ От редакции

- М.С. Кубиров, А.З. Дзампаев. Исторический экскурс. Создание раз-
движных эндопротезов для пациентов с незрелым костным скелетом
(из литературного обзора) 3

■ Саркомы костей

- Р.В. Гаряев, А.В. Соколовский, И.А. Рычков. Синдром имплантации
костного цемента при эндопротезировании крупных суставов у
онкологических больных 8

- А.С. Неред, Н.В. Кочергина, А.Б. Блудов, Я.А. Замогильная,
Л.Е. Ротобельская, А.К. Валиев, К.А. Борзов, Э.Р. Мусаев. Компью-
терная томография в дифференциальной диагностике патологических
переломов позвонков 17

■ Саркомы мягких тканей

- Н.С. Петроченко. Изолированная регионарная перфузия в комби-
нированном лечении пациентов с саркомами мягких тканей конеч-
ностей 26

■ Опухоли кожи

- М.И. Курдина, Н.Н. Виноградова, С.Н. Заев. Полинеоплазии у больных
раком кожи 32

- Н.Н. Петенко, И.Н. Михайлова, Г.З. Чкадуа, Л.В. Демидов,
А.Ю. Барышников. Вакциноterapia меланомы кожи дендритными
клетками после хирургического лечения 43

■ Реконструктивная хирургия

- Ю.Ю. Диков, В.А. Соболевский, М.А. Кропотов, В.Ю. Ивашков. Трехмерное
моделирование с использованием 3D-печати при реконструктивных
операциях на нижней челюсти 50

■ Медицинская реабилитация

- Е.Б. Усманова, Е.А. Сушенцов, О.Ю. Щелкова. Качество жизни
пациентов с опухолями костей 55

■ Письмо в редакцию

- И.В. Тарабрина. Дневник пациента 62

■ Хроника научной жизни

- Конгрессы, конференции, форумы 65
Поздравляем с 60-летием академика РАН М. Д. Алиева 66
Поздравляем с Днем рождения! 68

■ Для авторов

- Требования к оформлению рукописей 69

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

■ Editorial

- Kubirov M.S., Dzampaev A.Z.* Historical excursion. Creation of expanding endoprosthesis for patients with immature bone skeleton (literature review) 3

■ Bone Tumors

- Garyaev R.V., Sokolovsky A.V., Rychkov I.A.* Bone cement implantation syndrome during joint replacement in oncological patients 8
- Nered A.S., Kochergina N.V., Bludov A.B., Zamogilnaya Ya.A., Rotobelskaya L.E., Valiev A.K., Borzov K.A., Musaev E.R.* CT in differential diagnostics of pathological vertebral fractures 17

■ Soft tissue sarcomas

- Petrochenko N.S.* Isolated limb regional perfusion in the combined treatment of patients with soft tissue sarcomas of the limbs 26

■ Tumors of the skin

- Kurdina M.I., Vinogradova N.N., Zaev S.N.* Polyneoplasia with skin cancer 32
- Petenko N.N., Mikhailova I.N., Chkadua G.Z., Demidov L.V., Barishnikov A.U.* Dendritic cell vaccine therapy of cutaneous melanoma after the radical surgery 43

■ Reconstructive surgery

- Dikov Y.Y., Sobolevskiy V.A., Kropotov M.A., Ivashkov V.Y.* Mandible reconstruction, using 3D-printing and virtual stl-models 50

■ Rehabilitation

- Usmanova E.B., Sushentsov E.A., Shchelkova O. Yu.* Quality of life in patients with bone tumors 55

■ Editorial letters

- Tarabrina I.V.* Patients diary 62

■ Chronicles

- Congresses, Conferences 65
- M. Aliev 60th anniversary 66
- Birthday anniversaries 68

■ For Authors

- Instructions for Authors 69

ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС. СОЗДАНИЕ РАЗДВИЖНЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕЗРЕЛЫМ КОСТНЫМ СКЕЛЕТОМ (ИЗ ЛИТЕРАТУРНОГО ОБЗОРА)

М.С. Кубиров, А.З. Дзампаев

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

Ключевые слова: опухоли костей у детей, раздвижные эндопротезы

Эндопротезирование является основным методом выбора лечения опухолей костей у детей. Радикальное удаление пораженного отдела кости у пациентов с незрелым костным скелетом приводит к укорочению оперируемой конечности. Раздвижной эндопротез является оптимальным выбором в решении данной проблемы. Представлен исторический экскурс эволюции создания раздвижных эндопротезов.

Злокачественные опухоли костей, как правило, развиваются в препубертатном и пубертатном периодах, совпадающих с интенсивным ростом скелета [1, 2, 4–6]. В структуре онкологической заболеваемости детей в возрасте до 14 лет в РФ костные саркомы занимают третье место (10%) [2, 4–6]. В 68% костных сарком в детском возрасте приходится на подростковый период жизни, а у детей младше 5 лет этот показатель равен 5% от всех костных сарком [12].

На сегодняшний момент в лечении злокачественных опухолей костей у детей применяется мультидисциплинарный подход. Основная задача хирурга состоит в радикальном удалении пораженной части кости [2]. Выполнение органосохранных операций с реконструкцией дефекта раздвижными эндопротезами у пациентов с незрелым костным скелетом стало стандартом на настоящем этапе развития онкоортопедии.

Наиболее частым местоположением опухолей костей у детей является дистальный отдел бедренной кости — в 35% случаев, проксимальный отдел большеберцовой кости — у 20% больных, проксимальный отдел плечевой кости — 10% пациентов [25, 33, 38]. До 90% случаев опухоль в детском возрасте поражает метафизарную область, расположенную в непосредственной близости от зоны (пластины) роста [25, 26]. Поэтому при выполнении радикального хирургического лечения вместе с

опухолью резецируется и зона роста [23]. А последующий рост здоровой конечности у детей приводит к неравенству длины конечностей [25].

Разница в длине нижних конечностей — серьезный физический недостаток, который уродует больного и его походку. Существующая патология часто носит прогрессирующий характер и становится причиной вторичных деформаций позвоночника, таза, смежных суставов и суставов противоположной конечности, что сопровождается нарушением биомеханических условий их функционирования и перегрузкой [7, 10].

По мнению Liu X.C., считается, что укорочение до 3 см не требует оперативной коррекции, под которой авторы понимают различные вмешательства по удлинению укороченного сегмента [21]. Следует подчеркнуть, что необходимо учитывать не только величину укорочения, но также возраст ребенка и, следовательно, его рост, так как разница в 2 см у детей в возрасте 2 и 15 лет имеет абсолютно разное значение для нарушения биомеханики походки [10].

Исторически существует несколько вариантов хирургического лечения для решения вопроса разницы длин конечностей у пациентов со злокачественным поражением костей [16]:

1. Ампутация с последующей реабилитацией с помощью наружных протезов.
2. Ротационная пластика при опухолях дистального отдела бедренной кости. Оставшаяся голень разворачивалась на 180°, голеностопный сустав выполнял функцию коленного.
3. Костно-суставной аллографт, у которого отсутствовала способность к росту.

Адрес для корреспонденции

Кубиров М.С.

E-mail: kubirov@mail.ru

4. Комбинация стандартных нераздвижных эндопротезов с эпифизодезом контралатеральной пластинки роста. Данный подход обеспечивал равную длину конечностей, однако лишал их возможности роста.

5. Артродез с использованием аллографтов и аутографтов (на сосудистой ножке или без нее). Сопровождаемый обычно аппаратом Илизарова для проведения удлинения.

Все эти методы сопровождались достаточно высоким уровнем осложнений (косметические дефекты, полная или частичная потеря функции конечности, инфекционные осложнения, переломы и т. д.) [16, 17, 20, 22].

С функциональной точки зрения конечности должны быть равной длины. Если ноги будут разные, то помимо косметического дефекта, нарушения походки будет развиваться сколиоз.

Оптимальное хирургическое лечение у детей отличается в каждой возрастной группе. По данным Dotan A., проведение органосохранных операций у детей младше 5 лет являлось нецелесообразным, и ампутация остается единственно оправданным методом хирургического лечения. В возрастной группе от 5 до 14 лет оптимальным выбором является раздвижной эндопротез, что дает возможность регулировать длину конечности. В группе пациентов старше 14 лет предпочтение отдается стандартным эндопротезам, т. к. рост скелета почти закончен [16]. Robert Grimer придерживается мнения, что девочки старше 11 лет и мальчики старше 13 лет редко требуют замещения дефекта раздвижными эндопротезами, опираясь на таблицы роста, разработанные Pritchett, Turman, Andersen, Green для верхней и нижней конечностей [23].

При этом все авторы сходятся во мнении, что раздвижные эндопротезы необходимо применять, если предполагаемая разница длины на момент достижения скелетной зрелости нижней конечности составляет более 3 см, а для верхней конечности более 5 см [12, 13, 16, 23].

Идея реконструкции костных дефектов после резекции опухоли костей давно витала в головах хирургов. Сообщения о первых замещениях послеоперационных дефектов костей появились еще в XIX в. В 1883 г. Пенский Ю. выполнил пересадку сустава у животного, в 1900 г. Titze A. применил аутологичный трансплантат основной фаланги большого пальца для замещения дистального отдела лучевой кости у больного гигантоклеточной опухолью [8].

Moore Austin и Bohlman Harold в 1940 г. были первыми, кто опубликовал пример реконструкции эндопротезом при костной опухоли (рис. 1). Эндопротез проксимального отдела бедренной кости был изготовлен из материала *Vitalium* и использовался у пациента с гигантоклеточной опухолью [23, 27].



Рис. 1. Клинический случай, описанный Moore Austin и Bohlman Harold в 1940 г. Рентгенологический снимок после эндопротезирования правого тазобедренного сустава. Эндопротез собственного производства

Первая замена дистальной части бедренной кости у пациента с остеосаркомой была выполнена Kenneth Francis в Нью-Йоркском университете в 1973 г. [23].

В 1967 г. Сиваш К.М. первым в СССР разработал и внедрил в практику цельнометаллический неразборный эндопротез с металл-металлической парой трения.

Первые эндопротезы, устанавливаемые онкологическим пациентам, были изготовлены из медицинской стали, отличались плохой биоинертностью и ранним развитием нестабильности [3]. Срок изготовления имплантатов составлял 6–12 нед, во время которого опухоль могла прогрессировать, что препятствовало широкому распространению методики эндопротезирования у онкологических больных [23]. Появление модульных эндопротезов позволяло частично решить данную проблему. Модульные протезы позволяют уменьшить время изготовления и обеспечивают большой выбор протезных форм и размеров [23].

Дети и подростки с костными саркомами представляют собой особо сложную, отличную от взрослых категорию пациентов в силу необходимости

сохранения симметричной длины оперированной и не оперированной конечностей [2, 9, 11, 36].

К первому поколению раздвижных эндопротезов некоторые авторы относят модульные конструкции.

В 1976 г. компанией Stanmore был разработан и создан первый в мире раздвижной эндопротез [12, 13, 15, 16, 25, 39]. Его механизм представлял червячную передачу (рис. 2). После выполнения 4 имплантаций метод был отвергнут вследствие механических проблем, связанных с червячным механизмом. В 1982 г. вышло второе поколение раздвижных эндопротезов (Mark II, Stanmore), удлинение достигалось за счет шарикоподшипникового механизма. Телескопическая трубка удлинялась введением вольфрамовых шариков в цилиндр раздвижки, каждый шарик удлинял эндопротез на 6,35 мм (рис. 2). Количество имплантированных эндопротезов данной конструкции составило 59, но из-за большого количества механических проблем данный эндопротез был также отвергнут.

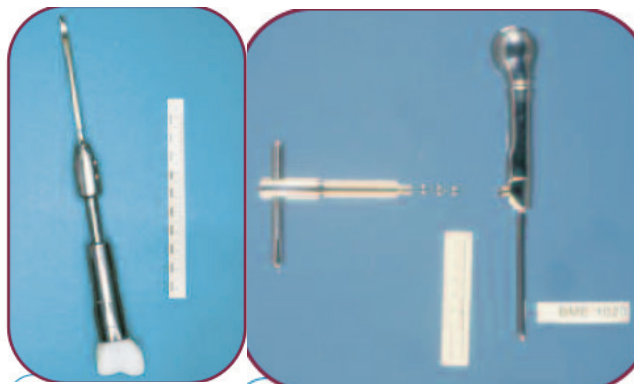


Рис. 2. Слева первый раздвижной эндопротез Stanmore. Справа раздвижной эндопротез (Mark II, Stanmore)

Первый раздвижной эндопротез, широко и успешно используемый в Соединенных Штатах Америки, был Lewis expandable adjustable prosthesis (LEAP), введенный в 1983 г. [13, 18, 19, 24]. Для выполнения удлинения эндопротеза требовалось произвести маленький разрез и с помощью специального ключа системы Jacobs произвести механическое удлинение эндопротеза (рис. 3).

В 1987 г. был введен минимально инвазивный протез Growing Kotz: он включал раздвижной модуль, который соответствовал модульной системе реконструкции бедра и большеберцовой кости системы Kotz (Stryker Howmedica Osteonics, Rutherford, New Jersey) [13, 31]. Раздвижной модуль включал в себя инкапсулированный механизм удлинения. Когда рост ребенка прекращался, раздвижной модуль мог быть заменен на компонент взрослого протеза такого же типа [13, 28, 37].

Но у всех этих конструкций раздвижных эндопротезов был один существенный недостаток: для

U.S. Patent Mar. 5, 1985 Sheet 1 of 2 4,502,160

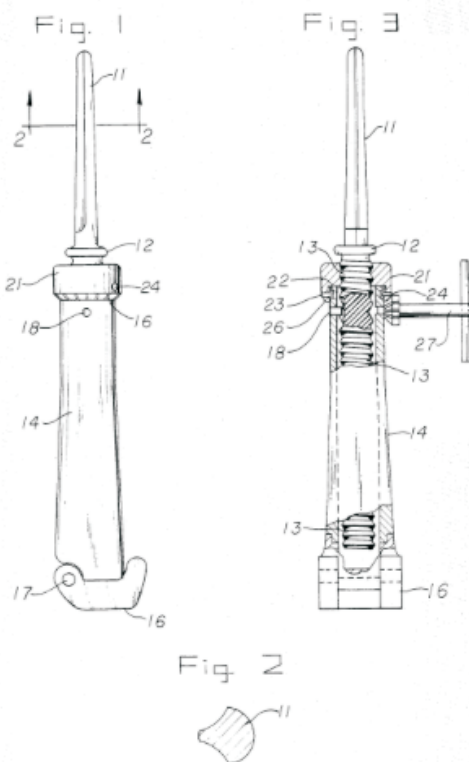


Рис. 3. Раздвижной эндопротез Lewis expandable adjustable prosthesis (LEAP). Схема из патента на эндопротез

выполнения увеличения длины требовалось проведение оперативного вмешательства.

В 1984 г. был изобретен неинвазивный раздвижной эндопротез Repiphysis (Wright Medical Technology, Inc, Arlington, Tennessee), изначально известный как Phenix Prosthesis (Phenix Medical, Paris, France) [13, 37]. Эндопротез состоял из двух трубок и одной пружины, находящейся в большей трубке. В сжатом состоянии пружину удерживает механизм блокировки, изготовленный из полиэтилена. Расширение эндопротеза достигается за счет воздействия электромагнитного поля, которое прогревает пружину в импланте. Под действием температуры полиэтилен, которым обернут запирающий механизм, плавится, и пружина расширяется, тем самым выталкивает одну трубку из другой. При выполнении дистракции эндопротеза пациент ощущает тепло в области установки имплантата [13, 28, 30, 37]. Широкое распространение эндопротез получил в 90-х гг. XX столетия и почти без каких-либо серьезных изменений в конструкции используется и в наше время (рис. 4).

В 1989 г. Verkerke G.J. с соавторами описали устройство, в котором дистракция происходила за счет встроенного в раздвижной модуль магнитного или электродвигателя [34]. Эндопротез, предложенный Verkerke и соавторами, был модульный и



Рис. 4. Раздвижной неинвазивный эндопротез Repiphysis (Wright Medical Technology)

состоял из раздвижного модуля, коленного компонента, тазобедренного компонента и крепежных элементов (рис. 5). В случае необходимости мог быть установлен как раздвижной, так и нераздвижной модуль. Удлинение модуля производилось за счет воздействия внешнего магнитного поля [35]. По неизвестным причинам эндопротез был установлен в единичных случаях и не получил широкого распространения.

Идею магнитного механизма раздвижки в 2002 г. успешно реализовала компания Stanmore. Удлинение эндопротеза происходит под действием магнитного поля, создаваемого внутри катушки от внешнего электромагнитного блока [13, 32, 39]. Отличительной особенностью этого эндопротеза является то, что его можно не только увеличить в длине, но и уменьшить в случае развития контрактуры или нейропатии после операции.

Интересное решение раздвижки имплантата предложила компания Implantcast. В своем раздвижном эндопротезе MUTARS Xpand используется телескопический компонент Fitbone, представляющий собой встроенный герметически закрытый механизм. Энергия для осуществления дистракции с помощью высокочастотного сигнала передается с внешнего источника на антенну, встроенную под-

кожно и соединенную с механизмом посредством гибкого провода. При минимальном несоответствии длины ног можно проводить постепенное удлинение, не травмируя нейроваскулярный пучок и мягкие ткани. Телескопический модуль остается до окончания роста и после может быть заменен на модульный компонент [29].

В 2005 г. появился биорастяжимый эндопротез MUTARS BioXpand (Implantcast, Buxtehude, Germany). В его основе лежит метод дистракции костной мозоли. Эндопротез состоит из суставного компонента, стержня и скрепляющего компонента внутри резецируемой кости. После остеотомии контролируемая дистракция костных сегментов со скоростью 1 мм в день стимулирует костное образование высокого биологического и механического качества в пределах дистракционного разрыва. После того как рост прекращался, раздвижной компонент мог быть заменен соответствующим модулем взрослого протеза MUTARS [13, 14, 30].

Бурное развитие эндопротезирования у взрослых пациентов с костными саркомами и внедрение этих конструкций в детском возрасте, казалось бы, решало проблему о сохранении конечности, но в то же время не соответствовало главной физиологической задаче детского организма — способности к росту. Многочисленные поиски в решении данной проблемы привели к созданию имплантатов, способных к «росту». Эволюцию идеи «роста» эндопротеза можно наглядно проследить на примере крупных компаний, занимающихся проблемами создания наилучшего имплантата на протяжении многих лет. Все эти идеи содержат в себе улучшение качества эндопротеза, совершенствование механизма раздвижки, уменьшение количества осложнений и выполнение как можно меньшего количества последующих операций.

Количество осложнений после эндопротезирования в детском возрасте в наше время значительно снизилось по сравнению со временем начала использования раздвижных эндопротезов, но все еще

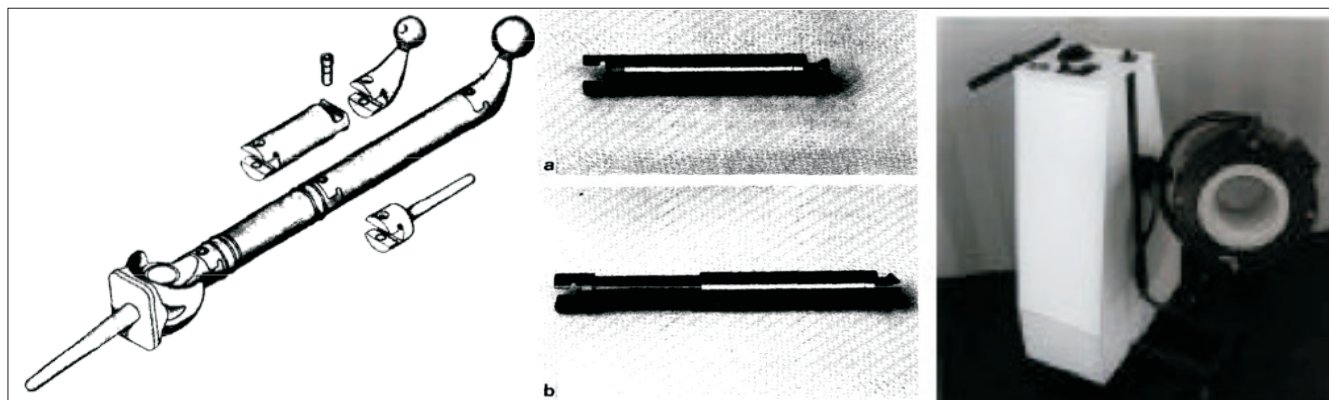


Рис. 5. Слева направо: тотальный эндопротез бедра с дополнительными компонентами. Модульный элемент в сдвинутом состоянии — а, б — в раздвинутом состоянии. Внешний магнит для осуществления дистракции

остается на высоком уровне. Анализируя собственные материалы, хирурги стараются найти способ решения возникающих осложнений, предотвращать их появление. Совместно с производителями разрабатываются более совершенные эндопротезы.

Во всем мире вопрос о сохранении конечности у детей с костными саркомами решен. Оптимальным выбором является раздвижной эндопротез. Однако остается множество вопросов о снижении количества осложнений после проведения органосохранной операции.

ЛИТЕРАТУРА

- Алиев М.Д. Инновационные технологии в лечении костных сарком у детей. Детская онкология. 2011, № 3-4, с. XVIII-XXXII.
- Алиев М.Д. Детская онкология. Национальное руководство. 2012, 684 с.
- Алиев М.Д. Эндопротезирование — как основа онкоортопедии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010, № 4, с. 7-12.
- Алиев М.Д., Соловьев Ю.Н., Харатишвили Т.К. и соавт. Хондросаркома кости. М.: ИНФРА-М. 2005, 214 с.
- Алиев М.Д., Харатишвили Т.К., Мачак Г.Н. и соавт. Опухоль костей. Энциклопедия клинической онкологии. Гл. ред. М.И. Давыдов. М.: ООО «РЛС-2004». 2004, гл. 5.13, с. 326-335.
- Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И. Детская онкология. Курс — М.: «Литера». 1997, 400 с.
- Ершов Э.В. Диагностика и коррекция деформаций позвоночного столба больных с односторонним укорочением нижней конечности. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Курган, 2007, 30 с.
- Нисиченко Д.В. Инфекционные осложнения у онкологических больных после эндопротезирования крупных суставов. Клиника, диагностика, лечение, профилактика. Диссертация канд. мед. наук. М., 2010, 200 с.
- Пашков Ю.В. Лечение детей с остеогенной саркомой. Диссертация д-ра мед. наук. М., 1988, 327 с.
- Соколовский О.А., Сердюченко С.Н., Бродко Г.А., Урьев Г.А. Уравнивание длины нижних конечностей — исторические ракурсы и современные тенденции. Журнал «Медицинские новости». 2011, № 7, с. 11-19.
- Трапезников Н.Н., Алиев М.Д., Мачак Г.Н. и соавт. Лечение остеосаркомы конечностей на рубеже столетий (полувековой опыт исследований). Вестник ОНЦ РАМН. 2001, № 4, с. 46-49.
- Abed R., Grimer R. Surgical modalities in the treatment of bone sarcoma in children. Cancer Treat. Rev. 2010, v. 36 (4), p. 342-347.
- Andreas F. Mavrogenis, MD; Panayiotis J. Papagelopoulos, MD. Expandable Prostheses for the Leg in Children. DSc Orthopedics. March 2012, v. 35, Issue 3, p. 173-175.
- Baumgart R., Hinterwimmer S., Krammer M., Muensterer O., Mutschler W. The bioexpandable prosthesis: a new perspective after resection of malignant bone tumors in children. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2005, v. 27, p. 452-455.
- Cool W.P., Carter S.R., Grimer R.J., Tillman R.M., Walker P.S. Growth after extendible endoprosthetic replacement of the distal femur. J. Bone Joint. Surg. [Br.] 1997, v. 79-B, p. 938-942.
- Dotan S., Dadia S., Bickels J., Nirkin A., Flusser G., Issakov J., Neumann Y., Cohen I., Ben-Arush M., Kollender Y., Meller I. Expandable endoprosthesis for limb-sparing surgery in children: long-term results. J. Child. Orthop. 2010, v. 4, p. 391-400.

- Grimer R.J. Surgical options for children with osteosarcoma. Lancet Oncol. 2005, v. 6, p. 85-92.
- Lewis M.M., Konan S., Bloom N. The expandable adjustable prosthesis: an alternative to amputation in growing children with malignant tumors of the extremities M.M. Lewis, S. Konan, and N. Bloom Limb Salvage. 1991, p. 579-584.
- Lewis M.M., Bloom N., Esquieres E.M., Kenan S., Ryniker D.M. The expandable prosthesis. An alternative to amputation for children with malignant bone tumors. AORN J. 1987, v. 46, p. 457-470.
- Lewis V.O. Limb salvage in the skeletally immature patient. Curr. Oncol. Rep. 2005, v. 7, p. 285-292.
- Liu X.C., Fabry G., Molenaers G. et al. J. Kinematic and kinetic asymmetry in patients with leg-length discrepancy. Pediatr. Orthop. 1998, v. 18, No. 2, p. 187-189.
- Malawer M. Surgical technique and results of limb sparing surgery for high grade bone sarcomas of the knee and shoulder. Orthopedics. 1985, p. 597-607.
- Malawer M., Bickels J., Wittig J. Operative Techniques in Orthopaedic Surgical Oncology. 2012.
- Michael D. Neel, MD; G. Douglas Letson, MD. Modular Endoprostheses for Children With Malignant Bone Tumors. Cancer Control. 2001, v. 8 (4), p. 344-348.
- Mirra J.M., ed. Bone Tumors: Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger. 1989.
- Moore A.T., Bohlman H.R. Metal Hip Joint. A Case Report. The Journal of Bone and Joint Surgery. 1943, v. 15, p. 688-692.
- Neel M.D., Wilkins R.M., Rao B.N., Kelly C.M. Early multicenter experience with a noninvasive expandable prosthesis. Clin. Orthop. Relat. Res. 2003, v. 415, p. 72-81.
- Per-Ulf Tunn. Treatment of Bone and Soft Tissue Sarcomas. Springer Science & Business Media. 2008, p. 384.
- Saghieh S., Abboud M.R., Muwakkit S.A., Saab R., Rao B., Haidar R. Seven-year experience of using Repiphysis expandable prosthesis in children with bone tumors. Pediatr. Blood Cancer. 2010, v. 55, p. 457-463.
- Schiller C., Windhager R., Fellingner E.J., Salzer-Kuntschik M., Kaider A., Kotz R. Extendable tumour endoprostheses for the leg in children. J. Bone Joint. Surg. Br. 1995, v. 77, p. 608-614.
- Schindler O.S., Cannon S.R., Briggs T.W., Blunn G.W., Grimer R.J., Walker P.S. Use of extendable total femoral replacements in children with malignant bone tumors. Clin. Orthop. Relat. Res. 1998, v. 357, p. 157-170.
- Simon M.A., Springfield D., eds. Surgery for Bone and Soft-Tissue Tumors. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven. 1998, chap 24a.
- Verkerke G.J., Schraffordt Kooops H., Veth R.P., Oldhoff J., Nielsen H.K., H.H. van den Kroonenberg, Grootenboer H.J., F.M. van Krieken. Design of a lengthening element for a modular femur endoprosthetic system. Proc. Inst. Mech. Eng. 1989, v. 203, 97-102.
- Verkerke G.J. and Schraffordt Kooops, H. and Veth, R.P.H. and Kroonenberg, H.H. van den and Grootenboer, H.J. and Nielsen, H.K.L. and Oldhoff, J. and Postma, A. An extendable modular endoprosthetic system for bone tumour management in the leg. Journal of Biomedical Engineering. 1990, v. 12 (2), p. 91-96.
- Veth R., van Hoesel R., Pruszczynski M. et al. Limb salvage in musculoskeletal oncology. Lancet Oncol. 2003, v. 4, p. 343-350.
- Wilkins R.M., Soubeiran A. The Phenix expandable prosthesis: early American experience. Clin. Orthop. Relat. Res. 2001, v. 382, p. 51-58.
- Wold L.E., Unni K., Sim F.H., eds. Atlas of Orthopedic Pathology. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co. 1990, chap. 3.
- Stanmore Implants. <http://www.stanmoreimplants.com>.

Статья поступила 09.02.2015 г., принята к печати 03.03.2015 г.

Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

HISTORICAL EXCURSION. CREATION OF EXPANDING ENDOPROSTHESIS FOR PATIENTS WITH IMMATURE BONE SKELETON (LITERATURE REVIEW)

Kubirov M.S., Dzampaev A.Z.

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

Key words: bone tumors in children, expanding endoprosthesis

Endoprosthetics is the basic method of treatment choice in children with bone tumor. Radical resection of damaged bone region in patients with immature bone skeleton leads to shortening of the treated limb. Expanding endoprosthesis is the optimal choice in the solution of this problem. The historical excursion of evolution of expanding endoprosthesis creation is presented.

СИНДРОМ ИМПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО ЦЕМЕНТА ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Р.В. Гаряев, А.В. Соколовский, И.А. Рычков

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

Ключевые слова: синдром имплантации костного цемента

Цель исследования. Определить частоту и факторы риска возникновения синдрома имплантации костного цемента при эндопротезировании крупных суставов у онкологических больных, а также выявить закономерности изменения гемодинамики.

Материалы и методы. В проспективном исследовании 211 больным по поводу первичных злокачественных и метастатических опухолей костей выполнены операции в объеме удаления опухоли с последующим замещением дефекта мегапротезом тазобедренного (30), коленного (141), голеностопного (6), локтевого суставов (3), тотальным эндопротезом бедренной кости (9), однополюсным эндопротезом плечевого сустава (22). Для обезболивания применяли сочетание поверхностной общей или спинальной анестезии с эпидуральной или проводниковой анальгезией. Изучали показатели центральной и периферической гемодинамики на этапе цементирования эндопротеза. С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа выявляли предикторы возникновения данного осложнения.

Результаты. Частота синдрома имплантации костного цемента при эндопротезировании коленного сустава (после резекции бедренной и/или большеберцовой кости) составила 7,8% (11/141), тазобедренного – 3,3% (1/30), плечевого – 0% (0/22), связанная с данным осложнением летальность 0% (0/211). Независимыми факторами риска были старший возраст и избыточная масса тела пациента: с увеличением возраста на 1 год риск увеличивался на 5,8%, с повышением индекса массы тела на 1 кг/м² – на 13%. Пневматурникет, наложенный на верхнюю треть бедра при сегментарной резекции бедренной и большеберцовой кости с эндопротезированием коленного сустава, не мог полностью предотвратить развитие синдрома имплантации костного цемента.

Вывод. При выбранных способах обезболивания резервы сердечно-сосудистой системы на этапе цементирования оставались сохраненными.

Введение

Синдром имплантации костного цемента (СИКЦ) – остро развивающееся состояние, характеризующееся появлением одного или комбинации следующих признаков: гипоксемия, артериальная гипотензия, неожиданная потеря сознания больного, нарушение ритма сердца, увеличение легочного сосудистого сопротивления, остановка кровообращения. Свое название данный синдром получил из-за первоначального обнаружения причинно-следственной связи между введением цемента в костномозговой канал и последующим возникновением указанных клинических признаков. Как было установлено позже, аналогичная клиническая картина может

развиваться на этапах рассверливания костномозгового канала, удаления сустава, установки ножки эндопротеза, вправления бедренной головки эндопротеза, освобождения от турникета [1]. По тяжести состояния больного СИКЦ делят на три степени: 1) умеренная гипоксемия ($SpO_2 < 94\%$) или артериальная гипотензия (снижение систолического артериального давления более 20%); 2) тяжелая гипоксемия ($SpO_2 < 88\%$) или артериальная гипотензия (снижение систолического артериального давления более 40%); 3) сердечно-сосудистый коллапс, требующий сердечно-легочной реанимации [1].

Общепризнанного определения синдрома имплантации костного цемента, как и понимания механизмов его патогенеза, до сих пор нет. Между тем проблема возникновения, профилактики и лечения СИКЦ весьма актуальна, поскольку данный синдром является одной из важнейших причин интраоперационной смертности и увеличения

Адрес для корреспонденции

Гаряев Роман Владимирович
E-mail: romvga@mail.ru

частоты осложнений у пациентов с цементным эндопротезированием крупных суставов [1]. В трех больших исследованиях было показано, что интраоперационная смертность при бесцементном эндопротезировании тазобедренного сустава была равна нулю (0/6684, 0/4400, 0/15411) в отличие от цементного эндопротезирования, при котором она составила 0,11% (95% ДИ: 0,07–0,15) (23/23 077, 11/11 655, 19/15 211) [2–4]. Причиной смерти во всех случаях были сердечно-дыхательные нарушения, связанные по времени с цементированием эндопротеза. По данным отечественных авторов, смертность при цементном эндопротезировании тазобедренного сустава достигала 2,8% (7/250) [5]. Статистика развития СИКЦ при эндопротезировании других крупных суставов ограничена единичными сообщениями о тяжелых инцидентах, связанных с цементированием во время эндопротезирования коленного [6–8] или плечевого сустава [7].

Цель исследования: определить частоту, факторы риска возникновения синдрома имплантации костного цемента при эндопротезировании крупных суставов у онкологических больных, а также выявить возможные закономерности изменения показателей гемодинамики в перицементном периоде.

Материалы и методы

С 08.2011 по 12.2014 г. в ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина 211 больным по поводу злокачественных опухолей костей выполнены операции в объеме удаления опухоли с резекцией костей и последующим замещением дефекта тотальным эндопротезом тазобедренного, коленного, голеностопного, локтевого суставов, бедренной кости, однополюсным эндопротезом плечевого сустава. Для обезболивания эндопротезирования крупных суставов нижней конечности применяли сочетание общей или спинальной анестезии с эпидуральной или проводниковой анальгезией. При эндопротезировании плечевого и локтевого суставов использовали сочетание общей анестезии с проводниковой блокадой плечевого сплетения. В схему общей анестезии включали небольшие дозы фентанила, пропофола, рокурония бромид с поддержанием поверхностного наркоза севофлюраном. Для спинальной анестезии применяли бупивакаин в дозе 10–15 мг или ропивакаин в дозе 15 мг; для эпидуральной анальгезии использовали постоянную инфузию смеси, содержащей в 1 мл ропивакаина 2 мг фентанила 2 мкг, адреналина 2 мкг; блокады периферических нервов выполняли преимущественно 0,2% раствором ропивакаина по 20 мл на каждую блокаду с помощью нейростимулятора и ультразвуковой визуализации. Переливание жидкостей проводили через периферическую канюлю.

На этапе подготовки к установке эндопротеза (после резекции костей и удаления опухоли) про-

водили механическую обработку костномозговых каналов в соответствии с размером ножки эндопротеза, определенном на этапе предоперационного планирования. Затем выполняли блокировку костного канала желатиновой пробкой CementStop (за исключением случаев отсутствия необходимого лимита костномозгового канала). Эта методика позволяла исключить распространение костного цемента в невовлеченный участок костного канала и сформировать опорную цементную пробку ножки эндопротеза.

Марку костного цемента определяли в соответствии с ортопедической ситуацией. В большинстве включенных в исследование случаев использовали Gentafix® 3 (Teknimed S.A.S., Франция), характеризующийся низкой вязкостью и повышенной эластичностью. Введение данной марки костного цемента всегда осуществляли с помощью специального шприца-инжектора. Незначительную часть составили пациенты, фиксацию эндопротеза у которых проводили костным цементом стандартной вязкости Gentafix® 1 (Teknimed S.A.S., Франция), введение которого выполняли вручную.

