

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. Закиряходжаев (Таджикистан)	Ю.Н. Соловьев (Москва)
И.В. Залуцкий (Беларусь)	Г.А. Франк (Москва)
И.Б. Зборовская (Москва)	Р.Ш. Хасанов (Казань)
З.Г. Кадагидзе (Москва)	Е.Ц. Чойнзонов (Томск)
Н.К. Касиев (Киргизия)	И.Б. Щепотин (Украина)
Б.И. Копнин (Москва)	Ю.В. Шишкин (Москва)

Содержание

■ От редакции

А.К. Валиев, К.А. Борзов, С.А. Щипахин, Д.И. Сафронов, А.С. Неред, Э.Р. Мусаев. Использование навигационной системы у больных опухолевым поражением шейного отдела позвоночника 3

■ Саркомы костей

Д.В. Рогожин, И.В. Булычева, Н.Е. Кушлинский, Ю.Н. Соловьев, F. Bertoni, P. Bacchini, А.Н. Казакова. Семинар по костной патологии. Классическая остеосаркома. Новое или хорошо забытое старое? 9

И.Р. Аглуллин, И.Р. Сафин, Д.В. Рукавишников, А.Ю. Родионова. Хирургическое лечение патологических переломов длинных костей 19

А.Н. Махсон, М.Ю. Щупак, А.В. Бондарев. Деносумаб. Опыт применения в качестве консервативной терапии гигантоклеточной опухоли кости 24

■ Опухоли кожи

Д.В. Кудрявцев, Г.Т. Кудрявцева, Ю.С. Мардынский, Н.В. Селиванова, Н.А. Горбань, Н.А. Олейник, А.Л. Стародубцев, Г.А. Давыдов, Л.М. Кондрашова. Исследование сторожевых лимфатических узлов у больных с ранее оперированной клинически локализованной меланомой кожи 29

■ Педиатрическая онкология

Э.Р. Сенжапова. Возможности применения таргетной терапии при лечении остеосаркомы у детей и подростков (литературный обзор) 34

А.С. Барбашова, Н.В. Кочергина, Е.В. Михайлова, И.В. Каминская, Т.Р. Панферова, А.С. Крылов. Магнитно-резонансная томография всего тела в оценке лимфогенного и гематогенного метастазирования опухолей мягких тканей туловища и конечностей у детей 45

■ Экспериментальная онкология

Ю.И. Комаров, А.И. Семенова, И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, А.В. Новик, Д.Х. Латипова, С.А. Проценко. Вакцина на основе аутологичных дендритных клеток в лечении хондросарком: клинический случай 51

■ Кунсткамера

Д.Б. Хестанов, А.З. Дзампаев, В.А. Соболевский, А.П. Николаев, М.Д. Алиев. Редкий случай из практики – остеосаркома пяточной кости 53

■ Хроника научной жизни

Материалы конференции «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» 26–28 июня, г. Москва 57

Конференция, посвященная 95-летию со дня рождения профессора Н.Е. Махсона и 5-летию Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком 71

Резолюция по итогам Экспертного совета Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком (EESG) 76

Конгрессы, конференции, форумы 78

Поздравляем с Днем рождения! 79

■ Для авторов

Требования к оформлению рукописей 80

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 2014 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

- Valiev A.K., Borzov K.A., Shipakhin S.A., Safronov D.I., Nered A.S., Musaev E.R.* Cervical spine surgery under the navigation system control 3

■ Bone Tumors

- Rogozhin D.V., Boulytcheva I.V., Kushlinskiy N.E., Soloviev Yu.N., Bertoni F., Bacchini P., Kazakova A.N.* Seminars in bone pathology. Conventional osteosarcoma. Present advances. What is new and what is old? 9
- Aglullin I.R., Safin I.R., Rukavishnikov D.V., Rodionova A.Yu.* Surgical treatment of pathological fractures of long bones..... 19
- Mahson A.N., Schupak M.U., Bondarev A.V.* Denosumab. Experience of conservative treatment giant cell bone tumor..... 24

■ Tumors of the skin

- Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva G.T., Mardynskiy Y.S., Selivanova N.V., Gorban N.A., Oleinik N.A., Starodubtsev A.L., Davydov G.A., Kondrashova L.M.* Sentinel lymph node examination in patients with clinically localized cutaneous melanoma after removal of the primary tumor 29

■ Pediatric oncology

- Senzhapova E.R.* Possibility of targeted therapy of osteosarcoma in children and adolescents (literature review) 34
- Barbashova A.S., Kochergina N.V., Mikhailova E.V., Kaminskaya I.V., Panferova T.R., Krilov A.S.* Whole-body magnetic resonance imaging for detection of the lymphatic and hematogenous metastasis of soft tissue tumors of the trunk and extremities in children 45

■ Experimental oncology

- Komarov U.I., Semenova A.I., Baldueva I.A., Nekhaeva T.L., Novik A.V., Latipova D.H., Prochenko S.A.* The use of autologous dendritic cell vaccine in the treatment of chondrosarcomas: a clinical case..... 51

■ Rear clinical cases

- Khestanov D.B., Dzampaev A.Z., Sobolevsky V.A., Nikolaev A.P., Aliev M.D.* A rare case report — osteosarcoma of the calcaneus 53

■ Chronicles

- Abstracts from IV international conference «Bone and soft tissue sarcomas and tumors of the skin» 57
- Conference devoted to 95th anniversary of professor N.E. Makhson and 5 years since Foundation of East European Sarcoma Group 71
- EESG Expert Meeting Resolution 76
- Congresses, Conferences 78
- Birthday anniversaries 79

■ For Authors

- Instructions for Authors..... 80

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАВИГАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

А.К. Валиев, К.А. Борзов, С.А. Щипахин, Д.И. Сафронов, А.С. Неред, Э.Р. Мусаев
ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: компьютерная навигационная система, опухоли шейного отдела позвоночника, задняя стабилизация

Оперативные вмешательства при опухолях шейного отдела позвоночника состоят из двух последовательных этапов — удаления опухоли и стабилизации соответствующего сегмента. Выполнение стабилизирующих операций на шейном отделе позвоночника требует тщательной предоперационной подготовки и высокоточного интраоперационного контроля позиционирования имплантов, так как потенциальный риск ятрогенных осложнений, связанных с повреждением нервных корешков, спинного мозга или позвоночной артерии, наиболее высок именно на данном уровне, особенно при заднем доступе. Также актуальна проблема снижения интраоперационной лучевой нагрузки на пациента и персонал. Всем вышеперечисленным требованиям отвечает использование метода компьютерной навигации. Применение этого метода позволяет с высокой точностью, минимальным риском осложнений и минимальной радиационной нагрузкой (за счет уменьшения времени работы или отказа от использования стандартных методов контроля позиционирования имплантов — интраоперационной компьютерной томографии или рентгеноскопии) выполнять фиксацию с использованием различных вариантов транспедикулярных винтов или осуществлять контроль позиционирования чрескожных костных игл при трепанбиопсиях, вертебро- или кифопластике.

Введение

Хирургическое лечение поражений шейного отдела позвоночника представляет собой особую проблему в онковертебрологии. Шейный отдел позвоночника является наиболее подвижным, поэтому любое хирургическое вмешательство влечет за собой развитие нестабильности, требующее выполнения фиксации данного уровня. Особенности сложности анатомии, расположения сосудистых и нервных стволов требуют от хирурга как особой точности предоперационного планирования и расчета устанавливаемых имплантов, так и адекватного интраоперационного контроля позиционирования фиксирующих систем.

Опухолевое поражение позвоночника наиболее часто представлено метастатическими новообразованиями, которые составляют 96% всех новообразований этой локализации [9, 5]. На долю доброкачественных новообразований и первичных злокачественных опухолей приходится всего 4% [15].

Адрес для корреспонденции

Валиев А.К.

E-mail: crcspine@rambler.ru

Метастатическое поражение позвоночника встречается у 37–84% пациентов с диссеминированным раком молочной железы, простаты, легкого, щитовидной железы, почки. Более чем у 80% пациентов с миеломной болезнью со временем развивается остеодеструктивный литический процесс в области позвоночника [14].

При анализе литературных данных по распределению поражения по отделам позвоночника отмечено, что поражение шейного отдела возникает с частотой от 8,1 до 13% [2, 3, 6].

Анатомические сведения

Первые два шейных позвонка являются связующим звеном между костями черепа и позвоночным столбом. Первый шейный позвонок (*C1 — атлант*) прилежит к основанию черепа. Он состоит из передней и задней дуги, соединенных между собой боковыми массами, на передней поверхности дуги атланта располагается бугорок, на задней — ямка зуба, которая служит для сочленения с передней поверхностью зубовидного отростка 2-го шейного позвонка. На боковых массах располагаются суставные площадки: верхние — для сочленения с мыщел-

ками затылочной кости, нижние — для сочленения с верхними суставными отростками С2-позвонка.

Второй шейный позвонок (С2 — *аксис*) имеет массивное тело, дугу и остистый отросток. Вверху от тела отходит зубовидный отросток. Сбоку от зубовидного отростка располагаются верхние суставные поверхности, сочленяющиеся с нижними суставными поверхностями атланта. Аксис состоит из дуги, корней дуги. На нижней поверхности корней дуги и непосредственно на дуге имеются нижние суставные поверхности для сочленения с верхними суставными поверхностями дуги С3.

Нижние шейные позвонки (С3—С7) имеют низкое тело с большим поперечным диаметром. Верхняя поверхность тел вогнута во фронтальной плоскости, нижняя — в сагиттальной. Возвышающиеся боковые участки на верхней поверхности тел образуют лунковидные, полулунные или крючковатые отростки (*processus uncinatus*). Верхние поверхности корней дуг образуют глубокую верхнюю позвоночную вырезку, а нижние поверхности — слабо выраженную нижнюю позвоночную вырезку. Верхняя и нижние вырезки двух соседних позвонков формируют межпозвонковое отверстие (*foramen intervertebrale*).

Сзади от позвоночных отверстий располагаются суставные отростки. В шейных позвонках граница между верхними и нижними суставными отростками неотчетлива. Оба суставных отростка создают один костный массив цилиндрической формы, который выдается снаружи от корня дуги и представляется параллельно скошенными концами (отсюда их название — косые отростки). Скошенные участки отростков и являются суставными поверхностями.

За суставными отростками располагается дуга позвоночника, заканчивающаяся остистым отростком. Остистые отростки 3—5-го шейных позвонков короткие, слабо наклонены книзу и раздвоены на концах.

В поперечных отростках 1—6-го позвонков располагаются отверстия поперечного отростка, через которые проходит парная позвоночная артерия.

Соединение шейных позвонков

Соединение черепа и шейного отдела позвоночника характеризуется большой прочностью и подвижностью [1].

Затылочно-позвоночный сустав (верхний сустав головы) — *articulatio atlanto-occipitalis* — парный, образован суставными поверхностями мыщелков затылочной кости и верхними суставными ямками боковых масс атланта. Суставная сумка натянута слабо и крепится к краям суставных хрящей мыщелков и боковых масс.

Атланто-аксиальный сустав (нижний сустав головы) — *articulatio atlanto-axialis mediana* — состоит из четырех обособленных суставов. Парный сустав расположен между нижними суставными поверх-

ностями боковых масс атланта и верхними суставными поверхностями аксиса, два непарных сустава находятся: первый — между передней суставной поверхностью зубовидного отростка и суставной ямкой на задней поверхности передней дуги атланта (сустав Крювелье); второй — между задней суставной и поперечной связками атланта. Сочленения нижних шейных позвонков от С2 до С7 осуществляются за счет парных боковых межпозвонковых суставов и соединений тел при помощи межпозвонковых дисков [4].

Особенности анатомии и топографии шейного отдела позвоночника диктуют требования и к хирургическому доступу, и максимальную точность установки имплантов. Особенностью анатомии области шеи является наличие крупных сосудистых и нервных стволов, знание которых чрезвычайно важно для формирования тактики хирургического лечения и предотвращения возможных осложнений.

Очень важно помнить топографию позвоночной артерии (), так как выполнение фиксации сегмента шейного отдела позвоночника и установка имплантов на этом уровне всегда сопряжены с риском повреждения данной артерии.

Позвоночная артерия отходит от подключичной артерии. Поднимаясь вверх, она проходит между передней лестничной мышцей и наружным краем длинной мышцы шеи и входит в отверстие поперечного отростка С6 позвонка. В поперечных отростках 1—6-го позвонков располагается отверстие поперечного отростка, через которое проходит позвоночная артерия. В костном канале позвоночная артерия поднимается вверх и выходит из него между С1 и С2 позвонками, далее входит в полость черепа через большое затылочное отверстие.

Позвоночная вена — парная, начинается у затылочной кости, где она образует анастомозы с затылочной веной. Позвоночная вена сопровождает позвоночную артерию, образуя вокруг нее сплетение, и принимает на всем своем протяжении венозные сплетения позвоночного столба и глубоких вен шеи. На уровне С6 позвонка из его отверстия поперечного отростка позвоночная вена выходит и, направляясь вперед, ложится кпереди от подключичной артерии и впадает в плечеголовную вену. Вышеуказанные анатомические особенности требуют максимальной точности расчета устанавливаемых имплантов и интраоперационного контроля.

Ранее все операции с использованием фиксации сопровождались рентгенологическим контролем. Обычно установка транспедикулярных винтов проходила под контролем С-дуги электронно-оптического преобразователя, что влекло за собой значительную радиационную нагрузку как на пациента, так и на хирургическую бригаду. При этом, по литературным данным анализа погрешности в позиционировании, ошибки (экстрапедикулярное

смещение винта) возникали с частотой от 21 до 31% [11]. Учитывая приведенные данные, новым стандартом интраоперационного контроля позиционирования имплантов становится применение навигационной системы (рис. 1).



Рис. 1. Позиционирование транспедикулярного винта

Разметка и планирование транспедикулярного винта под контролем навигационной системы

В экспериментальных исследованиях показано, что использование навигационной системы позволяет с высокой точностью и минимальным риском осложнений выполнить установку транспедикулярных винтов на шейном отделе позвоночника [7, 8, 12].

В настоящее время оценку точности установки фиксирующих винтов проводят, сравнивая данные послеоперационной контрольной компьютерной томографии со следующей системой степени экстрапедикулярного смещения фиксирующего винта (рис. 2) для грудного и поясничного отделов [10]:

Схема степени смещения транспедикулярных винтов по степеням

- Grade 0 – нет перфорации ножки
- Grade 1 – смещении менее 2 мм
- Grade 2 – смещение на 2–4 мм
- Grade 3 – полное смещение винта из ножки

Для оценки точности установки транспедикулярных винтов на шейном отделе позвоночника используется следующая градация [13]:

Таблица. Степени смещения транспедикулярных винтов адаптированные для шейного отдела позвоночника

Степень	Данные послеоперационной компьютерной томографии
1	Нет перфорации ножки позвонка или экстрапедикулярное смещение винта менее 1 мм
2	Экстрапедикулярное смещение более 1 мм, нет повреждения сосудистых или нервных стволов
3	Экстрапедикулярное смещение более 1 мм, требующее повторного хирургического вмешательства, связанного с повреждением спинного мозга или нервных корешков, или нестабильность

Анализируя исследуемую группу из 32 пациентов (260 установленных транспедикулярных винтов: 93 винта установлено под контролем рентгеноскопии и 167 винтов установлено под контролем навигационной системы) Spine Center St. Josefs Hospital, получены следующие данные: при использовании навигационной системы в 97% достигнут результат минимального смещения винта (Степень 1 – см. таблицу), при использовании стандартных методов контроля точности установки (рентгеноскопия) данный результат достигнут в 91,4%, смещение винта, относящееся к Степени 2, было отмечено в 3% случаев при контроле навигационной системой и в 8,6% при рентгенологическом контроле. Ни одного смещения транспедикулярного винта, относящегося к категории Степень 3, не отмечено. Среднее операционное время при стандартных методах контроля составило 163,5 мин (от 120 до 240 мин) и 135 мин (от 60 до 180 мин) в группе использования навигационной системы [13].

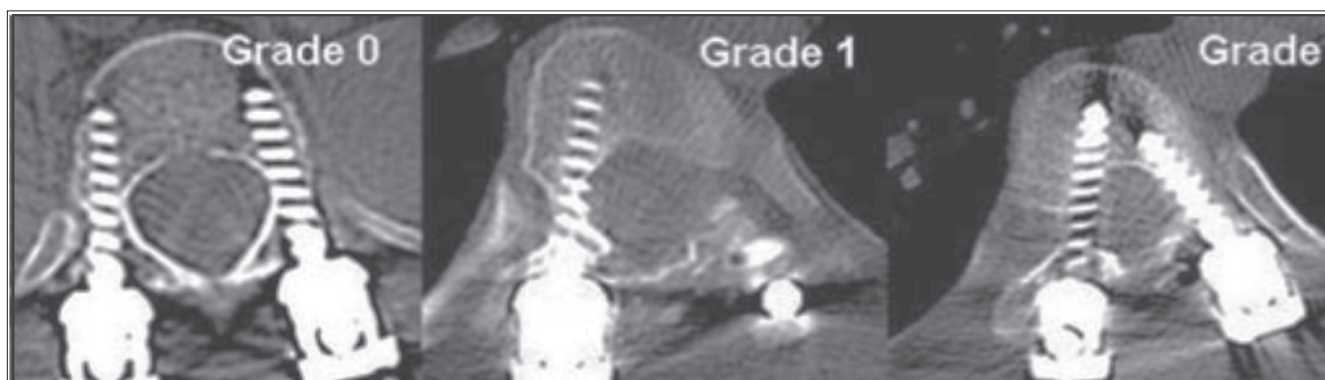
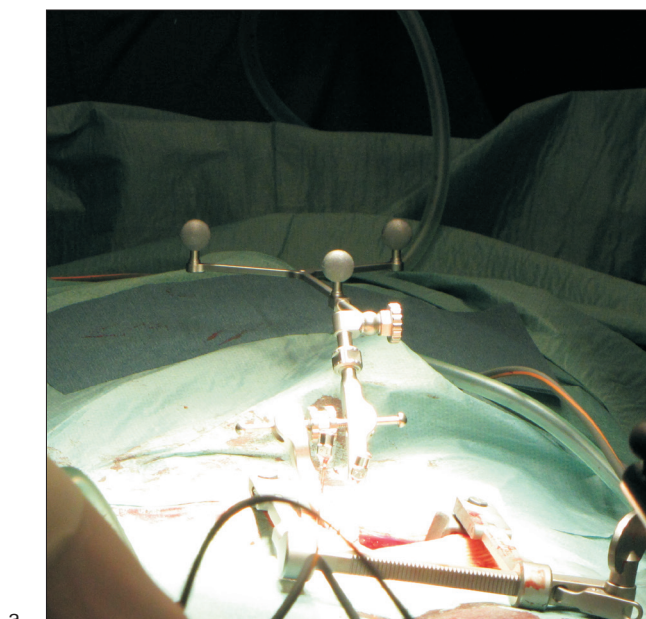
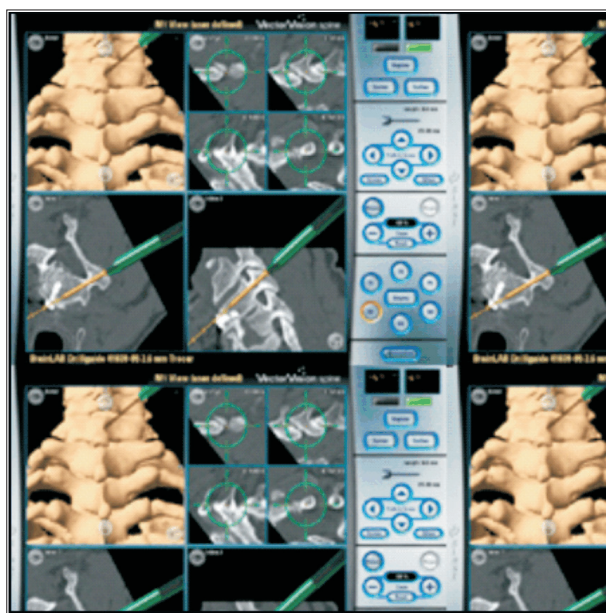


Рис. 2. Степени смещения транспедикулярных винтов

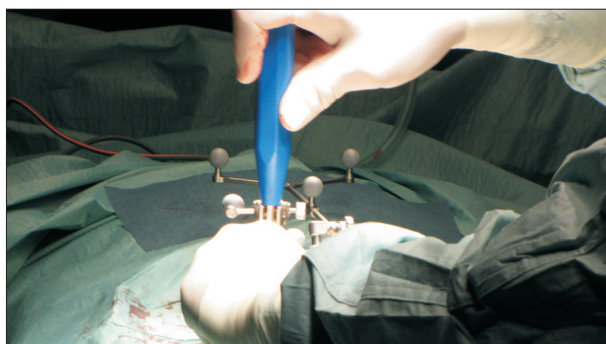
В РОНЦ РАМН выполнено 24 операции (транспедикулярная фиксация) на шейном отделе позвоночника под контролем навигационной си-



а



б



в

Рис. 3. Этапы навигации. За. Установка референсной метки. Зб. Регистрация и планирование. Зв. Интраоперационная навигация

стемы. При этом отмечена точность установки, относящаяся к Степень 1 и 2. При выполнении послеоперационного контроля не отмечено смещения транспедикулярных винтов, относящихся к категории Степень 3, также не отмечено симптомов нестабильности оперируемого сегмента (рис. 3 а-в).

Однако применение навигационной системы в онкоverteбологии не ограничивается контролем позиционирования транспедикулярных винтов. Так, выполнение малоинвазивных вмешательств, таких как чрескожные трепанбиопсии, вертебро- или кифопластика, может быть успешно выполнено под контролем навигационной системы (рис. 4).



Рис. 4. Применение навигационной системы при выполнении малоинвазивных методов лечения

Интраоперационное позиционирование костной иглы в патологическом очаге

Клинический пример

Пациентка Т., 58 лет, находилась на стационарном лечении в РОНЦ РАМН с диагнозом: «Метастаз меланомы кожи левой ягодичной области в паховые лимфатические узлы, С5 позвонок. Болевой синдром».

Из анамнеза: в 2008 году выполнено хирургическое лечение по поводу меланомы кожи левой ягодичной области по месту жительства. В 2009 году выполнена операция Дюкена слева по поводу метастаза меланомы в паховые лимфатические узлы

слева. В 2010 году выявлен рецидив в области п/о рубца левой паховой области, также пациентка отмечает появление болевого синдрома в области шейного отдела позвоночника. При обследовании — метастаз в С5 позвонке.

При поступлении: жалобы на боли в шейном отделе позвоночника, резко усиливающиеся при вертикализации. Неврологического дефицита нет. КТ шейного отдела позвоночника: в теле С5 позвонка отмечается зона литической деструкции 1,5×0,8 см (рис. 5).

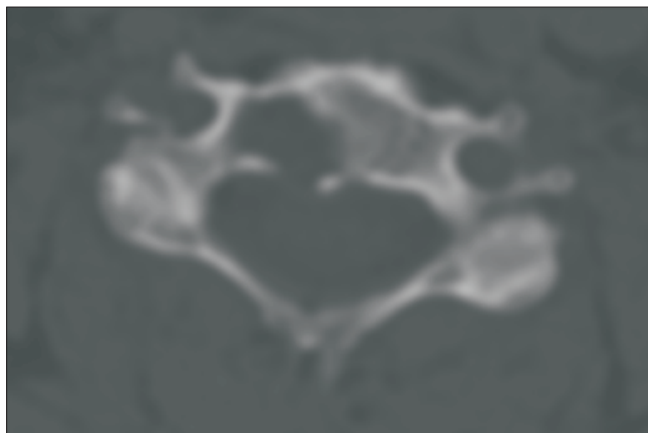


Рис. 5. Метастатическое поражение С5 позвонка

На снимке КТ представлен очаг литической деструкции в теле С5 позвонка

Пациентка обсуждена на многопрофильном консилиуме, учитывая данные гистологического обследования, анамнеза пациентки, рентгенологической картины и анализа с использованием оценочных прогностических шкал, рекомендовано выполнение хирургического лечения в объеме чрескожной вертебропластики.

Предпринята попытка выполнения чрескожной вертебропластики С5 позвонка под контролем компьютерной томографии, однако из-за анатомических особенностей и выраженного болевого синдрома данная операция не выполнена. Учитывая выраженный болевой синдром, выполнение данной операции под местной анестезией невозможно.

Пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме вертебропластики С5 позвонка под контролем навигационной системы Brain Lab, без особенностей, осложнений. В послеоперационном периоде отмечено снижение интенсивности болевого синдрома. Пациентка активизирована в шейном корсете (до лечения: Watkins-3, VAS-7; после лечения Watkins-1. VAS-3).

На снимках КТ (рис. 6) (в прямой и боковой проекциях) определяется костный цемент в теле С5 позвонка, на 95% заполняющий очаг литической деструкции.

Заключение

Выполнение транспедикулярной фиксации на шейном отделе позвоночника, учитывая высокий риск возможных осложнений (повреждение спинного мозга, нервных корешков, позвоночной артерии или развитие нестабильности оперируемого сегмента при смещении винта), должно выполняться под контролем навигационной системы. По данным мировой литературы и опыта РОНЦ РАМН, при использовании данного метода контроля позиционирования имплантов значительно снижен риск ятрогенных осложнений и, что немаловажно, нет необходимости в использовании рентгенологических методов контроля, что снижает радиационную нагрузку на операционный персонал и пациента.