С момента смешивания жидкого и порошкообразного компонентов метилметакрилата выжидали 1,5–3,5 мин, в зависимости от марки цемента. Приготовленной гомогенной массой цемента ретроградно заполняли костномозговой канал, одновременно отводя его содержимое с помощью тонкой дренажной трубки (санационный катетер небольшого диаметра), подключенной к вакуумной аспирации. Дренажную трубку постепенно извлекали по мере заполнения канала цементом, после чего выполняли имплантацию ножки эндопротеза. Экспозиция полимеризации костного цемента занимала 8–12 мин с момента смешивания компонентов в зависимости от температурного режима в операционной и марки цемента. При проведении стандартного первичного эндопротезирования области коленного и голеностопного сустава использовали две дозы костного цемента, при эндопротезировании других анатомических зон — одну дозу.

На этапах проспективного исследования (1 — перед введением цемента, 2 — введение цемента и установка эндопротеза, 3 — через 3 мин после установки протеза, 4 — через 6 мин, 5 — через 9 мин, 6 — через 12 мин, 7 — через 15 мин) с помощью анестезиологического монитора Datex-Ohmeda S/5 Avance™ (GE Healthcare, США) регистрировали следующие показатели: артериальное давление систолическое (АДсис), артериальное давление диастолическое (АДд), артериальное давление среднее (АДср), измеренные неинвазивным способом с помощью манжеты, частоту сердечных сокращений (ЧСС), насыщение гемоглобина кислородом (SpO₂), отклонение интервала S-T от изолинии в отведениях II, V5, avL, частоту дыханий (ЧД). У 91 пациента на

указанных этапах с помощью аппарата NICO (Non-Invasive Cardiac Output Monitor, Novametric Medical Systems Inc., США) были измерены ударный объем сердца (SV), сердечный индекс (CI), сердечный выброс (CO), общее периферическое сосудистое сопротивление (SVR). Изучаемые предикторы СИКЦ: пол, возраст, вес, рост, индекс массы тела, сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, системы дыхания, функциональный статус по классификации Американского общества анестезиологов (ASA), предоперационная полихимиотерапия, наличие патологического перелома, первичное или ревизионное эндопротезирование, применение турникета во время цементирования, вид обезболивания, уровень предоперационного гемоглобина, объем кровопотери во время операции, проведение трансфузии компонентов крови, продолжительность операции.

При статистической обработке данных (пакет прикладных программ Statistica 6,0. 1998, StatSoft Inc., США) определяли соответствие цифровых данных нормальному распределению с помощью теста Шапиро–Уилка, при несоответствии Гауссову распределению данные выражали в виде медианы и квартилей, статистически значимую разницу между этапами исследования вычисляли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Для иссле-

дования связи бинарного признака с несколькими количественными и качественными независимыми (прогностическими) признаками использовали многофакторный логистический регрессионный анализ. Для оценки логит-модели выбран метод максимального правдоподобия, минимизации функции потерь – квази-ньютоновский алгоритм. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Данные о пациентах и особенностях оперативных вмешательств представлены в табл. 1. При эндопротезировании области коленного сустава частота развития СИКЦ составила 7,8% (11/141), по одному случаю было в группах эндопротезирования тазобедренного 3,3% (1/30) и голеностопного суставов, количество наблюдений в последней группе было недостаточным для выводов (табл. 2). Наиболее постоянным и быстро возникающим признаком неблагополучия было снижение SpO_2 (см. рисунок). Немедленное повышение концентрации кислорода до 100% не всегда способствовало быстрому восстановлению SpO_2 , что скорее всего свидетельствовало о наличии вентиляционно-перфузионных нарушений с шунтированием неоксигенированной крови. Артериальная гипотензия во

Таблица 1. Некоторые демографические и операционные показатели

Показатель/Эндопротез	Тазобедренный	Коленный	Тотальный бедра	Голеностопный	Плечевой	Локтевой
Возраст (лет)	51 (30; 59)	30 (23; 46)	33 (23; 38)	43 (34; 50)	51 (24; 62)	39 (32; 49)
ИМТ (кг/м ²)	25,2 (22,1; 28,6)	24,2 (20,1; 28,9)	23,8 (22,8; 29)	26,5 (24,7; 30,3)	28,5 (23,3; 32,6)	21,5 (19,9; 26)
Пол женский	12 (40%)	65 (46%)	3 (33%)	3 (50%)	9 (41%)	3 (100%)
Пол мужской	18 (60%)	76 (54%)	6 (67%)	3 (50%)	13 (59%)	0
Анемия (Hb<12 г/dl)	7 (23%)	32 (23%)	2 (22%)	1 (17%)	3 (14%)	1 (33%)
Полихимиотерапия перед операцией	8 (27%)	37 (26%)	5 (56%)	3 (50%)	4 (18%)	1 (33%)
Первичное эндопротезирование	26 (87%)	101 (72%)	9 (100%)	6 (100%)	20 (91%)	1 (33%)
Ревизионное эндопротезирование	4 (13%)	40 (28%)	0	0	2 (9%)	2 (67%)
ОА+эпидуральная	8 (27%)	11 (8%)	1 (11%)	0	0	0
ОА+проводниковая	19 (63%)	80 (56%)	8 (89%)	3 (50%)	22 (100%)	3 (100%)
СА+эпидуральная	1 (3%)	11 (8%)	0	1 (17%)	0	0
СА+проводниковая	2 (7%)	39 (28%)	0	2 (33%)	0	0
Самостоятельное дыхание	6 (20%)	82 (58%)	0	5 (56%)	2 (9%)	0
Турникет во время цементирования	0	54 (38%)	0	5 (83%)	0	0
Кровопотеря во время операции (мл)	725 (500; 1475)	500 (400; 600)	1500 (1000; 1700)	400 (325; 475)	600 (360; 875)	400 (300; 400)
Продолжительность (мин)	190 (160; 210)	150 (130; 180)	260 (250; 300)	120 (110; 140)	150 (120; 175)	150 (130; 225)
Число наблюдений	30	141	6	9	22	3

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОА – общая анестезия, СА – спинальная анестезия.

Таблица 2. Клинические проявления синдрома имплантации костного цемента

№	Вид эндопротеза и анестезии	Время появления симптомов	Уровень снижения SpO ₂	Уровень снижения АДсис/АДд	Нарушение ритма сердца	Продолжительность симптоматики (мин)
1	Коленный, ОА+проводниковая	Введение цемента на фоне турникета	94, после снятия жгута 98, но гипотензия	40%/34%	Нет	20
2	Коленный, ОА+проводниковая	Установка протеза	Нет	26%/22%	Нет	12
3	Коленный, ОА+проводниковая	Установки протеза на фоне турникета	95, после снятия жгута до 93	Нет	Нет	15
4	Коленный, ОА+проводниковая	Установка протеза	92	Нет	Нет	2
5	Коленный, ОА+проводниковая	Установка протеза	89	30%/43%	Нет	15
6	Коленный, ОА+проводниковая	Введение цемента	94	Нет	Нет	2
7	Коленный, СА+проводниковая	Установка протеза	89	Нет	Нет	26
8	Коленный, СА+проводниковая	Через 3 мин после установки протеза	90	Нет	Частая наджелудочковая экстрасистолия	24
9	Коленный, СА+проводниковая	Введение цемента	87	11%/29%	Нет	20
10	Коленный, СА+проводниковая	Установка протеза на фоне турникета	94, после снятия жгута до 93	Нет	Нет	15
11	Коленный СА+проводниковая	Через 3 мин после установки протеза	Нет	Нет	Частая наджелудочковая экстрасистолия, тригеминия	20
12	Тазобедренный, ОА+эпидуральная	Через 6 мин после установки протеза	Нет	24%/28%	Нет	3
13	Голенистопный, ОА+проводниковая	Введение цемента	90	Нет	Нет	9

Примечание: ОА – общая анестезия, СА – спинальная анестезия, АДсис – артериальное давление систолическое, АДд – артериальное давление диастолическое.



Рисунок. Снижение SpO₂ с 99 до 90% после введения цемента и установки эндопротеза (обозначено стрелкой на 30-минутном тренде)

всех случаях достаточно хорошо корригировалась введением фенилэфрина (мезатона), нарушения ритма сердца купировались самостоятельно без лечения (поскольку не сопровождались гемодинамическими нарушениями). Значимых отклонений интервала S-T от изолинии не было, остановки кровообращения не зафиксировано, потерю сознания зарегистрировать было невозможно, так как все больные находились под наркозом или в состоянии седации.

Большинство пациентов с развившимся СИКЦ имели сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь II и III стадии – 7 человек, ИБС, стенокардия напряжения II функционального класса – 2), анемию – двое, ожирение (ИМТ более 30 кг/м²) – 9, сахарный диабет II типа – 3.

При однофакторном анализе было выявлено четыре фактора риска развития СИКЦ (табл. 3), многофакторный анализ оставил только два неза-

Таблица 3. Однофакторный и многофакторный анализ предикторов синдрома имплантации костного цемента

Признак	Однофакторный анализ, значение p	Многофакторный анализ (Модель в целом: $\chi^2=18,805$; $p=0,0001$)		
		Отношение шансов	95% доверительный интервал	Значение p
Возраст (лет)	0,0009	1,0575	1,0185–1,0982	0,0072
ИМТ (кг/м ²)	0,0016	1,1308	1,0419–1,2295	0,0157
Сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы	0,0151	—	—	0,7250
Сахарный диабет	0,0013	—	—	0,0551

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

висимых фактора: старший возраст и избыточную массу тела больного. Пациенты с развившимся СИКЦ были существенно старше больных без СИКЦ — 54 (49; 58) против 33 (23; 50) лет и имели более высокий индекс массы тела 31 (29; 33) против 24 (21; 29) кг/м². Минимальный возраст пациентов с развитием СИКЦ был 30 лет, с увеличением продолжительности жизни на 1 год риск развития СИКЦ возрастал в 1,058 раза (на 5,8%); повышение ИМТ на 1 кг/м² увеличивало риск на 13%. Остальные исследуемые факторы (в том числе вид обезболивания) не оказывали статистически значимого влияния на возникновение СИКЦ.

Следует отметить, что в перицементный период изменения показателей гемодинамики были разнонаправленными (табл. 4). Значимое снижение артериального давления, связанное, по-видимому, с падением общего сосудистого периферического сопротивления, отмечалось у 1–4% пациентов, что побудило с целью коррекции вводить им вазопрессоры. В то же время значимое повышение артериального давления зарегистрировано у 4–8% больных, что в 7 случаях (3%) требовало введения

фентанила, а у одного больного — добавления рокурония.

Обсуждение

Отсутствие стандартного определения СИКЦ существенно затрудняет точную регистрацию данного феномена. По имеющимся данным, связанные с цементным эндопротезированием тазобедренного сустава артериальная гипотензия и десатурация встречаются довольно часто: 2 и 17% [9], 38 и 25% [10], 45 и 57% [5] соответственно.

Этиология и патогенез

Раньше главной причиной развития СИКЦ считали прямое токсическое действие мономера метилметакрилата (м-ММА) на легкие, миокард и сосуды [5, 11, 12]. Экспериментальные данные на животных показали, что плазменная концентрация м-ММА после цементного эндопротезирования тазобедренного сустава значительно меньше концентрации, вызывающей легочные или гемодинамические изменения [13–16], что противоречит гипотезе, в основе которой лежит мономер-повреждающее воздействие.

Таблица 4. Изменение показателей гемодинамики и частоты дыхания до введения цемента и в течение трех минут после установки эндопротеза

Показатель	Увеличение >20%	Увеличение >40%	Снижение <20%	Снижение <40%
ЧСС	3 (1%)	1 (0,5%)	0	0
АДсис	12 (6%)	0	3 (1%)	0
АДср	9 (4%)	1 (0,5%)	4 (2%)	0
АДд	16 (8%)	5 (2%)	8 (4%)	0
ЧД	11 (11%)	5 (5%)	11 (11%)	0
SV	7 (8%)	1 (1%)	1 (1%)	0
CI	4 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	0
CO	4 (4%)	2 (2%)	1 (1%)	0
SVR	12 (13%)	4 (4%)	5 (5%)	0

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, АДсис — артериальное давление систолическое, АДср — артериальное давление среднее, АДд — артериальное давление диастолическое, ЧД — частота дыханий, SV — ударный объем сердца, CI — сердечный индекс, CO — сердечный выброс, SVR — общее периферическое сосудистое сопротивление.

В последнее время доминирующей становится эмболическая модель. Цемент в костномозговом канале подвергается экзотермической реакции полимеризации с расширением в пространстве между эндопротезом и костью, одновременным нагреванием до 96 °С и резким подъемом интрамедуллярного давления, впрессовывающего содержимое канала в венозные сосуды. Пиковое давление при цементной установке ножки эндопротеза может достигать 4900–5000 мм рт. ст., среднее давление 3000–3140 мм рт. ст. [17]. Будущими эмболами становятся жир, костный мозг, частички цемента, воздух, частички кости, агрегаты тромбоцитов и фибрина, которые с силой выдавливаются из костномозгового канала в кровотоки в момент введения цемента и особенно установки ножки эндопротеза [17]. Бесцементная артропластика ассоциируется с более низким интрамедуллярным давлением, меньшим количеством эмболов и меньшей тяжестью гемодинамических изменений [3, 16].

Транспищеводная эхокардиография выявляет наличие эмболов в виде «снежных хлопьев» в правых отделах сердца и легочной артерии почти у всех пациентов с цементной фиксацией эндопротеза (7 из 7 [3], 47 из 48 [9]), причем у $\frac{1}{3}$ больных эмболы были больших размеров (более 10 мм). По данным ультразвукового мониторинга, эмболическая нагрузка оказалась значительно выше при цементном эндопротезировании тазобедренного сустава, чем при бесцементном [3]. Доказательством эмболической теории служат также постоянные и многочисленные находки эмболов костного мозга, жира, частичек костей и ММА при аутопсии после интраоперационных смертей во время бедренного протезирования в легких, миокарде, а также в головном мозге и почках (парадоксальная эмболизация) [4, 18, 19].

Попадая в сосуды малого круга кровообращения, эмболы вызывают вазоконстрикцию с повышением давления в легочной артерии, нагрузки на правый желудочек, что приводит к правожелудочковой дисфункции с падением артериального давления и развитием гипоксемии. Острая дилатация правого желудочка, вызванная легочной гипертензией, приводит к смещению межжелудочковой перегородки влево со снижением наполнения левого желудочка и, соответственно, падением сердечного выброса. Снижение перфузионного давления в коронарных сосудах может вызвать или усугубить имеющуюся ишемию миокарда [20]. Помимо механических нарушений эмболы могут прямым или косвенным способом способствовать выбросу медиаторов сосудистого эндотелия, вазоактивных и провоспалительных субстанций, высвобождению гистамина с развитием анафилаксии (I типа гиперчувствительности), активировать тромбин, тканевой тромбопластин, систему комплемента [3, 14, 15, 21]. Медиатор-индуцированные сосудистые и бронхиальные

реакции в сочетании с механической обструкцией эмболами служат причиной шунтирования крови и гипоксемии [6, 22].

Остается неясным несоответствие большого количества обнаруживаемых во время цементирования и установки эндопротеза эмболов минимальным изменениям параметров сердечно-легочной системы [3, 9, 23], а также отсутствие корреляции между количеством эмболов и уровнем гипотензии и гипоксемии [9, 15]. Почему у большинства пациентов вброс эмболов в кровоток остается без последствий, а у некоторых приводит к критическим нарушениям? Предполагают, что в развитии СИКЦ большое значение имеет сочетание большой эмболической нагрузки, сопровождающейся выраженными отклонениями показателей легочного, системного сосудистого сопротивления, сократимости миокарда, и индивидуальных особенностей пациента, в частности, наличия сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (ограничение резервов) и в особенности предшествующей правожелудочковой недостаточности.

Факторы риска пациента

Полученные нами результаты почти в точности совпали с данными, представленными в единственной отечественной монографии, посвященной синдрому имплантации костного цемента при эндопротезировании тазобедренного сустава. Авторы работы выявили достоверную корреляцию между развитием СИКЦ и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы (распространенный атеросклероз, нарушения ритма сердца в анамнезе, ИБС, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность; в меньшей степени: стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), дыхательной недостаточностью, наличием ожирения, возрастом больного [5]. Связь СИКЦ с возрастом, сниженными функциональными резервами, сердечно-легочными нарушениями, легочной гипертензией, более высоким классом ASA обнаруживали и многие другие исследователи [1, 4, 10, 12]. По-видимому, в возникновении СИКЦ важное или даже первостепенное значение имеет способность организма к преодолению внезапно возникающих гемодинамических нарушений, вызванных эмболами. Механизмы саногенеза не вполне понятны, однако известно, что синдром имплантации костного цемента — это феномен, ограниченный во времени. Экспериментальные и клинические исследования показали, что давление в легочной артерии нормализовалось в течение 24 ч. Здоровые сердца даже при большой эмболической нагрузке восстанавливались в течение секунд и минут [20].

Роль турникета

Перед цементированием и установкой мегапротеза коленного сустава в 38% случаев был использован турникет с целью гемостаза и более тщательного

осушения костномозгового канала. Интересными были три случая десатурации при введении цемента и установке ножек эндопротеза коленного сустава на фоне турникета (см. табл. 2). Скорее всего причина в том, что наложенный на верхнюю треть бедра пневмотурникет ограничивал кровоток не по всей длине бедренной кости. Часть эмболов из проксимальных отделов бедренной кости могла попасть в кровоток выше имеющегося жгута. Последующее его снятие могло высвободить дополнительную порцию эмболов, скопившихся в венах нижней конечности (как описано после вправления головки тазобедренного эндопротеза по причине выпрямления бедра, вправления ранее пережатых вен и восстановления полноценного венозного кровотока [4, 15, 22]). Это проявлялось углублением гипоксемии и/или нарастанием артериальной гипотензии.

Дефляция турникета в остальных случаях иногда сопровождалась падением общего периферического сосудистого сопротивления, артериальной гипотензией и тахикардией, что мы расценивали как попадание в кровоток недоокисленных продуктов метаболизма, однако сохраняющееся нормальное значение SpO_2 не позволяло отнести такую гипотензию к СИКЦ.

Изменения показателей гемодинамики и обезболивание

Несмотря на риск падения артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления, более часто при установке эндопротеза мы регистрировали умеренное повышение показателей центральной и периферической гемодинамики, чем их снижение. Это являлось отражением, с одной стороны, высокой травматичности этапа введения цемента и установки ножки эндопротеза, а с другой — сохраненных компенсаторных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне поверхностной общей анестезии в сочетании с регионарной блокадой. С помощью предварительного углубления наркоза можно было предотвратить эти гипертензивные реакции, однако мы подавили бы и защитный ответ на возможный внезапный сердечно-сосудистый коллапс, поэтому целесообразна была именно такая схема обезболивания.

Мы не можем согласиться с мнением о преимуществе общей анестезии по сравнению с нейроаксиальными блокадами при эндопротезировании тазобедренного сустава [5]. Данное предположение основано на гипотезе об истощении резервов сердечно-сосудистой системы, связанном с распространенной симпатической нейроаксиальной блокадой, вазодилатацией и возникающей (при наличии такого резерва) компенсации в виде увеличения ударного объема и сердечного выброса, которые могли бы понадобиться не для коррекции нейроаксиальной блокады, а для противодействия развитию СИКЦ. Полученные нами результаты показали, что при комбинации поверхностной

общей анестезии и регионарной, в том числе нейроаксиальной блокады показатели центральной гемодинамики (см. табл. 4) при необходимости могли возрасти, что свидетельствовало о наличии резервов сердечно-сосудистой системы.

Мониторинг

Острая легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность — обратимые состояния, что требует немедленного распознавания ситуации и проведения соответствующих мероприятий. По видимому, транспищеводная эхокардиография в настоящее время является наиболее приемлемым способом обнаружения эмболов и, главное, быстрой диагностики функционального состояния сердца, легочной артерии и аорты.

Лечение

Главная задача анестезиолога — поддержать кровообращение на достаточном уровне в надежде на скорое самоизлечение. В плане терапии дисфункции правых отделов сердца и вазодилатации препаратами первой линии являются альфа адреномиметики. Главным образом симптоматическое лечение состоит из подачи 100% кислорода, активной инфузионной терапии, введения альфа или альфа/бета адреноагонистов, инотропных препаратов.

Профилактика

У пациентов с высоким риском развития СИКЦ или с указанием на наличие данного синдрома в анамнезе следует рассмотреть возможность бесцементного эндопротезирования крупных суставов. В основе профилактики лежат мероприятия, направленные на снижение образования эмболов: тщательный лаваж/ирригация костномозгового канала, хороший гемостаз/осушение перед введением цемента, использование минимально необходимой длины ножки эндопротеза, предварительное наложение фрезевого отверстия в бедренной кости с целью снижения давления в канале и эвакуации воздуха (повышает риск последующего перелома бедренной кости), ретроградное введение цемента с помощью специального шприца, смешивание компонентов цемента в разреженной (частичный вакуум), а не атмосферной среде [1, 4, 10, 17, 22, 24].

Общие принципы ведения больного во время цементирования включают поддержание нормоволемии, временно высокой концентрации кислорода, хорошей антиноцицептивной защиты, отказ от закиси азота. Не следует применять высокие концентрации ингаляционных анестетиков во избежание подавления функций сердечно-сосудистой системы.

Указания на необходимость профилактического использования кортикостероидов или антигистаминных препаратов в специальной литературе отсутствуют [1, 25, 26]. Мы также вряд ли можем согласиться со способами профилактики и лечения

СИКЦ, основанными на электрохимическом окислении м-ММА с помощью внутривенной инфузии 0,03% гипохлорита натрия или профилактики гипоксии клеток и окислительного стресса с помощью внутривенной инфузии мафусола и рексода [5].

Заключение

Синдром имплантации костного цемента — потенциально смертельно опасное, пока не имеющее специфического лечения и профилактики осложнение. У онкологических больных оно встречается несколько реже, чем в ортопедической практике, что связано с более молодым возрастом пациентов, меньшим количеством и степенью выраженности сопутствующей патологии, а также более мощными резервами организма. Тем не менее во время цементной установки эндопротеза необходим тщательный мониторинг состояния больного с немедленной коррекцией возникающих расстройств.

Выводы

1. Частота синдрома имплантации костного цемента при эндопротезировании области коленного сустава составила 7,8% (11/141), тазобедренного — 3,3% (1/30), плечевого — 0% (0/22).

2. Летальность, связанная с развитием синдрома имплантации костного цемента при цементном эндопротезировании крупных суставов у онкологических больных, составила 0% (0/211).

3. Независимыми факторами риска возникновения синдрома имплантации костного цемента были старший возраст и избыточная масса тела пациента: с увеличением возраста на 1 год риск увеличивался на 5,8%, с повышением индекса массы тела на 1 кг/м² — на 13%.

4. Пневмоторникет, наложенный на верхнюю треть бедра, не мог полностью предотвратить развитие синдрома имплантации костного цемента при тотальном эндопротезировании коленного сустава.

5. Показатели кровообращения в период цементного эндопротезирования изменялись разнонаправленно, преимущественно с тенденцией к повышению, что свидетельствовало о высокой травматичности данного этапа операции и сохранении резервов сердечно-сосудистой системы при выбранных способах обезболивания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Donaldson A.J., Thomson H.E., Harper N.J., Kenny N.W. Bone cement implantation syndrome. *Brit. J. Anesth.* 2009, v. 102, No. 1, p. 12-22.
2. Coventry M.B., Beckenbaugh R.D., Nolan D.R., Ilstrup D.M. 2,012 total hip arthroplasties: a study of postoperative course and early complications. *J. Bone Joint Surg.* 1974, v. 56, p. 273-284.

3. Ereth M.H., Weber J.G., Abel M.D. et al. Cemented versus noncemented total hip arthroplasty-embolism, haemodynamics and intrapulmonary shunting. *Mayo Clinic Proc.* 1992, v. 67, p. 1066-1074.
4. Parvizi J., Holliday A.D., Ereth M.H., Lewallen D.G. Sudden death during primary hip arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1999, v. 369, p. 39-48.
5. Мамаева Е.Г., Лебединский К.М., Машков В.М. и соавт. Синдром имплантации костного цемента при эндопротезировании тазобедренного сустава. СПб.: СПбМАПО. 2009, 116 с.
6. Byrick R.J., Forbes D., Waddell J.P. A monitored cardiovascular collapse during cemented total knee replacement. *Anesthesiology.* 1986, v. 65, p. 213-216.
7. Govil P., Kakar P.N., Arora D. et al. Bone cement implantation syndrome: a report of four cases. *Indian J. Anaesth.* 2009, v. 53, No. 2, p. 214-218.
8. Orsini E.C., Richards R.R., Mullen J.M. Fatal fat embolism during cemented total knee arthroplasty: a case report. *Can. J. Surg.* 1986, v. 29, p. 385-386.
9. Lafont N.D., Kalonji M.K., Barre J. et al. Clinical features and echocardiography of embolism during cemented hip arthroplasty. *Can. J. Anesth.* 1997, v. 44, p. 112-117.
10. Herrenbruck T., Erickson E.W., Damron T.A., Heiner J. Adverse clinical events during cemented long-stem femoral arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2002, v. 395, p. 154-163.
11. Karlsson J., Wendling W., Chen D. et al. Methylmethacrylate monomer produces direct relaxation of vascular smooth muscle *in vitro*. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1995, v. 39, p. 685-689.
12. Peebles D.J., Ellis R.H., Stride S.D.K., Simpson B.R.J. Cardiovascular effects of methylmethacrylate cement. *Br. Med. J.* 1972, v. 1, p. 349-351.
13. McLaughlin R.E., DiFazio C.A., Hakala M. et al. Blood clearance and acute pulmonary toxicity of methylmethacrylate in dogs after simulated arthroplasty and intravenous injection. *J. Bone Joint Surg.* 1973, v. 55, p. 1621-1628.
14. Modig J., Busch C., Olerud S. et al. Arterial hypotension and hypoxaemia during total hip replacement: the importance of thromboplastic products, fat embolism and acrylic monomers. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1975, v. 19, p. 28-43.
15. Modig J., Busch C., Waernbaum G. Effects of graded infusion of monomethylmethacrylate on coagulation, blood lipids, respiration and circulation. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1975, v. 113, p. 187-195.
16. Orsini E.C., Byrick R.J., Mullen J.B.M. et al. Cardiopulmonary function and pulmonary microemboli during arthroplasty using cemented or non-cemented components the role of intramedullary pressure. *J. Bone Joint Surg.* 1987, v. 69, p. 822-832.
17. McCaskie A.W., Barnes M.R., Lin E. et al. Cement pressurization during hip replacement. *J. Bone Joint Surg. (Br.)* 1997, v. 79, p. 379-384.
18. Edmonds C.R., Barbut D., Hager D., Sharrock N.E. Intraoperative cerebral arterial embolisation during total hip arthroplasty. *Anesthesiology.* 2000, v. 93, p. 315-318.
19. Sevti S. Fat embolism in patients with fractured hips. *Br. Med. J.* 1972, v. 2, p. 257-262.
20. Byrick R.J. Cement implantation syndrome: a time limited embolic phenomenon. *Can. J. Anaesth.* 1997, v. 44, No. 2, p. 107-111.
21. Gammer W., Bengtson A., Heideman M. Inhibition of complement activation by high-dose corticosteroids in total

- hip arthroplasty. Clin. Orthop. Relat. Res. 1998, v. 236, p. 205-209.
22. Wheelwright E.F., Byrick R.J., Wigglesworth D.F. et al. Hypotension during cemented arthroplasty. Relationship to cardiac output and fat embolism. J. Bone Joint Surg. 1993, v. 75, p. 715-723.
23. Hayakawa M., Fujioka Y., Morimoto Y. et al. Pathological evaluation of venous emboli during total hip arthroplasty. Anaesthesia. 2001, v. 56, p. 571-575.
24. Werner L. A response to «Sudden deaths during hip hemiarthroplasty». Anaesthesia. 2003, v. 58, p. 922-923.
25. Lamade W.R., Friedl W., Schmid B., Meeder P.J. Bone cement implantation syndrome. A prospective randomised trial for the use of antihistamine blockade. Arch. Orthop. Trauma Surg. 1995, v. 114, p. 335-339.
26. Mitsuhashi H., Saitoh J., Saitoh K. Methylmethacrylate bone cement does not release histamine in patients undergoing prosthetic replacement of femoral head. Br. J. Anaesth. 1994, v. 73, p. 779-781.

Статья поступила 28.01.2015 г., принята к печати 03.03.2015 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

BONE CEMENT IMPLANTATION SYNDROME DURING JOINT REPLACEMENT AT ONCOLOGICAL PATIENTS

Garyaev R.V., Sokolovsky A.V., Rychkov I.A.

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

Key words: bone cement implantation syndrome

Methods. We performed a prospective study incidence, risk factors and haemodynamic effects associated with bone cement implantation syndrome (BSIS) at 211 oncological patients undergoing cemented joint replacement: total hip (30), knee (141), ankle (6), femur (9), elbow (3), hemischoulder (22) arthroplasty. The anesthetic technique consisted of superficial general or spinal anesthesia with epidural or conductive analgesia. The cardiovascular changes were determined. Multivariate logistic regression analysis was conducted to determine which clinical variables were predictive of BCIS.

Results. The incidence of BCIS was 7.8% (11/141), 3.3% (1/30), 0% (0/22) among patients undergoing knee, hip and shoulder arthroplasty accordingly; intraoperative mortality was 0% (0/211). Independent patient-related risk factors have been implicated in the genesis of BCIS including old age, body mass index. There were three cases of BCIS during knee arthroplasty with inflated tourniquet.

Conclusion. The cardiovascular indicators during cemented period could significantly increase that means cardiovascular reserves preservation.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНКОВ

А.С. Неред, Н.В. Кочергина, А.Б. Блудов, Я.А. Замогильная, Л.Е. Ротобельская, А.К. Валиев,
К.А. Борзов, Э.Р. Мусаев

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

Ключевые слова: патологические переломы позвонков, компьютерная томография, весовые коэффициенты информативности, «решающее правило»

Изучены данные компьютерной томографии с мультипланарной реконструкцией 109 позвонков с патологическими переломами. Чувствительность метода составляет 100%. Это указывает на высокую точность РКТ с мультипланарной реконструкцией в определении группы с переломами позвонков на фоне остеопороза. Показатель специфичности ниже и составляет 85–88%, что свидетельствует об ограничениях данного метода в определении группы с переломами на фоне опухолевого поражения.

Большинство патологических компрессионных переломов позвонков имеют доброкачественную природу и чаще обусловлены остеопорозом [1]. При этом их распространенность увеличивается с возрастом и коррелирует со снижением минеральной плотности костной ткани. Второй по частоте причиной развития патологических переломов позвонков является опухолевое поражение. По данным некоторых авторов, наиболее часто в кости метастазирует рак молочной железы (72%), предстательной железы (87%), щитовидной железы (50%), легкого (31%) и почки (37%). Поражение костной системы при миеломной болезни встречается в 70–95% случаев [2]. Компрессия спинного мозга обусловлена метастазами рака молочной железы, предстательной железы, легкого в 15–20% случаев (для каждой нозологии), а метастазами рака почки и поражением позвоночника при лимфоме и миеломной болезни в 5–10% [3]. У 20% больных онкологическое заболевание манифестировало неврологическим дефицитом вследствие метастатического поражения позвоночника.

Активное применение методов визуализации переломов позвонков началось с появлением рентгенографии еще в 1929 году. Это было обусловлено в первую очередь необходимостью выбора тактики лечения. С развитием как хирургических, так и консервативных методов лечения онкологических заболеваний и появлением возможности продления

жизни пациентов даже с IV стадией болезни возросла необходимость в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков. Особое место занимают пациенты с уже подтвержденным онкологическим диагнозом, у которых необходимо исключить метастатическое поражение костной системы. Активное применение лучевой терапии, гормональной терапии в плане комплексного лечения таких больных может в свою очередь приводить к развитию вторичного остеопороза и, как следствие, патологическим переломам на его фоне. В связи с этим методы лучевой диагностики приобретают особую актуальность в решении вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Диагностические возможности рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) значительно превосходят стандартную рентгенографию в первую очередь за счет отсутствия суммации изображения. Как показывали сравнительные исследования, рентгенография чаще ошибочно выявляет разрушение коркового слоя передней, задней стенок и ножек позвонка, чем компьютерная томография (73, 67, 85% против 15, 46, 15% соответственно). Авторы связывают полученные при рентгенографии результаты с ошибочной интерпретацией костных отломков как проявление костной деструкции, в то время как при РКТ-исследовании оба данных признака четко дифференцируются между собой [4].

По данным Laredo и соавторов, нарушение структуры губчатой кости тел позвонков выявляется с помощью РКТ при «доброкачественных» переломах в 29% случаев и является менее характерным симптомом злокачественности, чем разрушение корти-

Адрес для корреспонденции

Неред А.С.

E-mail: ninkve@mail.ru

кального слоя [5]. В исследовании Sattari и соавторов частота нарушения структуры губчатой кости при «остеопорозных» переломах достигает 100% [4]. Наличие внекостного компонента считается характерным признаком опухолевого поражения кости. Однако Laredo отмечает, что наличие паравerteбрального внекостного компонента не является абсолютным симптомом злокачественности процесса и может наблюдаться при «доброкачественных» переломах, однако в этом случае его толщина не должна превышать 1 см [5]. В подтверждение этим результатам Sattari и соавторы приводят данные о частоте встречаемости внекостного компонента при «остеопорозных» переломах, распространяющегося преимущественно внутриканально, в 23% случаев [4]. Другими важными критериями доброкачественности процесса являются линии перелома как губчатой, так и кортикальной кости, а также смещение костных отломков в позвоночный канал [4, 5]. Так же как при стандартной рентгенографии, «внутрипозвоночный вакуум-симптом» в большей степени свидетельствует о доброкачественном характере перелома с развитием остеонекроза тела поломанного позвонка [6].

Проведение РКТ только в аксиальной проекции без выполнения мультипланарных реконструкций имеет ряд ограничений для выявления переломов позвонков [7, 8]. По данным Chan и соавторов [9], последующая мультипланарная реконструкция позволяет выявить переломы позвонков, не диагностированные при аксиальной РКТ грудной и брюшной полостей, в 45% случаев. При этом компьютерная томография не всегда способна ответить на вопрос об этиологии перелома, так как не отражает состояние костного мозга. Подобные сложности могут возникнуть в случае сочетанных процессов, например, таких как диффузно-поротическая форма миеломной болезни, при которой снижение плотности кости обусловлено самим опухолевым процессом.

Материалы и методы

В базу данных были включены сведения о 87 больных. Все пациенты обследованы в отделе лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ клинической онкологии «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Значительно преобладали пациенты женского пола в соотношении 2,1:1 их количество составило 59 пациенток, мужского пола — 28 пациентов. Возраст больных варьировал в пределах от 19 до 81 года. В изучаемой группе преобладали больные в возрасте 48–69 лет. Средний возраст составил 56 лет.

В общей сложности у 87 больных выявлялось 154 позвонка с патологическими переломами. Наиболее часто переломы позвонков локализовались в грудном отделе позвоночника — 83 перелома (54%), затем следовали поясничный отдел — 62 перелома (40%), шейный отдел — 7 (5%), крестцовый отдел —

2 (1%). 23 перелома (15%) локализовались выше Th7 позвонка, 131 (85%) — с уровня Th7 позвонка и ниже. У 83 пациентов (95%) в анамнезе имелось онкологическое заболевание. 4 (5%) пациента были без онкологического анамнеза. У 24 (28%) больных в анамнезе имелась неадекватная травма (падение с высоты собственного роста, повышенная осевая нагрузка), у 63 (72%) пациентов анамнестических указаний на травму не выявлено.