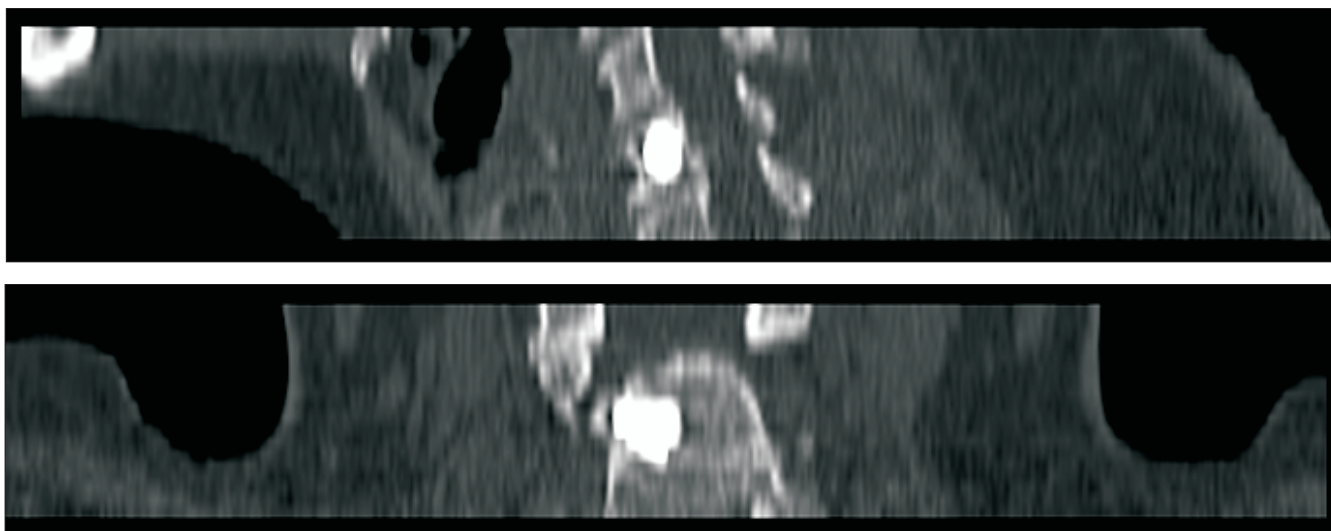


Рис. 6. Послеоперационная компьютерная томография (мультипланарная реконструкция)

ЛИТЕРАТУРА

1. Берснев В.П., Давыдов Е.А., Кондаков Е.Н. Хирургия позвоночника, спинного мозга и периферических нервов. СПб., «Специальная Литература». 1998, с. 368.
2. Валиев А.К. Онкологические аспекты лечения опухолей позвоночника. Диссертация канд. мед. наук. 2005.
3. Воронович И.Р., Пашкевич Л.А. Опухоли позвоночника. БелЦНМИ. 2000.
4. Повреждения позвоночника и спинного мозга. Под ред. Н.Е. Полищука, Н.А. Коржа, В.Я. Фищенко. Киев: «КНИГА плюс», 2001.
5. Boriani S., Weinstein J.N. Differential diagnosis and surgical treatment of primary benign and malignant neoplasms. The adult spine. Philadelphia, PA. Lippincott-Raven. 1997, p. 951-987.
6. Brihaye J., Ectors P., Lemort M. The management of spinal epidural metastases. Adv. Tech. Stand. Neurosurgery. 1988.
7. Ludwig S.C., Kramer D.L., Balderston R.A. Placement of pedicle screws in the human cadaveric cervical spine. Spine. 2000, v. 25, p. 1655-1667.
8. Ludwig S.C., Kowalski J.M., Edwards C.C. et al. Cervical pedicle screws: Comparative accuracy of two insertion techniques. Spine. 2000, v. 25, p. 2675-2681.
9. McLain R.F., Bell G.R. Newer management options in patients with spinal metastasis. Cleve Clin. J. Med. 1998, v. 65, p. 359-367.
10. Rampersaud Y.R., Pick J.H.T., Salonel D. et al. Clinical accuracy of fluoroscopic computer-assisted pedicle screws fixation: a CT analysis. Spine. 2005, v. 30, p. E183-190.
11. Regis W. Haid, Brian R. Subach, Gerald E. Rodts, Karger A.G. Advances in spinal stabilization. 2003.
12. Richter M., Amiot L. Computer assisted surgery in posterior instrumentation. Eur. Spine J. 2000.
13. Richter M., Balkan C., Schmidt R. Cervical pedicle screws: conventional versus computer assisted placement of cannulated screws. Spine. 2005, v. 30, p. 2280-2287.
14. Roodman G.D. Mechanisms of bone resorption in myeloma, J. Musculoskel Neuron Interact. 2003, v. 3 (4), p. 271-272.
15. Sundaresan N., Rosen G., Boriani S. Primary malignant tumors of the spine. Orthopedic clinics of North America. 2009, v. 40 (1), p. 21-36.

CERVICAL SPINE SURGERY UNDER THE NAVIGATION SYSTEM CONTROL

Valiev A.K., Borzov K.A., Schipakhin S.A., Safronov D.I., Nered A.S., Musaev E.R.
FGBNU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: computer navigation system, cervical spine tumors, posterior stabilization

Surgical procedures of cervical spine tumors includes two steps – removing of the tumor and stabilization. Making of the fixation on the cervical spine requires carefull examination of the patient before the surgical treatment and high accuracy intraoperation control, due to the potential risk of iatrogenic damage of the spinal cord, nerve roots or vertebral artery is the most often on cervical spine. Decreasing intraoperation radiation level on patient and surgical crew is as important problem. The decision of all questions is the use of the computer assisted navigation system. This method allows to make fixation with various type of screws or making intraoperation control of the bone needle biopsy, vertebra- or kyfoplasty with high accuracy, minimal risk of iatrogenic damaging and decreasing radiation level (because of the shortening work time or stop using standard methods of placement control – computer tomography or X-ray).

СЕМИНАР ПО КОСТНОЙ ПАТОЛОГИИ. КЛАССИЧЕСКАЯ ОСТЕОСАРКОМА. НОВОЕ ИЛИ ХОРОШО ЗАБЫТОЕ СТАРОЕ?

Д.В. Рогожин¹, И.В. Булычева², Н.Е. Кушлинский³, Ю.Н. Соловьев³, F. Bertoni⁴, P. Vacchini⁴,
А.Н. Казакова¹

¹ ФГБУ «Российская детская клиническая больница», г. Москва

² Поликлиника № 1 УДПРФ, г. Москва

³ ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

⁴ Ортопедический институт Риззоли, Via Giulio Cesare Pupilli, 1, Болонья, Италия

Ключевые слова: остеосаркома, остеонид, первичная саркома кости

Остеосаркома (ОС) — злокачественная опухоль кости, возникающая из костеобразующей мезенхимы и характеризующаяся продукцией атипичного остеоида и костных структур злокачественными пролиферирующими опухолевыми клетками. ОС возникает из мультипотентных клеток мезенхимальной природы, способных дифференцироваться в направлении хряща или кости. И хотя ОС обнаруживает нередко признаки хондросаркомы и фибросаркомы, все эти опухоли, и в первую очередь ОС, необходимо строго дифференцировать между собой. Этиология ОС в большинстве случаев неизвестна. Наиболее частой локализацией ОС являются длинные трубчатые кости. Основная масса (около 80%) ОС развивается в метафизах длинных трубчатых костей зоны коленного сустава (дистальный метафиз бедренной, проксимальные метафизы большеберцовой и малоберцовой костей) и проксимальном метафизе плечевой кости. Эти отделы скелета являются в физиологическом отношении наиболее ответственными за рост скелета; именно здесь протекают самые активные процессы ростового остеогенеза; и, по-видимому, именно с ними связана большая вероятность опухолевой трансформации. Для диагностики ОС чрезвычайно важно сопоставление рентгенологической картины очага поражения с морфологическими изменениями, а точнее, обязательный анализ рентгенологической картины перед анализом гистологических или цитологических препаратов. На основании этих совокупных данных выделяют несколько клинко-патологических вариантов ОС. В настоящее время активно ведется изучение остеосарком на генетическом уровне с целью разработки более эффективных методов лечения данной опухоли, поскольку 5-летняя выживаемость при метастатическом распространении остается крайне низкой (20–25%).

Первичные злокачественные саркомы костей встречаются редко. Статистические данные насчитывают около 2900 новых случаев, что составляет 0,2% от всех злокачественных новообразований, впервые выявленных в течение года [26]. При диагностике и ведении больных с данной патологией необходимо строго придерживаться разработанного во многих ортопедических клиниках алгоритма с участием врачей нескольких специальностей: хирурга-ортопеда, рентгенолога, морфолога со знанием молекулярной патологии и онколога.

За последние годы наиболее значимые изменения в ортопедической патологии произошли в двух основных областях. Одним из направлений явля-

ется развитие молекулярной патологии с новыми генетическими и иммунопероксидазными данными, влияющими на диагностику, выбор тактики лечения и прогноз заболевания. С другой стороны, достигнуты большие успехи в разработке новых хирургических и химиотерапевтических методов терапии. Новейшие хирургические и минимально инвазивные методы, технологии протезирования высочайшего качества, применение бифосфонатов, современной химиотерапии опухолей, анти-RANK-лиганда являются достижениями последних лет. При комплексном подходе к проблеме 5-летняя выживаемость при наиболее часто встречающихся саркомах костей достигла 70% при остеосаркоме и 60% при саркоме Юинга.

В настоящее время научный акцент и приоритет в экспериментальных разработках принадлежат генетическим исследованиям. Большинство класси-

Адрес для корреспонденции

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

ческих остеосарком имеют комплексные (3 и более) хромосомные aberrации, как количественные, так и структурные. Модальное число хромосом (общее количество хромосом) патологического клона высоковариабельно. Часто встречается сосуществование множества клонов, как родственных, так и неродственных. Изменчивость хромосомных aberrаций от клетки к клетке отражает тем самым высокий уровень генетической нестабильности и гетерогенности данного типа опухоли. В связи с чем крайне затруднительно получить полный кариотип опухоли, используя только метод стандартного кариотипирования (метод дифференциальной окраски хромосом) [2].

В настоящее время для изучения генетического профиля остеосарком используют новые методы: сравнительной геномной гибридизации (CGH — comparative genomic hybridization), секвенирования (в частности, определения однонуклеотидного полиморфизма — SNP — single nucleotide polymorphism), определения потери гетерозиготности (LOH — loss of heterozygosity).

Повторяющиеся амплификации и увеличения копийности определенных участков ДНК были выявлены на нескольких определенных регионах хромосом: 1p36, 1q21–22, 6p12–21, 8q21–24, 12q11–14, 17p11–13, 19q12–13. Реже встречаются потери генетического материала регионов: 3q13, 8p21, 9p13, 13q14 [2].

Частая делеция или потеря гетерозиготности участка 3q13 является специфичной aberrацией для остеосарком (в настоящий момент описана также только при раке яичника). В данном регионе картирован ген-онкосупрессор LSAMP (gene limbic system-associated membrane protein), регулирующий пролиферацию клеток и предположительно играющий ведущую роль в патогенезе развития опухоли. Имеется тенденция к ассоциации делеции 3q12 с прогрессией и плохим прогнозом заболевания [4].

Большинство наиболее широко описанных и часто встречающихся амплификаций или увеличений числа копий генов при остеосаркоме ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и прогрессией заболевания. Амплификация и увеличение копийности региона 6p12–21 встречается в 40–50% случаев данного варианта опухоли. Потенциальным таргетным геном данного региона является ген RUNX2, участвующий в дифференцировке остеобластов. Высокий уровень экспрессии RUNX1 также ассоциирован с плохим ответом на терапию [2]. Амплификация и увеличение числа копий региона 8q21–24 с картированным на нем геном MYC наблюдается в 45–55%. Однако гиперэкспрессия MYC наблюдается в 15% случаев [2].

Амплификация гена CDK4 (cyclin-dependent kinase4 gene), локализованного в регионе 12q13–14, встречается в 10% случаев. Делеция гена CDKN2A

(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) на участке 9p21 встречается в 15% случаев. Делеция или потеря гетерозиготности генов-онкосупрессоров RB1 (retinoblastoma 1) (регион 13q13) и TP53 (tumor protein p53) (регион 17p), конституциональная инактивация которых ассоциирована с врожденной ретинобластомой и синдромом Ли-Фраумени, соответственно, встречается также в 35–40% случаев sporadических остеосарком [4].

Цитогенетически параостальная саркома характеризуется одной или более добавочной кольцевой хромосомой, часто являющейся единственной aberrацией. Кариотип, как правило, околодиплоидный (модальное число хромосом, около 46 хромосом). Кольцевая хромосома состоит из амплифицированного материала региона q13–15 12-й хромосомы. Потенциальными таргетными генами данного участка являются CDK4 (cyclin-dependent kinase gene) и MDM2 (murine double minute 2 gene), которые амплифицированы более чем в 85% случаев. Амплификация обычно сопровождается повышенным уровнем экспрессии этих генов. Те же генетические изменения характерны для атипичных липом / хорошо дифференцированных липосарком [4]. Также амплификация тех же генов встречается при high-grade остеосаркоме, однако частота составляет около 10% случаев. Другие варианты остеосарком в связи с низкой частотой встречаемости не имеют столь подробного описания генетического профиля. Как правило, генетические исследования выполнены в очень маленьком количестве случаев, что не позволяет достоверно выявить общие повторяющиеся хромосомные aberrации. В целом для них не характерны столь множественные хромосомные и молекулярные aberrации, выявляемые при классическом варианте остеосаркомы. Часто встречаются точечные мутации, делеции TP53 [1–4].

Ряд наследственных заболеваний ассоциирован с повышенным риском развития остеосарком. Среди них: синдром Ли-Фраумени, врожденная ретинобластома, синдром Ротмунда-Томпсона, врожденный множественный экзостоз, синдром Вернера, наследственная гипоплазия или отсутствие большого пальца [2].

Остеосаркомой называется злокачественная остеогенная опухоль, состоящая из неопластических клеток, которые продуцируют остеоид или субстанцию, гистологически неотличимую от него хотя бы в одном поле зрения [4]. В прошлом широкое распространение имел термин «остеогенная саркома» (т. е. саркома, возникающая в кости), который использовался в более широком смысле для обозначения всех саркоматозных новообразований костей. Позже этот термин стали использовать только для сарком, продуцирующих кость, а в последнее время ввели основной унифицированный термин «остеосаркома», сохранив название «остеогенная саркома»

только в качестве синонима. Согласно классификации ВОЗ, выделяют следующие варианты:

1. Центральная остеосаркома (low-grade).
2. Классическая (конвенциональная) остеосаркома (хондробластический, фибробластический и остеобластический варианты).
3. Телеангиэктатическая остеосаркома.
4. Мелкоклеточная остеосаркома.
5. Вторичная остеосаркома.
6. Параостальная остеосаркома.
7. Периостальная остеосаркома.
8. Поверхностная остеосаркома (high-grade).

Классическая остеосаркома — это внутрикостная злокачественная опухоль (high-grade), клетки которой продуцируют кость. Считается первичной, если развивается в неизменной кости, и вторичной, если развивается на фоне облучения, болезни Педжета и др.