С целью верификации диагноза 51 (59%) больному проведена трепанбиопсия позвонка или паравerteбрального внекостного компонента. 36 (41%) пациентам диагноз подтвержден динамическим наблюдением в течение не менее 6 мес.

По результатам проведенного гистологического исследования и динамического наблюдения остеопороз был причиной переломов 49 позвонков (32%), опухолевое поражение — 105 позвонков (68%), из них: 101 позвонок — на фоне первичной или метастатической злокачественной опухоли, 4 позвонка — на фоне гемангиом.

Из 154 позвонков с патологическими переломами в анализ результатов РКТ были включены данные 109 позвонков. Группа переломов позвонков на фоне остеопороза — 35 позвонков (32%). Позвонков с переломами на фоне опухолевого поражения было 74 (68%).

Для анализа использовались данные рентгеновской компьютерной томографии, которая проводилась на различных мультidetекторных аппаратах SIEMENS SOMATOM. Исследования проводились в костном и мягкотканном режимах в аксиальной проекции с толщиной среза 1,25–5 мм с обязательным проведением постпроцессинга с построением реконструкций в коронарной и сагиттальной проекциях.

Для анализа были отобраны следующие признаки:

- ✓ Влияние позвонка с патологическим переломом на общую статику позвоночника.
- ✓ Степень снижения высоты тела позвонка по Genant.
- ✓ Вид деформации тела позвонка.
- ✓ Вертикальная исчерченность тела позвонка («рубашка регбиста», симптом «вельвета»).
- ✓ Распространенность вертикальной исчерченности по позвоночнику.
- ✓ Симптом «горошка» в поломанном позвонке.
- ✓ Распространенность симптома «горошка» по позвоночнику.
- ✓ Снижение плотности во всех позвонках.
- ✓ Уплотнение костной структуры под замыкающей пластиной поломанного позвонка.
- ✓ Внутрипозвоночный «вакуум»-феномен тела поломанного позвонка.
- ✓ «Вакуум»-феномен смежных межпозвоночных дисков.

- ✓ Истончение коркового слоя тела позвонка.
- ✓ Разрушение коркового слоя тела позвонка.
- ✓ Вздутие коркового слоя тела позвонка.
- ✓ Литическая деструкция в пораженном позвонке.
- ✓ Смешанная деструкция в пораженном позвонке.
- ✓ Пластическая деструкция в пораженном позвонке.
- ✓ Ячеистая деструкция в пораженном позвонке.
- ✓ Распространение деструкции на задний комплекс позвонка.
- ✓ Очаги деструкции в других позвонках (без переломов).
- ✓ Состояние позвоночного канала.
- ✓ Состояние межпозвонковых отверстий.
- ✓ Линия перелома тела позвонка.
- ✓ Наличие внекостного компонента.
- ✓ Наличие костных отломков.
- ✓ Характер границ деструкции.
- ✓ Размеры деструкции (литической, смешанной).
- ✓ Распространение опухоли на смежные позвонки.
- ✓ Включения жировой плотности в позвонке с патологическим переломом.

При обработке клинических признаков лучевой диагностики патологических переломов позвонков был применен пакет программ «АСТА», созданный в лаборатории медицинской кибернетики РОНЦ для оценки медико-биологических данных. С помощью этих программ были проведены: бинарная статистика с вычислением коэффициентов Стиюдента, анализ на основании тестов хи-квадрат и точного критерия Фишера. Вычислялись коэффициенты информативности Вапника-Червоненкиса. Многофакторный анализ клиническо-лучевых признаков состоял в построении решающих правил (по методу Байеса), использующих различные наборы признаков. При многофакторном анализе каждый признак приобретал «весовой коэффициент информативности» (ВКИ), который определялся частотой встречаемости данного признака в группах «остеопорозных» и «опухолевых» переломов позвонков. В последующем на основании совокупности признаков с их ВКИ создавалось «решающее правило».

Диагностическую точность компьютерной томографии с мультипланарной реконструкцией в группах с переломами позвонков на фоне остеопороза и на фоне опухолевого поражения оценивали с помощью чувствительности, специфичности и точности, прогностической ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результатов.

Чувствительность в контексте данного исследования — это способность метода выявлять группу с «остеопорозными» переломами позвонков.

$$Ч (\%) = \frac{ИПР}{(ИПР+ЛОП)} \times 100$$

Специфичность в контексте данного исследования — это способность метода выявлять группу с «опухолевыми» переломами позвонков.

$$С (\%) = \frac{ИОР}{(ИОР+ЛПР)} \times 100$$

Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР):

$$ПЦПР (\%) = \frac{ИПР}{(ИПР+ЛПР)} \times 100$$

Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР):

$$ПЦОР (\%) = \frac{ИОР}{(ИОР+ЛОП)} \times 100$$

Точность — степень близости полученного результата к принятому опорному значению (в данном исследовании — к 100%).

$$Т (\%) = \frac{ИОР+ИПР}{\text{Общее количество наблюдений}} \times 100$$

Результаты

Для разработки семиотики рентгеновской компьютерной томографии с мультипланарной реконструкцией для дифференциальной диагностики «опухолевых» и «неопухолевых» деформаций проанализированы данные 109 позвонков с патологическими переломами. Из них 35 остеопорозного характера (32%) и 74 — опухолевого (68%).

Для создания «решающего правила» в «обучающую выборку» включены данные 72 позвонков с патологическими переломами. Из них — 23 остеопорозного характера и 49 опухолевого. Из 31 разработанного признака нами отобраны 18 наиболее информативных, на основе которых было сформировано «решающее правило». Пороговое значение разграничения групп позвонков с «опухолевыми» и «неопухолевыми» переломами составило 0. Признаки, характерные для группы позвонков с «опухолевыми» переломами, имеют значение меньше порогового (<0), а для группы позвонков с «неопухолевыми» переломами больше или равно пороговому (≥0).

Как показано в табл. 1, для группы позвонков с патологическими переломами на фоне остеопороза наибольшей информативностью обладал признак отсутствия деструкции в теле позвонка с патологическим переломом с ВКИ (+301). Далее в порядке убывания информативности следовали: отсутствие истончения коркового слоя (+238), отсутствие разрушения коркового слоя (+191), субкортикальное уплотнение костной структуры тела поломанного позвонка (+170), «вакуум»-феномен смежного межпозвонкового диска (+151), передняя клиновидная (+148) деформация или деформация по типу «рыбьего позвонка» (+136). Наименее информативным признаком

Таблица 1. Признаки рентгеновской компьютерной томографии с мультипланарной реконструкцией с их ВКИ

Позвонки с «опухолевыми» переломами	Признак	Позвонки с «неопухолевыми» переломами
	Вид деформации тела позвонка	
	Передняя клиновидная	+148
–17	Задняя клиновидная	
	«Рыбий» позвонок	+136
	«Crush»-деформация	+36
–68	Смешанная	
–262	Боковая	
–79	«Vertebra plana»	
	Вертикальная исчерченность («рубашка регбиста», «симптом» вельвета) выявляется	
	Во всех позвонках	+97
	Только в пораженном позвонке	+124
–215	Не выявляется	
–107	Невозможно оценить	
	Снижение плотности (во всех позвонках)	
	Да	+80
–181	Нет	
	Субкортикальное уплотнение костной структуры тела поломанного позвонка	
	Да	+170
–91	Нет	
–65	Невозможно оценить	
	«Вакуум»-феномен смежного межпозвонкового диска	
	Да	+151
–47	Нет	
	Истончение коркового слоя	
–224	Да	
	Нет	+238
	Разрушение коркового слоя пораженного позвонка	
–287	Да	
	Нет	+191
–14	Невозможно оценить	
	Вздутие коркового слоя	
–150	Да	
	Нет	+20
	Смешанная деструкция в пораженном позвонке	
	С преобладанием пластического компонента	+53
–305	С преобладанием литического компонента	
–72	В равной степени	
	Нет	+78
	Невозможно оценить	+122
	Ячеистая деструкция в пораженном позвонке	
–90	Да	
	Нет	+12
	Очаги деструкции в других позвонках (без переломов)	

Окончание таблицы 1.

Позвонки с «опухолевыми» переломами	Признак	Позвонки с «неопухолевыми» переломами
–129	Да	
	Нет	+80
	Состояние позвоночного канала на уровне перелома	
	Интактен	+99
–117	Сужен	
	Невозможно оценить	+130
	Состояние межпозвонковых отверстий на уровне перелома	
	Интактны	+99
–154	Сужены	
	Невозможно оценить	+222
	Наличие костных отломков	
–86	Да	
	Нет	+84
	Характер границы деструкции	
	Границы не определяются	+298
–297	Определяются нечетко	
–142	Четкие	
–13	Склерозированные	
	«Фестончатые»	+53
–162	Невозможно оценить	
	Размеры деструкции	
–240	Все тело позвонка	
–108	$\frac{1}{2}$ тела позвонка	
–225	$\frac{2}{3}$ тела позвонка	
–86	Множественные очаги в одном позвонке	
	Не определяется	+301
	Нельзя оценить	+122
	Распространение деструкции на смежные позвонки	
–152	Да	
	Нет	+9
	Жировые включения в теле поломанного позвонка	
	Да	+56
–13	Нет	
	Невозможно оценить	+217

оказалось отсутствие распространения деструкции на смежные позвонки (+9).

Для группы позвонков с патологическими переломами на фоне опухолевого поражения наибольшей информативностью обладал признак смешанной деструкции с преобладанием литического компонента с ВКИ (–305). Далее в порядке

убывания информативности следовали: нечеткие границы деструкции (–295), разрушение коркового слоя (–287), боковая клиновидная деформация тела поломанного позвонка (–262), поражение всего тела позвонка (–240) либо $\frac{2}{3}$ тела позвонка (–225), истончение коркового слоя (–224), отсутствие вертикальной исчерченности тела как поломанного

позвонка, так и других позвонков в зоне исследования (–215). Наименее информативным признаком оказалось отсутствие жировых включений в теле поломанного позвонка (–13).

Обращает на себя внимание тот факт, что практически во всех случаях, когда невозможно оценить признак за счет объективных ограничений, данная градация принимает положительное значение ВКИ и может достигать (+222), что способствует отнесению объекта в группу «остеопорозных» переломов.

Для уточнения информативности «решающего правила» сформирована «экзаменационная выборка», которая включала в себя данные 37 позвонков с патологическими переломами. Из них – 12 позвонков с переломами остеопорозного характера и 25 – опухолевого.

Параметры информативности «обучающей» и «экзаменационной» выборок представлены в табл. 2.

Таблица 2. Показатели информативности рентгеновской компьютерной томографии с мультипланарной реконструкцией

Показатель	Обучающая выборка	Экзаменационная выборка
Чувствительность	100,0%	100%
ПЦПР	79,3%	75%
Специфичность	87,7%	85%
ПЦОР	100,0%	100,0%
Точность	92,7%	91,9%

Как видно из табл. 2, чувствительность метода и прогностическая ценность отрицательного результата в «обучающей» и «экзаменационной» выборках сопоставимы и составляют 100%. Это указывает на высокую точность РКТ с мультипланарной реконструкцией в определении группы с переломами позвонков на фоне остеопороза. Показатель специфичности в обеих выборках ниже и составляет 85–88%, что свидетельствует об ограничениях данного метода в определении группы с переломами на фоне опухолевого поражения.

Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют о достаточно высокой информативности данного метода в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков, что позволяет использовать компьютерную томографию с мультипланарной реконструкцией для решения данной диагностической задачи. Это особенно важно в случаях выраженного болевого синдрома у пациентов с патологическим переломом, не позволяющим провести магнитно-резонансную томографию.

Ошибочное отнесение объектов в группу с «неопухолевыми» переломами наблюдалось в тех

случаях, когда при РКТ-исследовании либо костная деструкция четко не определялась вследствие морфологических особенностей поражения костной системы, либо когда отсутствовали такие высокоинформативные признаки, как смешанная деструкция с преобладанием литического компонента, истончение, вздутие и разрушение коркового слоя, сужение позвоночного канала и межпозвонковых отверстий. При этом признаки, характерные для гемангиом, такие как симптом «горошка», вертикальная исчерченность, ячеистая деструкция, фестончатые контуры и жировые включения, имели низкие весовые коэффициенты, что, вероятнее всего, связано с малым количеством наблюдений.

В доступной нам литературе полноценных исследований с определением информативности РКТ в дифференциальной диагностике патологических переломов позвонков найдено не было. При анализе информативности отдельно взятых признаков следует отметить следующее. В нашем исследовании, в соответствии с данными Sattari и соавторов [4], разрушение коркового слоя и, в соответствии с данными Laredo и соавторов [5], деструкция губчатой кости позвонка являются высокоинформативными признаками опухолевого характера перелома. При этом в противовес результатам вышеупомянутых авторов в настоящем исследовании внекостный компонент оказался малоинформативным признаком для дифференциальной диагностики патологических переломов позвонков, что, вероятнее всего, связано с несколько большей встречаемостью «опухолевых» переломов без формирования паравертебральных масс в нашем исследовании. В отличие от литературных источников [5] костные отломки, по нашим данным, в большей степени являются признаком «опухолевого» перелома, что, вероятнее всего, связано с большим количеством переломов позвонков с выраженным снижением высоты тела. Линия перелома, которая, по данным Sattari и соавторов, относится к характерным признакам «остеопорозной» деформации, в нашем исследовании является неинформативным критерием. Внутрипозвонковый «вакуум»-феномен, так же как и в результатах Stabler и соавторов, характерен для «неопухолевых» переломов с достаточно высоким ВКИ.

Сама по себе мультипланарная реконструкция не повышает точность дифференциальной диагностики патологических переломов позвонков.

Однако мультипланарная реконструкция способствует выявлению снижения высоты тела позвонка как такового, что при стандартной РКТ крайне затруднено, особенно при минимальном снижении высоты тела. По нашим данным, перелом тела позвонка при выполнении РКТ только в аксиальной проекции можно предположить в случае увеличения его площади за счет паравертебрального распространения костных отломков. В проведенном

исследовании из 109 позвонков с патологическими переломами данный симптом выявлялся в 60 случаях (55%). Из этого следует, что при выполнении



Рис. 1 (а–в). Больная И., 73 года. Без онкологического анамнеза. Направительный диагноз: патологические переломы позвонков на фоне опухолевого поражения?

Заключение «решающего правила»: патологические переломы тела Th11-L4 позвонков на фоне остеопороза.

Тела Th11, Th12, L1 позвонков со смешанной деформацией (-68) с признаками субкортикального уплотнения костной структуры (+170). Признаков истончения (+238), вздутия (+20), разрушения коркового слоя (+191), наличия смешанной (+78) деструкции не выявлено. Очагов деструкции в других позвонках зоны исследования (+80) не выявлено. Позвоночный канал сужен (-117) за счет костных отломков (-86). Межпозвоночные отверстия интактны (+99). Определяется диффузное снижение плотности всех позвонков в зоне исследования (+80) и симптом «вертикальной исчерченности» во всех позвонках зоны исследования (+97). Сумма ВКИ «решающего правила» составила (+782). Тела L2, L3 позвонков с деформацией по типу «рыбьего позвонка» (+136) с признаками субкортикального уплотнения костной структуры (+170). Признаков истончения (+238), вздутия (+20), разрушения коркового слоя (+191), наличия смешанной (+78) деструкции не выявлено. Очагов деструкции в других позвонках зоны исследования (+80) не выявлено. Позвоночный канал (+99) и межпозвоночные отверстия интактны (+99). Определяется диффузное снижение плотности всех позвонков в зоне исследования (+80) и симптом «вертикальной исчерченности» во всех позвонках зоны исследования (+97). Сумма ВКИ «решающего правила» составила (+1288).

Тело L4 позвонка с деформацией по типу «рыбьего позвонка» (+136) без признаков субкортикального уплотнения костной структуры (-81). Признаков истончения (+238), вздутия (+20), разрушения коркового слоя (+191), наличия смешанной (+78) деструкции не выявлено. Очагов деструкции в других позвонках зоны исследования (+80) не выявлено. Позвоночный канал (+99) и межпозвоночные отверстия интактны (+99). Определяется диффузное снижение плотности всех позвонков в зоне исследования (+80) и симптом «вертикальной исчерченности» во всех позвонках зоны исследования (+97). Сумма ВКИ «решающего правила» составила (+1037).

Сумма ВКИ «решающего правила» всех позвонков больше порогового значения, что позволяет отнести их в группу переломов на фоне остеопороза. Данный случай является истинноположительным результатом.

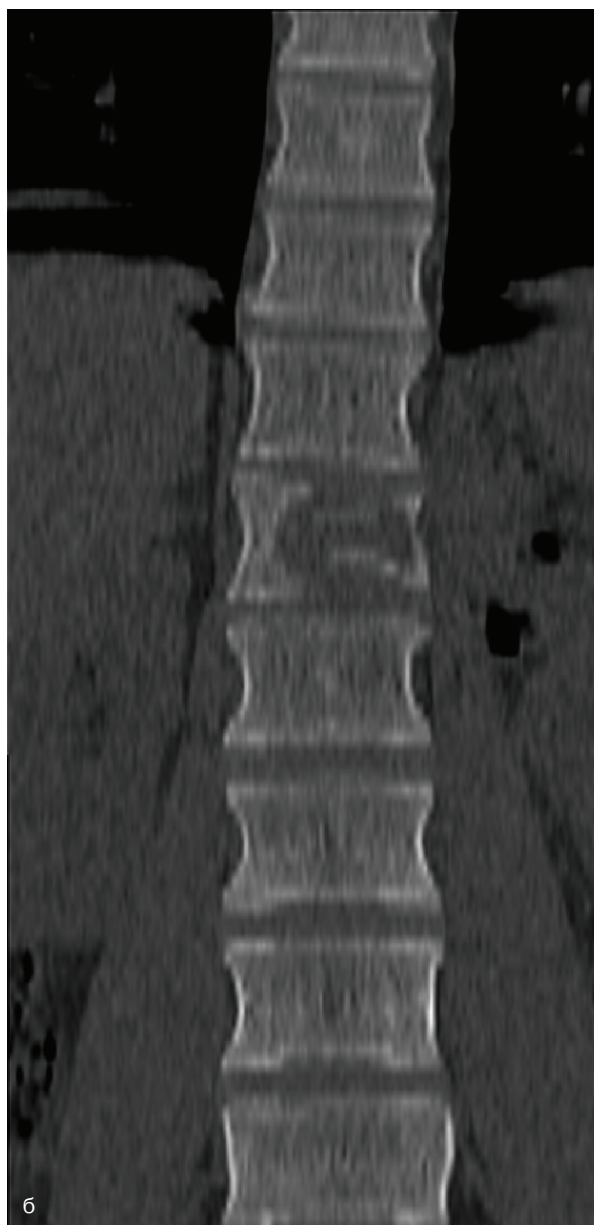


Рис. 2 (а–в). Больной К., 41 год. Рак почки.

Направительный диагноз: метастатическое поражение L1 позвонка? Патологический перелом.

Заключение «решающего правила»: патологический перелом на фоне опухолевого поражения.

Тело L1 позвонка с боковой клиновидной деформацией (–262). В теле указанного позвонка определяется зона литической деструкции с истончением (–224) и разрушением коркового слоя (–287), которая имеет нечеткие контуры (–297) и занимает $\frac{2}{3}$ тела позвонка (–225). Позвоночный канал (–117) и межпозвонковые отверстия (–154) сужены. Вертикальной исчерченности (–215), снижения плотности тел позвонков в зоне исследования (–181), субкортикального уплотнения костной структуры (–91) не выявлено. Очаги деструкции в других позвонках зоны исследования не определяются (+80). Сумма ВКИ «решающего правила» составила (–1973). Сумма ВКИ «решающего правила» меньше порогового значения, что позволяет отнести его в группу переломов на фоне опухолевого поражения. Данный случай является истинноотрицательным результатом.

РКТ только в аксиальной проекции в 49 случаях (45%) снижение высоты тел позвонков осталось бы не диагностированным. Полученные результаты соответствуют данным литературы [9].

Выводы

При выполнении компьютерной томографии обязательно проведение постпроцессинга с выполнением мультипланарной реконструкции для выявления патологического перелома позвонка как причины болевого синдрома.

Рентгеновская компьютерная томография является высокоинформативным методом дифференциальной диагностики патологических переломов позвонков: чувствительность — 100%, специфичность — 87%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Flemming D.J. et al. Primary tumors of the spine. *Semin. Musculoskelet Radiol.* 2000, No. 4 (3), p. 299-320.
2. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat. Rev.* 2001, No. 27, p. 165-176.

3. Levack P., Graham J., Collie D. et al. Don't wait for the sensory level — listen to the symptoms: a prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. *Scottish Cord Compression Study Group. R. Coll. Radiol.* 2002, No. 14, p. 472-480.
4. Sattari A., Quillard A., Laredo J.D. Benign nontraumatic osteolytic vertebral collapse simulating malignancy. *Eur. Radiology.* 2008, No. 18, p. 631-638.
5. Laredo J.D., Lakhdari K., Bellache L. et al. Acute vertebral collapse: CT findings in benign and malignant nontraumatic cases'. *Radiology.* 1995, No. 194, p. 41-48.
6. Stabler A., Schneider P., Link T.M. et al. Intravertebral vacuum phenomenon following fractures: CT study on frequency and etiology. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1999, No. 23, p. 976-980.
7. Woo E.K., Mansoubi H., Alyas F. Incidental vertebral fractures on multidetector CT images of the chest: prevalence and recognition. *Clin. Radiol.* 2008, No. 63, p. 160-164.
8. Williams A.L., Al-Busaidi A., Sparrow P.J. et al. Under-reporting of osteoporotic vertebral fractures on computed tomography. *Eur. J. Radiol.* 2009, No. 69, p. 179-183.
9. Chan P.L., Reddy T., Milne D., Bolland M.J. Incidental vertebral fractures on computed tomography. *N.Z. Med. J.* 2012, No. 125 (1350), p. 45-50.

Статья поступила 27.02.2015 г., принята к печати 03.03.2015 г.
Рекомендована к публикации А.В. Валиевым

CT IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF PATHOLOGICAL VERTEBRAL FRACTURES

Nered A.S., Kochergina N.V., Bludov A.B., Zamogilnaya Ya.A., Rotobelskaya L.E., Valiev A.K., Borzov K.A., Musaev E.R.

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

Key words: pathological vertebral fractures, computed tomography, informative value index, «decision rule»

Examination data of CT with multiplanar reconstruction of 109 pathological vertebral fractures were studied. The sensitivity of the method and the negative predictive value was 100%. This indicates the high accuracy of CT with multiplanar reconstruction in determining the group with osteoporotic vertebral fractures. The specificity is lower and amounts 85–88%, indicating the limitations of this method in determining the group with pathologic fractures on the background of the tumor lesion.

ИЗОЛИРОВАННАЯ РЕГИОНАРНАЯ ПЕРФУЗИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

Н.С. Петроченко

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

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, изолированная регионарная перфузия конечностей

Саркомы мягких тканей (СМТ) — гетерогенная группа опухолей, в которую включено около 50 подтипов. В большинстве случаев СМТ локализуются на конечностях. Целью исследования является анализ возможностей применения метода изолированной регионарной перфузии конечностей в лечении сарком мягких тканей. По данным крупных исследований, доля ответов после ИРП составляет 70%, в то время как полный ответ развивается в 20% случаев. Несмотря на многочисленные исследования, их довольно оптимистические результаты, проблема лечения местно-распространенных сарком мягких тканей конечностей до конца не решена. Для увеличения эффективности ИРП с мелфаланом и более широкого ее применения в практике специализированных клиник необходимо четко отработать основные параметры ее проведения, четко сформировать критерии отбора пациентов к комплексному и комбинированному лечению с применением ИРП.

Саркомы мягких тканей (СМТ) — гетерогенная группа опухолей, в которую включено около 50 подтипов. В большинстве случаев СМТ локализуются на конечностях. В США ежегодно диагностируется 8680 новых случаев СМТ, в 60% случаев эти опухоли локализуются в конечностях [2, 5]. СМТ сопровождается ранним метастазированием, уровень летальности составляет 50% [5].

Ежегодно в мире умирает около 3100 человек от злокачественных опухолей мягких тканей, летальность в течение первого года после установления диагноза составляет порядка 32,0–34,5% [5, 13, 14]. Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения сарком мягких тканей, включая современные средства лучевой и химиотерапии, результаты остаются неудовлетворительными. К сожалению, у 40–60% больных на момент установления диагноза злокачественного новообразования мягких тканей отмечается уже III–IV стадия заболевания, из которых не менее 80% имеют опухоли высокой степени злокачественности, что делает одно хирургическое лечение малоэффективным [42]. При II–III стадии показатель выживаемости не превышает 70% и снижается до 46% при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах. При IV стадии показатель выживаемости составляет всего 19% у мужчин и 9,8% у женщин [5, 36].

Неблагоприятное течение заболевания при саркомах мягких тканей, как при многих злокачественных опухолях, во многом связано с их местно-инфильтрирующим ростом, на характер которого в свою очередь откладывает свой отпечаток гистологическая структура материнской ткани. Кроме того, СМТ конечностей к началу клинических проявлений зачастую достигает больших размеров, что затрудняет контроль над опухолью. Осуществление локального контроля опухоли нередко требует расширения объема операции, что приводит к утрате функции конечности или ампутации в 10% случаев. Однако выполнение ампутации не увеличивает выживаемость, которая в большей степени определяется развитием системной симптоматики [43].

Цель местного лечения сарком заключается в оперативном вмешательстве с сохранением конечности, полного удаления опухоли с достижением чистого хирургического края [37]. В качестве одного из перспективных методов лечения СМТ на поздних стадиях в настоящее время рассматривается гипертермическая перфузия изолированной конечности или изолированная регионарная перфузия (ИРП) фактором некроза опухолей α (ФНО α) и мелфаланом. Этот метод в последние годы применяется все шире и во многих странах является стандартом лечения местно-распространенных и нерезектабельных сарком мягких тканей конечностей. Использование этого подхода сопровождается высокой частотой ответа опухоли на лечение, позволяя с большой вероятностью сохранить конечность [6–8, 18, 19].

Адрес для корреспонденции

Петроченко Н.С.

E-mail: petrochenko_nikolyy@rambler.ru

Целью исследования является анализ возможностей применения метода изолированной регионарной перфузии конечностей в лечении сарком мягких тканей.

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 [5].

ИРП используется и в лечении СМТ, при этом осуществляется введение в конечность больших доз фактора некроза опухоли (ФНО α) и мелфалана в условиях гипертермии. После внедрения метода в начале 90-х гг. XX в. Eggermont A.L. и соавторы (1997) сообщили о многообещающих результатах, полученных в крупном европейском мультицентровом исследовании [11].

Последующие исследования продемонстрировали высокую частоту локального ответа и высокую вероятность сохранения конечности при СМТ с приемлемыми уровнями местной и системной токсичности при использовании этого подхода к лечению [18]. На сегодняшний день ИРП широко применяется в странах Европы с целью сохранения конечности с последующей резекцией опухоли и радиотерапией. Получены данные и об отдаленных последствиях использования ИРП [39].

Опубликованные данные об эффективности и результатах ИРП получены на когортах пациентов с различными типами СМТ — в большинстве случаев при недифференцированных саркомах и подтипах липосарком. В этих исследованиях были получены данные о спорадической гистопатологической регрессии после ИРП, однако результаты существенно варьируют. Кроме того, данные об эффективности ИРП в лечении СМТ, имеющиеся в литературе, получены в исследованиях с участием различных подтипов опухоли, как достаточно редких, так и весьма распространенных [19].

По мнению ряда авторов, лечение СМТ во многом зависит от гистологического подтипа опухоли [2]. При этом гистологическая характеристика необходима не только для планирования таргетной терапии, но и для выбора адекватной схемы химиотерапии, поэтому необходимо подтвердить эффективность ИРП в лечении различных подтипов СМТ [12].

Как правило, частота клинических и патологических ответов сарком на ИРП высока, однако полученные результаты значительно расходятся. Так, по одним данным, частота СМТ ответа на ИРП в исследованиях, согласно критериям ВОЗ [24], составляет в среднем 90%, полный ответ наблюдался более чем 80% случаев [9, 10]. По данным крупных исследований, доля ответов составляет 70%, в то время как полный ответ развивается в 20% случаев [6, 7].

По-видимому, такое расхождение определяется тем, что способы оценки клинического и патологического ответов существенно различаются, что обусловлено отсутствием критериев клинического ответа, которые бы отображали истинный ответ опухоли на терапию (по данным патоморфологического исследования) [16, 17].

Показано, что ответ СМТ на ИРП зависит от генетического подтипа опухоли. Так, установлено, что транслокация t(X;18), приводящая к слиянию генов SYTSSX1 и SYT-SSX2, обнаруживается практически во всех синовиальных саркомах [13, 15, 35]. Эта мутация не встречается в других злокачественных опухолях человека, поэтому обладает высокой диагностической значимостью. Влияние транслокации на успешность лечения в настоящее время остается во многом не изученным, хотя показано, что ее наличие в определенной степени отражается на метастатическом потенциале опухоли и общей выживаемости больных [20, 27].

Главной целью хирургического лечения СМТ является щадящая резекция опухоли с чистыми хирургическими краями и сохранением конечности [37]. Следует отметить отсутствие единого мнения о размерах хирургического края резекции при данном типе опухоли. Считают, что ИРП показана только пациентам с СМТ, которым должна быть выполнена калечащая операция либо ампутация [17].

Было показано, что локальное подавление опухолевого роста после ИРП и резекции усиливается вследствие выраженного токсического воздействия процедуры лечения на периферическую часть опухоли [7].

Отмечено, что в силу специфического анатомического окружения реже удастся произвести резекцию в дистальной области конечности с чистым хирургическим краем [14]. Достаточно часто опухоли определяются как «первично нерезектабельные», такие больные являются потенциальными кандидатами для проведения ИРП.

Следует отметить, что данные о состоянии края резекции были представлены только в нескольких крупных исследованиях, в которые были включены больные с СМТ проксимальной и дистальной локализации [4, 13]. В то же время в сообщениях, посвященных исключительно СМТ дистальной локализации, отсутствовала информация о состо-

янии края резекции при хирургическом лечении опухоли [34, 45].

В исследовании Schwindenhammer В. и соавторов (2013) доля не полностью резецированных опухолей после ИРП составила 38,4%, аналогичные исследователи были получены исследователями из Роттердама [8]. Также было показано, что дистальное расположение опухоли снижает резектабельность по критериям классификации остаточных опухолей R0. Установлено, что средняя ширина края при полной резекции опухоли (R0) не зависит от локализации опухоли и, как правило, имеет небольшой размер: средняя ширина при проксимальной локализации — 0,8 мм, а при дистальной — 1,2 мм [7].

Deroose J.P. и соавторы (2012) проводили лечение СМТ дистальных отделов конечностей, доля органосохраняющих операций после ИРП составила 87% [7]. Авторы сделали заключение, что метод эффективен у пациентов с СМТ, однако при этом процент регрессии опухолей составил 33,4% и был значительно ниже, чем, например, в исследовании Schwindenhammer В. и соавторов (2013) — 70% [34].

Показано, что на эффективность рассматриваемого подхода к лечению может повлиять проведение адъювантной радиотерапии, проводятся исследования в этом направлении. Так, в исследовании Deroose J.P. и соавторов (2011) было показано, что у больных с первичной унифокальной СМТ конечности при успешной ИРП (достижение некроза >50%) с последующей резекцией R0 адъювантная радиотерапия не приводит к улучшению ситуации. У пациентов этой группы частота рецидивов составила 0. У пациентов с рецидивами СМТ (n=7), которым была произведена резекция R0, ИРП позволила достичь некроза более чем в 50% случаев, местный рецидив наблюдался в одном случае [8].

Общая частота рецидивов в исследовании Deroose J.P. и соавторов (2011) составила 21% [8], что совпадает с результатами других подобных исследований (11–34%), при этом частота рецидивов первично резецируемых опухолей варьирует в пределах от 10 до 27% [1, 3, 9, 16, 21, 30, 40, 41].

Доля пациентов с полной ремиссией в исследовании Deroose J.P. и соавторов (2011) составила 4% [8], тогда как в мультицентровом исследовании, опубликованном Eggermont А. и соавторами (1996) [10], значение этого показателя было на уровне 28%, в работе Bonvalot S. и соавторов (2009) — 30% (n=100) [1], Grabellus F. и соавторов (2009) — 15% (n=47) [17], Pennachioli E. и соавторов (2007) — 41% (n=88) [30]. Такое расхождение результатов исследователи объясняют особенностями подбора пациентов.

С началом использования в клинической практике ФНОα эффективность ИРП при лечении нерезектабельных СМТ конечностей существенно увеличилась [18, 29]. На сегодняшний день общепринятой тактикой сохранения конечности

в Европе является ИРП с отложенной резекцией опухоли. Средний временной интервал между ИРП и резекцией составляет 84 дня (42–117 дней) [38].

ИРП позволяет вводить системно непереносимую эффективную дозу ФНОα совместно с цитостатическими препаратами и локальной гипертермией, что приводит к достижению значимых результатов. У пациентов с местно-распространенными и нерезектабельными СМТ конечностей отмечается быстрый эффект от проводимой терапии в 76% случаев (от 58 до 91%) и средние показатели сохранения конечности составляют 84% (58–97%), локального контроля — 50–70%, 5-летней выживаемости — до 50–60% [38]. В то же время эффект проведения ИРП с мелфаланом без использования ФНОα снижается в среднем до 52%.

Полагают, что проведение лучевой терапии (ЛТ) в адъювантном режиме после ИРП (ФНОα + мелфалан + интерферон-γ) больным с местно-распространенными формами СМТ увеличивает период до хирургического иссечения опухоли, однако позволяет в 85% случаев выполнять органосохраняющие операции со значительным увеличением локального контроля (до 100%) без возрастания частоты осложнений со стороны послеоперационной раны [40].

Важным прогностическим фактором развития местных рецидивов СМТ является полнота резекции [31, 32]. Так, по данным Deroose J.P. и соавторов (2011), при резекции R0 или R1 с индуцированным ИРП некрозом более 50% частота местных рецидивов составила лишь 7%. При некрозе менее 50% рецидивы возникли в 33% случаев [8]. Эти различия, по мнению авторов, указывают на то, что ИРП-индуцированный некроз является важным прогностическим фактором локального рецидива. Об этом свидетельствуют и данные Grabellus F. и соавторов (2009) о том, что ИРП улучшает качество края резекции. В работе этих авторов у пациентов с резекцией R1 и некрозом >50% местные рецидивы наблюдались в 19% случаев [8]. Этот результат значительно превосходит результаты крупного исследования (n=1,041) Pisters P. и соавторов (1996), согласно которому при резекции R1 без ИРП местные рецидивы возникали с частотой 40% [32].

Существует мнение, что степень некроза не обязательно отражает эффект терапии, а является лишь присущим опухоли естественным процессом [8]. Кроме того, макроскопическая оценка состояния ткани является субъективным и неточным методом измерения. Учитывая, что некроз СМТ без терапии является независимым прогностическим фактором, можно предположить, что выраженность некроза тканей саркомы после ИРП связана с проведением терапии и может выступать в качестве прогностически значимого фактора. Это подтверждается тем, что гистологическая характеристика некроза в саркоме после ИРП отличается от таковой при спонтанном

некрозе нелеченных СМТ. МРТ, выполненная перед ИРП, показала наличие признаков центрального некроза только в 7 (12%) из 59 случаев опухолей с ИРП-индуцированным некрозом опухоли >50% [8].