Классическая остеосаркома является наиболее частой первичной саркомой высокой степени злокачественности (high-grade) с поражением костей [18]. Несмотря на это, в структуре всех злокачественных опухолей, возникающих у населения США, составляет менее 1% [17, 18]. Частота возникновения от 10 до 26 новых случаев на 1 млн населения планеты в год [13]. Имеет бимодальное возрастное распределение. Первый пик в возрастной группе 10–14 лет, второй в возрасте старше 40 лет. Крайне редко встречается у детей в возрасте до 5 лет [20]. Гендерное распределение в пользу мужчин с соотношением 1,35:1. Как результат злокачественной трансформации болезни Педжета встречается приблизительно в 1% случаев, чаще у больных с множественным поражением костей, с пиком на седьмой декаде жизни и составляет до половины всех случаев остеосарком у пациентов старше 60 лет. Остеосаркома является самой частой саркомой, индуцированной облучением (2,7–5,5% всех остеосарком), чаще у пациентов старше 40 лет. Реже ассоциирована с доброкачественными опухолями и опухолеподобными поражениями костей (фиброзная дисплазия, простая костная киста) и металлическими протезами. В исследовании Lisa Mirabello и соавторов [17] первичная остеосаркома составила 88%, вторичная — 10% и как следствие болезни Педжета — 2%. Описаны случаи вторичной остеосаркомы у детей после комплексного лечения острого лимфобластного лейкоза и гамма/дельта-Т-клеточной лимфомы [24].

Этиология возникновения остеосаркомы неизвестна. Возникает *de novo* без каких-либо predisposing факторов. Может появляться после травмы, инородного тела (ортопедические импланты) [5]. Приводятся данные о повышенном риске возникновения остеосаркомы у детей с массой тела при рождении более 4046 г и ростом выше среднего [22]. Считается, что остеосаркома

развивается из мезенхимальной стволовой клетки с минимальной остеобластической дифференцировкой, однако «cell of origin» остается неизвестной [16], наблюдается чаще среди различных генетически обусловленных синдромов (Li-Fraumeni, врожденной ретинобластоме, Rothmund-Thomson, анемии Diamond Blackfan, синдроме Bloom, Werner и других синдромах) [25].

Остеосаркома развивается в различных костях, однако чаще в длинных трубчатых костях конечностей [17], особенно в дистальной части бедренной кости (30%), проксимальной части большеберцовой кости (15%), проксимальной части плечевой кости (15%). Данные локализации объясняются наибольшей пролиферацией «ростковой пластинки». В длинных костях скелета опухоль обычно локализуется в метафизе (90%), реже в диафизе (9%) и крайне редко в эпифизе. Опухоли с локализацией в челюстях, костях таза и позвоноках, как правило, наблюдаются в старших возрастных группах. При поражении челюстей опухоль чаще встречается в нижней челюсти, чем в верхней (58 и 42% соответственно) [14]. Вовлечение в патологический процесс мелких костей скелета отмечается редко [2]. Мультифокальное поражение встречается при болезни Педжета в 15–20% случаев. Однако до сих пор остается открытым вопрос, является ли это первично-множественным или метастатическим поражением.

Клинически заболевание проявляется прогрессирующим увеличением объема пораженной части тела. Больных беспокоит «глубокая» нарастающая боль, иногда в течение нескольких недель или месяцев. Кожа над опухолью может быть гиперемированной, отечной, с подчеркнутым венозным рисунком. Из-за большого объема поражения могут быть ограничены движения в соответствующем суставе, в ряде случаев наблюдается выпот в полость сустава. В запущенных случаях отмечается потеря веса и кахексия. В 5–10% наблюдений регистрируются патологические переломы. Есть данные, что у детей в возрасте до 5 лет чаще встречается диафизарная локализация, заболевание протекает агрессивнее и хуже отвечает на проводимую химиотерапию [9].

Рентгенологическая картина при классической остеосаркоме может варьировать в широких пределах. Обычно определяется опухоль больших размеров, разрушающая кортикальную пластинку и надкостницу (литический компонент). Опухолевый узел имеет нечеткие очертания, обладает массивным мягкотканым компонентом. Часто обнаруживается так называемый «облаковидный» компонент (cloud-like) из-за неравномерной оссификации опухоли. Большинство опухолей у детей, возникающих в метафизарной зоне, вовлекают в патологический процесс ростковую пластинку, что усложняет хирургическую резекцию и приводит к нарушению синхронного роста конечности [16].

При макроскопическом исследовании опухолевого узла при остеосаркоме выявляется зона поражения более 5–10 см в наибольшем измерении с преобладанием, как правило, вовлечения в процесс метафизарного отдела кости. Опухоль расположена интрамедуллярно, серовато-белого цвета, неоднородная. На распиле опухолевого узла выявляются интенсивно минерализованные участки костной плотности. Зоны, содержащие ткань с хрящевой дифференцировкой, на разрезе обладают характерным блеском и плотностью. Могут встречаться муцинозные очаги при наличии миксоидного матрикса. Часто обнаруживаются кровоизлияния, очаги некроза и кистозные изменения. При разрушении опухолью надкостницы мягкотканый компонент чаще плохо ограничен (рис. 1–6). При вторичной остеосаркоме наблюдается аналогичная макроскопическая картина, однако параллельно можно наблюдать признаки предшествовавшего заболевания (рис. 7, 8).

При гистологическом исследовании классическая остеосаркома имеет достаточно большой спектр морфологических изменений. Опухоль растет по костномозговым пространствам, замещая последние, окружает и разрушает нормальные костные балки. Неопластические клетки характеризуются обычно умеренно выраженной клеточной атипией и плеоморфизмом. По форме могут быть эпителиоидными, плазмацитоидными, веретеновидными и/или



Рис. 1. Классическая, центральная остеосаркома бедренной кости. Рентгенограмма



Рис. 2. Макроскопическая картина литического опухолевого узла с разрушением кортикальной пластинки и мягкотканым компонентом при классической остеосаркоме



Рис. 3. Классическая центральная остеосаркома бедренной кости. Остеобластический вариант. Макропрепарат

округлыми. Цитоплазма чаще эозинофильная, может быть светлая. Обязательным гистологическим критерием для постановки диагноза «классическая остеосаркома» является обнаружение неопластической костной ткани (патологический остеоид). Причем количество патологического остеоида не имеет значения, так как широко варьирует в различных полях зрения. Данный остеоид продуцируется неопластическими клетками и топографически об-

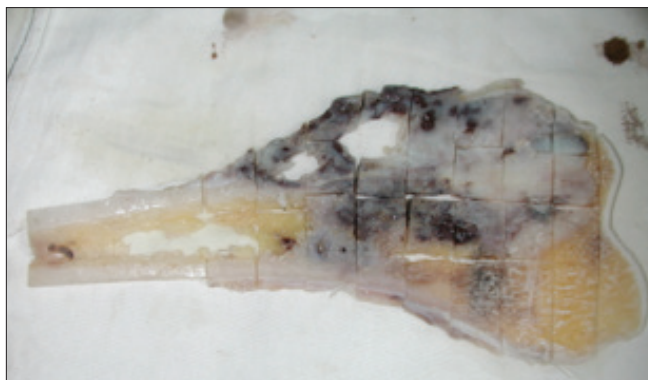


Рис. 4. Классическая, центральная остеосаркома бедренной кости, остеобластический вариант, макропрепарат-картограмма после декальцинации



Рис. 5. Классическая центральная остеосаркома большеберцовой кости, хондробластический вариант. Рентгенограмма

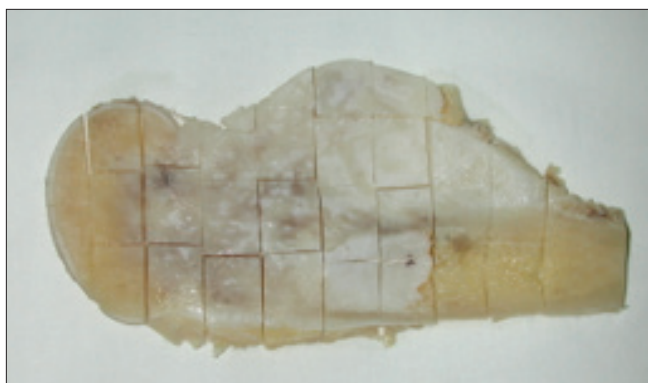


Рис. 6. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости. Хондробластический вариант. Макропрепарат-картограмма

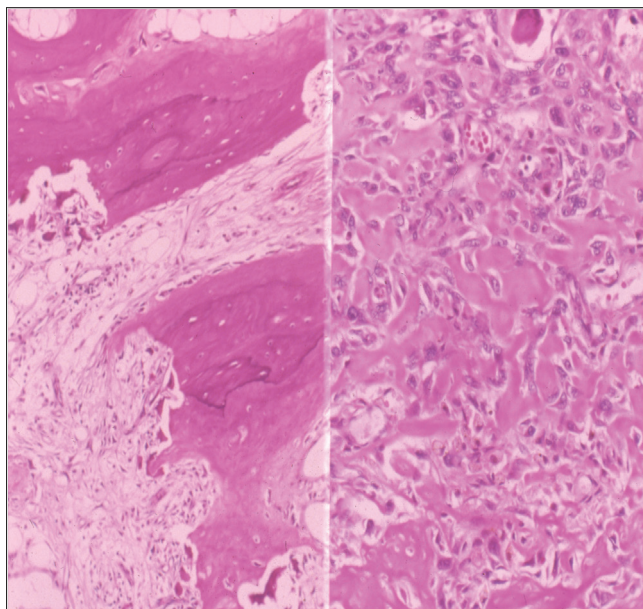


Рис. 7. Вторичная остеосаркома на фоне болезни Педжета. Гистологическая картина. Препарат из коллекции доктора К.К. Унни, клиника Мейо, США

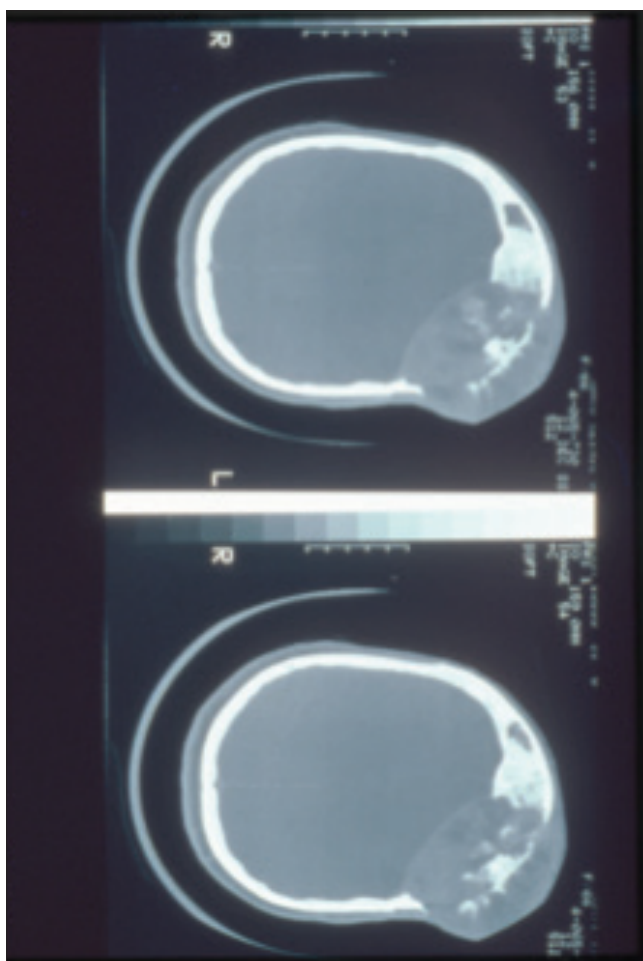


Рис. 8. Вторичная остеосаркома при болезни Педжета. Рентгенограмма из коллекции доктора К.К. Унни, клиника Мейо, США

наруживается рядом с ними и/или окружает их. Может образовывать подобие примитивной губчатой кости с хаотичной пространственной ориентацией «неопластических» трабекул (рис. 9).

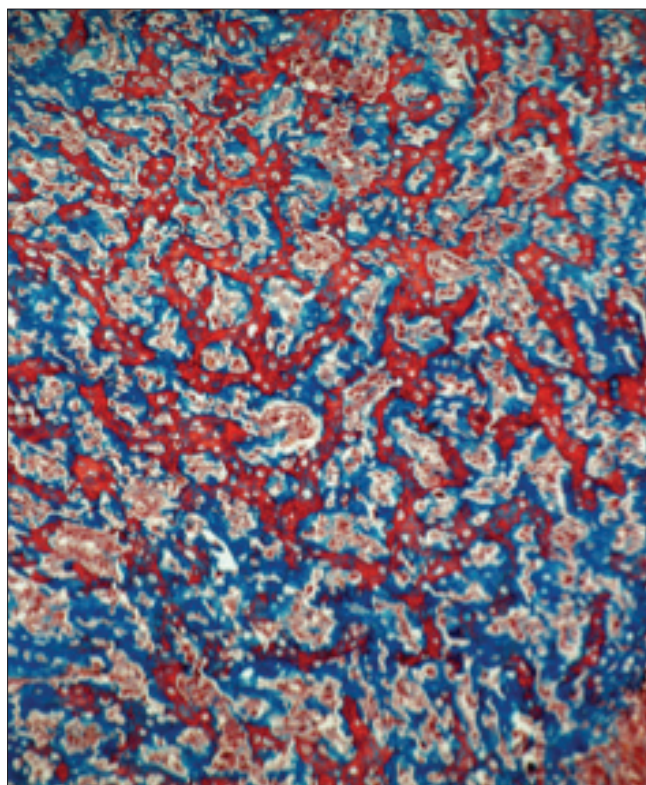


Рис. 9. Классическая, центральная остеосаркома, остеобластический вариант. Гистологический препарат, окраска трихромом

Неминерализованные депозиты патологического остеоида окрашиваются эозином, минерализованные базофильны. Достоверно отличить неминерализованный патологический костный матрикс (остеоид) от другого экстрацеллюлярного матрикса (коллаген) достаточно непросто. При большом увеличении микроскопа ($\times 400$), исследуя коллаген, можно обнаружить фибриллярность, остеоид более гомогенный, в ряде случаев помогает поляризованный свет.

В соответствии со специфическими гистологическими признаками, согласно классификации ВОЗ 2013 г. [2], классическая остеосаркома подразделяется на несколько гистологических вариантов:

1. Остеобластический (включая склерозирующий).
2. Хондробластический.
3. Фибробластический.
4. Богатый гигантскими клетками (гигантоклеточный).
5. Остеобластоматоподобный.
6. Эпителиоидный.
7. Светлоклеточный.
8. Хондробластоматоподобный.

Однако, несмотря на выделение данных гистологических вариантов, не было выявлено различий

в течении и прогнозе заболевания [16]. В пределах одной опухоли чаще всего обнаруживаются остеобластический, хондробластический и фибробластический варианты. Гистологический подтип определяется исходя из преобладающего гистологического компонента в опухоли. Остеобластический вариант встречается в 76–80% случаев, хондробластический – в 10–13%, фибробластический – в 10%.

При остеобластическом варианте преобладает «неопластическая» кость в виде патологического остеоида, продуцируемого клетками опухоли. Обнаруживаются участки, напоминающие по строению компактную кость (склерозирующий тип) (рис. 10–12).

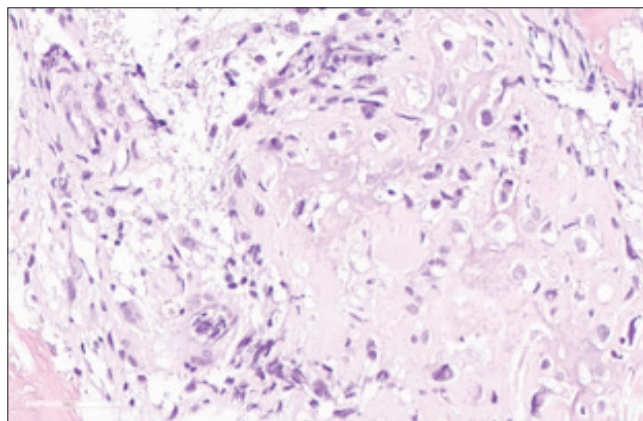


Рис. 10. Классическая, центральная остеосаркома, остеобластический вариант, микроскопическая картина. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$



Рис. 11. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости. Склерозирующий вариант. Рентгенограмма. Из коллекции доктора К.К. Унни, клиника Мейо, США

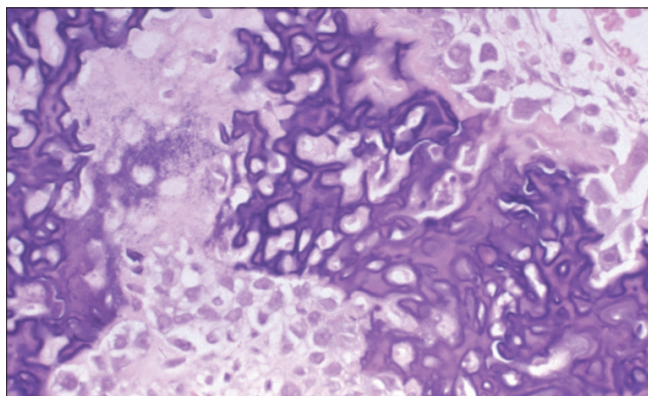


Рис. 12. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости. Склерозирующий вариант. Гистологический препарат. Из коллекции доктора К.К. Унни, клиника Мейо, США

При хондробластическом варианте преобладают зоны с хондродифференцировкой в виде неопластического гиалинового хряща (high-grade). Могут быть миксоидные участки, чаще при поражении челюстей. Неопластические клетки с фенотипом хондроцитов, с выраженной клеточной атипией, лежат в лакунарных пространствах хрящевого гиалинового матрикса или располагаются поодиночке или в виде тяжей в миксоидном матриксе. Хрящевой компонент может быть преобладающим или обнаруживаться в виде отдельных очагов (рис. 13).

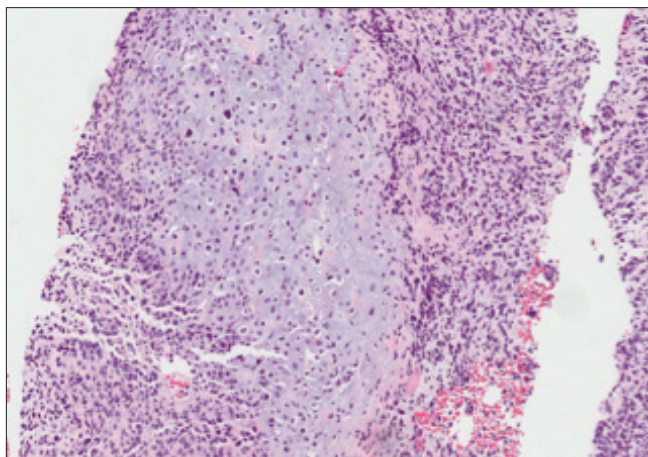


Рис. 13. Классическая, центральная остеосаркома, хондробластический вариант, гистологический препарат, окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$

При фибробластическом варианте неопластические клетки обычно веретеновидной формы, реже имеют эпителиоидный фенотип. В большинстве случаев выражена клеточная атипия. Клетки опухоли ассоциированы с экстрацеллюлярным коллагеном, вместе с которым часто образуют мозаичный рисунок (ранее известный как вариант, напоминающий злокачественную фиброзную гистиоцитому) (рис. 14, 15). Клетки с фибриллярной эозинофиль-

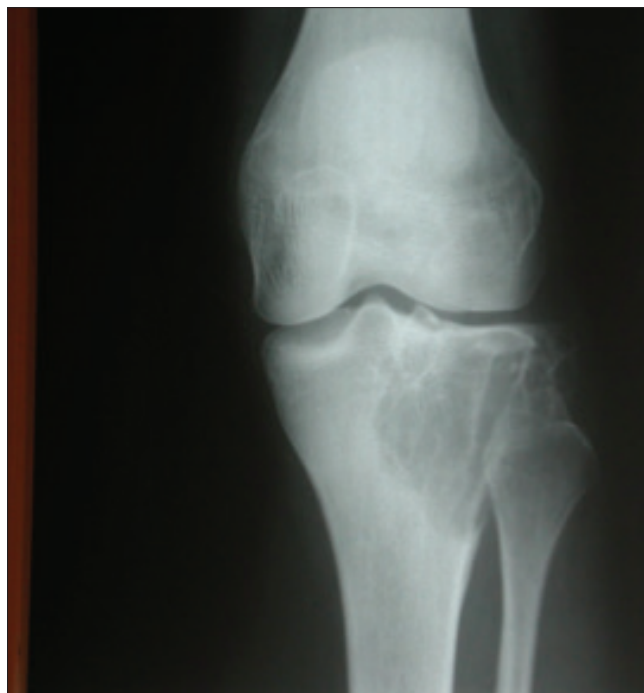


Рис. 14. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости. Фибробластический вариант. Рентгенограмма

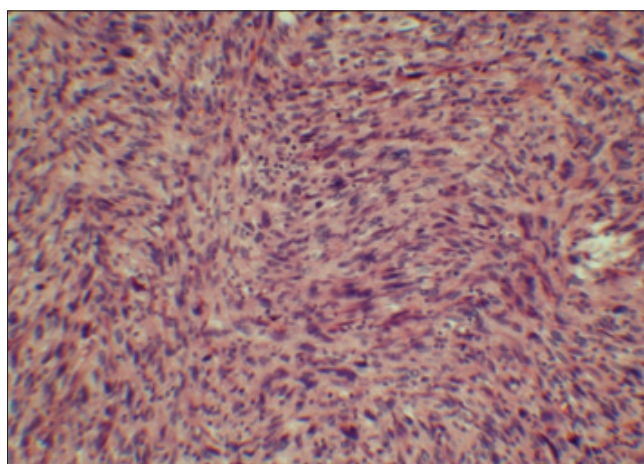


Рис. 15. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости. Фибробластический вариант. Гистологический препарат

ной цитоплазмой, миофибробластической дифференцировкой. Остеокластоподобные многоядерные клетки не являются истинными клетками опухоли и могут быть обнаружены в разных полях зрения в разной концентрации.

При варианте богатым гигантскими клетками в ткани опухоли выявляется большое количество гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток, которые, по сути дела, не являются неопластическими.

При остеобластомаподобном варианте неопластические клетки отчетливо окружают остеоид и неопластическую костную ткань, напоминая строение остеобластомы.

При эпителиоидном варианте обнаруживаются крупные полигональные неопластические клетки с эпителиоидной морфологией (рис. 16).

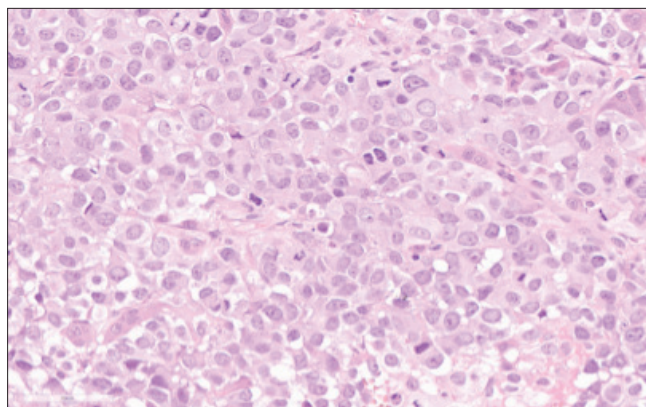


Рис. 16. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости. Эпителиоидный вариант. Гистологический препарат

Хондробластомаподобный вариант напоминает по гистологическому строению хондробластому, однако характеризуется инвазивным характером роста и клеточной атипией.

Больные с классической остеосаркомой обычно получают предоперационную химиотерапию. Следовательно, важной задачей для патолога является адекватная оценка индуцированных посттерапевтических изменений в ткани опухоли, так как это один из значимых прогностических факторов, определяющий общую и безрецидивную выживаемость. Хорошим ответом является обнаружение менее 10% живой опухоли от ее общего объема (рис. 17, 18).



Рис. 17. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости, макропрепарат после декальцинации

При иммуногистохимическом исследовании остеосарком не выявлено специфических маркеров, позволяющих достоверно проводить дифференциальную диагностику с другими неопластическими костными поражениями. Может наблюдаться экспрессия таких маркеров, как S-100 Protein, Osteocalcin, Osteonectin,

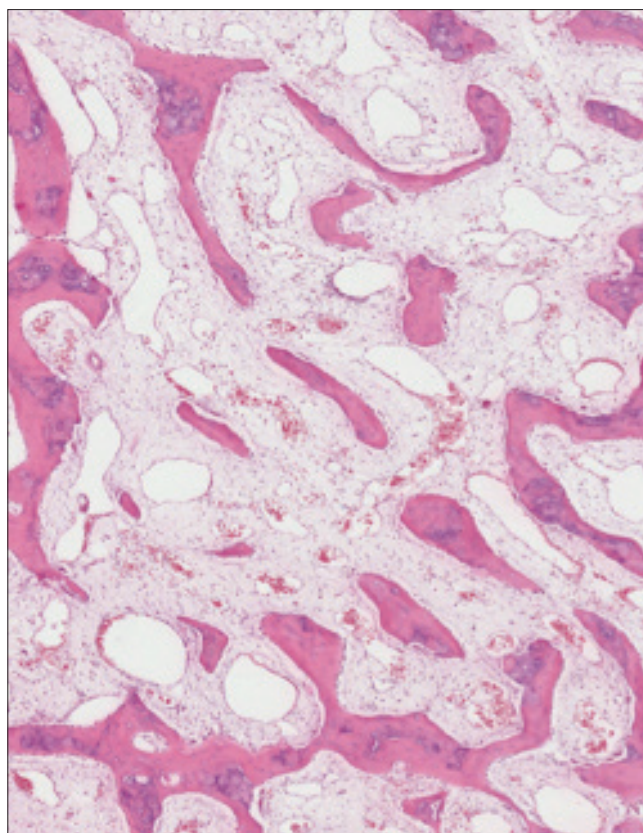


Рис. 18. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости, макропрепарат после декальцинации. Тотальный некроз ткани опухоли. Патоморфоз IV степени по критерию Nuvos

SMA, NSE и CD99. Следует помнить, что в ряде случаев встречается реакция с эпителиальными маркерами (panCK AE1/AE3 и EMA), что может приводить к диагностическим ошибкам.

При электронной микроскопии клетки опухоли имеют признаки мезенхимальных клеток с выраженной сетью эндоплазматического ретикулаума. Ядро может располагаться эксцентрично, хорошо различим аппарат Гольджи. Матрикс содержит коллагеновые фибриллы, в которых обнаруживаются депозиты кристаллов гидроксиапатита. Последний признак может быть полезным в дифференциальной диагностике с саркомой Юинга, метастатической карциномой, меланомой и лимфомой (рис. 19).

Дифференциальную диагностику классической остеосаркомы следует проводить с остеобластомой, хондросаркомой, дедифференцированной хондросаркомой, гигантоклеточной опухолью, оссифицирующим миозитом, саркомой Юинга, аневризмой костной кисты, фибросаркомой, причудливой паростальной остеохондроматозной пролиферацией [5].

Классическая остеосаркома характеризуется локально агрессивным ростом и быстрой гематогенной диссеминацией. Метастатическое поражение легких является наиболее частым. Описаны единичные случаи метастазирования остеосаркомы в желудок [10].