Положительный эффект ионизирующего излучения при СМТ был впервые продемонстрирован Rosenberg S. и соавторами (1982) [33]. Несмотря на значительное снижение частоты локальных рецидивов СМТ после лучевой терапии (ЛТ), Yang J.C. и соавторы (1998) пришли к выводу, что пожизненный риск осложнений не позволяет применять ЛТ, несмотря на положительные эффекты этого метода [44]. Другие исследователи отмечают, что адъювантная ЛТ во всех случаях обладает значительным положительным эффектом в отношении местного контроля опухоли [38].

В то же время исследователи сходятся во мнении, что нельзя недооценивать осложнения ЛТ. Так, Hoven-Gonderie M.L. и соавторы (2008) сообщили: тяжелые осложнения развились у 2/3 пациентов после комбинированного лечения СМТ [22]. Описаны нарушения заживления ран, рецидивирующая раневая инфекция в 8–14% случаях у данной категории больных [41].

Еще одним распространенным долгосрочным осложнением радиотерапии является повреждение сосудов в 4–14% случаев [23]. Kalman P.G. и соавторы (1983) описали четыре случая отдаленных сосудистых осложнений, связанных с поражением подмышечной артерии после мастэктомии с адъювантной ЛТ спустя 10–27 лет после лечения [25]. Известно, что ЛТ может вызвать невропатию, особенно при повышении дозы облучения [22, 28]. Несмотря на то что ЛТ позволяет контролировать опухоль, некоторые авторы указывают на то, что у некоторых пациентов после резекции ее применение не приводит к улучшению результата [26].

В проспективном исследовании, проведенном Pisters P.W. и соавторами (2007), было продемонстрировано, что у пациентов с опухолью T1 после резекции R0 опухоль легко поддается контролю, поэтому можно избежать проведения ЛТ [31].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, их довольно оптимистические результаты, проблема лечения местно-распространенных сарком мягких тканей конечностей до конца не решена. В мировой практике однозначно не определены показания для применения тех или иных комбинаций методов лечения СМТ, последовательность их применения, режимы и дозы. На этом фоне изучаются новые методы лечения, в том числе гипертермическая изолированная регионарная перфузия. При этом сохраняется проблема первичной диагностики, на что указывает большая частота неоперабельных и генерализованных форм впервые выявленных опухолей. Неразрешенность многих вопросов, отсутствие четких схем в лечении делают

возможным изучение, разработку и применение новых методов комбинированного и комплексного лечения этой группы опухолей патологий с целью увеличения показателей выживаемости и улучшения качества жизни больных.

Эффективность ИРП с мелфаланом без ФНОα не так очевидна, однако имеет место быть при грамотном использовании данной методики в комплексе с хирургическим методом, лучевой терапией и химиотерапией при лечении больных с обширными злокачественными процессами мягких тканей и кожи конечностей. Для увеличения эффективности ИРП с мелфаланом и более широкого ее применения в практике специализированных клиник необходимо четко отработать основные параметры ее проведения, четко сформировать критерии отбора пациентов к комплексному и комбинированному лечению с применением ИРП, в том числе определить клинко-морфологические особенности опухоли, прогностически указывающие на эффективность проведения ИРП, а также оценить профилактическую значимость ИРП у больных с высоким потенциальным риском возникновения местного рецидива заболевания. Эти сведения могут позволить более тщательно подходить к отбору пациентов с саркомами мягких тканей конечностей, что приведет к улучшению объективных результатов применения ИРП с мелфаланом в комбинированном лечении данных категорий больных. Данным вопросам и посвящено настоящее исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonvalot S., Rimareix F., Causeret S. et al. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced soft tissue sarcoma and progressive desmoid-type fibromatosis with TNF 1 mg and melphalan (T1-M HILP) is safe and efficient. *Ann. Surg. Oncol.* 2009, v. 16 (2), p. 3350-3357.
2. Casali P.G. Histology- and non-histology-driven therapy for treatment of soft tissue sarcomas. *Ann. Oncol.* 2012, v. 23 (Suppl. 10): p. 167-169.
3. Cherix S., Speiser M., Matter M. et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for non-resectable soft tissue sarcomas: long-term results on efficacy and limb salvage in a selected group of patients. *J. Surg. Oncol.* 2008, v. 98 (3), p. 148-155.
4. Cormier J.N., Langstein H.N., Pisters P.W. Preoperative therapy for soft tissue sarcoma. *Cancer Treat. Res.* 2004, v. 120, p. 43-63.
5. Cormier J.N., Pollock R.E. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J. Clin.* 2004, v. 54 (2), p. 94-109.
6. Deroose J.P., van Geel A.N., Burger J.W., Eggermont A.M., Verhoef C. Isolated limb perfusion with TNF-α and melphalan for distal parts of the limb in soft tissue sarcoma patients. *J. Surg. Oncol.* 2012, v. 105, p. 563-569.
7. Deroose J.P., Burger J.W., van Geel A.N., den Bakker M.A., de Jong J.S., Eggermont A.M., Verhoef C. Radiotherapy for soft tissue sarcomas after isolated limb perfusion and surgical resection: essential for local control in all patients? *Ann. Surg. Oncol.* 2011, v. 18, p. 321-327.
8. Deroose J.P., Eggermont A.M., van Geel A.N., Burger J.W., den Bakker M.A., de Wilt J.H., Verhoef C. Long-term results

- of tumor necrosis factor α - and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2011, v. 29, p. 4036-4044.
9. Eggermont A.M., de Wilt J.H., Ten Hagen T.L. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol.* 2003, v. 4, p. 429-437.
 10. Eggermont A.M., Schraffordt Koops H., Klausner J.M. et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann. Surg.* 1996, v. 224 (6), p. 756-764.
 11. Eggermont A.M., Schraffordt Koops H., Klausner J.M. et al. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor- α for locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *Cancer Treat. Res.* 1997, v. 91, p. 189-203.
 12. Eilber F.C., Rosen G., Eckardt J., Forscher C., Nelson S.D., Selch M. et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2001, v. 19, p. 3203-3209.
 13. Eilber F.C., Dry S.M. Diagnosis and management of synovial sarcoma. *J. Surg. Oncol.* 2008, v. 97, p. 314-320.
 14. Ferguson P.C. Surgical considerations for management of distal extremity soft tissue sarcomas. *Curr. Opin. Oncol.* 2005, v. 17, p. 366-369.
 15. Ferrari A., Gronchi A., Casanova M., Meazza C., Gandola L., Collini P. et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer.* 2004, v. 101, p. 627-634.
 16. Grabelius F., Stylianou E., Umutlu L., Sheu S.Y., Lehmann N., Taeger G., Lauenstein T. Size-based clinical response evaluation is insufficient to assess clinical response of sarcomas treated with isolated limb perfusion with TNF α and melphalan. *Ann. Surg. Oncol.* 2012, v. 19, p. 3375-3385.
 17. Grabelius F., Kraft C., Sheu S.Y., Ebeling P., Bauer S., Lendemans S. et al. Evaluation of 47 soft tissue sarcoma resection specimens after isolated limb perfusion with TNF α and melphalan: histologically characterized improved margins correlate with absence of recurrences. *Ann. Surg. Oncol.* 2009, v. 16 (3), p. 676-686.
 18. Grunhagen D.J., De Wilt J.H., Ten Hagen T.L., Eggermont A.M. Technology insight: utility of TNF α -based isolated limb perfusion to avoid amputation of unresectable tumors of the extremities. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2006, v. 3, p. 94-103.
 19. Grunhagen D.J., De Wilt J.H., Graveland W.J. et al. Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor- α and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2006, v. 106 (8), p. 1776-1784.
 20. Guillou L., Benhattar J., Bonichon F., Gallagher G., Terrier P., Stauffer E. et al. Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis. *J. Clin. Oncol.* 2004, v. 22, p. 4040-4050.
 21. Gutman M., Inbar M., Lev-Shlush D. et al. High dose tumor necrosis factor- α and melphalan administered via isolated limb perfusion for advanced limb soft tissue sarcoma results in a 90% response rate and limb preservation. *Cancer.* 1997, v. 79 (6), p. 1129-1137.
 22. Hoven-Gondrie M.L., Thijssens K.M., Geertzen J.H. et al. Isolated limb perfusion and external beam radiotherapy for soft tissue sarcomas of the extremity: long-term effects on normal tissue according to the LENT-SOMA scoring system. *Ann. Surg. Oncol.* 2008, v. 15 (5), p. 1502-1510.
 23. Hoven-Gondrie M.L., Thijssens K.M., Van den Dungen J.J. et al. Long-term locoregional vascular morbidity after isolated limb perfusion and external-beam radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann. Surg. Oncol.* 2007, v. 14 (7), p. 2105-2112.
 24. Jaffe C.C. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. *J. Clin. Oncol.* 2006, v. 24, p. 3245-3251.
 25. Kalman P.G., Lipton I.H., Provan J.L. et al. Radiation damage to large arteries. *Can. J. Surg.* 1983, v. 26 (1), p. 88-91.
 26. Khanfir K., Alzieu L., Terrier P. et al. Does adjuvant radiation therapy increase loco-regional control after optimal resection of soft-tissue sarcoma of the extremities? *Eur. J. Cancer.* 2003, v. 39 (13), p. 1872-1880.
 27. Ladanyi M., Antonescu C.R., Leung D.H., Woodruff J.M., Kawai A., Healey J.H. et al. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res.* 2002, v. 62, p. 135-140.
 28. Milbeo Y., Kantor G., Laharie H. et al. Adjuvant radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremities: analysis of local control according to volume and dose. *Cancer Radiother.* 2005, v. 9 (5), p. 293-303.
 29. Noorda E.M., Vrouenraets B.C., Nieweg O.E. et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor- α and melphalan for patients with unresectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Cancer.* 2003, v. 98 (7), p. 1483-1490.
 30. Pennacchioli E., Deraco M., Mariani L. et al. Advanced extremity soft tissue sarcoma: prognostic effect of isolated limb perfusion in a series of 88 patients treated at a single institution. *Ann. Surg. Oncol.* 2007, v. 14 (2), p. 553-559.
 31. Pisters P.W., Pollock R.E., Lewis V.O. et al. Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas. *Ann. Surg.* 2007, v. 246 (4), p. 675-681.
 32. Pisters P.W., Leung D.H., Woodruff J. et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J. Clin. Oncol.* 1996, v. 14 (5), p. 1679-1689.
 33. Rosenberg S.A., Tepper J., Glatstein E. et al. The treatment of soft tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann. Surg.* 1982, v. 196 (3), p. 305-315.
 34. Schwindenhammer B., Podleska L.E., Kutritz A., Bauer S., Sien-Yi Sheu I., Taeger G. et al. The pathologic response of resected synovial sarcomas to hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan and TNF α : a comparison with the whole group of resected soft tissue sarcomas. *World J. Surg. Oncol.* 2013, v. 11, p. 185.
 35. Shi W., Indelicato D.J., Morris C.G., Scarborough M.T., Gibbs C.P., Zlotecki R.A. Long-term treatment outcomes for patients with synovial sarcoma: a 40-year experience at the University of Florida. *Am. J. Clin. Oncol.* 2013, v. 36, p. 83-88.
 36. Stojadinovic A., Leung D.H., Allen P. et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J. Clin. Oncol.* 2002, v. 20 (21), p. 4344-4352.
 37. The ESMO / European Sarcoma Network Working Group: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012, v. 23 (Suppl. 7), p. 92-99.
 38. Thijssens K.M., van Ginkel R.J., Pras E. et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor α and melphalan for locally advanced soft tissue sarcoma: the value of adjuvant radiotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2006, v. 13 (4), p. 518-524.
 39. Van Ginkel R.J., Thijssens K.M., Pras E. et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor α and melphalan for locally advanced soft tissue sarcoma: three time periods at risk for amputation. *Ann. Surg. Oncol.* 2007, v. 14 (4), p. 1499-1506.
 40. Vrouenraets B.C., Keus R.B., Nieweg O.E., Kroon B.B. Complications of combined radiotherapy and isolated limb

- perfusion with tumor necrosis factor alpha +/- interferon gamma and melphalan in patients with unresectable soft tissue tumors. J. Surg. Oncol. 1997, v. 65 (2), p. 88-94.
41. Vrouenraets B.C., Veld G.J., Nieweg O.E. et al. Long-term functional morbidity after mild hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan. Eur. J. Surg. Oncol. 1999, v. 25 (5), p. 503-508.
42. Weitz J., Antonescu C.R., Brennan M.F. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. J. Clin. Oncol. 2003, v. 21, p. 2719-2725.
43. Williard W.C., Hajdu S.I., Casper E.S., Brennan M.F. Comparison amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. Ann. Surg. 1992, v. 215 (3), p. 269-275.
44. Yang J.C., Chang A.E., Baker A.R. et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J. Clin. Oncol. 1998, v. 16 (1), p. 197-203.
45. Zeytoonjian T., Mankin H.J., Gebhardt M.C., Hornicek F.J. Distal lower extremity sarcomas: frequency of occurrence and patient survival rate. Foot Ankle Int. 2004, v. 25, p. 325-330.
- Статья поступила 30.01.2015 г., принята к печати 03.03.2015 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

ISOLETED LIMB REGIONAL PERFUSION IN THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMAS OF THE LIMBS

Petrochenko N.S.

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

Key words: soft tissue sarcoma, isolated regional perfusion of the limbs

Soft tissue sarcoma (STS) – a heterogeneous group of tumors, which includes about 50 subtypes. Generally STS are located on the extremities. The aim of the study is to analyze the possibility of using of isolated regional perfusion of extremities in the treatment of soft tissue sarcomas. According to major studies, the percentage of responses after the ILP is 70%, while a complete response develops in 20% of cases. Despite numerous studies and their optimistic results, the problem of the treatment of locally common extremity soft tissue sarcomas has not been fully resolved. To increase the efficiency of the ILP with melphalan and its wider use in the practice of specialized clinics the basic parameters of its implementation must be clearly worked out, a patient selection criteria for integrated and combined treatment with the use of the ILP must be clearly formed.

ПОЛИНЕОПЛАЗИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ КОЖИ

М.И. Курдина¹, Н.Н. Виноградова², С.Н. Заев²

¹ ГК МЕДСИ, КДЦ на Белорусской, г. Москва

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, г. Москва

Ключевые слова: рак кожи, первично-множественные опухоли

Цель работы. Анализ структуры повторных злокачественных новообразований у постоянно наблюдаемой группы населения после излеченного рака кожи.

Материалы и методы. 2801 история болезни пациентов с раком кожи.

Результаты. У 2801 больного за 32 года наблюдения выявлено 740 повторных злокачественных новообразований, основными локализациями которых были кожа, желудочно-кишечный тракт, легкое, молочная и предстательная железы.

Заключение. Целесообразно внесение корректив в существующие скрининговые программы.

Введение

В структуре онкопатологии большинства стран рак кожи (РК) неизменно занимает лидирующие позиции [1–3]. Особенно настораживает увеличение числа первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) [4–7], сочетающихся — у 6–51,6% [8–10] или дебютирующих РК — у 10,7–39,7% [8, 11, 12]. Клиницистами недооценена возможность появления последующих новообразований у этой категории пациентов. Повторные опухоли мало изучены, что связано, возможно, с недостатками диспансерной системы обслуживания больных, в частности, отсутствием преемственности, несоблюдением сроков и объемов проведения медицинских осмотров и их низким качеством в большинстве учреждений практического здравоохранения. Кроме того, сроки наблюдения после радикально излеченного РК, по-видимому, недостаточны, а учет этой нозологии чрезвычайно труден. Вышеизложенные обстоятельства послужили основанием для проведения нашего исследования.

Целью нашей работы был анализ структуры повторных злокачественных новообразований у постоянно наблюдаемой группы населения после излеченного РК.

Материалы и методы

Исследование проводили с 1975 по 2006 г. в Главном медицинском управлении (ГМУ), представляющем собой комплекс лечебных и профилак-

тических учреждений, организованных по принципу оказания семейной помощи и преемственности ведения больного (поликлиника — стационар — центр реабилитации — поликлиника). Для основных локализаций злокачественных новообразований в ГМУ разработаны и активно используются скрининговые программы с целью ранней и своевременной диагностики опухолей.

В разные годы под диспансерным наблюдением находилась популяция численностью от 42 078 до 106 371 человека. Среднегодовая численность женщин составила 39 719,47, а мужчин — 30 398,72 человек/год. Прикрепленное население находилось под постоянным наблюдением у семейного врача-терапевта и ежегодно проходило диспансерный осмотр с использованием комплекса современных и эффективных методов клинической, инструментальной и лабораторной диагностики. Основным признаком исследуемой группы больных было выявление у них рака кожи, что соответствует шифру С44 (С44.1–С44.9) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-Х).

Синхронными считали опухоли, обнаруженные с интервалом не более 180 дней (0,5 года).

В процессе исследования выявлены и прослежены 2833 больных базально- (БКР) и плоскоклеточным раком кожи (ПКР). Базалиому кожи диагностировали у 2578 (91%) человек, ПКР — у 255 (9%), т. е. соотношение больных БКР:ПКР составило 10:1. Среди пациентов было 1406 (49,6%) мужчин и 1427 (50,4%) женщин. У 2118 из них (75%) неоплазии кожи выявлены после 60 лет.

Диагноз РК в большинстве случаев (93%) был установлен на основании клинической картины. Цито- или гистологическая верификация диагноза

Адрес для корреспонденции

Курдина М.И.

E-mail: kurdina@mail.ru

составляла 98,3%. У подавляющего большинства пациентов 2824 (99,7%) РК диагностирован на ранних стадиях заболевания (I–II).

2790 (98,5%) больным проведено хирургическое (криодеструкция, иссечение опухоли, электроэксцизия) или лучевое лечение. Симптоматическую терапию назначали 43 пациентам (1,5%).

Информация о пациентах с первичным БКР и ПКР кожи экспортировалась из базы данных канцер-регистра ГМУ в формат файла для табличных расчетов средствами OpenOffice.org Calc или Microsoft Excel. После предварительной обработки (исключения записей о пациентах, наблюдаемых менее 3 мес, преобразования форматов отдельных полей и расчета дополнительных показателей и признаков) данные импортировались в программный комплекс STATISTICA 5.5, с помощью которого были получены приведенные ниже диаграммы.

Результаты и обсуждение

Изучены все зарегистрированные повторные злокачественные новообразования после излеченного первичного РК за 32 года. Большинство аналогичных российских и зарубежных исследований проведено в менее продолжительные сроки и у небольшого числа больных, что не позволяет

полноценно оценить частоту появления повторных неоплазий после излеченного РК. Так, например, Троянова Р. и соавторы (2002) в Болгарии с 1992 по 2001 г. обследовали 2620 больных РК на предмет выявления повторных новообразований [13], Karagas M.R. и соавторы (1998) наблюдали 1805 пациентов с БКР и ПКР в течение 10 лет [14]. Лишь единичные исследования охватывают длительный период наблюдения. Так, Friedman G.D., Tekawa I.S. (2000) в США провели мониторинг 3164 больных базалиомой кожи в течение 24 лет [15].

В исследуемой группе неоплазии, синхронные с первичным РК, обнаружены у 141 пациента: у 82 мужчин и 59 женщин. 93 пациента (66%) заболели в возрасте после 70 лет, среди них в 2 раза чаще синхронные опухоли диагностировали у мужчин (рис. 1).

Всего у пациентов после излеченного РК диагностировано 987 метасинхронных злокачественных новообразований различных локализаций: 595 (60,3%) – у мужчин и 392 (39,7%) – у женщин. В этой группе выявлено 742 вторые опухоли (75,2% от общего числа повторных опухолей): 432 (58,2%) – у мужчин и 310 (41,8%) – у женщин; 182 (18,4%) – третьих (у 119 мужчин и 63 женщин); 39 (4%) – четвертых (у 25 мужчин и 14 женщин), 14 (1,4%) – пятых (у

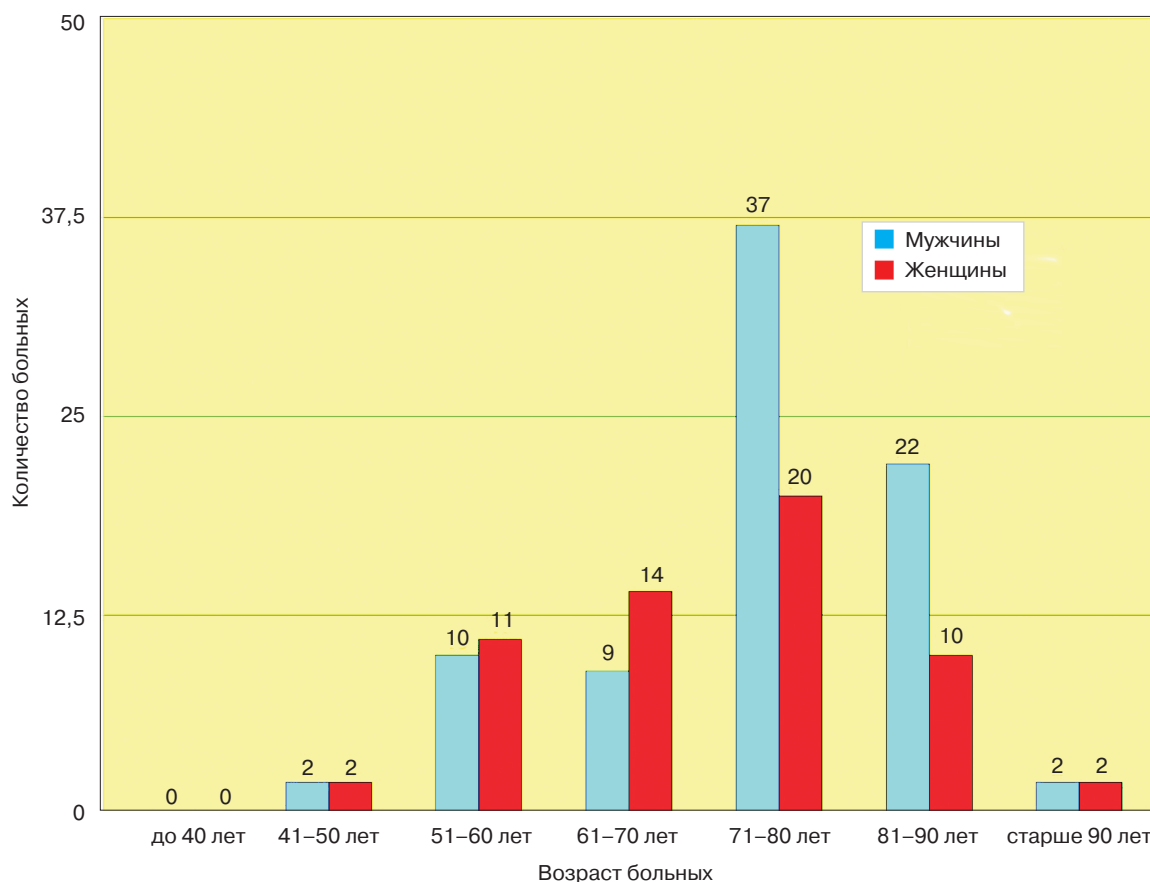


Рис. 1. Распределение больных синхронными с первой опухолью кожи новообразованиями по возрасту (абс.), n=14

10 мужчин и 4 женщины), 8 (0,8%) – шестых (у 7 мужчин и 1 женщины). У 2 мужчин (0,2%) зарегистрировано по семь опухолей после РК в анамнезе (рис. 2). Столь высокая заболеваемость повторными злокачественными новообразованиями различных локализаций у больных, излеченных от РК, возможно, свидетельствует, что РК является маркером «онкологического неблагополучия» в организме.

У больных старше 70 лет вторые опухоли в 1,7 раза чаще регистрировали среди мужчин (рис. 4).

В некоторых зарубежных исследованиях указано меньшее количество повторных неоплазий на фоне первичного РК, что может быть связано с более тщательным и регулярным обследованием контингента медицинских учреждений ГМУ. Так, например, Frisch М. и соавторы (1996) [17] у 37 674 больных, излеченных от БКР, в течение 13 лет выявили 3663

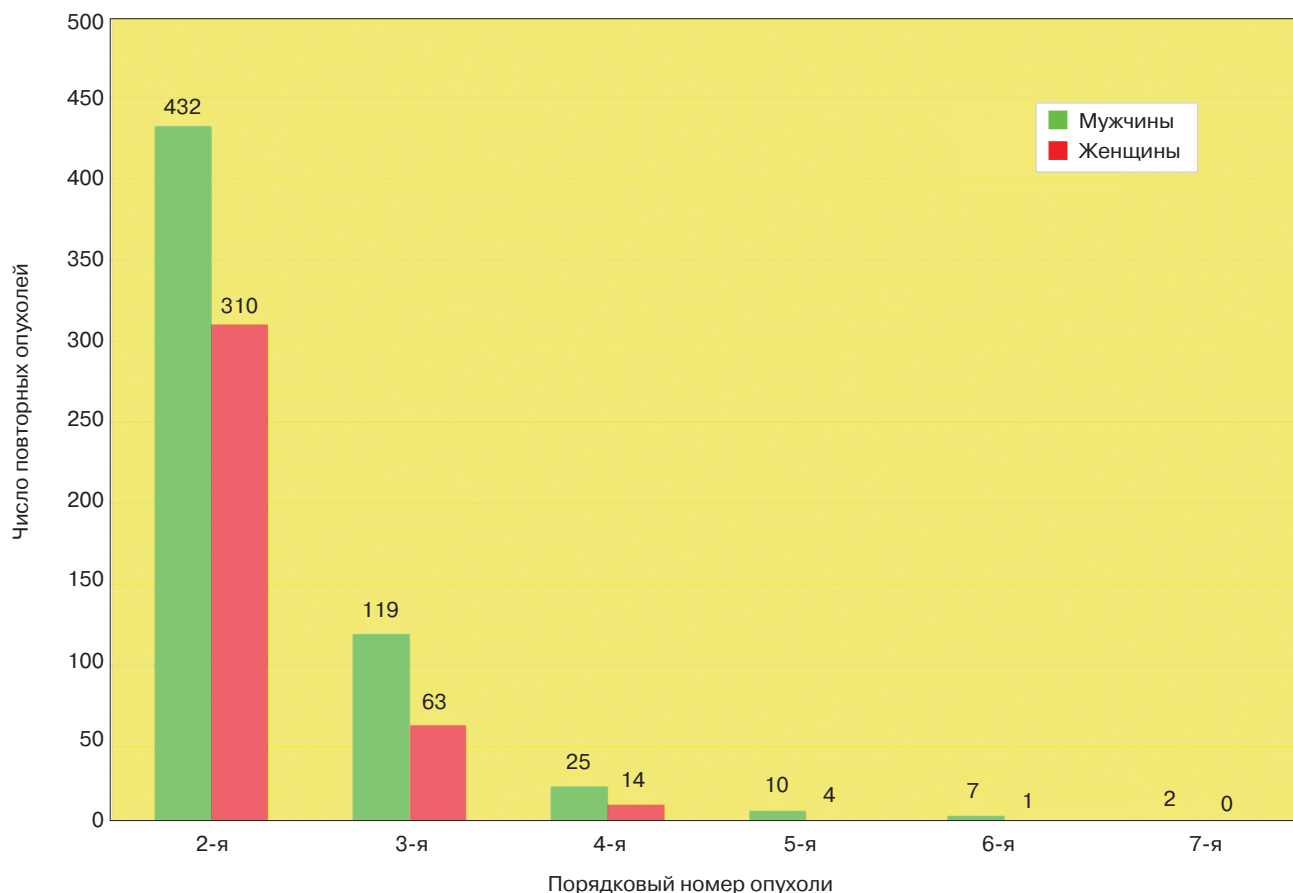


Рис. 2. Повторные опухоли (все локализации) после излеченного рака кожи (абс.), n=987

В аналогичном исследовании В.Ю. Сельчук (1994) [16] зарегистрировал две опухоли у 88,29%, три – у 9,9%, четыре – у 1,62%, пять – у 0,095% и семь – у 0,095% больных ПМЗО. Различия в наших данных и В.Ю. Сельчука могут быть связаны с разной методикой учета опухолей (синхронные опухоли нами учитывались как одна) и более тщательным активным наблюдением постоянного контингента лиц в учреждениях ГМУ.

В наблюдаемой нами группе пациентов в процессе длительного мониторинга у каждого четвертого больного с излеченным РК в дальнейшем обнаружены вторые опухоли (у 742 человек из 2833). В возрастной группе 40–49 лет их диагностировали у 9 пациентов (1,2%), 50–59 лет – у 58 (7,8%), 60–69 лет – у 141 (19%), старше 70 лет – у 534 (72%) (рис. 3).

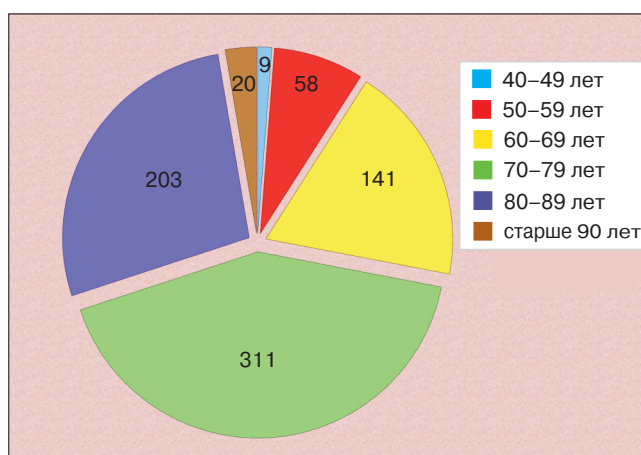


Рис. 3. Распределение по возрасту больных вторыми опухолями (абс.), n=742

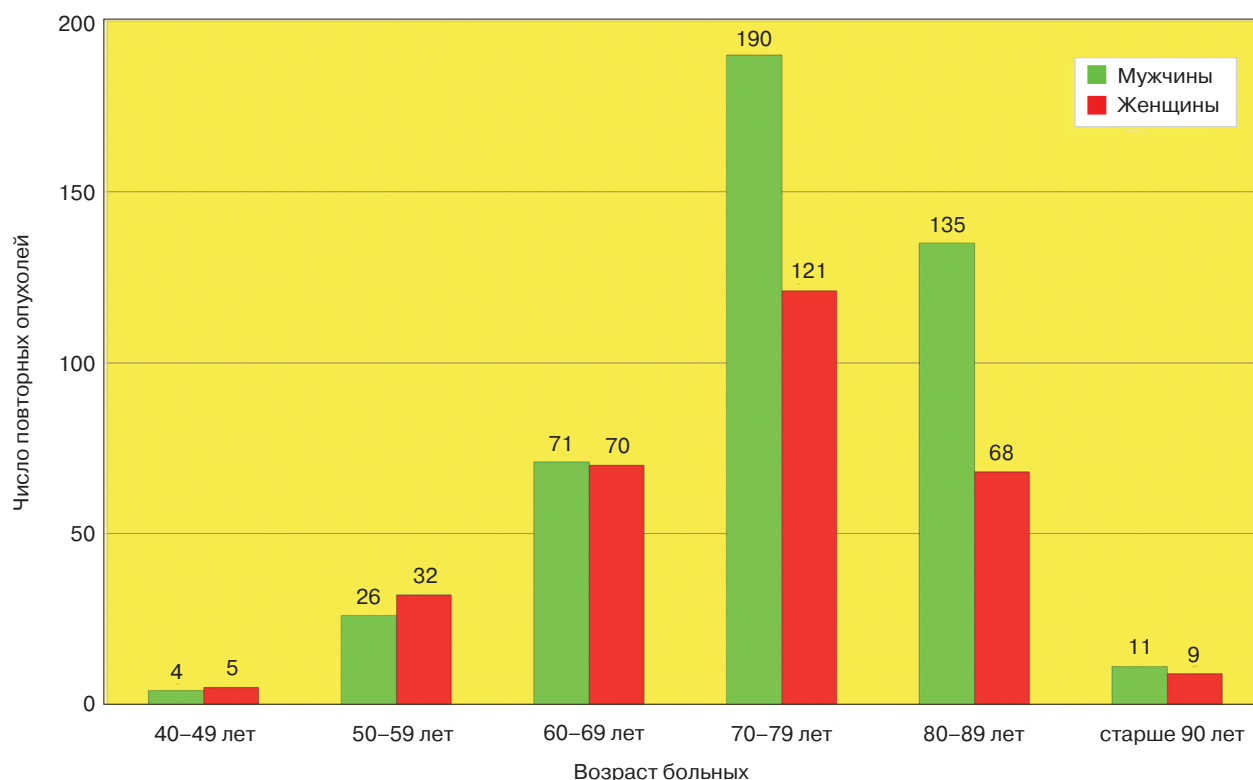


Рис. 4. Распределение по возрасту повторных опухолей у мужчин и женщин (абс.), n=742

повторные опухоли, т. е. у каждого 10-го пациента. Nugent Z. и соавторы (2005) [18] описали 43 275 пациентов, излеченных от опухолей кожи (21,3% — ПКР, 74,2% — БКР, 4,5% — другие неоплазии кожи, кроме меланомы). В течение 44 лет у них диагностированы повторные опухоли: у 16% больных после БКР и у 17% — после ПКР, с максимальной частотой в течение первых 4 лет после лечения первого рака. Askling J. и соавторы (1999) [19] опубликовали данные популяционного когортного исследования в Швеции за 38 лет. Среди повторных опухолей у пациентов с первичным ПКР наиболее часто выявляли неходжкинскую лимфому, рак толстой кишки, молочной и предстательной желез, легкого. В статье не указано общее количество больных, что затрудняет интерпретацию и сравнение полученных результатов с нашими.

Аналогичных работ в отечественной литературе в условиях длительного мониторинга и на большом количестве больных РК мы не встретили.

К основным локализациям вторых опухолей относились: кожа — 44,7%, желудочно-кишечный тракт — 11,6% (из них доля новообразований желудка составила 5,5%, неоплазий ободочной и прямой кишки — 6,1%), легкие — 6,9%, молочные железы — 6,6%, предстательная железа — 5,7% (рис. 5).

Результаты аналогичных отечественных и зарубежных исследований не отличаются однонаправленностью. Так, в исследовании И.В. Решетова и соавторов (2000) из 56 пациентов с первично-мно-

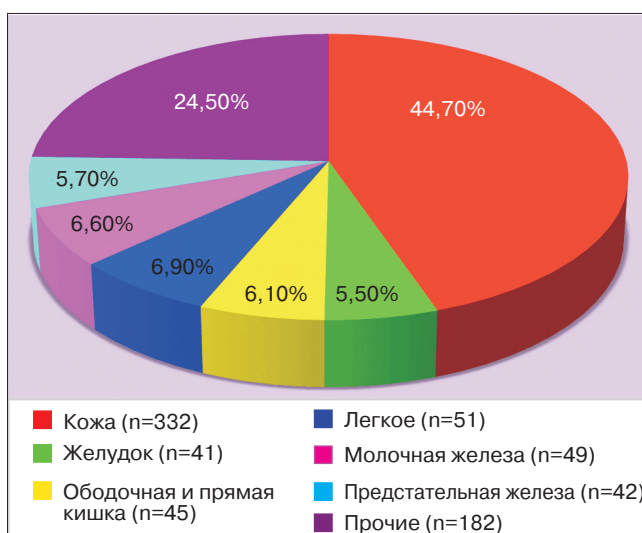


Рис. 5. Структура вторых злокачественных новообразований у больных после излеченного рака кожи (%), n=742

жественным РК опухоли желудка диагностированы у 3,7%, легкого — у 24,5%, молочной железы — у 15%, женских половых органов — у 7,5%, щитовидной железы — у 5,6% больных [20]. Приведенные данные отличаются от наших результатов, что, возможно, связано с небольшим количеством наблюдений (56 человек) этих авторов.