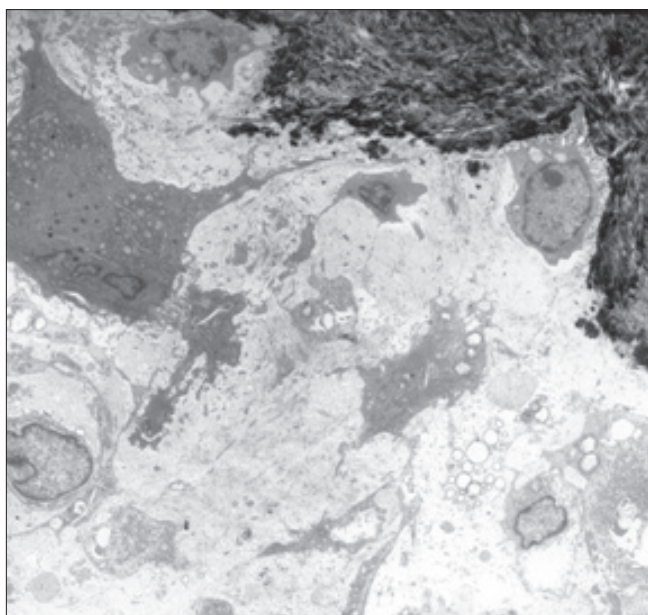


Рис. 19. Остеосаркома плечевой кости. Остеобластический вариант строения опухоли. Продукция патологического остеоида опухолевой клеткой. Электронограмма. Увеличение $\times 25\,000$

В первой половине XX века 5-летняя выживаемость была не выше 20%. Одним из основных методов лечения была ампутация, однако многие пациенты умирали от метастатического поражения легких. В 70-е годы XX века 5-летняя выживаемость при локализованных формах остеосарком повысилась и стала порядка 60–70% [17]. Данное обстоятельство было связано с началом применения химиотерапии в сочетании с усовершенствованной хирургической тактикой. Некоторые авторы приводят более высокие цифры общей (75%) и бессобытийной (65%) 5-летней выживаемости при адекватной химиотерапии в сочетании с хирургическим лечением при отсутствии метастазов [16]. Однако при метастатическом поражении 5-летняя выживаемость остается 25–30% по настоящее время, по данным разных авторов, варьирует от 10 до 50%. Хуже прогноз при центральной локализации метастазов [23]. При радикальном иссечении метастазов в легких выживаемость колеблется на уровне 12–23%, а при отсутствии метастазэктомии всего 2,6% [13]. Rajaram Nagarajan и соавторы [19] проследили выживаемость детей с диагнозом «остеосаркома» на протяжении более чем 20 лет. Согласно их данным, среди детей, достигших 5-летний порог, 20-летняя выживаемость составила 88,6%. Лучевая терапия при остеосаркомах не имеет значимой эффективности, а в ряде случаев может приводить к развитию вторичных индуцированных облучением злокачественных опухолей. Однако некоторые авторы рекомендуют лучевую терапию в случаях нерезектабельных остеосарком [16].

Прогноз остеосаркомы зависит от многих факторов: возраст, пол, размеры (объем) опухоли, лока-

лизация, «чистота» хирургического края резекции и стадии заболевания. Например, локализованное дистальное поражение более 90% химиотерапевтически-индуцированного некроза опухоли в сочетании с радикальной резекцией обеспечивает 5-летнюю выживаемость в более чем 80% случаев. Так, например, есть работы, показывающие корреляцию между объемом некроза опухоли и прогнозом [6], уровнем экспрессии VEGF с худшим прогнозом и возможностью применения таргетной терапии [7, 8]. Некоторые авторы сообщают о лучшем прогнозе, если при морфометрическом исследовании обнаруживаются «большие и округлые» ядра неопластических клеток [15]. Хуже прогноз при проксимальной или аксиальной локализации опухоли, больших размерах опухолевого узла, наличии метастазов и плохом ответе на проводимую предоперационную химиотерапию [2], при локализации опухоли в костях таза [11], при отклонении от нормального индекса массы тела на момент постановки диагноза [21]. Есть сообщения о зависимости интенсивности апоптоза неопластических клеток и прогноза [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Picci P., Manfrini M., Fabbri N., Gambarotti M., Vanel D. Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions. The Rizzoli Case Archive. 2014, p. 65–68.
2. Christopher D.M. Fletcher, Julia A. Bridge, Pancras C.W. Hogendoorn, Fredrik Mertens. WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. 4th Edition. 2013, p. 281–296.
3. Rizzoli Syllabus Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions. 2012–2013, p. 40–45.
4. Krishnan Unni K., Carrie Y. Inwards. Dahlin's Bone Tumors. 2010, p. 122–154.
5. G. Petur Nielsen, Andrew E. Rosenberg, Vikram Deshpande, Francis J. Hornicek, Susan V. Kattapuram, Daniel I. Rosenthal. Diagnostic Pathology Bone. 2013, p. 2–2 – 2–21.
6. Xin Li, Adedayo O. Ashana, Vincent M. Moretti, Richard D. Lackman. The relation of tumor necrosis and survival in patients with osteosarcoma. International Orthopaedics (SICOT). 2011, v. 35, p. 1847–1853.
7. John Lammler, Minyan Fan, Howard G. Rosenthal, Meghan Patni, Elizabeth Rinehart, Gerardo Vergara, Elizabeth Ablah, Paul H. Wooley, George Lucas, Shang-You Yang. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor correlates with the advance of clinical osteosarcoma. International Orthopaedics (SICOT). 2012, v. 36, p. 2307–2313.
8. Shishir Rastogi, Ramakant Kumar, Sukesh Rao Sankineani, Kanniraj Marimuthu, Laxman Rijal, Shyam Prakash, Divesh Jalan, Shah Alam Khan, Mehar C. Sharma. Role of vascular endothelial growth factor as a tumour marker in osteosarcoma: a prospective study. International Orthopaedics (SICOT). 2012, v. 36, p. 2315–2321.
9. Maud A.M. Guillon, Pierre M.J. Mary, Laurence Brugière, Perrine Marec-Bérard, Hélène D. Pacquement, Claudine Schmitt, Jean-Marc Guinebretière, Marie-Dominique P. Tabone. Clinical characteristics and prognosis of osteosarcoma in young children: a retrospective series of 15 cases. Guillon et al. BMC. Cancer. 2011, v. 11, p. 407.
10. Hiroshi Urakawa, Satoshi Tsukushi, Issei Tsurudome, Akihiro Hirata, Eisuke Arai, Eiji Kozawa, Naohisa Futamura, Ryoji Miyahara, Naoki Ishiguro and Yoshihiro Nishida. Metastasis of osteosarcoma to stomach made clinically evident by hematemeses: a case report. Urakawa et al. World Journal of Surgical Oncology. 2013, v. 11, p. 48.
11. Michael S. Isakoff, Donald A. Barkauskas, David Ebb, Carol Morris, G. Douglas Letson. Poor Survival for Osteosarcoma

- of the Pelvis. A Report from the Children's Oncology Group. Clin. Orthop. Relat. Res. 2012, v. 470, 2007-2013.
12. Xing Wu, Biao Cheng, Zheng-dong Cai and Lie-ming Lou. Determination of the apoptotic index in osteosarcoma tissue and its relationship with patients prognosis. Cancer Cell. International. 2013, v. 13, p. 56.
 13. Kosei Ando, Marie-Françoise Heymann, Verena Stresing, Kanji Mori, Françoise Rédini, Dominique Heymann. Current Therapeutic Strategies and Novel Approaches in Osteosarcoma. Cancers. 2013, v. 5, p. 591-616.
 14. Wang S., Shi H., Yu Q. Osteosarcoma of the jaws: demographic and CT imaging features. Dentomaxillofacial Radiology. 2012, v. 41, p. 37-42.
 15. Carlos E. de Andrea, Antonio Sergio Petrilli, Reynaldo Jesus-Garcia, Luiz F. Bleggi-Torres, Maria Teresa S. Alves. Large and round tumor nuclei in osteosarcoma: good clinical outcome. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2011, v. 4 (2), p. 169-174.
 16. Carola A.S. Arndt, MD; Peter S. Rose, MD; Andrew L. Folpe, MD; and Nadia N. Laack, MD, MS. Common Musculoskeletal Tumors of Childhood and Adolescence. Mayo Clin. Proc. 2012, v. 87 (5), p. 475-487.
 17. Lisa Mirabello, Rebecca J. Troisi, Sharon A. Savage. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: Data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer. 2009, v. 115 (7), p. 1531-1543.
 18. Lisa Mirabello, Rebecca J. Troisi, Sharon A. Savage. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages, and elderly persons. Int. J. Cancer. 2009, v. 125 (1).
 19. Rajaram Nagarajan, MD, MS, Anmmd Kamruzzaman, MSc, Kirsten K. Ness, Ph.D., PT, Victoria G. Marchese, Ph.D., PT, Charles Sklar, MD, Ann Mertens, Ph.D., Yutaka Yasui, Ph.D., Leslie L. Robison, Ph.D., and Neyssa Marina, MD. Twenty Years of Follow-Up of Survivors of Childhood Osteosarcoma: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). Cancer. 2011, v. 117 (3).
 20. Jennifer Worch, MD, Katherine K. Matthay, MD, John Neuhaus, Ph.D., Robert Goldsby, MD, and Steven G. DuBois, MD. Osteosarcoma in Children 5 Years of Age or Younger at Initial Diagnosis. Pediatr Blood Cancer. 2010, v. 55 (2), p. 285-289.
 21. Pooja Hingorani, MD, Kristy Seidel, MD, Mark Krailo, MD, Leo Mascarenhas, MD, Paul Meyers, MD, Neyssa Marina, MD, Ernest U. Conrad, and Douglas S. Hawkins, MD. Body Mass Index (BMI) at Diagnosis is Associated With Surgical Wound Complications in Patients With Localized Osteosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2011, v. 57 (6), p. 939-942.
 22. Lisa Mirabello, Ruth Pfeiffer, Gwen Murphy, Najat C. Daw, Ana Patiño-Garcia, Rebecca J. Troisi, Robert N. Hoover, Chester Douglass, Joachim Schüz, Alan W. Craft, and Sharon A. Savage. Height at diagnosis and birth-weight as risk factors for osteosarcoma. Cancer Causes Control. 2011, v. 22 (6), p. 899-908.
 23. Phillip A. Letourneau, MD, Lianchun Xiao, MS, Matthew T. Harting, MD, Kevin P. Lally, MD, Charles S. Cox Jr., MD, Richard J. Andrassy, MD, and Andrea A. Hayes-Jordan, MD. Location of Pulmonary Metastasis in Pediatric Osteosarcoma is Predictive of Outcome. J. Pediatr. Surg. 2011, v. 46 (7), p. 1333-1337.
 24. Atsushi Okada, Masahito Hatori, Masami Hosaka, Munenori Watanuki, Eiji Itoi. Secondary osteosarcoma arising after treatment for childhood hematologic malignancies. Upsala Journal of Medical Sciences. 2009, v. 114, p. 249-255.
 25. George T. Calvert, R. Lor Randall, Kevin B. Jones, Lisa Cannon-Albright, Stephen Lessnick, Joshua D. Schiffman. Review Article. At-Risk Populations for Osteosarcoma: The Syndromes and Beyond. Hindawi Publishing Corporation Sarcoma Volume 2012, Article ID 152382, 9 pages.
 26. Meera Hameed., Howard Dorfman. Primary malignant bone tumors-recent developments. Seminars in Diagnostic Pathology. 2011, v. 28, No. 1.

Статья поступила 09.08.2014 г., принята к печати 13.10.2014 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

SEMINARS IN BONE PATHOLOGY. CONVENTIONAL OSTEOSARCOMA. PRESENT ADVANCES. WHAT IS NEW AND WHAT IS OLD?

Rogozhin D.V.¹, Boulytcheva I.V.², Kushlinskiy N.E.³, Soloviev Yu.N.³, Bertoni F.⁴, Bacchini P.⁴, Kazakova A.N.¹

¹ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

² FSBI Polyclinic No. 1 of the Business Administration for the President of the Russian Federation, Moscow

³ FGBNU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

⁴ Rizzoli Orthopaedic Institute, Bologna, Via Giulio Cesare Pupilli, 1, Bologna, Italy

Key words: osteosarcoma, osteoid, primary bone sarcoma

Osteosarcoma (OS) is the most common primary malignant bone tumor of connective tissue origin it affects teenagers in a very aggressive way. It causes significant harm with poor prognosis, and it is very difficult to cure. During the past two decades, the emergence of neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma has greatly improved the survival rate of osteosarcoma patients (5 year survival 60–70%). Nearly half of these patients are not sensitive to chemotherapy drugs and die due to lung metastasis within 2 to 3 years.

The majority of patients (80%) have small tumor foci transferred into their systemic blood before treatment; the importance of improving long-term survival in patients by controlling lung metastases through effective drug and gene regulation has been increasingly recognized. The invasive ability of tumor cells is one of the important factors in their capacity to metastasize to distant locations in the body. Production of woven bone by tumor cells defines the neoplasm, however, variable amounts of cartilage and fibrous tissue matrix are often encountered as accompanying components. Osteoblastic, chondroblastic and fibroblastic types comprise the 3 major cell types of OS, but the percentage of cell type and matrix will vary in any individual case. The role of the pathologist is becoming more important because of the modern genetic and molecular and IHC markers in diagnostic procedures, the pathologists must rise to the occasion.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ

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

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

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

Ключевые слова: патологический перелом, метастазы в кости, эндопротезирование

Патологический перелом длинных костей — грозное осложнение опухолевого процесса. Современные методы диагностики и комбинированного лечения позволяют выполнять органосохранные оперативные вмешательства у пациентов как с первичными, так и с метастатическими опухолями костей.

Патологическими считаются переломы, произошедшие под воздействием незначительной травмирующей силы или даже физиологических нагрузок на кость, измененную предшествующим заболеванием [4]. Первичные новообразования костей достаточно редки и составляют 1,5–2% от всех встречающихся опухолей человека. Доброкачественные опухоли костей встречаются в 2–2,5 раза чаще злокачественных [1]. Первичные опухоли костей осложняются развитием патологического перелома в 1–10% случаев [7]. Метастатическое поражение костной системы занимает третье место по частоте после метастазов в легкие и печень [9]. В структуре самой костной патологии

почки — 24–33% и т. д. [8]. Течение метастатического процесса осложняется развитием патологического перелома в 5–30% случаев [1]. Для ряда пациентов развитие патологического перелома длинных костей может быть фатальным в силу развития осложнений, связанных с ограничением подвижности, выраженным болевым синдромом, ограничением возможностей проведения комбинированного лечения [2].