По данным Н.П. Малишевской (1999), у 292 мужчин с ЗНК рак желудочно-кишечного тракта диагностирован у 37% пациентов, из них у 22,2% — с

локализацией в толстой кишке; рак легких — у 25,9%. В 74,2% случаев отмечались метакронные опухоли, в 25,8% — синхронные [11]. В указанной работе учитывали не только БКР и ПКР, но и меланому, что может являться причиной различий в сопоставлении этих результатов с нашими.

В США Brewster A. M. и соавторов (2004) у каждого шестого больного РК выявили повторные неоплазии (у 80 из 481), в структуре которых рак простаты составил 17,8%, легкого и молочной железы — по 15%, мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта — по 8,7%, меланомы, лимфома и опухоли печени — по 7,5%, прочие — 12,5%. Повторные неоплазии кожи авторы не учитывали [12].

По материалам онкологического регистра Дании, у пациентов, наблюдавшихся в течение 14 лет с момента постановки диагноза РК, наиболее часто повторными злокачественными новообразованиями являлись рак губы, слюнных желез, гортани, легкого, молочной железы, почек и лимфопролиферативных органов. Риск развития других соматических опухолей после излеченного БКР и ПКР кожи был выше на 15–30%, чем в популяции в целом [17].

F. Levi и соавторы (1998) проанализировали информацию о 11 878 больных базалиомой кожи с 1974 по 1994 г., содержащуюся в канцер-регистре Швейцарии. Значительное увеличение риска забо-

леть в наблюдаемой группе отмечено для рака губы, ПКР, меланомы и неходжкинской лимфомы [21].

В нашем исследовании вторые злокачественные новообразования всех основных локализаций, кроме молочной железы, чаще обнаруживали у мужчин (рис. 6).

Повторные неоплазии кожи выявлены у 483 пациентов, причем у мужчин (302 — 62,5%) в 1,7 раза чаще, чем у женщин (181 — 37,5%).

Зарегистрированы 332 вторые опухоли кожи: 201 (60,5%) — у мужчин, 131 (39,5%) — у женщин. 103 пациента имели по три опухоли (67 мужчин, 36 женщин), 30 человек — по четыре опухоли (20 мужчин, 10 женщин), 11 больных — по пять опухолей (7 мужчин, 4 женщины), у 5 мужчин зарегистрировано по шесть опухолей кожи после РК в анамнезе, у двоих — по 7 (рис. 7). Обращает на себя внимание тот факт, что среди мужского населения выявлено по 6 и 7 повторных опухолей кожи, среди женского — максимально — только 5.

Из 332 человек у 317 диагностирован второй БКР (95,5%), у 15 — ПКР (4,5%). Причем в первые пять лет диспансерного наблюдения выявлено почти половина (49,7%) новообразований (165 из 332) с максимумом на 2-м году наблюдения. Далее частота возникновения повторных опухолей кожи постепенно снижалась, но и через 20 лет после излечения

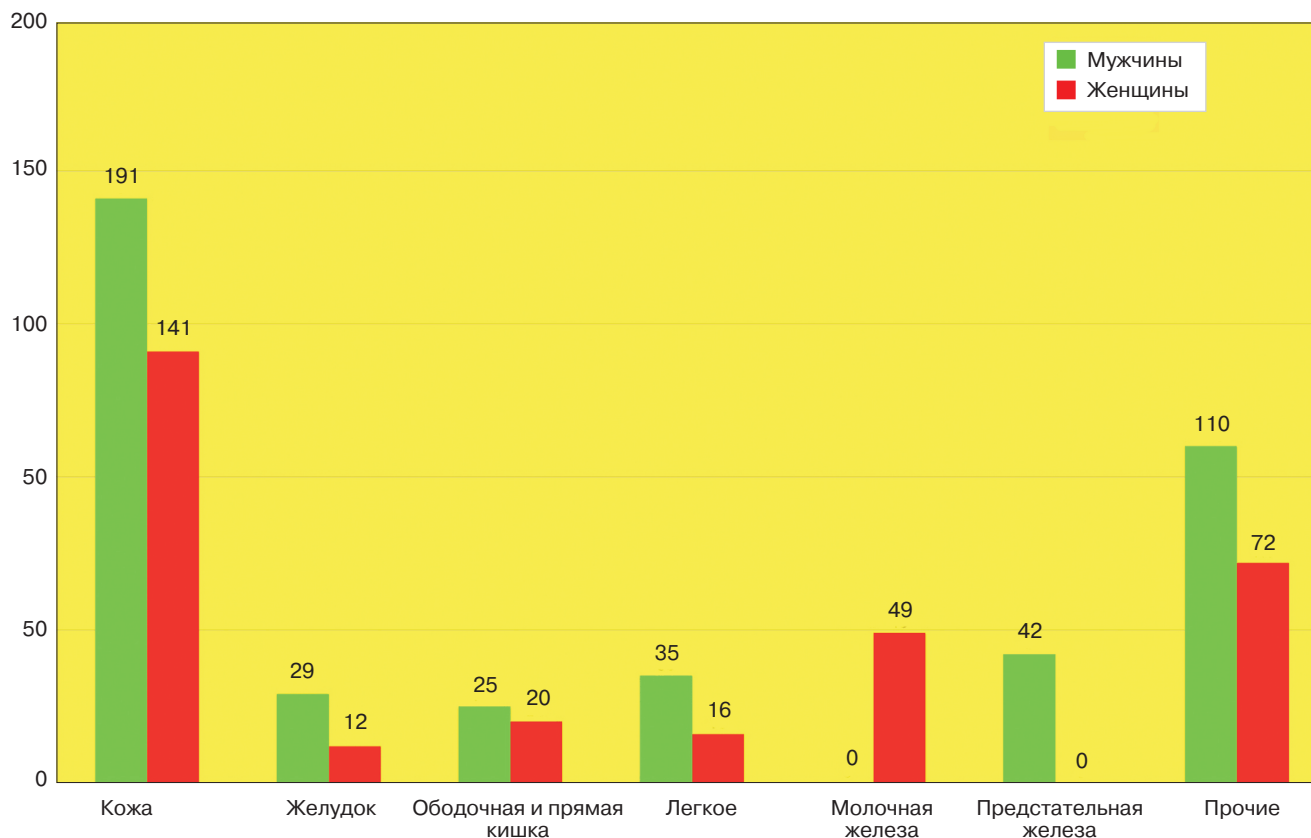


Рис. 6. Распределение по локализациям вторых злокачественных новообразований у мужчин и женщин (абс.), n=742

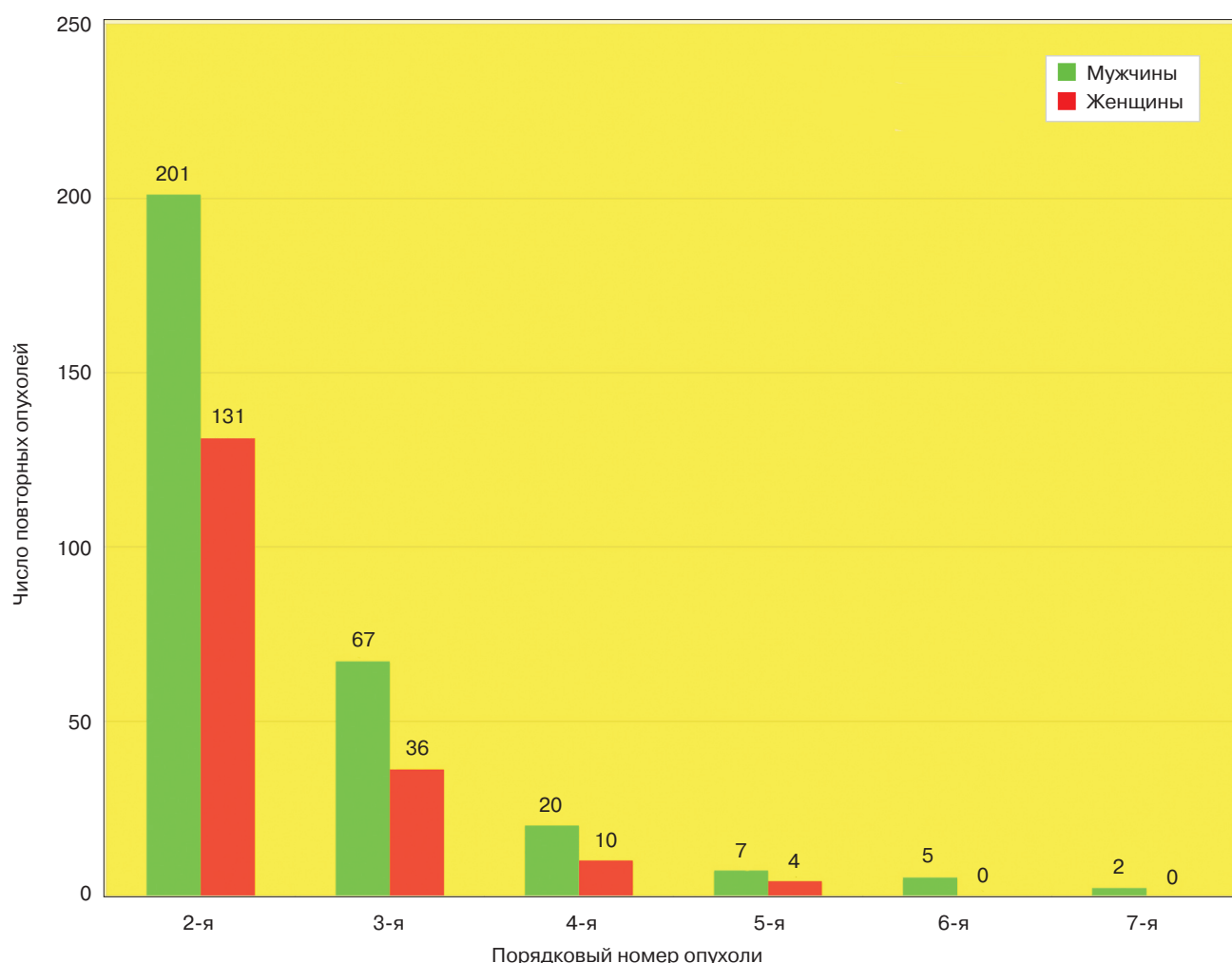


Рис. 7. Повторные опухоли кожи после излеченного рака кожи (абс.), n=483

первичного РК составляла в среднем 3 неоплазии в год (рис. 8).

В первые 4 года наблюдения у мужчин повторные опухоли кожи диагностированы в 2 раза чаще, чем у женщин (рис. 9).

Полученные результаты сопоставимы с проведенными ранее зарубежными исследованиями I. Marcil and R.S. Stern (2000) [10], показавшими, что у больных с БКР в течение первых 3 лет наблюдения наиболее высок риск развития повторного БКР, частота которого составляет 33–44%, что в 10 раз выше, чем в популяции в целом. У пациентов, перенесших ПКР, риск возникновения повторной аналогичной опухоли около 18%, что также в 10 раз превышает аналогичный среднепопуляционный показатель. После БКР только в 1–6% случаев (ниже, чем в популяции) развивался ПКР [10, 17, 21].

Неоплазии висцеральной локализации у пациентов после излеченного РК составили 55,3% от общего числа повторных опухолей. Из них: рак желудочно-кишечного тракта — 11,6% (желудка — 5,5%, ободочной и прямой кишки — 6,1%), легкого — 6,9%, молочной и предстательной железы — 6,6

и 5,7% соответственно, прочие — 24,5% (см. рис. 5). Рак желудка и легкого после излеченного рака кожи в 2 раза чаще встречался у мужчин (опухоли желудка — у 28 мужчин и 13 женщин, опухоли легкого — у 34 мужчин и 17 женщин). Неоплазии толстой и прямой кишки зарегистрированы у 24 мужчин и 21 женщины.

41 опухоль желудка (5,5%) обнаружена у половины больных (у 20 из 41) в первые пять лет динамического наблюдения, причем вероятность их диагностики наиболее высока в первые три года. Но и на 9-м году мониторинга после излеченного РК выявлено 9,5% опухолей желудка. В дальнейшем частота этой онкопатологии несколько снижалась (рис. 10).

За указанный период наблюдения зарегистрировано 45 (6,1%) неоплазий ободочной и прямой кишки (см. рис. 5). При этом 75% опухолей обнаружены в течение первых 9 лет наблюдения. 40% всех заболеваний выявлено в первые два года наблюдения (рис. 11).

При длительном мониторинге пациентов после излеченного рака кожи диагностирована 51 (6,9%)

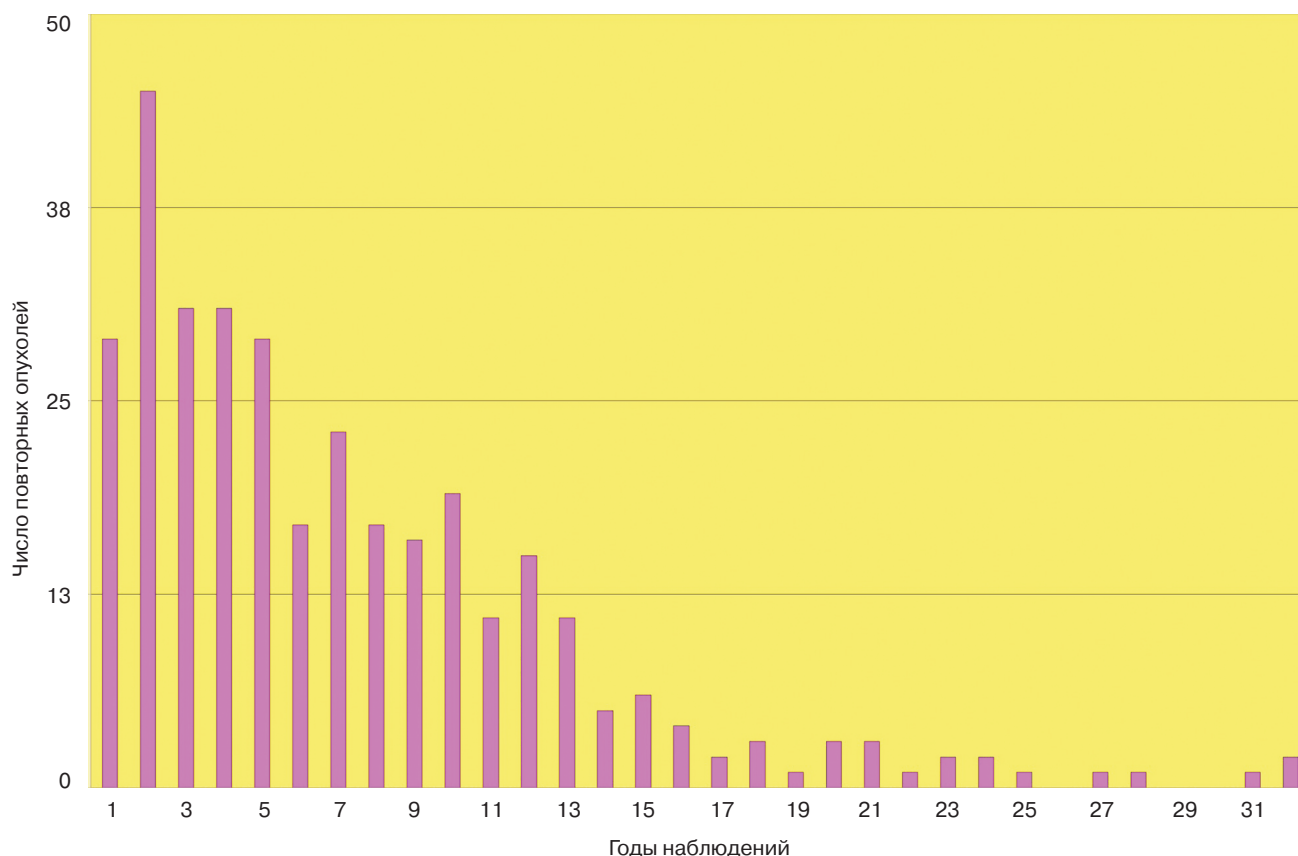


Рис. 8. Распределение по годам заболеваний второй опухолью кожи после излеченного рака кожи (абс.), n=332

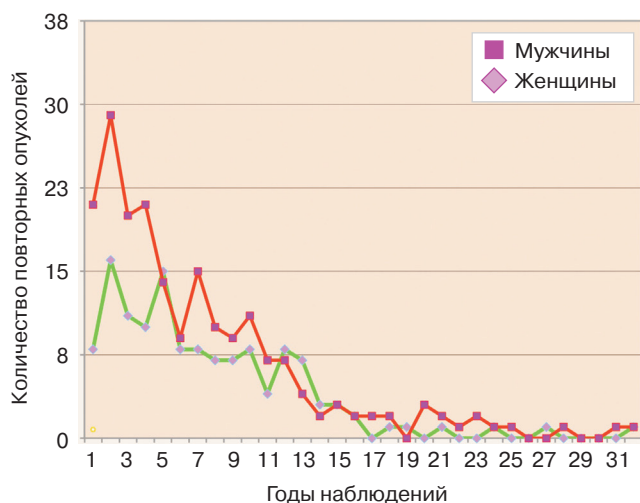


Рис. 9. Распределение по годам заболеваний второй опухолью кожи после излеченного рака кожи у мужчин и женщин (абс.), n=332

опухоль легкого (см. рис. 5), выявленная почти в половине случаев в первые 4 года наблюдения. Чаще всего (21 опухоль — 41,2%) рак легкого регистрировали в течение первых 2 лет наблюдения (рис. 12).

У женщин после излеченного РК было выявлено 48 опухолей молочной железы и 1 опухоль — у мужчины (6,6%) (см. рис. 5). В первые 4 года зарегистрировано 49% от общего числа новооб-

разований, а в последующие 4 года — еще почти 30%. В дальнейшем частота выявления снизилась (рис. 13).

Наиболее высокую частоту выявления рака простаты в исследуемой группе отмечали в первый год наблюдения (26%). В первые четыре года после излеченного РК зарегистрировали 47,6% от общего числа новообразований предстательной железы. Обращает на себя внимание, что 24% опухолей данной локализации обнаружены после 15 лет мониторинга (рис. 14).

Заключение

Основное преимущество нашего исследования заключается в возможности наблюдать большие контингенты больных РК, а также клинически здоровых лиц после излеченного первичного РК. Именно в последней группе в наибольшей степени реализуется вероятность появления повторных неоплазий. Сравнительный анализ заболеваемости повторной кожной и висцеральной онкопатологией у больных с излеченным РК доказывает необходимость внесения корректив в существующие скрининговые программы — необходимость динамического наблюдения больных, излеченных от РК, в течение десяти лет и более с целью ранней и своевременной диагностики повторных злокачественных новообразований.

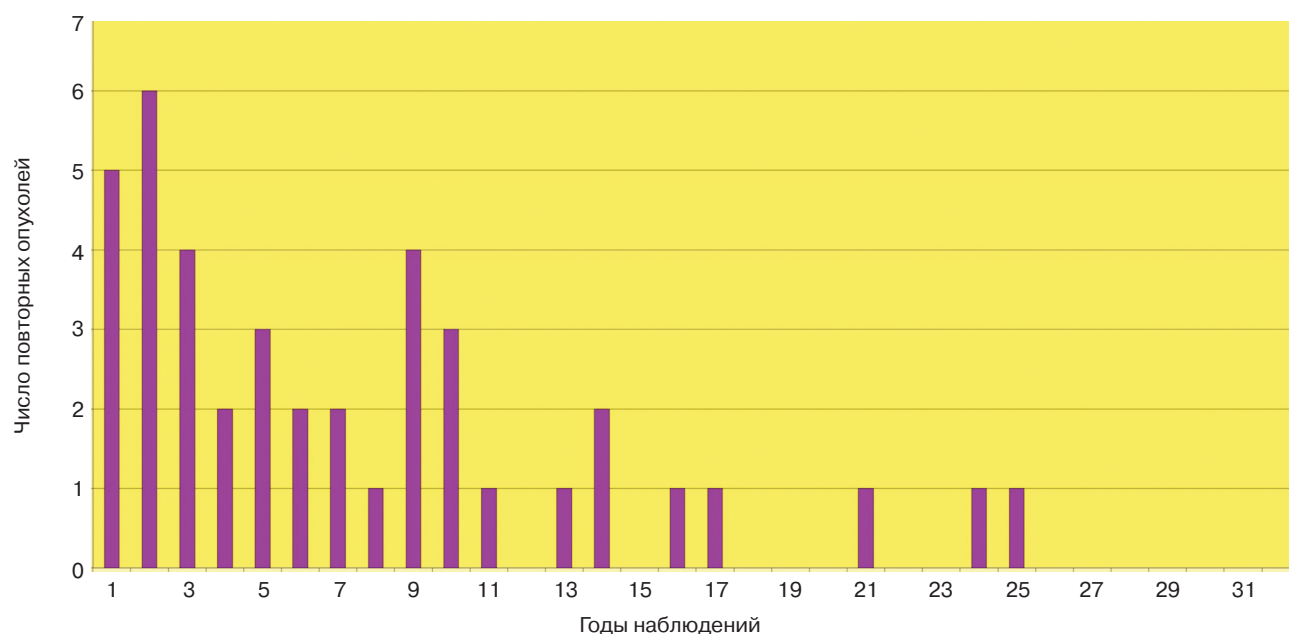


Рис. 10. Распределение по годам заболеваний раком желудка после излеченного рака кожи (абс.), n=41

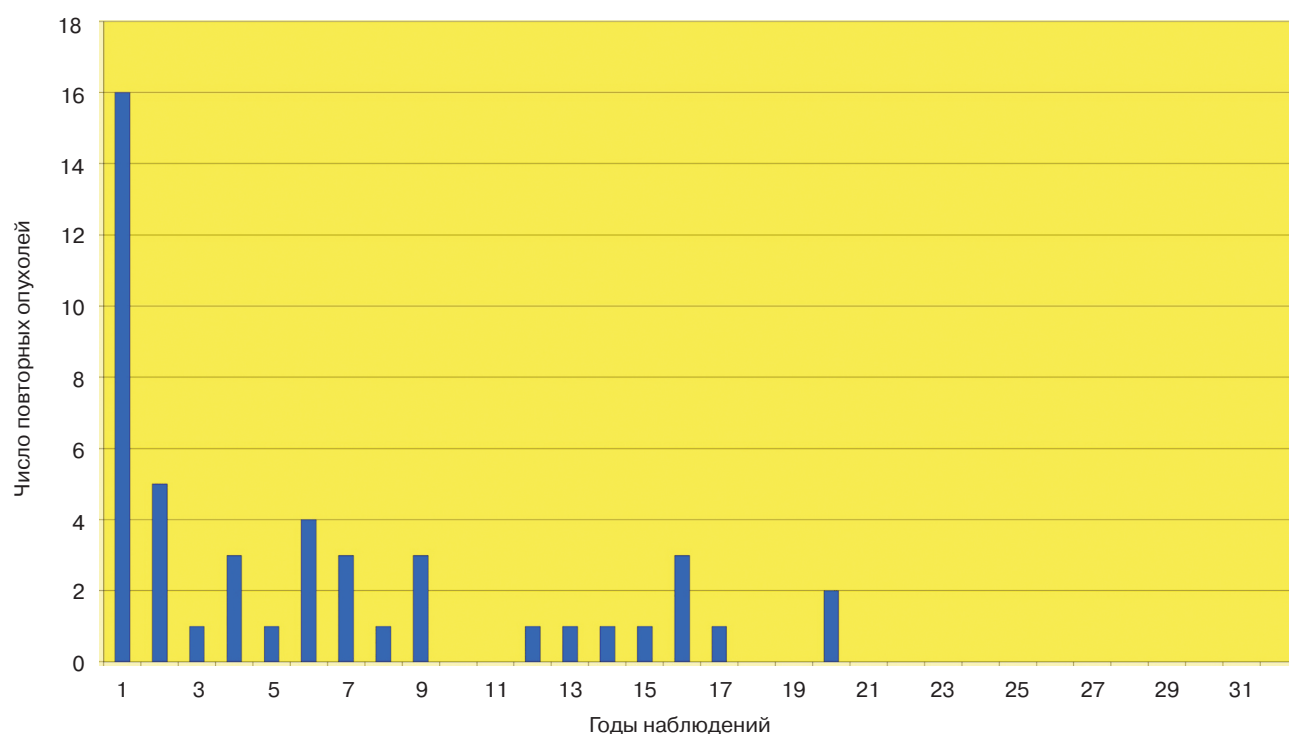


Рис. 11. Распределение по годам заболеваний раком ободочной и прямой кишки после излеченного рака кожи (абс.), n=45

Выводы

При длительном постоянном мониторинге у каждого третьего больного после излеченного РК возникали повторные опухоли.

Среди них:

- у 332 (44,7%) – рак кожи (преимущественно у мужчин – 60,5%);

- у 86 (11,6%) – рак органов желудочно-кишечного тракта (преимущественно у мужчин – 60,5%);

- у 51 (6,9%) – рак легкого (преимущественно у мужчин – 67%);

- у 49 (6,6%) – рак молочной железы;

- у 42 (5,7%) – рак предстательной железы;

- у 182 (24,5%) – неоплазии других локализаций.

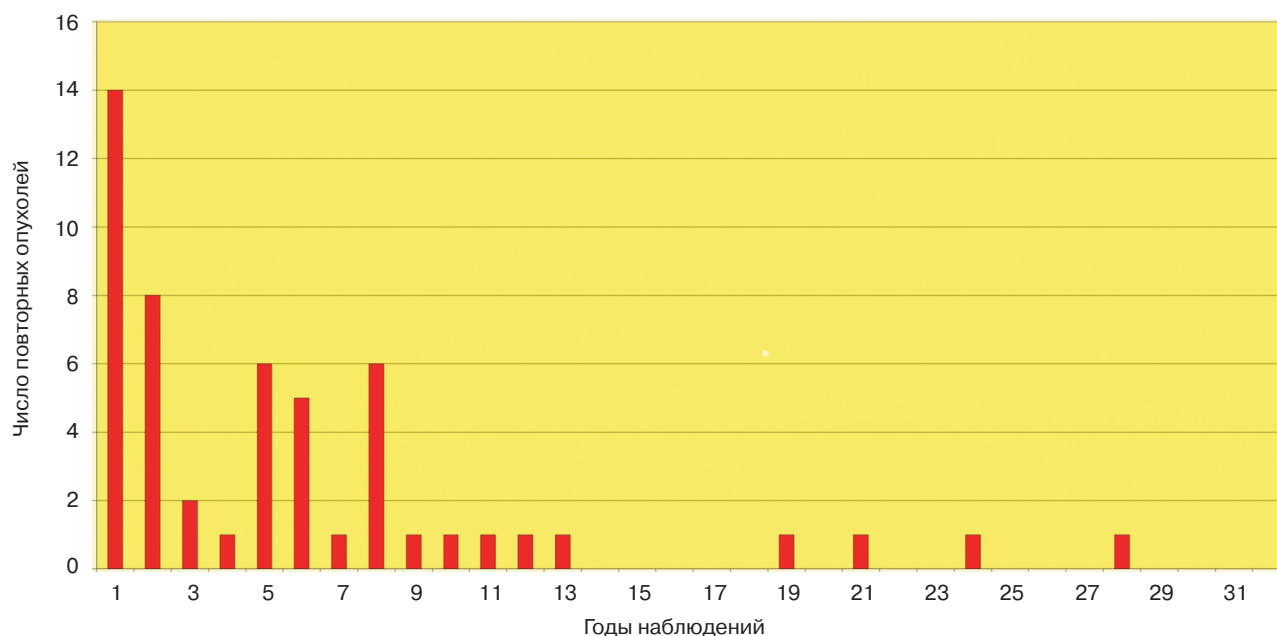


Рис. 12. Распределение по годам заболеваний раком легкого после излеченного рака кожи (абс.), n=51

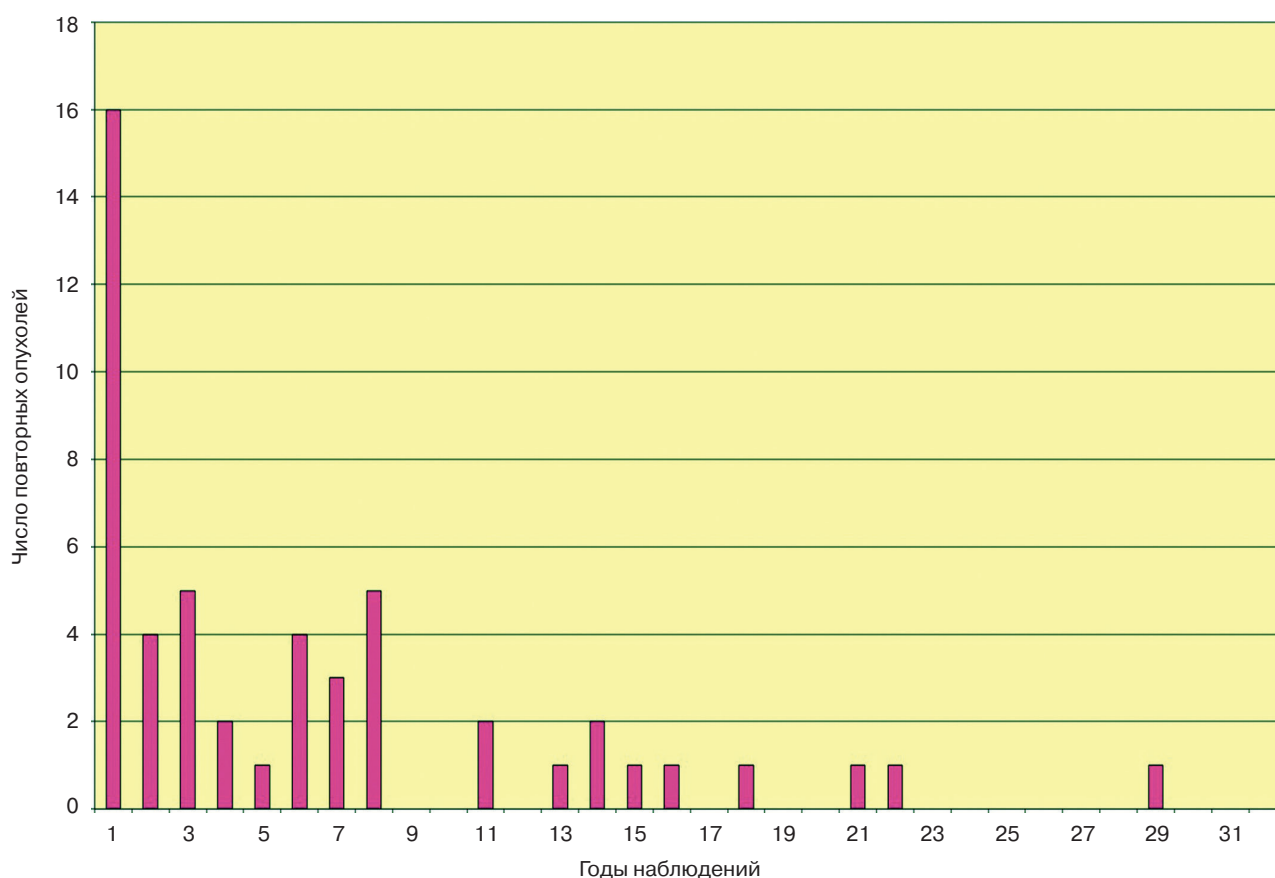


Рис. 13. Распределение по годам заболеваний раком молочной железы после излеченного рака кожи (абс.), n=49

Столь высокая заболеваемость повторными неоплазиями различных локализаций может свидетельствовать о том, что РК является маркером онкологического «неблагополучия» в организме.

Первый пик заболеваний повторными опухолями после излечения первичного РК приходился на первые два года наблюдения, второй – на 8–9-й годы мониторинга.

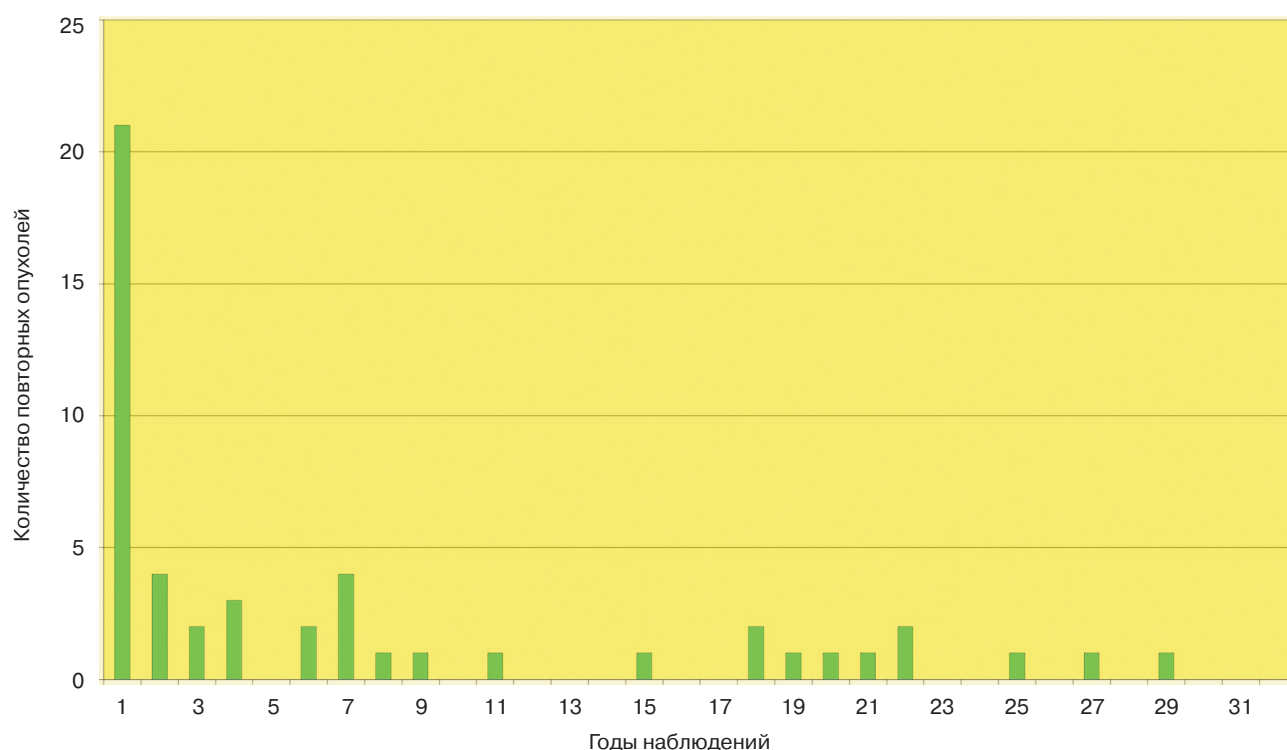


Рис. 14. Распределение по годам заболеваний раком предстательной железы после излеченного рака кожи (мужчины) (абс.), n=42

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Программа активного наблюдения лиц после излеченного РК может быть оптимизирована следующим образом:

1. Больные остаются под диспансерным наблюдением пожизненно. Особое внимание необходимо уделять первым 10 годам диспансерного наблюдения.

2. С целью диагностики повторных неоплазий после излеченного РК пациентам показано регулярное обследование:

2.1. Кожа: осмотр дерматолога — 1 раз в 3 мес в течение первых двух лет наблюдения, далее — 1 раз в год пожизненно. Осмотр дерматолога необходимо дополнять дерматоскопией (с фотофиксацией) и/или УЗИ кожи.