В настоящее время благодаря совершенствованию комплексных подходов в лечении диссеминированных форм злокачественных новообразований значительно увеличилась медиана выживаемости данного контингента пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Выживаемость при метастатическом поражении костей при опухолях эпителиального происхождения (Coleman R.E., 1997)

Вид опухоли	Медиана выживаемости (мес)	5-летняя выживаемость (%)
Рак молочной железы	24	20
Рак предстательной железы	40	25
Рак легкого	<6	<5
Рак почки	18–20	21
Колоректальный рак	12	5

метастатические опухоли встречаются в 35–40 раз чаще, чем первичные опухоли костей. Частота поражения костной системы метастазами составляет при: раке молочной железы — 60–80%, раке щитовидной железы — 60–65%, раке предстательной железы — 48–54%, раке легкого — 32–40%, раке

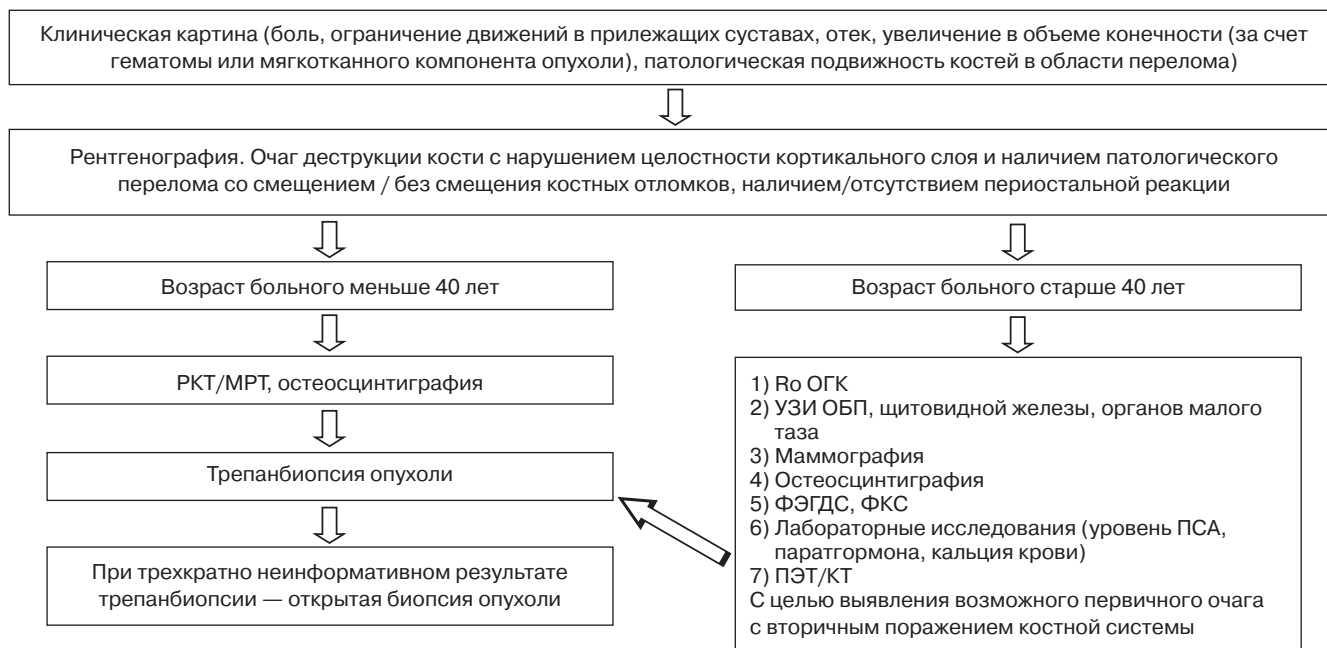
Риск развития патологического перелома при первичном или метастатическом опухолевом поражении кости зависит от степени разрушения опухолью кортикального слоя кости. Перелом становится вероятным при разрушении кортикального слоя кости более чем на 50% [3, 7].

Проведя анализ случаев заболеваний опухолями и опухолеподобными заболеваниями костей, мы разработали алгоритм обследования и дифференциальной диагностики пациентов с патологическими переломами длинных костей [10].

Адрес для корреспонденции

Сафин И.Р.

E-mail: safin74@bk.ru



У больных с множественными очагами деструкции костной системы, подозрением на костные метастазы необходимо обязательно включать в алгоритм обследования проведение анализов крови на уровень паратгормона и кальция.

Материалы и методы. В условиях Республиканского клинического онкологического диспансера с 2010 года получили лечение 39 пациентов с опухолями и опухолеподобными заболеваниями костей, осложненными патологическими переломами. Морфологические варианты: гигантоклеточная опухоль — 6, хондросаркома — 2, остеогенная саркома — 2, злокачественная фиброзная гистиоцитома — 1, миеломная болезнь — 1, метастазы солидных опухолей (рак почки, рак молочной железы, КРР) — 26, рецидив аневризмальной костной кисты — 1. Из них органосохранные оперативные вмешательства произведены 29 пациентам (резекции костей с эндопротезированием — 12, сегментарные резекции костей с остеосинтезом — 10, стабилизирующий остеосинтез — 7). Первичные ампутации произведены 10 пациентам.

Клинический пример. Пациент Т., 45 лет. Диагноз: «метастаз Са левой почки в бедренную кость». 5 мес назад у пациента произошел патологический перелом н/3 левой бедренной кости. В травматологическом центре пациент оперирован — произведен чрескостный остеосинтез аппаратом наружной фиксации Илизарова. Находился под наблюдением травматологов, в ходе наблюдения — отсутствие консолидации перелома, появление мягкотканного компонента. Оперирован в условиях РКОД МЗ РТ. Произведена резекция бедренной кости. В ходе мобилизации опухоли было выявлено, что бедренная артерия входит в мягкотканый компонент (в области трассы стержня аппарата внешней фикса-

ции). Произведена ее резекция с замещением аллотрансплантатом. Дефект кости замещен модульным эндопротезом. Послеоперационный период — без особенностей, в ходе динамической ультразвуковой доплерографии (проводилась дважды) данных за тромбоз сосудистого протеза нет. Выписан в удовлетворительном состоянии (рис. 1–3).



Рис. 1. Ro-грамма левого коленного сустава до операции

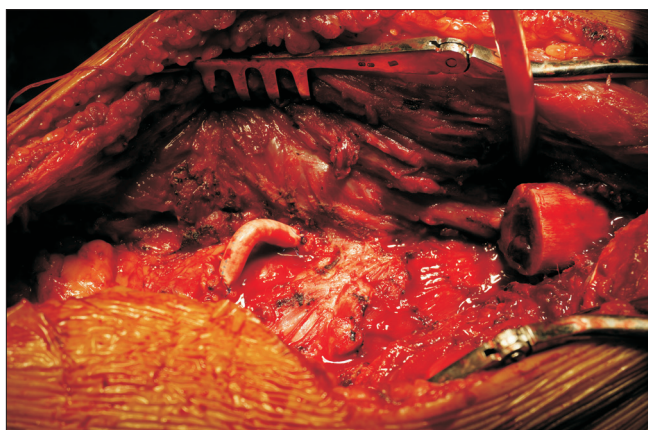


Рис. 2. Вид операционного поля после удаления препарата и протезирования бедренной артерии



Рис. 3. Ро-грамма левого коленного сустава после операции

Тактика лечения. Ключевым моментом определения тактики лечения пациента с патологическим переломом длинной трубчатой кости является определение морфологической принадлежности опухоли. При отсутствии противопоказаний оперативное лечение является основным в лечении опухолей и опухолеподобных заболеваний кости [5, 6]. Варианты оперативного лечения: резекция кости с эндопротезированием сустава, резекция кости с остеопластикой (аллоимплантаты, костная аутопластика), резекция кости с различными вариантами остеосинтеза [12].

При первичных опухолях костей высокой степени злокачественности показано проведение полихимиотерапии (ПХТ) с целью уменьшения объема опухолевой массы, подавления микрометастазов. При адекватном ответе на ПХТ пациентам проводилась органосохранная операция (резекция кости с эндопротезированием сустава). При отсутствии ответа на ПХТ или прогрессировании производилась ампутация или экзартикуляция конечности. После оперативного лечения пациенты получали либо продолжение ПХТ для консолидации ре-

зультата, либо проводилась ПХТ второй линии. При опухолях низкой или промежуточной степени злокачественности производилось оперативное лечение [11]. Показанием к первичной ампутации являлось в данном случае вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудов и нервов. В случае наших наблюдений гематома в области перелома не являлась противопоказанием к органосохранному вмешательству.

В случае доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний длинных трубчатых костей, осложненных патологическим переломом, показано оперативное лечение в объеме резекции кости с эндопротезированием сустава, диафиза кости.

В настоящее время в клиническую практику внедрены наиболее современные модульные конструкции. Преимущества модульных систем над протезами индивидуального дизайна, которые позволяют: реконструировать дефекты различной протяженности в области коленного, плечевого и тазобедренного суставов; сократить время, необходимое для изготовления индивидуального протеза; приспособиться к изменениям, связанным с неожиданными интраоперационными находками. Также модульные системы являются оптимальным вариантом при ревизионных вмешательствах: они позволяют произвести вмешательство с максимальным сохранением здоровой костной ткани и по максимуму снизить риск развития асептической нестабильности в послеоперационном периоде.

Учитывая современный комплексный подход к лечению диссеминированных форм рака, появление таргетных препаратов, новых линий полихимиотерапии, значительно выросла медиана выживаемости пациентов с метастатическим поражением костей [10]. При солитарных метастазах рака молочной железы, рака почки, рака предстательной железы в длинные кости у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 6 мес показано оперативное лечение в объеме резекции кости с эндопротезированием сустава. Основным условием оперативного вмешательства по поводу солитарных метастазов в кости является удаление первичного очага.

Самой сложной категорией группы с метастатическим поражением костей являются пациенты с множественными метастазами в кости, осложненными патологическими переломами, с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 мес. Для данной группы пациентов также возможно (и показано) оперативное лечение в объеме остеосинтеза (интрамедуллярного, накостного), остеопластики (заполнение очагов деструкции аллоимплантатом, с остеосинтезом или без него).

При выраженной соматической патологии, множественных метастазах в кости в сочетании с висцеральными метастазами, ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 мес показано

симптоматическое лечение с целью купирования болевого синдрома — иммобилизация конечности, анальгетики, инъекции бисфосфонатов. Возможно проведение паллиативной дистанционной лучевой терапии с целью купирования болевого синдрома.

Консервативное лечение патологических переломов. Методом выбора при патологических переломах костей является применение препарата деносумаб, подавляющего активность остеокластов. Применение его показано при гигантоклеточной опухоли с локализацией в области дистальных эпиметафизов костей предплечья и голени.

Клинический пример. Пациентка К., 18 лет. Диагноз: «гигантоклеточная опухоль дистального эпиметафиза правой большеберцовой кости. Патологический перелом». На фоне проведенной терапии отмечено значительное уменьшение зоны деструкции кости с консолидацией перелома, лечение продолжается (рис. 4, 5).



Рис. 4. ЯМР-томограмма до лечения

У всех пролеченных пациентов в сравнении с показателями до оперативного вмешательства отмечено исчезновение или значительное уменьшение выраженности болевого синдрома, улучшение общего состояния, восстановление функции конечности (табл. 2). Рассчитывались функциональные результаты по шкале MSTS (Musculo-Skeletal Tumor Staging System), разработанной Международным обществом органосберегающей хирургии конечностей (ISOLS). При эндопротезировании тазобедренного



Рис. 5. Ro-грамма после лечения

Таблица 2. Функциональная оценка до и после оперативного вмешательства (по шкале Enneking)

Статус функциональной оценки	До операции		После операции	
	абс.	%	абс.	%
Отличный	0	0	1	3
Хороший	0	0	16	55
Удовлетворительный	2	7	10	34
Неудовлетворительный	27	93	2	8
Всего	29	100	29	100

сустава оценка MSTS составила в среднем 70%, эндопротезировании коленного сустава соответствовала 72%. Функциональные результаты резекции плечевой кости с эндопротезированием плечевого сустава составили 79% от нормальной функции.

Выводы

1. Пациентам с опухолями костей, осложненными патологическим переломом длинных костей, показано ортопедическое пособие в различных его вариантах.

2. Сегментарная резекция длинных костей с эндопротезированием показала удовлетворительные результаты лечения.

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

4. Консервативная терапия имеет узкие показания и может быть применима в лечении пациентов с опухолями длинных костей, осложненными патологическим переломом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости. Практическая онкология. 2001, т. 1, № 5, с. 39-43.
2. Алиев М.Д. Становление и современное состояние отечественной онкологической ортопедии. Вопросы онкологии. 2005, № 3, с. 283-287.
3. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых: руководство для врачей. М., «Медицина». 2001, 640 с.
4. Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Амирасланов А.Т., Синоков П.А. Опухоли костей. М., «Медицина». 1986, с. 106-122.

5. Хирургические методы лечения патологических переломов длинных трубчатых костей при метастатическом поражении. Мат. III Конгресса онкологов закавказских государств, 22-24 сентября 2004 г., Ереван, Армения. С. 123-125.
6. Чиссов В.И., Алиев М.Д., Семиглазов В.Ф. и соавт. Сберегательные и органосохраняющие операции при злокачественных опухолях костей и мягких тканей. Пособие для врачей. СПб., 2004.
7. Шугабейкер Х., Малауэр М.М. Хирургия сарком мягких тканей и костей. 1996, с. 55, 84-85.
8. Fechner R.E., Mills S.E. Tumors of The Bones and Joints. Bethesda, Maryland. 1993, p. 170-177.
9. Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy. Cancer. 1997, p. 1588-1594.
10. Meyers S.P. MRI of Bone and Soft Tissue Tumors and Tumor-like Lesions Thieme Stuttgart. New York, 2008, p. 1-16.
11. Schmidbauer G., Ecker H. Diagnosis and therapy of metastasis-induced pathologic fractures. Acta Orthop. Belg. 2002, v. 66 (3), p. 58-62.
12. Wedin R. Surgical treatment for pathologic fracture. Acta Orthop. Scand. 2001, Suppl. 1.