2.2. Обследование желудочно-кишечного тракта, легких, молочных желез и предстательной железы — согласно утвержденным стандартам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под редакцией Давыдова М.И., Аксель Е.М. М., 2014, 226 с.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2014. American Cancer Society Inc. Atlanta (GA). 2014, 72 p.
3. Cancer incidence in five continents, Vol. IX. Ed. Curado M.P., Edwards B., Storm H. et al. Lyon, France, IARC Scientific Publications. 2007, No. 160, p. 58-59.
4. Первично-множественные злокачественные опухоли: руководство для врачей. Под ред. Чиссова В.И., Трахтенберга А.Х. М., «Медицина». 2000, с. 286-310.

5. Юрин А.Г. Критерии диагностики и правила регистрации злокачественных и доброкачественных первично-множественных опухолей. *Вопр. онкол.* 2003, № 3, с. 376-382.
6. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Нефедов М.Д. и соавт. Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований. *Рос. онкол. журнал.* 2007, № 2, с. 4-8.
7. Панова А.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и лечение первично-множественного рака кожи. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М., 2007, 25 с.
8. Курдина М.И., Виноградова Н.Н., Заев С.Н., Лапина Е.Ю. Роль длительного наблюдения в выявлении первично-множественного рака кожи. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина.* 2010, т. 21, № 3, с. 42-47.
9. Пислакова Т.П. Региональный регистр базально-клеточного рака кожи как основа мониторинга, диспансеризации и оптимизации лечения больных. Дисс. д-ра мед. наук. Челябинск, 2004, 233 с.
10. Marciel I., Stern R.S. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch. Dermatol.* 2000, v. 136, No. 12, p. 1524-1530.
11. Малишевская Н.П. Клинико-эпидемиологические особенности злокачественных новообразований кожи на Среднем Урале (влияние экологических факторов, предопухолевый фон, организация раннего выявления и профилактики). Дисс. д-ра мед. наук. Екатеринбург, 1999, 308 с.
12. Brewster A.M., Alberg A.J., Strickland P.T. et al. XPD polymorphism and risk of subsequent cancer in individuals with nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004, v. 13, No. 8, p. 1271-1275.
13. Troyanova P., Danon S., Ivanova T. Nonmelanoma skin cancers and risk of subsequent malignancies: a cancer registry based study in Bulgaria. *Neoplasma.* 2002, v. 49, No. 2, p. 81-85.

14. Karagas M.R., Greenberg E.R., Mott L.A. et al. Occurrence of other cancers among patients with prior basal cell and squamous cell skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998, v. 7, No. 2, p. 157-161.
15. Friedman G.D., Tekawa I.S. Association of basal cell skin cancers with other cancers (United States). *Cancer Causes Control.* 2000, v. 11, No. 10, p. 891-897.
16. Сельчук В.Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение, закономерности развития). Автореферат дисс. д-ра мед. наук. М., 1994, 68 с.
17. Frisch M., Hjalgrim H., Olsen J.H., Melbye M. Risk for subsequent cancer after diagnosis of basal-cell carcinoma. A population-based, epidemiologic study. *Ann. Intern. Med.* 1996, v. 125, No. 10, p. 815-821.
18. Nugent Z., Demers A.A., Wiseman M.C. et al. Risk of second primary cancer and death following a diagnosis of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005, v. 14, No. 11, p. 2584-2590.
19. Askling J., Sorensen P., Ekbom A. et al. Is history of squamous-cell skin cancer a marker of poor prognosis in patients with cancer? *Ann. Intern. Med.* 1999, v. 131, No. 9, p. 655-659.
20. Решетов И.В. Злокачественные опухоли кожи при первично-множественном поражении. В книге «Первично-множественные злокачественные опухоли». М., «Медицина». 2000, с. 286-310.
21. Levi F., La Vecchia C., Te V.C. et al. Incidence of invasive cancers following basal cell skin cancer. *Am. J. Epidemiol.* 1998, v. 147, No. 8, p. 722-726.

Статья поступила 03.02.2015 г., принята к печати 03.03.2015 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

POLYNEOPLASIA WITH SKIN CANCER

Kurdina M.I.¹, Vinogradova N.N.², Zaev S.N.²

¹ MEDSI, KDC, Moscow

² Central Clinical Hospital of the President's Administration of the Russian Federation, Moscow

Key words: skin cancer, multiple primary tumors

Background. Analysis of the structure of subsequent malignancies in a follow up group of patients after the treatment of skin cancer.

Methods. 2801 case reports of the patients with skin cancer.

Results. 2801 patients were actively followed during 32 years. Among these persons were observed 740 subsequent neoplasms at various sites, mainly at skin, gastrointestinal system, lung, breast and prostate.

Conclusion. it is advisable to make adjustments to existing screening programs.

ВАКЦИНОТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Н.Н. Петенко, И.Н. Михайлова, Г.З. Чкадуа, Л.В. Демидов, А.Ю. Барышников
ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: меланома кожи, дендритные клетки, вакцина, профилактическая терапия

Иммунотерапия дендритной вакциной приводит к активации противоопухолевого иммунного ответа, которого в некоторых случаях бывает достаточно для регрессии опухоли даже при метастатической меланоме. Применение вакцины в профилактическом режиме после хирургического удаления опухоли с целью предотвращения рецидива может быть более эффективно. В настоящем исследовании представлены результаты по клинической и иммунологической эффективности аутологичной дендритной вакцины в профилактическом лечении меланомы кожи III–IV стадий после радикального хирургического лечения.

Введение

Меланома кожи (МК) является иммуногенной опухолью, способной индуцировать Т-клеточный иммунный ответ против опухолевых антигенов (АГ) *in vivo*, и на протяжении многих лет является моделью для изучения эффективности различных иммунотерапевтических лечебных подходов [1].

Дендритные клетки (ДК) являются главными антиген-презентирующими клетками, которые активируют и регулируют как первичный, так и вторичный Т- и В-клеточный иммунный ответ, принимают активное участие в противоопухолевом и противомикробном иммунитете, в реакции отторжения трансплантата, иммунологической толерантности, патогенезе некоторых клинических синдромов и заболеваний [2, 3].

Главная функция незрелых ДК состоит в захвате чужеродного антигена (АГ), его процессинге и транспортировке во вторичные лимфоидные органы, где инициируется первый этап специфического иммунного ответа. После контакта с АГ в присутствии дополнительных костимуляторных сигналов ДК активируются и созревают. Далее происходит процессинг, заключающийся в эндосомальной деградации чужеродного АГ до пептидных фрагментов, которые после образования комплекса с молекулами МНС-II класса доставляются на поверхность ДК для последующей активации наивных

CD4⁺ Т-лимфоцитов. В контексте с молекулой МНС-I класса ДК представляют эндогенно синтезированные пептиды, эти комплексы могут активировать наивные CD8⁺ Т-лимфоциты. В некоторых ситуациях экзогенные антигены, захваченные ДК, могут «кросс-презентироваться» и попадать на поверхность клетки вместе с молекулой МНС-I класса. Для эффективной реализации противоопухолевого иммунного ответа ДК должны активировать обе субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺) [4, 5]. Ранее было показано, что функциональная активность ДК у онкологических больных значительно снижена, и одной из причин является неспособность ДК дифференцироваться в зрелые формы, что может быть устранено при использовании вакцины на основе ДК, культивированных *in vitro* [6, 7].

По данным преклинических и клинических исследований, дендритная вакцина обладает иммунологической и клинической активностью в отношении целого ряда опухолей, включая МК, при этом у трети пациентов может наблюдаться регресс опухоли [8, 9]. В некоторых исследованиях продемонстрирована взаимосвязь между клинической эффективностью дендритной вакцины и распространенностью меланомы. Так, у больных с метастазами больших размеров и высоким уровнем сывороточного S100b (маркер меланомы, который повышается при распространенной стадии заболевания и увеличении размеров метастазов) [10, 11] вакциноterapia дендритными клетками существенно не влияет на клиническое течение заболевания, в то время как у пациентов с метастазами небольших размеров и уровнем маркера ниже порогового зна-

Адрес для корреспонденции

Петенко Н.Н.

E-mail: n.petenko@gmail.com

чения лечение дендритной вакциной эффективно (Log-rank $p < 0,001$) [9].

Тем не менее основным методом лечения МК на сегодняшний день остается хирургический. Стойкое излечение после хирургического иссечения первичной меланомы на ранних стадиях (толщина опухоли менее 2 мм, IA–IB стадии) может быть достигнуто у 80–90% больных. Хирургическое лечение МК толщиной 2–4 мм (IIA–IIB стадии) далеко не всегда гарантирует полное излечение, поскольку риск рецидива составляет 15–50%. При толщине первичной опухоли более 4 мм (IIB–IIC стадии), а также в случае появления метастазов в регионарные лимфатические узлы (III стадия) риск развития рецидива МК после хирургического иссечения достигает 50–80% [12]. В настоящее время не существует стандартного и эффективного профилактического лечения для пациентов с высоким риском рецидива заболевания (после хирургического удаления первичной опухоли толщиной >4 мм и/или метастазов в регионарные л/у) [13, 14]. Аджьювантная иммунотерапия интерфероном- α лишь в отдельных исследованиях приводила к значимому увеличению безрецидивной выживаемости [15]. Аджьювантная химиотерапия или гормонотерапия также существенно не улучшают результаты хирургического лечения [13, 14].

Пациенты с отдаленными метастазами меланомы имеют очень высокий риск (более 80%) умереть от прогрессирования заболевания в течение 5 лет с момента установления диагноза [12]. При этом хирургическое удаление отдаленных метастазов может быть проведено только в отдельных случаях у больных с хорошим соматическим статусом и изолированным опухолевым поражением.

Таким образом, разработка новых подходов профилактического лечения МК после хирургического лечения является актуальной и приоритетной задачей. Направленность этих исследований прежде всего обусловлена биологическими особенностями этой злокачественной опухоли.

В данном клиническом исследовании изучалась клиническая и иммунологическая эффективность противоопухолевой вакцины на основе аутологических ДК больного, стимулированных опухолевыми антигенами (АГ) *in vitro* и введенных обратно пациенту после радикального хирургического лечения МК с целью индукции противоопухолевого иммунитета *in vivo* и предотвращения рецидива заболевания.

Материалы и методы

Ранее в РОНЦ им. Н.Н. Блохина была отработана и адаптирована методика культивирования дендритных клеток для клинического применения [16]. Дендритная вакцина изготавливалась из мононуклеарных клеток периферической крови пациента и являлась аутологичной (в лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей на базе НИИ ЭДиТО РОНЦ им. Н.Н. Блохина). Схема изготовления дендритной вакцины представлена на рис. 1. Клиническое применение дендритной вакцины было одобрено Центральным этическим комитетом Российской Федерации и Минздравом России.

В клиническом исследовании оценивалась клиническая и иммунологическая эффективность дендритной вакцины в профилактическом лечении больных МК или без выявленного первичного очага после радикального хирургического удаления



Рис. 1. Получение вакцины на основе дендритных клеток

метастазов (регионарных и отдаленных) по сравнению с больными, которым после хирургического лечения дополнительной терапии не проводилось (динамическое наблюдение) – группа наблюдения. Также оценивалась безопасность вакцины. Дизайн исследования представлен на рис. 2.

ВПО (III–IV стадии, AJCC 2009) выполнялось радикальное хирургическое лечение. Далее пациентам проводилась вакциноterapia аутологичными дендритными клетками в профилактическом режиме с оценкой эффективности вакцины по сравнению с больными группы наблюдения. Всего в группу

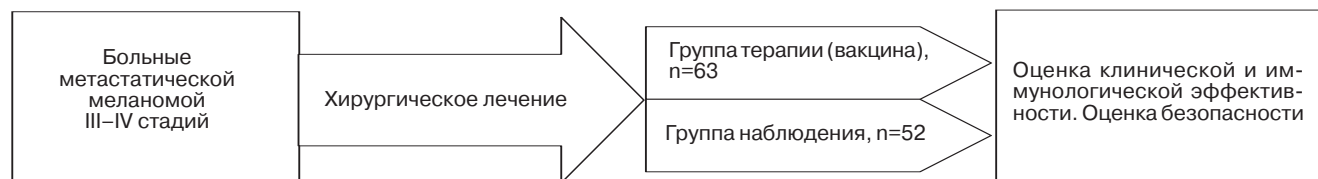


Рис. 2. Дизайн исследования

Исследование проводилось в период с 2004 по 2010 г. на базе отделения биотерапии опухолей НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В исследовании приняли участие 115 пациентов с гистологически подтвержденной МК или меланомой без выявленного первичного очага (PIB, PIC и IV стадий, AJCC 2009).

Пациенты, включенные в исследование

1. Группа терапии (профилактическая группа).

Больным метастатической меланомой кожи или без

терапии включены 63 пациента (n=63). Лечение проводилось до прогрессирования заболевания. Эффективность терапии оценивалась у пациентов, получивших 4 и более введений вакцины (n=56). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

2. Группа наблюдения. Из архива отделения биотерапии опухолей НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина (за период 2003–2008 гг.) была набрана группа больных метастатической МК или без ВПО (III–IV стадии, AJCC 2009), которым было выполнено

Таблица 1. Характеристика пациентов профилактической группы и группы наблюдения

Характеристики			Группы больных				Стат. критерий	
			Профилактическая		Наблюдение			
Количество пациентов (включено)			63		52		—	
Количество пациентов (оценено)			56		52		—	
Пол:								
мужской			31 (55,4%)		16 (31%)		p=0,0203 ^{*, 1}	
женский			25 (44,6%)		36 (69%)		p=0,0121 ^{*, 1}	
Возраст, годы (среднее)			52		53			
диапазон			(23—89)		(31—79)		p=0,7758 ²	
Локализация первичной опухоли:								
туловище								
конечности			21 (37,5%)		14 (27%)		p=0,3046 ¹	
голова и шея			25 (44,6%)		28 (53%)		p=0,4412 ¹	
без ВПО (выявленного первичного очага)			8 (14,3%)		5 (10%)		p=0,5619 ¹	
			2 (3,6%)		5 (10%)		p=0,2581 ¹	
Изыязвление:								
есть			18 (32%)		14 (27%)		p=0,6739 ¹	
нет			20 (36%)		16 (31%)		p=0,6839 ¹	
неизвестно			18 (32%)		22 (42%)		p=0,3213 ¹	
Стадия заболе- вания	III	B	14	(25%)	46 (82%)	20 (38,5%)	47 (90,4)	p=0,2711 ¹
		C	24 (43%)	17 (32,7%)				
		III _{tx}	8 (14%)	10 (19,2%)				
	IV	M1a	7 (12,6%)	10(18%)	1 (1,9%)	5 (9,6%)	p=0,2711 ¹	
		M1b	2 (3,6%)		0			
		M1c	1 (1,8%)		4 (7,7)			

* Отличие считается достоверным при $p \leq 0,05$; ¹ Точный критерий Фишера (двухсторонний) для качественных признаков; ² Критерий Манна–Уитни (двухсторонний) для количественных признаков; III_{tx} – III стадия МК с неизвестным статусом первичной опухоли.

радикальное хирургическое лечение. Далее пациенты находились под динамическим наблюдением (контрольное обследование каждые 3 мес). Всего в эту группу включены 52 пациента ($n=52$). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Сравниваемые группы (профилактическая группа и группа наблюдения) являются *однородными по факторам, определяющим прогноз клинического течения для данных стадий заболевания* (возраст, локализация первичной опухоли, наличие/отсутствие изъязвления первичной опухоли, стадия заболевания). Некоторая несбалансированность групп по полу, а именно примерно одинаковое количество мужчин и женщин в группе вакцины [м/ж = 31 (55,4%) / 25 (44,6%)] и преобладание женщин над мужчинами в группе наблюдения [м/ж = 16 (31%) / 36 (69%)] не оказывает влияния на прогноз и клиническое течение МК III и IV стадий [17], поскольку пол является прогностическим фактором только для МК I–II стадий [18, 19].

Схема лечения

Дендритная вакцина вводилась пациентам внутривенно в дозе $2-5 \times 10^6$ (6) дендритных клеток с интервалом от 2 до 12 нед до прогрессирования заболевания. Интервал между первыми 4 введениями – 2 нед, интервал между последующими 4 введениями – 3 нед, интервал между последующими 4 введениями – 4 нед, и далее интервал увеличивался до 12 нед. Если пациент вакцинировался более года, то интервалы между вакцинациями увеличивались до 4–6 мес. Вакцина вводилась внутривенно в несколько точек (4–8) вблизи от регионарных лимфатических коллекторов: область плеча, лопаточная, паховая и околопупочная области, за исключением областей после регионарной лимфаденэктомии. Лечение проводилось в амбулаторном режиме.

Оценка клинической эффективности вакцины

Оценка клинической эффективности проводилась путем сравнения показателей общей и безрецидивной выживаемости пациентов **профилактической группы и группы наблюдения** при помощи метода Каплан–Майера. При построении кривых выживаемости проводился регрессионный анализ (Cox regression) с оценкой *hazard ratio* для общей и безрецидивной выживаемости пациентов в профилактической группе по сравнению с группой наблюдения.

Оценка иммунологической эффективности вакцины

Оценка иммунологической эффективности производилась при помощи оценки реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) после каждой вакцинации. РГЗТ оценивалась как поло-

жительная при появлении гиперемии размерами более или равное 5 мм в месте введения вакцины через 48 ч. РГЗТ оценивалась как отрицательная при отсутствии гиперемии или при размерах гиперемии ≤ 5 мм через 48 ч. Для оценки степени выраженности развития положительной РГЗТ была разработана бальная шкала оценки (табл. 2).

Таблица 2. Бальная шкала оценки РГЗТ (+)

Местные реакции		Оценка
Эритема/гиперемия	0,5–1 см	1 балл
	+1 см	+1 балл
Наличие зуда/индурации		+1 балл
РГЗТ (+) положительная		Результат
РГЗТ (+) оценивалась как минимальная		при 1–2 баллах
РГЗТ (+) оценивалась как максимальная		при ≥ 3 баллов

Иммунологическая эффективность также оценивалась методом **ELISPOT (Enzyme-linked immunosorbent spot)**, при помощи которого производилась количественная оценка появившихся в крови пациентов в процессе вакцинотерапии специфических противоопухолевых Т-лимфоцитов (оценка проводилась перед 1-, 3-, 5- и 10-й вакцинациями). Для подсчета количества противоопухолевых Т-лимфоцитов выделенные из периферической крови пациентов мононуклеарные клетки обрабатывали опухолевым лизатом, после такой стимуляции активированные опухолеспецифичные Т-клетки начинали секретировать ИФН- γ , по которому их и регистрировали. Для стимуляции лимфоцитов в реакции ELISPOT использовался опухолевый лизат клеточной линии МК MelKo_g, которая ранее была получена в НИИ ЭДТО РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В клетках линии MelKo_g экспрессируется большое количество опухолеассоциированных АГ, среди которых дифференцировочные АГ (CD63, HMB45, HMW, MelanA, Tyrosinase) и раково-тестикулярный АГ (MAGE-3).

Статистический анализ

Сравнение кривых выживаемости, построенных по методу Каплан–Майера, производилось с использованием Log-rank теста и регрессионного анализа (Cox regression). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Корреляционную связь между качественными признаками оценивали при помощи ранговой корреляции по Кендаллу. При значении коэффициента корреляции $r \leq 0,25$ корреляция оценивалась как слабая, при $0,25 < r \leq 0,75$ – умеренная корреляция, при $r \geq 0,75$ – сильная корреляция.

Для сравнения независимых групп по качественному признаку был выбран точный критерий Фишера в связи с небольшой выборкой. Для сравнения

независимых групп по количественному признаку был использован критерий Манна–Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для статистического анализа использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics версия 20 и Medcalc bdbv версия 11.6.0.0.

Результаты исследования

Клиническая эффективность вакцины

В группе терапии больных, получавших дендритную вакцину, по сравнению с группой наблюдения отмечено статистически достоверное улучшение показателей безрецидивной выживаемости, медиана времени до прогрессирования в группе вакцины составила 10,0 мес по сравнению с 4,8 мес в группе наблюдения, при сравнении кривых выживаемости в двух группах разница была статистически достоверна в пользу вакцины $p < 0,05$ (Log-rank test) (рис. 3).

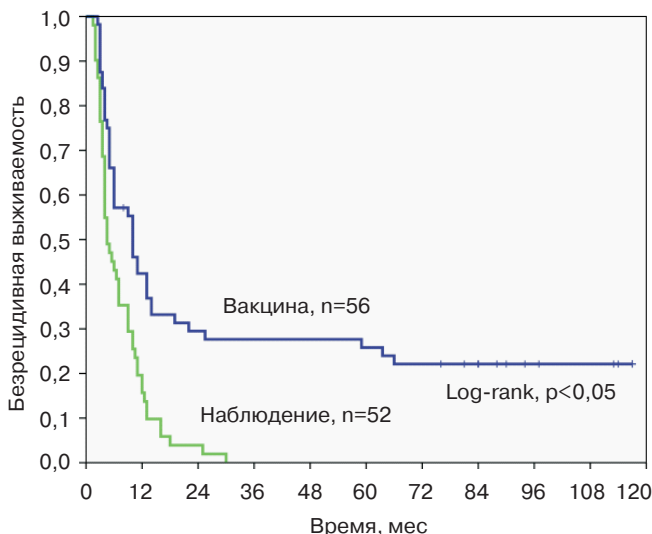


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в группах профилактического лечения и наблюдения

Риск прогрессирования заболевания в группе профилактической вакцины снизился на 55% по сравнению с группой наблюдения. Hazard ratio (HR) = 0,45 ($p < 0,05$; ДИ 95% от 0,29 до 0,69).

За весь период исследования с 2004 г. и до настоящего времени 23% пациентов профилактической группы (13 из 56 больных) остаются без признаков прогрессирования заболевания при медиане наблюдения за этой подгруппой больных 90 мес.

Влияние дендритной вакцины на общую выживаемость

В профилактической группе по сравнению с группой наблюдения отмечена тенденция к увеличению общей продолжительности жизни $p = 0,13$ (Log-rank test) (рис. 4).

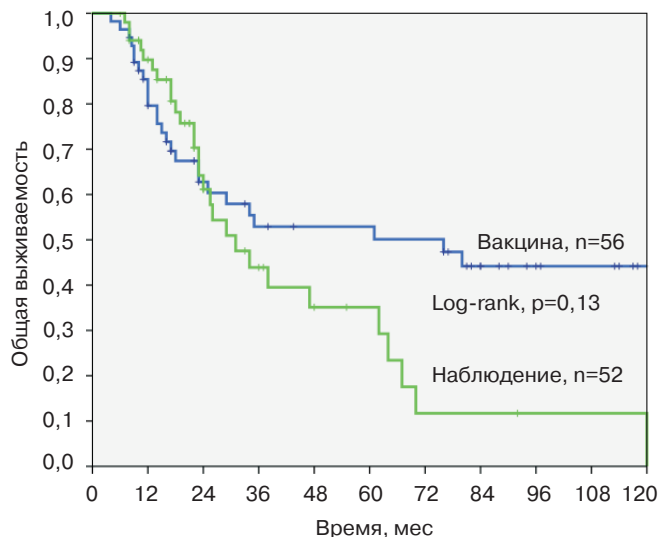


Рис. 4. Общая выживаемость в группах профилактического лечения и наблюдения

Важно отметить, что после прогрессирования заболевания все пациенты далее получали стандартное на тот момент лечение (химиотерапия, цитокинотерапия), не включающее таргетную терапию или ипилимумаб.

Оценены показатели 1-, 2-, 3-летней выживаемости для сравниваемых групп (табл. 3). Несмотря на то что в профилактической группе показатели выживаемости несколько выше, чем в группе наблюдения, различия не являются статистически достоверными.

Таблица 3. Выживаемость в группах профилактического лечения и наблюдения

Группы	Выживаемость			p-value (Log-rank)
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	
Вакцина	85%	70%	63%	$p > 0,05$
Наблюдение	83%	68%	50%	$p > 0,05$

Медиана общей продолжительности жизни пациентов в группе профилактической вакцины составила 70 мес (от 4 до 121+ мес), которая рассчитана по методу Каплан–Майера, тогда как в группе наблюдения она составила 33 мес. Риск смерти от заболевания в профилактической группе также снизился, Hazard ratio (HR) составил 0,66 ($p = 0,14$; ДИ 95% от 0,38 до 1,15) (см. рис. 4).

Иммунологическая эффективность дендритной вакцины

Реакция гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ)

Пациенты с МК III и IV стадий после хирургического удаления метастазов являются клинически здоровыми, при этом иммуносупрессорное воздействие опухоли на иммунную систему пациентов сводится к минимуму. Возможно, поэтому у 54 из 56 пациентов профилактической группы (96,4%)

на фоне вакцинотерапии дендритными клетками отмечена положительная РГЗТ(+) и только у 2 пациентов из 56 (3,6%) РГЗТ была негативна.

Максимальная степень РГЗТ(+)MAX зарегистрирована у 31 из 54 пациентов (57,4%) и минимальная степень РГЗТ(+)MIN у 23 из 54 пациентов (42,6%). Результаты представлены на рис. 5.

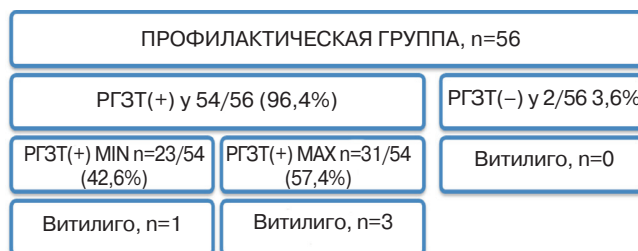


Рис. 5. РГЗТ на фоне вакцинотерапии у пациентов профилактической группы

При этом у всех 13 из 56 больных без признаков прогрессирования заболевания при длительном наблюдении – РГЗТ(+) и у 11 из них РГЗТ(+)MAX.

В процессе вакцинотерапии у 4 пациентов из 56 (7,1%) развилась аутоиммунная депигментация кожи – витилиго. У всех больных с витилиго – РГЗТ(+), при этом у трех из них РГЗТ(+)MAX, а у одного – РГЗТ(+)MIN. При медиане наблюдения за этой подгруппой пациентов 84,5 мес 3 из 4 пациентов живы и остаются без признаков прогрессирования.

РГЗТ(+)MAX свидетельствует о выраженном иммунологическом ответе на вакцину и наблюдается примерно у половины вакцинированных пациентов профилактической группы.

Отмечено увеличение общей продолжительности жизни у пациентов с выраженным иммунным ответом на вакцину (РГЗТ(+)MAX) по сравнению с теми, у кого реакция была минимальной или отсутствовала (РГЗТ(+)MIN и РГЗТ(-)), $p=0,0541$ (Log-rank test) (рис. 6).

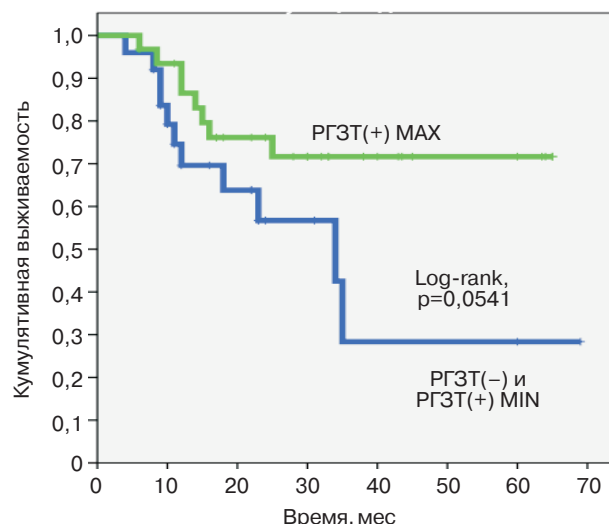


Рис. 6. Общая выживаемость пациентов профилактической группы в зависимости от степени выраженности РГЗТ, n=56

ELISPOT (Enzyme-linked immunosorbent spot)

Иммунологическая эффективность вакцинотерапии (то есть появление или увеличение количества предсуществующих опухолеспецифических Т-лимфоцитов в два раза более в периферической крови пациентов) после лечения была отмечена у 6 из 15 проанализированных пациентов (40%).

Однако иммунологическая эффективность (оцененная методом Elispot) не коррелировала с клинической эффективностью. Коэффициент корреляции Кендалла был менее 0,25 при $p>0,05$. Несмотря на то что медиана времени до прогрессирования в группе больных, у которых развился иммунный ответ на вакцину, составила 9,5 против 6 мес для пациентов без иммунного ответа, это различие оказалось статистически недостоверным: $p=0,62$ (Log-rank test). Такая же ситуация наблюдается и для общей выживаемости: $p=0,71$ (Log-rank test).

Параллельно у 15 пациентов, у которых иммунный ответ был оценен при помощи метода ELISPOT, оценивалась и РГЗТ. При этом отмечена прямая корреляционная связь иммунологической эффективности, оцененной при помощи РГЗТ и методом ELISPOT, коэффициент корреляции Кендалла составил 0,58 ($p=0,015$; 95% ДИ, от 0,30 до 0,87) (табл. 4). Таким образом, иммунный ответ, оцененный посредством РГЗТ у всех пациентов, подтвержден более специфичным методом ELISPOT у этой группы пациентов ($n=15$).

Таблица 4. Иммунологическая эффективность, оцененная при помощи методов ELISPOT и РГЗТ (n=15)

Иммунный ответ	Есть	Нет	Всего
ELISPOT	n=6	n=9	n=15
РГЗТ(+)MAX	n=10	n=5	(p=0,015)

Безопасность

На фоне лечения аутологичной дендритной вакциной отмечены *общие* нежелательные явления (НЯ), среди которых: лихорадка, слабость, ломота в костях и суставах, а также *локальные* НЯ – гиперемия, зуд, индукция и боли в месте введения и витилиго (1–2-й степени). НЯ 3–4-й степени, требующих приостановки или прекращения лечения, отмечено не было. Отклонений лабораторных показателей, возникших на фоне терапии, также отмечено не было.

Обсуждение

Вакцинотерапия дендритными клетками относится к специфической иммунотерапии злокачественных опухолей, которая интенсивно изучается на протяжении последнего десятилетия, но демонстрирует в целом невысокую клиническую эффективность. Вакцина действует путем активации иммунной системы пациента для борьбы с опухолью.

Преимущества метода: высокая специфичность, персонализация, низкая токсичность.

Недостатки метода: низкая эффективность, трудоемкость и высокая стоимость изготовления.

Вакцина на основе аутологичных дендритных клеток безопасна и хорошо переносима при лечении больных меланомой.

Дендритная вакцина иммунологически компетентна, у большинства больных она вызывает развитие противоопухолевого иммунного ответа, который благоприятно сказывается на клиническом течении заболевания и способствует увеличению безрецидивной и общей выживаемости пациентов. Выраженный противоопухолевый иммунный ответ на фоне вакцины (РГЗТ(+))МАХ коррелирует с клинической эффективностью и способствует увеличению показателей выживаемости пациентов профилактической группы ($p=0,0541$). При этом специфичность противоопухолевого иммунного ответа подтверждена методом ELISPOT.

Примечательно, что у 23% (13 из 56) пациентов высокого и очень высокого риска прогрессирования, которым проводилась профилактическая вакциноterapia дендритными клетками, в течение длительного периода времени остаются без признаков прогрессирования заболевания. У 11 из них зарегистрирован выраженный иммунный ответ на вакцину (РГЗТ(+))МАХ), а у 3 — аутоиммунная депигментация кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boon T., Coulie P.G., van Den Eynde B.J. et al. Human T-cell responses against melanoma. *Ann. Rev. Immunol.* 2006, v. 24, p. 175-208.
2. Banchereau J., Steinman R.M. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998, v. 392 (6673), p. 245-252.
3. Fong L., Engleman E.G. Dendritic cells in cancer immunotherapy. *Ann. Rev. Immunol.* 2000, v. 18, p. 245-273.
4. Гантиевская Ю.А., Селявко В.В. Дендритные клетки: роль в системе иммунитета. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2001, № 4, с. 5-23.

5. Janeway C., Walport M.J., Travers P. *Immunobiology: The immune system in health and disease*. 6th ed. 2001, New York: Garland Science. 823.
6. Almand B., Resser J.R., Lindman B. et al. Clinical significance of defective dendritic cell differentiation in cancer. *Clin. Cancer Res.* 2000, v. 6 (5), p. 1755-1766.
7. Gabrilovich D.I., Corak J., Ciernik I.F. et al. Gabrilovich D.I. Decreased antigen presentation by dendritic cells in patients with breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 1997, v. 3 (3), p. 483-490.
8. Nestle F.O., Alijagic S., Gilliet M. et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat. Med.* 1998, v. 4 (3), p. 328-332.
9. O'Rourke M.G., Johnson M., Lanagan C. et al. Durable complete clinical responses in a phase I/II trial using an autologous melanoma cell/dendritic cell vaccine. *Cancer Immunol. Immunother.* 2003, v. 52 (6), p. 387-395.
10. Guo H.B., Stoffel-Wagner B., Bierwirth T. et al. Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma. *Eur. J. Cancer*. 1995, v. 31A (11), p. 1898-1902.
11. Jury C.S., Mcallister E.J., Mackie R.M. Rising levels of serum S100 protein precede other evidence of disease progression in patients with malignant melanoma. *Br. J. Dermatol.* 2000, v. 143 (2), p. 269-274.
12. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Меланома кожи: стадирование, диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал*. 2003, № 11 (11), с. 658-665.
13. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. et al. Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010, v. 21 (suppl. 5), p. 194-197.
14. Marsden J.R., Newton-Bishop J.A., Burrows L. et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br. J. Dermatol.* 2010, v. 163 (2), p. 238-256.
15. Kirkwood J.M., Manola J., Ibrahim J. et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2004, v. 10 (5), p. 1670-1677.
16. Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н., Буркова А.А. Адаптирование методики культивирования дендритных клеток человека из моноцитов периферической крови для клинического применения. *Российский Биотерапевтический Журнал*. 2002, № 1 (3), с. 56-59.
17. Balch C.M., Soong S.J., Gershenwald J.E. et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J. Clin. Oncol.* 2001, v. 19 (16), p. 3622-3634.
18. Homsy J., Kashani-Sabet M., Messina J.L. et al. Cutaneous melanoma: prognostic factors. *Cancer Control*. 2005, v. 12 (4), p. 223-229.
19. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. et al. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. 2010. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. XX, 309.

Статья поступила 02.02.2015 г., принята к печати 03.03.2015 г.

Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

DENDRITIC CELL VACCINE THERAPY OF CUTANEOUS MELANOMA AFTER THE RADICAL SURGERY

Petenko N.N., Mikhailova I.N., Chkadua G.Z., Demidov L.V., Barishnikov A.U.

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

Key words: cutaneous melanoma, dendritic cells, vaccine, adjuvant treatment

Dendritic cell vaccine therapy induces activation of antitumor immune response, which in some cases can cause tumor regression even in advanced melanoma patients. Vaccine therapy after surgical treatment for prevention of tumor recurrence may be more effective. In this trial we present results for clinical and immunological effectiveness of dendritic vaccine therapy of stage III–IV cutaneous melanoma after surgical treatment.

ТРЕХМЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 3D-ПЕЧАТИ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Ю.Ю. Диков, В.А. Соболевский, М.А. Кропотов, В.Ю. Ивашков

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

Ключевые слова: реконструкция нижней челюсти, 3D-принтер, трехмерное моделирование, малоберцовый трансплантат, рак слизистой оболочки полости рта

Цель исследования. Улучшение функциональных и эстетических результатов микрохирургических реконструкций нижней челюсти за счет использования методики трехмерного моделирования и 3D-печати. Применение данной методики продемонстрировано на примере лечения четырех пациентов с местно-распространенными опухолями полости рта, которым выполнялось удаление опухоли с одномоментной реконструкцией нижней челюсти реvascularизированным малоберцовым трансплантатом. Одному пациенту уже выполнялась сегментарная резекция нижней челюсти с замещением дефекта аваскулярным подвздошным трансплантатом и реконструктивной пластиной. В последующем у него развился рецидив заболевания и лизис трансплантата. Моделирование трансплантата по форме нижней челюсти производилось путем выполнения остеотомий костной части трансплантата с помощью создания виртуальных трехмерных моделей, выполненных по данным компьютерной томографии. Данные трехмерные модели затем печатались на 3D-принтере из пластика в масштабе 1:1 с помощью технологии FDM и использовались во время операции при моделировании трансплантата. Стерилизация пластиковой модели производилась в формалиновой камере. Данная методика позволила точнее воссоздавать резецированный фрагмент нижней челюсти, получить лучшие функциональные и эстетические результаты и подготовить пациентов к дальнейшей дентальной реабилитации. Также достоинством данной методики является возможность одновременного выполнения реконструктивного и резекционного этапа и сокращение времени операции.

Введение. Необходимость сегментарной резекции нижней челюсти в онкологии возникает при распространенных злокачественных опухолях слизистой оболочки полости рта и первичных опухолях нижней челюсти. При сегментарной резекции возникает нарушение непрерывности нижнечелюстной дуги, что приводит к нарушению функций жевания, глотания, речи, а также выраженным эстетическим нарушениям и деформации нижней зоны лица [1, 2]. В связи с бактериальной загрязненностью ран, ухудшением кровоснабжения после лучевой терапии, дефицитом мягких тканей оптимальным методом реконструкции является использование кровоснабжаемых ауто- и аллотрансплантатов, пересаженных с использованием микрохирургической техники [4]. Современные микрохирургические реконструктивные методики, в частности мало-

берцовый кожно-костный трансплантат, позволяют замещать даже тотальные дефекты нижней челюсти [3]. Поэтому крайне актуальным становится точное моделирование формы трансплантата, формирование правильного прикуса для последующей дентальной имплантации. Упростить данную задачу позволяет технология создания трехмерной модели по компьютерным томограммам и последующее изготовление пластиковых моделей нижней челюсти на 3D-принтере в масштабе 1:1. Пластиковая модель может быть получена с помощью печати на 3D-принтере по технологии FDM и использоваться для планирования операции и во время операции для моделирования трансплантата. Она позволяет производить измерения длины костных фрагментов, углов остеотомий, формы суставной головки. Часто значительный фрагмент нижней челюсти поражен опухолью и деформирован. В таком случае компьютерная программа моделирует деформированную часть нижней челюсти путем создания зеркального отражения здоровой части нижней

Адрес для корреспонденции

Диков Юрий Юрьевич
E-mail: dikovyura@list.ru

челюсти, и моделирование трансплантата производится на модели с сохраненными пропорциями. Использование этих моделей позволяет тщательно спланировать реконструктивный этап, уменьшить время операции и улучшить функциональные и эстетические результаты. Также производятся уже готовые металлические шаблоны для моделирования малоберцового трансплантата. Он представляет собой металлический уголок с отмеченными местами для выполнения остеотомий под соответствующими углами. Универсальный шаблон может быть использован при невозможности выполнения индивидуального моделирования.

Описание метода. Технология FDM подразумевает создание трехмерных объектов за счет нанесения последовательных слоев материала, повторяющих контуры цифровой модели. Как правило, в качестве материалов для печати выступают термопластики, поставляемые в виде прутка диаметром 1,75 мм, намотанного на катушку. Производственный цикл начинается с обработки трехмерной цифровой модели. В нашем случае цифровой моделью служат DICOM-изображения, полученные при компьютерной томографии (шаг 1–2,5 мм). Трехмерная реконструкция производилась в свободно доступной программе InVesalius 3.0 [5] с сохранением в формате STL. В случае необходимости замещения пораженной части нижней челюсти зеркальной копией здоровой использовалась свободно доступная программа Blender [6].

Следующим шагом производственного цикла являлось создание управляющей программы для 3D-принтера. Как правило, каждый 3D-принтер снабжается собственным программным обеспечением для создания управляющих программ. В данной работе использовалась свободно доступная программа для создания управляющих программ Slic3r [7].

Окончательная и самая важная часть цикла — печать модели на 3D-принтере. Печать осуществляется следующим образом: нить подается на экструзионную головку 3D-принтера, представляющую собой подвижное сопло небольшого диаметра, обычно 0,4 мм, разогретое до температуры плавления используемого термопластика. Для используемого в данной работе полилактида (PLA, алифатический полиэфир, мономером которого является молочная кислота) требуемая температура составляет 200 °С. Через сопло происходит экструзия (выдавливание) нити расплавленного термопластика на поверхность рабочего стола 3D-принтера, после чего нить немедленно остывает и переходит в твердое состояние [8]. Движение экструзионной головки и подача прутка происходят в точном соответствии с управляющей программой,

подготовленной для конкретной трехмерной модели, повторяя очертания модели и наращивая ее слой за слоем. После изготовления пластиковой модели она может быть стерилизована в формалиновой камере.

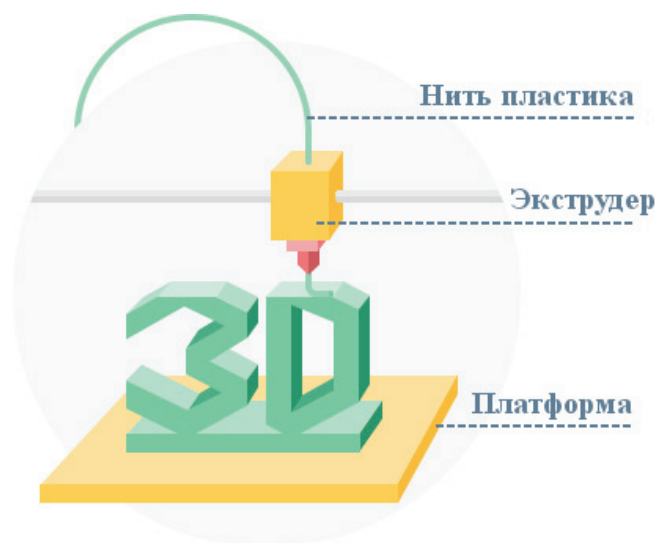


Рис. 1. Наглядная демонстрация технологии FDM

Материалы и методы. В нашем наблюдении 4 пациента, у которых была проведена сегментарная резекция нижней челюсти с реконструкцией реваскуляризированным малоберцовым трансплантатом с применением 3D-моделирования и изготовления пластиковых моделей.

В исследовании мы использовали данную методику у 4 пациентов, которым выполнялась сегментарная резекция нижней челюсти. У 3 пациентов производилось по 1 остеотомии трансплантата, у 1 пациента — 2 остеотомии. Фиксация костных фрагментов производилась мини-пластинами. В каждом случае накладывалось 3 микроанастомоза (1 артериальный и 2 венозных) на микроскопе Karl Zeiss Penterra нитью 8-0. По данным компьютерной томографии всем пациентам до операции создавалась виртуальная трехмерная модель, а затем пластиковая модель нижней челюсти в масштабе 1:1. На модели намечались границы резекции, рассчитывалась длина костных фрагментов и углы остеотомии. Затем эта модель также использовалась в операционной при окончательном моделировании. Операция выполнялась двумя бригадами хирургов с одновременным удалением опухоли и выделением трансплантата, что позволило укоротить время операции до 7 ч. Выделение трансплантата осуществлялось после наложения жгута на нижнюю конечность, что позволило уменьшить кровопотерю при выделении трансплантата до 100–200 мл.

Таблица 1. Распределение пациентов по диагнозу и локализации дефекта

Диагноз	Предшествующее лечение	Возраст	Дефект нижней челюсти	
Хондробластическая остеосаркома нижней челюсти слева T1N0M0, IA стадия	Не было	29	От 33 зуба до суставного отростка слева с экзартикуляцией	
Рак альвеолярного отростка нижней челюсти справа T4aN0M0	Не было	50	От 42 зуба до суставного отростка справа с экзартикуляцией	
Липосаркома мягких тканей щеки слева с распространением на нижнюю челюсть, состояние после химиолучевого лечения	Лучевая терапия СОД 30 Гр, 6 курсов химиотерапии (аллопуринол 200 мг; ифосфамид 3960 мг; дакарбазин 1782 мг, доксорубицин 118,8 мг)	27	От 33 зуба до суставного отростка слева с экзартикуляцией	
Остеосаркома н/челюсти слева. Состояние после комбинированного лечения. Рецидив	Удаление опухоли с пластикой некротизированным гребнем подвздошной кости, ФФИ, 4 курса ПХТ препаратами доксорубицин, цисплатин	58	Тело нижней челюсти (от угла слева до 38 зуба)	

Клинический пример

Пациент Т., 58 лет, с диагнозом «остеосаркома н/челюсти слева. Состояние после комбинированного лечения. Рецидив». Ранее дважды проводилось хирургическое лечение в объеме сегментарной резекции с пластикой реконструктивной пластиной и некротизированным

аутотрансплантатом из гребня подвздошной кости. Отмечена резорбция трансплантата, рецидив в области оставшейся части тела нижней челюсти. Выполнена сегментарная резекция тела нижней челюсти (от ветви справа до ветви слева) с реконструкцией малоберцовым кожно-костным трансплантатом.

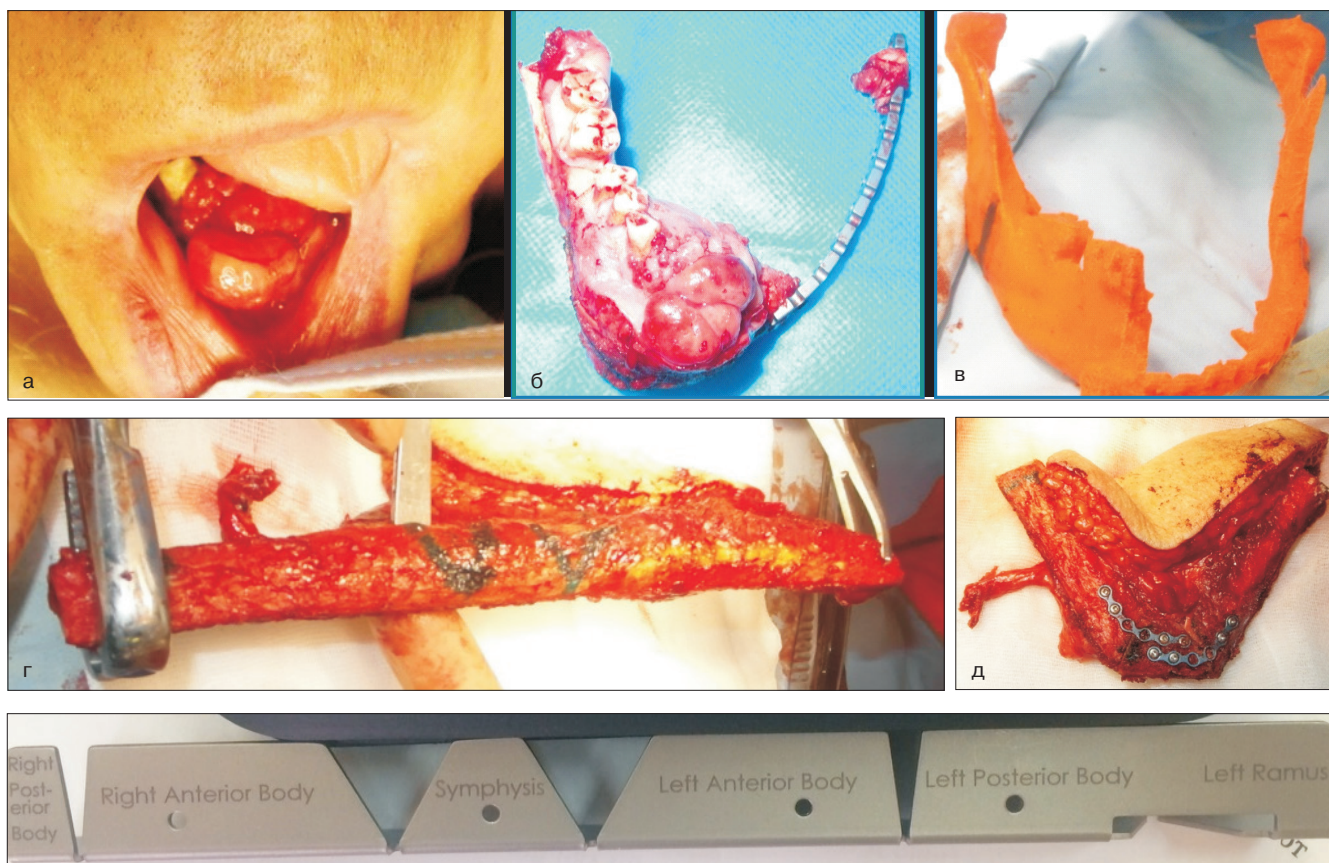


Рис. 2. а) Вид опухоли в полости рта; б) удаленный препарат; в) пластиковая модель с намеченными линиями резекции; г) малоберцовый трансплантат с намеченными линиями остеотомий; д) смоделированный трансплантат. Открытие рта, контуры нижней челюсти сохранены

Пациент П., 27 лет, с диагнозом «липосаркома мягких тканей щеки слева с распространением на нижнюю челюсть, состояние после химиолучевого лечения». Считает себя больным с сентября 2013 года, когда отметил отечность щеки слева. Обратился к стоматологу по месту жительства, заподозрен сиалоаденит, антибактериальная терапия без эффекта. В декабре 2013 года направлен в МОНИКИ, где выполнена биопсия опухолевого образования щеки, заподозрена липосаркома (гистологическое исследование от 20.01.2014 – круглоклеточная липосаркома, G1). Консультирован в Израиле, рекомендовано химиолучевое лечение. С 5 мая по 8 мая 2014 года проведен курс гипофракционной лучевой терапии на опухоль (РОД = 10 Гр, СОД = 30 Гр), а также с мая 2014 года – 6 курсов химиотерапии (аллопуринол 200 мг; ифосфамид 3960 мг; дакарбазин 1782 мг, доксорубин 118,8 мг) без значимого эффекта. Консультирован в РОНЦ РАМН, рекомендовано хирургическое лечение.

Выполнено удаление опухоли с сегментарной резекцией нижней челюсти слева с экзартикуляцией. Пластика дефекта малоберцовым реваскуляризованным кожно-мышечно-костным трансплантатом.

После операции отмечено полное приживление трансплантата, швы сняты на 12-е сут. Функция височно-нижнечелюстного сустава, пропорции лица сохранены. Планируется выполнение дентальной имплантации.

Результаты. Полное приживление трансплантата отмечено у всех 4 пациентов (100%). Краевых некрозов кожной площадки не отмечено. Швы сняты на 12-е сут. Кровоснабжение костных фрагментов лоскута визуализировано при выполнении радиоизотопного сканирования на 14-е сут после операции. Не отмечено нарушения функции донорской нижней конечности. У одного пациента развилась пневмония в послеоперационном периоде, проводилась антибактериальная терапия – пациент выписан на 17-е сут после операции.

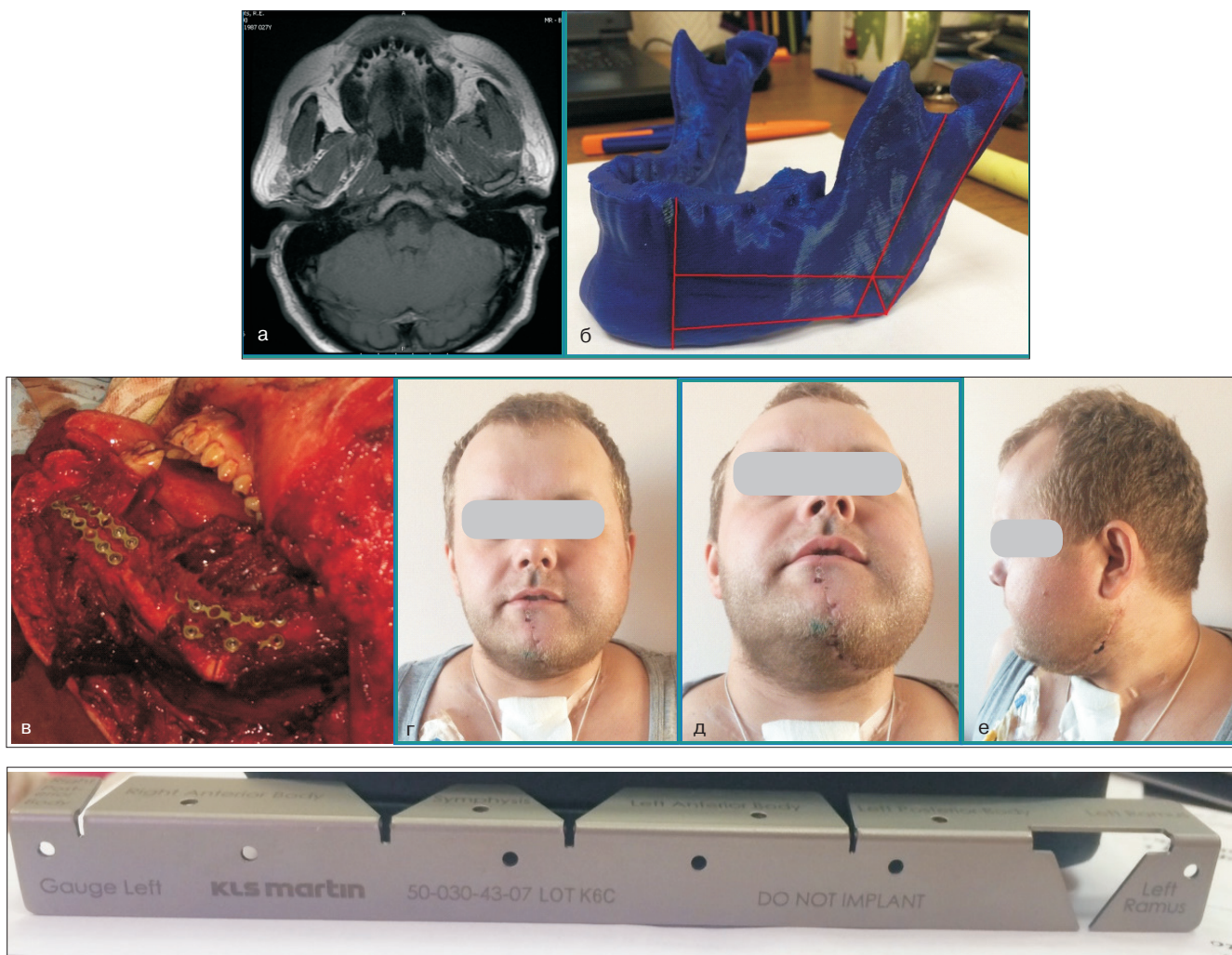


Рис. 3. а) МРТ нижней зоны лица; б) пластиковая модель, размеченная под малоберцовый трансплантат; в) смоделированный малоберцовый трансплантат фиксирован в полости рта; г, д, е) внешний вид пациента через 2 нед после операции

Заключение. Проанализировав результаты хирургического лечения данных пациентов, мы пришли к выводу, что использование 3D-моделирования помогло сократить время операции, улучшить эстетические и функциональные результаты лечения и подготовить пациента к дальнейшей дентальной реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вербо Е.В. Пластическое устранение комбинированных дефектов нижней зоны лица ревазуляризованными аутоотрансплантатами. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М., 1998, 28 с.
2. Кротов М.А. Органосохраняющие и реконструктивные операции на нижней челюсти в комбинированном лечении рака слизистой оболочки полости рта. Автореферат дисс. д-ра мед. наук. М., 2004, 46 с.

3. Матякин Е.Г. Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи. М.: Вердана. 2009, 224 с.
4. Соболевский В.А. Реконструктивная хирургия в лечении больных с местно-распространенными опухолями костей, кожи и мягких тканей. Автореферат дисс. д-ра мед. наук. М., 2008, 55 с.
5. InVesalius — An open-source imaging application. Thiago Franco de Moraes, Paulo Henrique Junqueira Amorim, Fábio de Souza Azevedo, Jorge Vicente Lopes da Silva. VIPIMAGE 2011, 2011, Algarve, Portugal. Computational Vision and Medical Image Processing. London: Taylor & Francis Group. 2011, v. 1, p. 405-408.
6. <http://www.blender.org/>.
7. <http://slic3r.org/>.
8. Слюсар В.И. Фаббер-технологии. Новое средство трехмерного моделирования. Электроника: наука, технология, бизнес. 2003, № 5, с. 54-60.

Статья поступила 02.02.2015 г., принята к печати 03.03.2015 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

MANDIBLE RECONSTRUCTION, USING 3D-PRINTING AND VIRTUAL STL-MODELS

Dikov Y.Y., Sobolevskiy V.A., Kropotov M.A., Ivashkov V.Y.

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

Key words: mandibular reconstruction, 3D-printer, 3D modeling, fibular transplant

Objective — to improve functional and aesthetic results after microsurgical mandible reconstructions, using 3d-printing. This method was used at 4 patients with massive oral cavity malignant tumors. Surgical tumor resection and simultaneous reconstruction, using fibula flap was performed. Virtual three-dimensional models of the mandible and operation planning was performed using CT-scans. These models were printed in 1:1 scale with 3d-printer (fused deposition modeling — FDM) and plastic models were used during fibula shaping. The sterilization of the models was done in the formaline chamber. This method allowed to get better functional results and decrease the operation time. Resection of the tumor, raising of the flap and shaping could be done simultaneously.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ

Е.Б. Усманова¹, Е.А. Сушенцов², О.Ю. Щелкова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

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

Ключевые слова: качество жизни, опухоли костей, SF-36, QLQ-C30, BM 22

Цель работы. Провести анализ качества жизни больных с остеосаркомой, хондросаркомой, гигантоклеточной опухолью и метастазами в кости скелета.

Материалы и методы. В период с 2012 по 2015 г. получены данные психологического исследования 119 пациентов с опухолевым поражением костей. Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от диагноза: больные остеосаркомой (41 человек), пациенты с гигантоклеточной опухолью (31 человек), больные хондросаркомой (30 человек) и пациенты с метастазами в кости скелета светлоклеточного рака почки (аденокарцинома) (17 человек). В исследовании применялись методики «SF-36 Health Status Survey», EORTC QLQ-C30 с дополнительным модулем BM 22, «Устойчивое состояние», «Тип отношения к болезни», «Способы совладающего поведения».

Результаты. Больные с метастатическим поражением костей отличаются сниженным качеством жизни по сравнению с пациентами, у которых диагностировано первичное опухолевое поражение костей. Для всей группы больных с первичным опухолевым поражением костей характерна повышенная тревожность, низкая эмоциональная устойчивость и реагирование на болезнь «уходом в работу».

Заключение. Больные с метастатическим поражением костей отличаются сниженным качеством жизни по параметрам общего состояния здоровья, интенсивности боли и утомляемости по сравнению с больными остеосаркомой, хондросаркомой и ГКО ($p < 0,05$), что соответствует объективному соматическому статусу данных групп больных. Эмоциональный статус пациентов с метастазами в кости был выше, чем в других группах ($p < 0,05$), что связано с высоким уровнем вовлеченности в лечебный процесс.

Введение

Опухоли костей относятся к редким и гетерогенным заболеваниям опорно-двигательного аппарата. Первичные злокачественные опухоли костей относятся к редким новообразованиям человека и в структуре онкологической заболеваемости составляют менее 1%, в России ежегодно выявляется около 1500 первичных сарком костей. В то же время частота метастатического поражения скелета остается высокой, у 60–70% онкологических больных развиваются метастазы в кости.

С начала 1970-х гг. отмечается рост выживаемости больных с опухолями костей [20]. Благодаря современной химиотерапии, совершенствованию методов диагностики опухолей костей и успехам онкологической ортопедии в настоящее время большинство пациентов могут быть излечены, при этом органосохраняющее лечение удастся провести более

чем в 80% случаев, что делает актуальным вопрос о качестве жизни данной группы больных.

Проблема качества жизни онкологических больных является широко обсуждаемой темой в современной науке. Общее состояние пациента может быть осложнено основными проявлениями болезни или побочными эффектами после проведенного лечения [17]. В течение последних десятилетий отмечается рост числа исследований, посвященных связанному со здоровьем качеству жизни больных [1, 15–19]. Особенно выделяется интерес исследователей к качеству жизни и внутренней картине болезни онкологических больных в связи с объективной тяжестью заболевания, витальной угрозой, нередко сопровождающей болезненный процесс, и частотой распространения психологических трудностей среди онкологических пациентов [1]. В понятии качества жизни, связанного со здоровьем, представлены все основные параметры функционирования человека — физические, психологические, социальные [2, 3]. Не менее важным показателем в процессе лечения и реабилитации онкологических больных выступает отношение к своему заболеванию, кото-

Адрес для корреспонденции

Усманова Е.Б.

E-mail: usmanovakote@yandex.ru

рое является значимым компонентом «внутренней картины болезни» и во многом определяет комплаентность больного, которая, в свою очередь, выступает значимым фактором эффективности лечения и выживаемости больных [4–7]. С увеличением продолжительности жизни больных с опухолями костей и улучшением результатов лечения возрастает необходимость оценки качества жизни после проведенного лечения [18, 19].

В данной работе впервые в отечественной практике проведен сравнительный анализ групп пациентов с первичными и метастатическими опухолями костей с применением опросников SF-36, QLQ-C30 с модулем BM-22 и методик, определяющих психологический статус.

Материалы и методы

В исследование с 2012 по 2015 г. включены 119 пациентов с первичными и метастатическими опухолями костей, находящихся на лечении в хирургическом отделении опухолей опорно-двигательного аппарата и в отделении вертебральной хирургии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина.

В исследовании пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от диагноза: первую группу составили больные остеосаркомой (41 человек); во вторую группу вошли пациенты с гигантоклеточной опухолью (ГКО) (31 человек); третью группу составили больные хондросаркомой (30 человек); четвертую — пациенты с метастазами в кости скелета светлоклеточного рака почки (аденокарцинома) (17 человек). Все пациенты получали хирургическое или комбинированное лечение.

В табл. 1 представлены социально-демографические и клинические характеристики пациентов с опухолевым поражением костей.

В исследовании применялись следующие методики оценки качества жизни и психологического статуса больных с опухолевым поражением костей:

1) «Краткий общий опросник оценки статуса здоровья» (SF-36) («SF-36 Health Status Survey»)

применялся для измерения качества жизни больных с опухолевым поражением костей. 36 пунктов опросника сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, повседневная деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» (первые 4 шкалы) и «психологический компонент здоровья» (последние 4 шкалы) [2, 8].

2) Усовершенствованный «Опросник качества жизни» EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionary Core-30), разработанный группой оценки качества жизни (Study Group on Quality of Life) при Европейской организации лечения и исследования рака (EORTC — European Organization for Research and Treatment Cancer). Опросник высокочувствителен и применим для оценки качества жизни у больных независимо от типа онкологического заболевания. Современная версия EORTC QLQ-C30 включает 30 вопросов и состоит из 5 функциональных шкал (физическое, ролевое, когнитивное, эмоциональное и социальное благополучие), 3 шкал симптоматики (слабость, тошнота/рвота и боль), шкалы общего качества жизни и 6 одиночных пунктов (одышка, нарушение сна, потеря аппетита, констипация, диарея, финансовые затруднения) [9, 10].

3) Дополнительный модуль BM 22, предназначенный для оценки качества жизни, связанного со здоровьем пациентов со злокачественными новообразованиями костей. Модуль состоит из 20 вопросов и имеет 2 шкалы симптоматики (очаги боли и характер боли) и 2 функциональные шкалы (общее функционирование и психологические аспекты) [9, 10].

4) Опросник «Устойчивое (доминирующее) состояние» использовался для диагностики относительно устойчивых состояний. В данном исследовании использовался краткий вариант (ДС-6) с шестью шкалами (42 пункта): «активное/пассивное отношение к жизненной ситуации» (оптимисти-

Таблица 1. Социально-демографические и клинические характеристики пациентов с опухолевым поражением костей

Социально-демографические и клинические характеристики		Пациенты с остеосаркомой (n=41) А	Пациенты с ГКО (n=31) В	Пациенты с хондросаркомой (n=30) С	Пациенты с mts в кости скелета (n=17) D
Пол	Мужской	25 чел.	13 чел.	24 чел.	13 чел.
	Женский	16 чел.	18 чел.	6 чел.	4 чел.
Средний возраст		26,7 года	36,06 года	45,37 года	54,88 года
Средняя длительность заболевания (с момента постановки диагноза) на момент исследования		16,68 мес	8,06 мес	18,73 мес	25,47 мес
Статус лечения	Хирургическое лечение	5 чел.	31 чел.	27 чел.	13 чел.
	Комбинированное лечение	36 чел.	0	3 чел.	4 чел.

ческий настрой – пессимистический настрой), «тонус высокий/низкий» (энергичность/усталость), «спокойствие/тревога», «устойчивость/неустойчивость эмоционального тона», «удовлетворенность/неудовлетворенность жизнью в целом (ее ходом, процессом самореализации)», «положительный/отрицательный образ самого себя» (принятие/непринятие себя) [11].

5) Методика «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ) использовалась для исследования когнитивного, аффективного и мотивационно-поведенческого компонентов отношения к болезни. Методика позволяет диагностировать следующие 12 типов отношения: сенситивный (болезненно чувствительный), тревожный, ипохондрический (сосредоточенность на болезненных ощущениях), меланхолический (депрессивный), апатический (безразличие), неврастенический (раздражительная слабость), эгоцентрический (истероидный), паранойяльный, анозогнозический (отрицание болезни), дисфорический (агрессивный), эргопатический (уход в работу) и гармоничный (реалистичный) [12].

6) В рамках изучения способов справиться со стрессом пациентов с опухолями костей использовался опросник «Способы совладающего поведения». Пункты опросника объединены в восемь шкал, соответствующих основным видам способов справляться со стрессом, выделенных авторами: конфронтация, дистанцирование, самоконтроль, поиск социальной поддержки, принятие ответственности, бегство-избегание, планирование решения проблемы, положительная переоценка [13].

В задачи исследования не входило проведение сравнительного анализа и оценки функционального статуса по шкалам MSTs и TESS, применяемых в онкоортопедии.

Математико-статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SPSS 20.0 и Excel XP.

Результаты исследования

В табл. 2 представлена характеристика общего состояния пациентов с опухолевым поражением костей по шкалам Карновского и ECOG-ВОЗ [14].

Как видно из табл. 2, больные с метастатическим поражением костей обладают худшим общим состоянием здоровья, чем пациенты с первичным опухолевым поражением костей ($p < 0,05$).

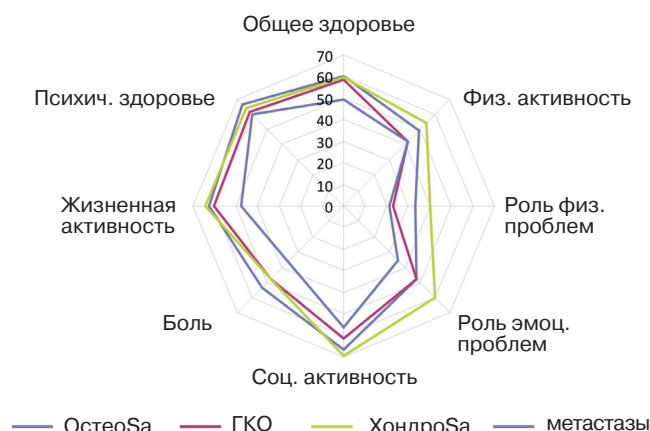


Рис. 1. Показатели качества жизни больных с опухолевым поражением костей по данным «SF-36»

Согласно полученным данным (рис. 1), больные с метастатическим поражением костей значительно ниже оценивают общее состояние своего здоровья и перспективы лечения, чем пациенты с остеосаркомой ($p < 0,1$). Больные хондросаркомой характеризуются меньшим влиянием физического состояния на повседневную деятельность, чем больные ГКО и пациенты с метастазами ($p < 0,1$). При этом больные с метастатическим поражением костей более ограничены в повседневной деятельности и социальной активности в связи с ухудшением эмоционального состояния, чем пациенты с хондросаркомой ($p < 0,1$). В то же время больных с метастазами характеризует большее ограничение активности, обусловленное интенсивностью боли, и более выраженное утомление, чем больных остальных групп ($p < 0,05$).

Данные специализированного опросника QLQ C-30 (рис. 2, 3) согласуются с данными общего опросника качества жизни SF-36, дополняя их. Опросник QLQ C-30, чувствительный к различиям составляющих качества жизни непосредственно онкологических больных, выявляет различия в общем состоянии здоровья пациентов: больные с метастатическим поражением костей оценивают свое здоровье гораздо хуже пациентов других групп ($p < 0,01$). При этом больные ГКО характеризуются сниженным качеством жизни по параметру общего состояния здоровья по сравнению с больными остеосаркомой ($p < 0,1$).

Таблица 2. Общее состояние пациентов с опухолевым поражением костей (объективный соматический статус)

Индекс Карновского / Шкала ECOG-ВОЗ	Пациенты с остеосаркомой (n=41) A	Пациенты с ГКО (n=31) B	Пациенты с хондросаркомой (n=30) C	Пациенты с mts в кости скелета (n=17) D
	M±m	M±m	M±m	M±m
Индекс Карновского	80±1,79	78,89±2,2	80,5±2,15	71,18±2,63
Шкала ECOG-ВОЗ	1,23±0,1	1,41±0,1	1,4±0,12	2,12±0,12

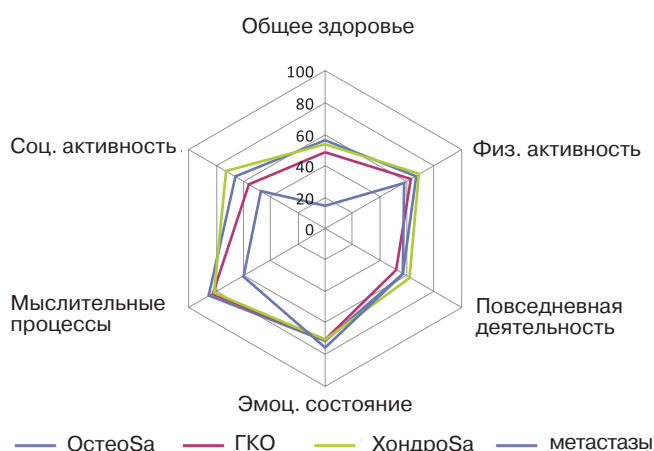


Рис. 2. Качество жизни больных с опухолевым поражением костей по данным QLQ C-30. Функциональные шкалы

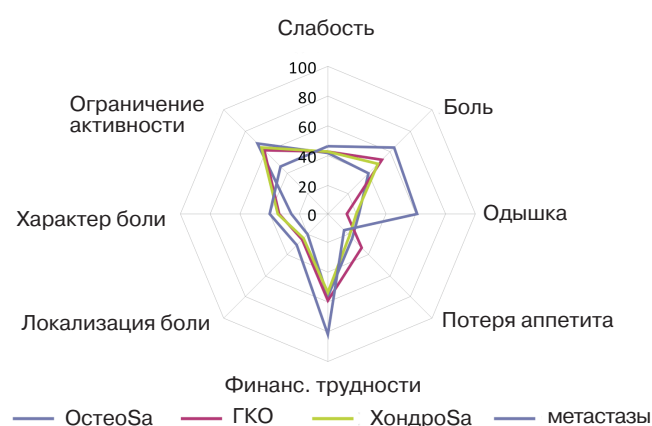


Рис. 3. Качество жизни больных с опухолевым поражением костей по данным QLQ C-30 и модулю BM-22. Симптоматические шкалы

Больные хондросаркомой обладают большей физической активностью и менее ограничены в повседневной деятельности, чем пациенты с метастазами ($p < 0,1$), что согласуется с данными, представленными выше. Социальная активность пациентов с хондросаркомой выше, чем больных с метастазами, кроме того, согласно результатам данного опросника, больные хондросаркомой обладают также большей социальной активностью, чем пациенты с ГКО ($p < 0,05$).

Кроме того, больные с метастатическим поражением костей больше страдают слабостью ($p < 0,1$) и одышкой ($p < 0,05$), чем пациенты с остеосаркомой. В то же время у больных с метастазами болевые ощущения интенсивней, чем у пациентов всех остальных групп ($p < 0,05$). При этом больные ГКО испытывают более интенсивную боль, чем пациенты с остеосаркомой ($p < 0,1$).

Помимо этого больные с метастатическим поражением костей сталкиваются с большими финансовыми затруднениями, чем больные остальных групп ($p < 0,1$). Однако больные с метастазами меньше других пациентов испытывают проблемы с аппетитом ($p < 0,1$).

Согласно представленным данным модуля BM-22, больные ГКО ($p < 0,1$) и пациенты с метастатическим поражением костей ($p < 0,01$) испытывают более распространенные болевые ощущения, чем больные остеосаркомой, кроме того, у больных с метастазами боль носит более интенсивный характер, чем у пациентов с остеосаркомой ($p < 0,1$). Также, по данным модуля, ограничение активности, связанное непосредственно с поражением костей, среди больных с метастазами выше, чем среди пациентов остальных групп ($p < 0,05$).

Согласно данным, полученным при исследовании устойчивого эмоционального состояния пациентов, больные остеосаркомой склонны к более активному и оптимистическому отношению к жизненной ситуации, более готовы к преодолению препятствий, чем больные ГКО ($p < 0,1$) и хондросаркомой ($p < 0,05$). Важно отметить, что пациенты с остеосаркомой характеризуются более молодым возрастом, чем больные остальных групп, что может влиять на большую выраженность у этих пациентов стремления преодолеть препятствия и большее ощущение сил для этого.

Однако больные ГКО более уверены в своих силах и возможностях, чем пациенты с остеосаркомой ($p < 0,1$).

Низкие значения по шкале «Устойчивость/неустойчивость эмоционального тона, характерные для пациентов с опухолевым поражением костей, свидетельствуют о сниженной эмоциональной устойчивости больных, изменчивости настроения и повышенной раздражительности пациентов, а также о преобладании у них негативного эмоционального тона.

По шкале «Удовлетворенность/неудовлетворенность жизнью в целом» для больных с опухолевым поражением костей характерны низкие оценки. Согласно полученным результатам, пациенты с опухолевым поражением костей не удовлетворены жизнью в целом, низко оценивают личностную успешность; для них характерно неполное самораскрытие, отсутствие ощущения внутренней опоры, а также уход в сомнения, позволяющий уклониться от необходимости делать жизненный выбор. При этом больные ГКО более удовлетворены своей жизнью и готовы брать на себя ответственность за происходящее с ними, чем пациенты с хондросаркомой ($p < 0,05$) и больные с метастатическим поражением костей ($p < 0,1$).

Низкие оценки, характерные для пациентов с опухолевым поражением костей, по шкале «Положительный/отрицательный образ самого себя» свидетельствуют о высокой критичности в оценке себя и стремлении быть искренними, кроме того, эти данные говорят о негативном отношении к себе, которое у пациентов с хондросаркомой выражено более, чем у больных остеосаркомой ($p < 0,05$).

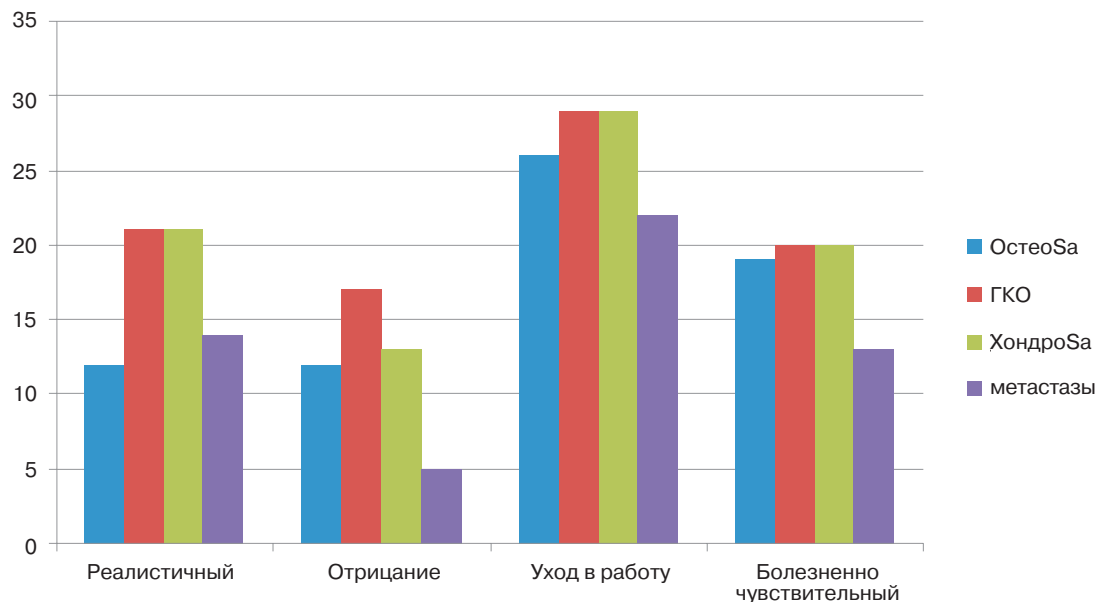


Рис. 4. Отношение к болезни пациентов с опухолевым поражением костей

Согласно данным, представленным на рис. 4, преобладающим типом отношения к болезни в группе пациентов с первичным опухолевым поражением костей является «уход в работу».

У больных хондросаркомой и ГКО чаще встречается гармоничный (реалистичный) тип отношения к болезни, чем в группе пациентов с остеосаркомой ($p < 0,05$), что может быть связано с преобладанием у больных остеосаркомой стратегии стресс-преодолевающего поведения «Избегание», как будет показано ниже.

Среди больных ГКО более распространен «уход в работу», чем среди пациентов с метастатическим поражением костей ($p < 0,1$). В группе пациентов с метастазами наиболее редко встречается отрицание болезни по сравнению с другими группами больных ($p < 0,05$).

Также согласно полученным результатам, среди больных остеосаркомой чаще встречается тревожный тип отношения к болезни, чем среди пациентов с хондросаркомой и ГКО ($p < 0,1$), что согласуется с данными опросника «Устойчивое (доминирующее) состояние», которые свидетельствуют о большей склонности пациентов с остеосаркомой испытывать беспокойство, чем это характерно для пациентов с ГКО. Возможно, непрерывная тревога в отношении неблагоприятного течения болезни и возможных осложнений провоцирует у больных остеосаркомой тенденцию отрицать тяжесть болезни и фантазировать насчет результатов лечения, что мешает пациентам данной группы реалистично оценивать свое состояние и реагировать на болезнь по гармоничному, адаптивному типу.

Кроме того, полученные результаты позволяют заключить, что в группе пациентов с ГКО чаще встречаются неврастенический и эгоцентрический

типы отношения к болезни, чем среди больных остеосаркомой ($p < 0,1$), что свидетельствует о склонности пациентов с ГКО вести себя по типу «раздражительной слабости» и искать «вторичную выгоду» от своего заболевания. Также среди пациентов с ГКО значимо чаще встречается дисфорический тип отношения к болезни, чем в группе больных саркомой: пациентам с ГКО свойственно мрачное настроение, зависть и агрессия по отношению к здоровым ($p < 0,1$).

Больные с метастатическим поражением костей наименее склонны к чрезмерной ранимости и уязвимости по сравнению с больными других групп ($p < 0,05$).

По данным, полученным при изучении способов справляться со стрессом, пациенты с метастатическим поражением костей более склонны к поиску социальной поддержки, чем больные остальных групп ($p < 0,05$). Пациенты с метастазами используют возможность привлечения внешних (социальных) ресурсов в проблемной ситуации. Пациенты с ГКО более склонны признавать свою роль в возникновении проблемы и ответственность за ее решение, чем больные хондросаркомой ($p < 0,1$), что согласуется с данными опросника «Устойчивое состояние».

При этом также необходимо обратить внимание на преобладание у больных остеосаркомой способа «Бегство/избегание», рассматриваемого как неадаптивный, по сравнению с больными ГКО и хондросаркомой ($p < 0,05$), что также может влиять на оценку качества жизни пациентами данной группы.

Для больных с метастазами более характерно планирование решения проблемы, чем для пациентов с ГКО ($p < 0,1$). Пациенты с остеосаркомой ($p < 0,1$) и метастатическим поражением костей ($p < 0,05$) более склонны реагировать на стресс положительной

переоценкой проблемной ситуации, чем больные ГКО и хондросаркомой.

Обсуждение

Качество жизни больных с опухолями костей достоверно ниже, чем в общей популяции [18]. Сравнительный анализ качества жизни, устойчивого эмоционального состояния, отношения к болезни и реагирования на стресс в группах пациентов с различными нозологическими формами опухолевого поражения костей позволяет выделить основные особенности пациентов разных групп и сделать вывод о возможных направлениях психотерапевтической работы в каждой нозологической группе [15].

Больные с метастатическим поражением костей отличаются сниженным качеством жизни по сравнению с пациентами, у которых диагностировано первичное опухолевое поражение костей, по параметрам физической активности, возможности выполнять повседневную деятельность, не ограничивать свои социальные контакты в связи с заболеванием и по параметру общего состояния здоровья, а также по интенсивности болевых ощущений, что соответствует объективному соматическому статусу пациентов данной группы. При этом важно отметить, что качество жизни больных с метастатическим поражением костей по параметру эмоционального состояния выше соответствующего параметра у больных с первичным опухолевым поражением костей ($p < 0,05$), что можно объяснить, обратившись к данным исследования отношения к болезни и способов справляться со стрессом среди пациентов. В группе больных с метастатическим поражением костей значительно реже, чем в группе пациентов с первичным опухолевым поражением костей, встречается отрицание болезни и чрезмерная ранимость и уязвимость в связи с заболеванием, что, кроме улучшения качества жизни по параметру эмоционального состояния, может обеспечивать высокую вовлеченность в процесс лечения (комплаентность) данной группы больных. Помимо этого в группе пациентов с метастатическим поражением костей преобладают эффективные способы справляться со стрессом: поиск социальной поддержки, планирование решения проблемы и положительная переоценка, что также положительно влияет на качество жизни пациентов и на их взаимодействие с лечащим врачом.

Также, согласно результатам проведенного исследования, для всей группы больных с первичным опухолевым поражением костей характерна повышенная тревожность, низкая эмоциональная устойчивость и реагирование на болезнь «уходом в работу». При разработке программы психологической помощи пациентам данной группы представляется целесообразным, в первую очередь, фокусирование на работе с тревогой и эмоциональной неустойчивостью.

В частности, для больных остеосаркомой характерно отрицание проблемы и реагирование на стресс путем уклонения от решения проблемной ситуации. Таким образом, программа психологического сопровождения этих пациентов может включать работу с отрицанием заболевания или его тяжести и формирование навыков совладания со стрессом.

Следует также отметить, что для больных хондросаркомой характерно негативное отношение к себе и неудовлетворенность своей жизнью. Психологическое консультирование больных данной группы может включать работу с самооценкой и формирование готовности больных изменять свою жизнь, делая ее более удовлетворительной для себя.

При исследовании качества жизни больных ГКО было выявлено снижение КЖ больных по параметрам общего состояния здоровья и роли физических проблем по сравнению с пациентами, у которых диагностирована остео- и хондросаркома. При этом объективный соматический статус больных ГКО и объем хирургического вмешательства не отличается от соответствующих показателей больных саркомой костей. Здесь мы вплотную подходим к вопросу влияния психологического состояния пациентов на оценку ими своего качества жизни. Среди пациентов с ГКО значимо чаще, чем среди пациентов остальных групп, встречаются неврастенический, эгоцентрический и паранойяльный типы отношения к болезни, что говорит о склонности больных ГКО вести себя по типу «раздражительной слабости», искать «вторичную выгоду» от болезни. Психологическая помощь пациентам данной группы может включать работу по формированию адаптивного типа отношения к болезни у пациентов и улучшения комплаентности в этой группе больных.

Проблема качества жизни пациентов с опухолями костей нуждается в дальнейшем исследовании, особенно в направлении применения результатов измерения качества жизни в клинической практике [21].

Выводы

Больные с метастатическим поражением костей отличаются сниженным качеством жизни по параметрам общего состояния здоровья, интенсивности боли и утомляемости по сравнению с больными остеосаркомой, хондросаркомой и ГКО ($p < 0,05$), что соответствует объективному соматическому статусу данных групп больных. Эмоциональный статус пациентов с метастазами в кости был выше, чем в других группах ($p < 0,05$), что связано с высоким уровнем вовлеченности в лечебный процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касимова Л.Н., Жиряева Т.В. Психопатологическая и социально-психологическая характеристика больных со злокачественными новообразованиями. Психические расстройства в общей медицине. 2009, № 1, с. 16–19.

2. Вассерман Л.И. и соавт. Психологическая диагностика и коррекция в соматической клинике: научно-практическое руководство. СПб.: Речь. 2011, 271 с.
3. The WHOQOL Group. What is quality of life? World Health Forum. 1996, v. 17 (4), p. 354-356.
4. Лурия Р.А. Внутренняя картина болезни и ятрогенные заболевания. М., 1977, 112 с.
5. Данилов Д.С. Комплаенс в медицине и методы его оптимизации. Психиатрия и психофармакотерапия. М., 2008, № 1, с. 13-20.
6. Тхостов А.Ш., Нелюбина А.С. Проблема формирования приверженности лечению при хронических заболеваниях. Клиническая психология в здравоохранении и образовании. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Сборник материалов. М., 2011, с. 20-24.
7. Ngoh L.N. Health literacy: A barrier to pharmacist-patient communication and medication adherence. J. Am. Pharm. Assoc. 2009, v. 15 (8), p. 45-57.
8. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute. 1993.
9. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. J. Nat. Cancer Inst. 1993, v. 85, p. 365-375.
10. Fayers P., Aaronson N., Bjordal K., Sullivan M. QLQ C-30 Scoring Manual. EORTC Study Group on Quality of Life. Brussels, 1995, 50 p.
11. Куликов Л.В. Руководство к методикам диагностики психических состояний, настроений и сферы чувств. Разработка и проверка методик. СПб., 2003, 64 с.
12. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., Вукс А.Я. Психологическая диагностика отношения к болезни. СПб., 2005, 32 с.
13. Вассерман Л.И., Абабков В.А., Трифонова Е.А. Совладание со стрессом: теория и психодиагностика. СПб., 2010, 192 с.
14. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. MacLeod C.M. (Ed.), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ. Press. 1949, p. 196.
15. Yong-Jian Sun, Yan-Jun Hu, Dan Jin, Jian-Wei Li, Bin Yu. Health-related Quality of Life after treatment for malignant bone tumors: a follow-up study in China. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2012, v. 13, p. 3099-3102.
16. Oren R., Zagury A., Katzir O., Kollender Y., Meller I. Principles and Rehabilitation after Limb-sparing Surgery for Cancer. Musculoskeletal Cancer Surgery. Treatment of Sarcomas and Allied Disease. 2001, p. 581.
17. Eiser C., Grimer R.J. Quality of life in survivors of a primary bone tumour: a systematic review. Sarcoma. 1999, v. 4, p. 183-190.
18. Eiser C., Darlington A.E., Stride C.B., Grimer R.J. Quality of life implications as a consequence of surgery: limb salvage, primary and secondary amputation. Sarcoma. 2001, v. 5, p. 189-195.
19. Eiser C. Assessment of health-related quality of life after bone cancer in young people: easier said than done. Eur. J. Cancer. 2009, v. 45, p. 1744-1777.
20. Christ G.H., Lane J.M., Marcove R. Psychosocial adaptation of long-term survivors of bone sarcoma. J. Psychosoc. Oncol. 1995, v. 13, p. 1-21.
21. Salsman J.M., Pearman T., Cella D. Quality of life. Psychological aspects of cancer. Springer science, LLC. 2013, p. 255-270.

Статья поступила 13.02.2015 г., принята к печати 03.03.2015 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Бохьяном

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH BONE TUMORS

Usmanova E.B.¹, Sushentsov E.A.², Shchelkova O.Yu.¹

¹ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

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

Key words: quality of life, bone tumor, SF-36, QLQ-C30, BM 22, follow up

Background. To study quality of life in patients with osteosarcoma, chondrosarcoma, giant cell tumor and bone metastases.

Patients and methods. During the period 2012–2015 the data of psychological research in 119 patients with bone tumor were obtained. There were four groups depending on diagnosis: the group of patients with osteosarcoma (41 persons), patients with giant cell tumor (31 persons), the group of chondrosarcoma patients (30 persons) and patients with bone metastases (adenocarcinoma) (17 persons). The methods were: «SF-36 Health Status Survey», Quality of Life Questionnaire-Core 30 of European Organization for Research and Treatment Cancer with module Bone Metastases 22, «Prevalent emotional condition», «The type of relation to disease», «Coping strategies».

Results. Patients with bone metastasis have lower quality of life compared to patients with primary bone tumors. Patients with primary bone tumors are inclined to increased anxiety, low emotional stability and response to disease according to the type «escape into work».

Conclusion. Patients with bone metastases have lower quality of life in the parameters general health, pain and fatigue compared to patients with osteosarcoma, chondrosarcoma and giant cell tumor ($p < 0,05$). This corresponds to objective physical state of these patients' groups. Emotional status in patients with bone metastases was higher than in other groups ($p < 0,05$). It is due to high level of compliance in these patients.

ДНЕВНИК ПАЦИЕНТА

И.В. Тарабрина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Севастопольский экономико-гуманитарный институт

Ключевые слова: реабилитация, резекция костей таза, хондросаркома

Актуальность данного дневника заключается в длительном (2009–2015 гг.) наблюдении после оперативного лечения поставленного основного диагноза в ноябре 2008 г. «Хондросаркома подвздошно-крестцового сочленения справа 1-й стадии T2N0M0 G1 и рецидива в 2012 г., методов проб и ошибок в реабилитации, восстановлении функциональных возможностей организма, адаптирование организма к физическим нагрузкам и «возвращение» к полноценной жизни». Проблема отсутствия грамотного подхода в реабилитации способствует длительному адаптационному периоду после хирургического лечения. Целью данной работы является наблюдение во время многолетней реабилитации после оперативного лечения и повторного рецидива, изучение эффективности разнообразных методов восстановления с помощью физических нагрузок и специальных упражнений на собственном опыте, анализе полученных результатов «дневника» пациентки Т., 1986 г.р.

В ноябре 2008 г. по поводу усиления болей и появления «явного» опухолевого образования в правой ягодичной области обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена. Полных 22 года: провели необходимое обследование. 20.01.2009 г. была сделана операция по удалению опухоли подвздошно-крестцового сочленения с гемисакрумэктомией, гемиламинэктомией L5, металлоостеосинтез с реконструкцией костным цементом и пластикой перемещенной прямой мышцей живота. Швы сняты на 14-е сут. Морфология: Р 53557-70/оп — высокодифференцированная хондросаркома с участками инвазии в мышцы, в краях резекции элементов опухоли нет. Февраль 2011 г., полных 24 года: множественные экзостозы костей, костно-хрящевые экзостозы по медиальной и задней поверхности дистального метафиза левой бедренной кости. Состояние после хирургического лечения. Плановая госпитализация

для планового хирургического лечения экзостозов левой бедренной кости. 03.02.2011 г. была проведена операция по удалению опухоли с краевой резекцией дистального отдела левой бедренной кости; послеоперационный период без особенностей. Август 2012 г., полных 26 лет. Основной диагноз — хондросаркома подвздошно-крестцового сочленения справа 1-я стадия T2N0M0 G1, состояние после оперативного лечения: множественные экзостозы костей; костно-хрящевые экзостозы по медиальной и задней поверхности дистального метафиза левой бедренной кости. Состояние после хирургического лечения в 2009 и 2011 гг. — рецидив заболевания, август 2012 г. Морфология — Ф 87683-94 опухоль имеет строение хондросаркомы G2, с инфильтрацией поперечно-полосатых мышц и плотной волокнистой соединительной ткани с остатками шовного материала с гранулемами инородных тел рассасывания. Заключение — клинико-морфологическая картина рецидива хондросаркомы G2 костей таза с инфильтрацией поперечно-полосатых мышц. 18.09.2012 г. была выполнена операция в объеме: удаление опухоли задних отделов L5–S1 позвонков слева с пластикой.

Спустя 4 мес после 1-й операции научилась наклоняться и доставать ладонями пол, при этом спина оставалась ровной, в июне 2009 г. приседала на корточки и делала пару шагов «гуськом», плавала в море, в июле отказалась носить стоподержатель; 7 мес после оперативного лечения, сентябрь 2009 г. — подтягивалась на турнике и брусьях. В январе 2010 г. — 12-дневный курс прессотерапии, процедур на «Полюс-2», массаж правой стороны бедра и стопы, пилатес-гимнастика. Тренировалась: велотренажер, гиперэкстензия, пресс, «лыжи» и др., каждый период делила на 10–14 дней, включая суммарный анализ проделанной работы на тренировки за месяц, выполнение каждого в течение 31 дня таким образом: 1–2-й дни — 20 с; 3–4-й дни — 30 с; 5-й день — 40 с; выходные дни — 6, 13, 19, 26; 7–8-й дни — 45 с; 9–11-й дни — по 1 мин; 12-, 14-, 15-й дни по 1,5 мин; 16–17-й дни — по

Адрес для корреспонденции

Тарабрина Ирина Викторовна
E-mail: yrynat@yandex.ru

2 мин; 18- 20- и 21-й дни — по 2,5 мин; 22–23-й дни — 3 мин; 24–25-й дни — по 3,5 мин; 27–28-й дни — по 4 мин; 29-й день — 4,5 мин; 30–31-й дни — по 5 мин. На рис. 1, ровно год после 1-й операции, делаю мостик гимнастический, руками доставала ноги, получался «крутой высокий мостик»; лежа на животе, головой касалась пяток, тело принимает форму «корзиночки». Пробовала вначале с корсетом и с помощью тренера выполнить стойку на голове и на руках, в дальнейшем самостоятельно выполняла стойку на голове и на руках, при этом левой ногой поддерживала стопу правой для удержания равновесия. На рис. 2 — упражнение «подъем разгибом» спустя год после 1-й операции без корсета в динамике, научилась делать стойку на руках, «ворону»; кувырок в длину, с места максимально вперед отталкивалась и делала кувырок вперед, кувырок в высоту. После второй операции (03.02.2011 г.) — научилась прыгать через чучело борцовское и через скамейку (рис. 3), делать снова стойку на руках и на голове, сидеть в позе «лягушка», начала постепенно ходить на ковер, полностью участвовала в разминке с борцами сборной по греко-римской борьбе. В апреле 2011 г. научилась кататься на роликах и медленно делать на них «змейку». На рис. 4 представлены движения, которые научилась выполнять после оперативного лечения рецидива (18.09.2012 г.), выполнение упражнений из акробатики без корсета, 8 мес и 9 дней после хирургического лечения по поводу возникновения рецидива. Все упражнения и стойки смогла выполнить легко без подготовки, без корсета. С февраля 2013 г. посещаю бассейн, средняя дистанция ежедневной тренировки в воде 3000–3500 м, каждая тренировка включает упражнения на все группы мышц, с помощью ласт и лопаток, в зависимости от комплекса тренировочного процесса и поставленной задачи.



Рис. 1. 20.01.2009 г., год послеоперационного лечения



Рис. 2. 20.01.2010 г. — выполнение упражнения «подъем разгибом»



Рис. 3. 02.02.2012 г. — выполнение прыжка через «борцовское чучело»



Рис. 4. 27.05.2013 г. — 8 мес и 9 дней после хирургического лечения

Результаты

На 01.02.2015 г. — состояние в результате регулярной реабилитации с помощью тренировок в воде и тренажерном зале, комплексе специально разработанных упражнений — Тарабрина И. свободно передвигается, остается хромота, несмотря на это, есть возможность максимально длительный период находиться на ногах, выполняя физические нагрузки, при появлении усталости использует специальный

корсет и трость для облегчения ходьбы. Наблюдается положительная динамика в восстановлении после хирургического лечения в 2012 г., развитие атрофированных групп мышц, развитие гибкости, укрепление общефизического состояния.

Статья поступила 12.01.2015 г., принята к печати 03.03.2015 г.
Рекомендована к публикации В.В. Тепляковым

КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, ФОРУМЫ

2015

II научно-практическая конференция

«Позитронная эмиссионная томография в онкологии.

Возможности ПЭТ в оценке эффективности лечения»

19 февраля 2015

г. Москва, Россия

oncology.ru

ESMO Symposium on Signalling Pathways in Cancer

13–14 марта 2015

2015 – Targeting the MAPK pathway:

From RAS to MEK Barcelon Sp

Esmo.org

10-я Юбилейная международная научно-практическая конференция «Клиническая онкорadiология»

18–19 марта 2015

РОНЦ им. Н.Н.Блохина

Oncology.ru

28th EMSOS

29 апреля – 1 мая 2015

Афины, Греция

Emsos.org

EUROSPINE 2 and Spring Specialty Meeting

23–25 апреля 2015

Eurospine.org

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 60-ЛЕТИЕМ АКАДЕМИКА РАН МАМЕДА ДЖАВАДОВИЧА АЛИЕВА

Алиев Мамед Джавадович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии и Премии Правительства РФ, заведующий отделом общей онкологии и отделением опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ клинической онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина — директор НИИ детской онкологии и гематологии.

Родился 1955 г. в семье врачей, отец — хирург-травматолог, по комсомольской путевке работал на окраине Советского Союза в таджикском городе Курган-Тюбе, где и родился Мамед Джавадович. В той же больнице работала и мать — врач-гинеколог. Через 5 лет семья переехала в г. Баку. В 1979 г. окончил лечебно-профилактический факультет Азербайджанского Государственного медицинского института им. Н. Нариманова.

Оканчивая институт, ушел работать в реанимационное отделение Республиканской клинической больницы в г. Баку. Работал анестезиологом-реаниматологом. Затем был принят на работу в клинику АзГИУВ, где обучался травматологии и ортопедии. Продолжил обучение в аспирантуре ЦИТО им. Н.Н. Приорова. Там под руководством профессора Валерии Дмитриевны Дедовой защитил свою первую научную работу, диссертацию по вопросам лечения осложненных вывихов бедра у детей. В 1988 г. он возвратился в Баку в клинику травматологии и ортопедии, два года работал заведующим отделом ортопедии.

В 1990 г. направлен в Москву для работы над докторской диссертацией в клинику академика Николая Николаевича Трапезникова. В 1992 г. защищает докторскую диссертацию, посвященную саркомам костей, и остается работать в онкологическом центре. К концу девяностых за его плечами опыт лечения более чем пяти тысяч человек. Начинает комбинировать



различные методы — хирургию, ортопедию и нейрохирургию, внедряет в онкологию использование метода Илизарова.

Выживаемость больных с саркомой высокой степени злокачественности удалось повысить до 80%, а ампутация становится редким хирургическим вмешательством — в РОНЦ им. Н.Н. Блохина более 90% больных сохраняют конечности (за что и был в составе группы авторов в 1999 г. удостоен Государственной премии Российской Федерации).

М.Д. Алиевым основан ряд новейших направлений в Онкологическом центре и в российской медицине — хирургическое лечение опухолей

позвоночника и таза, грудной стенки и микро- и реконструктивно-сосудистая хирургия в онкологии. В 1998 г. ему присвоено звание профессора онкологии. В 2001 г., после смерти учителя — академика Трапезникова, — он возглавил научную школу этого выдающегося ученого. Отделение превращается в отдел общей онкологии, который включает в себя отделение опухолей опорно-двигательного аппарата, отделение вертебральной хирургии и отделения реконструктивно-пластической и микрохирургии.

Основными направлениями научной и лечебной работы клиники общей онкологии являются:

- Комбинированное лечение сарком костей.
- Комбинированное лечение сарком мягких тканей.
- Комбинированное лечение опухолей позвоночника и костей таза.
- Комбинированное лечение опухолей кожи.
- Эндопротезирование крупных суставов.
- Сосудистая и микрососудистая хирургия при опухолях опорно-двигательного аппарата.
- Реконструктивно-пластические операции при опухолях опорно-двигательного аппарата.
- Реконструктивно-пластические операции при опухолях молочных желез.
- Комбинированное лечение опухолей опорно-двигательного аппарата у детей.



• Научная и образовательная деятельность в рамках работы Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком.

За годы постоянной практики и собственных исследований он создает шесть научных монографий, два методических пособия, пять книг, публикует около 500 научных работ и статей как в России, так и в других странах мира. В конце 2003 г. директор российского Онкологического центра академик Михаил Давыдов поддержал кандидатуру Алиева на выборах в члены-корреспонденты РАМН по специальности «Онкоортопедия». Через год Алиев назначается заместителем директора по научной работе РОНЦ им. Н.Н. Блохина и директором НИИ детской онкологии и гематологии. Академик М.И. Давыдов — генеральный директор РОНЦ — увидел в нем надежного заместителя и талантливого руководителя, умеющего определить верную стратегию и тактику в области онкологической науки. НИИ детской онкологии и гематологии, основанный академиком Львом Абрамовичем Дурновым — уникальный и единственный в России институт, — получил нового директора.

Под руководством М.Д. Алиева проводятся сложнейшие операции на позвоночнике, трансплантации костного мозга, других органов, разрабатываются новые методы лечения сложных видов онкологических опухолей. Например, саркомы Юинга, более 60% детей с такой формой рака теперь вылечиваются, хотя десять лет назад она считалась неоперабельной. Учениками и коллегами М.Д. Алиева в НИИ детской онкологии проводятся исследования в области создания противоопухолевых вакцин, работы по совершенствованию методики трансплантации от частично совместимых доноров. Многие исследования выполняются в тесном контакте с Техасским детским онкологическим центром в Хьюстоне.

М.Д. Алиев является главным детским онкологом ЦКБ УДП РФ, внештатным консультантом Главного медицинского управления УДП РФ, членом международных медицинских обществ — SICOT, EMSOS, EORTC, под его руководством защищено 15 кандидатских и 8 докторских диссертаций, а в 2006 г. Мамед Джавадович Алиев становится лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники. Вполне закономерно, что в 2007 г. на очередной сессии Академии медицинских наук РФ Мамеда Джавадовича Алиева избрали академиком РАМН, а в 2011 г. — действительным членом РАН.

На сегодняшний день научная школа онкоортопедии РОНЦ им. Н.Н. Блохина обладает крупнейшим опытом лечения более 10 000 пациентов с опухолевыми поражениями опорно-двигательного аппарата. Дальнейшими перспективами развития онкологической ортопедии следует считать следующие направления:

- Поиск новых, патогенетически обоснованных режимов комбинированного лечения опухолей костей и мягких тканей.
- Разработка комплексной программы онкоортопедической поддержки больных с метастатическими поражениями скелета.
- Продолжение фундаментальных исследований по изучению биологии опухолей опорно-двигательного аппарата.
- Использование достижений генной и тканевой инженерии в онкологической ортопедии.

В 2009 г. по инициативе М.Д. Алиева создана Восточно-Европейская Группа по Изучению Сарком (East-European Sarcoma Group), основной задачей которой является улучшение качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным саркомами костей, мягких тканей, а также научная и образовательная деятельность в этой сфере. В группу входят ведущие специалисты научно-исследовательских институтов онкологии России, Украины, Беларуси, Азербайджана, Армении, Грузии, Казахстана, Узбекистана, Таджикистана, Киргизии. Издаётся научно-практический журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи».

В коллективе укоренились традиции передачи научного и клинического опыта из поколения в поколение. За период существования научной школы, а это более 50 лет, имеются целые поколения учителей и учеников, ныне являющихся специалистами высокого класса. Как хранитель традиций руководитель школы академик М.Д. Алиев особую роль придает молодым научным кадрам, познающим основы онкоортопедии. Каждый год молодые ординаторы, стажеры и аспиранты начинают свои первые шаги в клинике общей онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Постепенно повышая уровень знаний и навыков, защищая кандидатские и докторские диссертации, уже в качестве подготовленных специалистов они продолжают свою лечебную и научную работу в Онкологическом научном центре или в других лечебных учреждениях России и стран СНГ.

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ДНЕМ РОЖДЕНИЯ!



Г.М. Манихас
2 января



А.М. Галстян
3 января



И.Б. Зборовская
7 января



Г.И. Губина
18 января



В.А. Соколовский
6 февраля



Б.И. Копнин
8 февраля



М.А. Кропотов
14 февраля



Б.И. Долгушин
15 февраля



О.П. Близнюков
25 февраля



Т.К. Харатишвили
28 февраля



Р.Ш. Хасанов
8 марта



Г.А. Серикбаев
12 марта



Д.А. Алиев
30 марта



К.Ш. Нургазиев
30 марта



В.А. Горбунова
2 апреля



В.А. Соболевский
4 апреля

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

Правила для авторов

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

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

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

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

При оформлении рукописи следует придерживаться следующих общих требований:

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

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

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

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

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

— <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.



ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКАЯ ГРУППА ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ EAST-EUROPEAN SARCOMA GROUP

Цели:

- Повышение качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным саркомами мягких тканей и костей на территории Российской Федерации и стран СНГ.
- Разработка и внедрение новых подходов в лечении сарком мягких тканей и костей.

Задачи:

- Объединение ведущих специалистов стран — участников группы по лечению сарком мягких тканей и костей.
- Продвижение инновационных и высокотехнологичных методик в лечении сарком на базе региональных центров по лечению сарком.
- Создание региональных центров по лечению сарком на базе специализированных медицинских учреждений, являющихся ведущими клиниками на территории федерального округа, края или области.
- Профильное обучение квалифицированного и высокоспециализированного медицинского персонала.
- Объединение специалистов для проведения мультицентровых клинических исследований в рамках EESG.
- Проведение информационной поддержки пациентов о новейших достижениях в диагностике и лечении сарком.
- Создание единой системы регистрации пациентов, выполняющей реестровые, файлообменные функции, необходимые для проведения научных исследований.
- Организация конгрессов, конференций, симпозиумов, посвященных лечению сарком на территории Российской Федерации и стран — участников.

Руководство группы

Президент — академик РАН М.Д. Алиев

Вице-президент — профессор В.А. Горбунова

Вице-президент — профессор А.Н. Махсон

Координатор — Б.Ю. Бохан

Координатор — А.А. Феденко

Московский офис

Адрес: 115478, Москва,

Каширское шоссе, 23, офис 708

тел.: +7 (499) 324-93-60

факс: +7 (499) 324-23-55

E-mail: info@eesg.ru

Следите за дальнейшей информацией о развитии программы на сайте

WWW.EESG.RU

Заявки на участие принимаются по эл. почте info@eesg.ru

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