Статья поступила 01.09.2014 г., принята к печати 13.10.2014 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

SURGICAL TREATMENT OF PATHOLOGICAL FRACTURES OF LONG BONES

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

¹Tatarstan Regional Clinical Cancer Center, Kazan, Russia

²Казань Russian Cancer Research Center, Kazan branch

Key words: pathological fracture, bone metastases, endoprosthesis replacement

Pathologic fracture of long bones — threatening complication of the tumor process. Modern methods of diagnostics and combined treatment allow organ-preserving operative intervention in patients with primary and metastatic bone tumors.

ДЕНОСУМАБ. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ КОСТИ

А.Н. Махсон, М.Ю. Щупак, А.В. Бондарев

Московская городская онкологическая больница № 62

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль, таргетная терапия, деносумаб

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО), или остеобластокластома, встречается в 15–20% всех случаев доброкачественных опухолей костей.

Современный взгляд на ГКО основан на открытии нового механизма остеокластогенеза в 1997 г. Стромальные клетки ГКО в настоящий момент широко известны как основной неопластический и пролиферирующий компонент опухоли и секретируют различные хемокины, включая белки-хемоаттрактанты моноцитов и SDF-1 фактор, которые привлекают моноциты из кровеносного русла и способствуют их миграции в опухолевую ткань. Эти моноциты в конечном счете превращаются в остеокластоподобные многоядерные гигантские клетки и вызывают гиперэкспрессию RANK и RANKL, резорбируют кость, приводя к остеолиту.

Цель работы. Изучение возможности лекарственного лечения ГКО кости.

Материалы и методы. Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), тем самым препятствуя активации единственного рецептора RANKL. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

В исследование включены 18 пациентов в возрасте от 16 до 65 лет – 13 женщин и 5 мужчин. После установления диагноза начиналась консервативная терапия препаратом деносумаб в дозе 120 мг в виде подкожных инъекций на 1-, 8-, 15-, 28-й дни первого месяца терапии с последующим переходом на введение 1 раз в 28 дней в той же дозе в течение 18 мес.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии у всех пациентов отмечается положительная динамика в виде уменьшения болевого синдрома, восстановление опорной функции конечности. Рентгенологически через 1,5–2 мес лечения отмечалось уменьшение мягкотканного компонента опухоли, появление ободка склероза вокруг очага деструкции, консолидация патологического перелома при его наличии, уплотнение внутренней структуры опухоли.

Выводы. 1. Деносумаб является патогенетически обоснованным методом консервативного лечения ГКО кости. Данный вид терапии является методом выбора при лечении нерезектабельных или условно резектабельных опухолей с локализацией поражения в костях таза, крестце, позвонках. 2. Необходимо продолжение протокола для набора достаточного количества пациентов и оценки отдаленных результатов лечения.

Введение

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО), или остеобластокластома, – опухоль скелета, относящаяся к опухолям с неопределенным потенциалом злокачественности. Встречается в 15–20% всех случаев доброкачественных опухолей костей, при этом в возрасте до 12 лет практически не выявляется. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 18–40 лет, с примерно одинаковой частотой

поражает лиц обоего пола. Наиболее частая локализация – длинные трубчатые кости конечностей, при этом до 60–70% опухолей локализуются в эпифизах и эпиметафизах бедренной и большеберцовой костей. Впервые опухоль была описана Коопер и Travers в 1818 г. и отнесена к группе сарком. В середине XX века опухоль считалась доброкачественной, но, по данным ряда авторов, выделялись злокачественные варианты. В настоящее время в связи с применением иммуногистохимических (ИГХ) методов исследования из группы злокачественных гигантоклеточных опухолей стало возможным выделение злокачественных фиброзных гистиоцитом, которые имеют схожую микроскопическую картину

Адрес для корреспонденции

Махсон А.Н.

E-mail: machson@mail.ru

и, вероятнее всего, составляли группу злокачественных ГКО.

Клиническая картина при ГКО неспецифична. Чаще всего заболевание манифестирует дискомфортом в области развития опухоли, с течением времени присоединяется болевой синдром, связанный с нагрузкой и на первых этапах достаточно хорошо купирующийся приемом нестероидных противовоспалительных анальгетиков. Если обращению к врачу предшествовала травма, то пациентам часто диагностируют «ушибы» и «растяжения», не выполняя рентгенологического исследования. В отсутствие адекватного лечения клиническая симптоматика прогрессирует, присоединяются боли покоя и ночные боли. Контрактуры сустава при расположении опухоли возле суставного конца кости, как правило, не возникает, ограничение подвижности связано с болевым синдромом.

Рентгенологически, как правило, определяется эксцентрически расположенный очаг деструкции с некоторым вздутием кости, истончением кортикального слоя, местами он может прерываться или вообще не прослеживаться. При локализации в костях таза и позвонках контуры, как правило, нечеткие. Иногда в структуре очага можно выявить оссификацию и склероз фиброзных септ в виде крупноячеистой сети. Перифокального остеосклероза, как правило, не определяется.

До настоящего времени методом выбора в лечении ГКО считался хирургический. Различные варианты краевых и сегментарных резекций с замещением дефекта ауто- и аллотрансплантатами и эндопротезами широко применялись и применяются в клинической практике.

По данным ряда авторов, рецидивы составляют от 15 до 25% после хирургического лечения [2, 3]. При этом имеется достаточно четкая зависимость между вариантом оперативного лечения и частотой рецидива. Так, при экскохлеации опухоли частота рецидивов может достигать 46%, при краевой резекции — 30%, при сегментарной резекции — 6,6%. При этом частота осложнений, связанных с оперативным пособием при лечении первичных опухолей, составляет 13%, а для рецидивных опухолей превышает 38%. Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения дает до 22% рецидивов [1]. В настоящий момент хирургическое лечение, как правило, дополняется химическим или физическим воздействием на стенки сформированной полости после резекции. Ряд клиник использует фенол в различных концентрациях [4], жидкий азот [5], электрокоагуляцию [6]. С одной стороны, это позволяет уменьшить частоту рецидивов до 6–10%, однако приводит к росту числа осложнений со стороны раны.

Современный взгляд на ГКО основан на открытии нового механизма остеокластогенеза в 1997 г.

Это изменило понимание патофизиологии гигантоклеточной опухоли и привело к открытию нового, основанного на механизме опухолевой прогрессии лечения. Молекулярные патофизиологические аспекты ГКО характеризуются пролиферацией мезенхимальных стромальных клеток-предшественников кости, которые эффективно запускают и поддерживают преимущественный остеокластогенез вместо дифференциации на остеобласты и остециты. Основываясь на новых данных ГКО, это преимущественно остеокластогенная стромальная опухоль кости (*predominantly osteoclastogenic stromal tumor POST of bone*).

Начиная с открытия ключевых сигнальных молекул, управляющих формированием остеокластов, в 1997 г., последние исследования проливают свет на взаимодействие между клетками-предшественниками кости и моноцитами/макрофагами. Имя «гигантоклеточная» дано под ненамеренным впечатлением, что гигантские клетки являются основным новообразовавшимся компонентом опухоли. В соответствии с текущими клеточными и молекулярными представлениями — стромальные клетки основной компонент опухоли. Резорбирующие гигантские клетки — это продукт взаимодействия между стромальными клетками и привлеченными моноцитами, которые впоследствии трансформируются в опухолевые остеокласты.

ГКО хорошо изучены с точки зрения рентгенологической и гистологической картины. Многоядерные гигантские клетки, очевидно, являющиеся продуктом пролиферации одноядерных клеток, составляют постоянную и очевидную часть опухоли. Клеточные маркеры дают положительную реакцию с CD45 в многоядерных гигантских клетках, что выдает их принадлежность к моноцитам/макрофагам. Также выявляется гиперэкспрессия рецепторов к лиганду активаторов ядерного фактора-В (RANKL) и стромального фактора (SDF)-1.

Стромальные клетки ГКО в настоящий момент широко известны как основной неопластический и пролиферирующий компонент опухоли. Они часто формируют остеоид, что наводит на мысль об их способности дифференцироваться в остеобласты. Они также продуцируют большое количество хемоаттрактантов, которые привлекают моноциты и трансформируют их в резорбирующие гигантские клетки. Стромальные клетки секретируют различные хемокины, включая белки-хемоаттрактанты моноцитов и SDF-1 фактор, которые привлекают моноциты из кровеносного русла и способствуют их миграции в опухолевую ткань. Эти моноциты в конечном счете превращаются в остеокластоподобные многоядерные гигантские клетки. Моноциты экспрессируют RANK и стромальные клетки ГКО экспрессируют RANKL, что в свою очередь является необходимым для дифференцировки зрелых остео-

кластов и их активации в присутствии ко-фактора макрофагального колониестимулирующего фактора M-CSF. Остеокластоподобные многоядерные гигантские клетки резорбируют кость, приводя к остеолиту [7].

Цель работы

Изучение возможности использования новых лекарственных препаратов для консервативного лечения гигантоклеточной опухоли кости.

Материалы и методы

Деносумаб (Эксджива®) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), тем самым препятствуя активации единственного рецептора RANKL — активатора ядерного фактора кВ (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости [8].

В исследование включены 18 пациентов в возрасте от 16 до 65 лет — 13 женщин и 5 мужчин. У трех пациентов установлен диагноз рецидива гигантоклеточной опухоли кости, у остальных имелся первичный опухолевый процесс. Всем пациентам выполнялась морфологическая верификация диагноза на основании исследования операционного материала после различных вариантов резекции или по данным трепан-биоптата. После установления диагноза начиналась консервативная терапия препаратом деносумаб (Эксджива®) в дозе 120 мг в виде подкожных инъекций на 1-, 8-, 15-, 28-й дни первого месяца терапии с последующим переходом на введение 1 раз в 28 дней в той же дозе. На старте лечения, после первого месяца и по окончании лечения обязательный рентгенологический контроль эффективности. В течение всего срока терапии пациенты в обязательном порядке получают препараты кальция в дозе 500 мг в сут и витамина D₃ в дозе 500 МЕ в сут. Терапия препаратом проводится в течение 18 мес, после чего пациент остается под динамическим наблюдением. Оценивается рентгенологическая картина и клинические проявления. Старт протокола 16.05.12 г.

Наиболее часто опухолевое поражение наблюдалось в бедренных костях (7 пациентов — 38,9%), у 4 (22,2%) были поражены кости таза, у 4 (22,2%) — большеберцовая, у 1 (5,5%) — кости стопы, у одного лучевая кость и у одного пациента кости кисти.

Результаты и обсуждение

Намеченный план терапии выполняется полностью. Мотивация пациентов на лечение высокая. На фоне терапии у всех пациентов отмечается положительная динамика в виде уменьшения болевого синдрома, восстановление опорной функции конечности, увеличение объема движений в рядом расположенном суставе. Рентгенологически через 1,5–2 мес лечения отмечалось уменьшение мягкотканного компонента опухоли, появление ободка склероза вокруг очага деструкции, консолидация патологического перелома при его наличии, восстановление целостности и непрерывности кортикального слоя, уплотнение внутренней структуры опухоли. Нарастающее склерозирование и фиброзирование очага при сохранении исходных размеров отмечалось и при последующих рентгенологических исследованиях, спустя год от начала лечения картина стабилизировалась. За время наблюдения наиболее частым осложнением (у 2 пациентов) отмечены судороги мышц нижних конечностей, связанные с периодической гипокальциемией, что потребовало увеличения дозы препаратов кальция для ежедневного приема. Других осложнений не задокументировано.

На момент публикации 6 пациентов закончили терапию. 5 пациентов выполнили весь план лечения (18 мес), у одного пациента выполнена корригирующая операция на костях стопы после года терапии из-за невозможности носить обувь. При этом во время операции отмечалось практически полное отсутствие кровоточивости из ткани опухоли, восстановление кортикального слоя на всей окружности поражения, склерозирование и фиброзирование ткани опухоли. Это позволило выполнить краевую резекцию опухоли с электрокоагуляцией ложа опухоли и аллопластикой замороженным кортикальным трансплантатом. При плановом морфологическом исследовании во всем объеме препарата выявлено 4 многоядерные гигантские клетки, что свидетельствует о практически полном патоморфозе опухоли. Спустя 6 мес с момента операции рентгенологически установлена консолидация трансплантата, полное восстановление функции, данных за рецидив опухоли не получено.

У одного пациента с ГКО левой седалищной кости через 3 мес после окончания лечения отмечено возобновление болевого синдрома, по данным контрольного КТ диагностирован продолженный рост опухоли. Пациентке возобновлена терапия деносумабом, болевой синдром купирован, отмечается уменьшение мягкотканного компонента опухоли, обсуждается вопрос о дальнейшей тактике.

Четверо пациентов наблюдаются от 1 до 6 мес без признаков прогрессирования заболевания.



С ПРЕПАРАТОМ ЭКСДЖИВА ВЫ МОЖЕТЕ ЛУЧШЕ ЗАЩИТИТЬ ПАЦИЕНТОВ ОТ КОСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ^{1*}

ПРИЦЕЛЬНО. ЭФФЕКТИВНО. НАДЕЖНО.

Литература: 1. Lipton A, et al. Eur J Cancer 2012; 48: 3082–3092.

*Эксджива достоверно увеличивает время до возникновения первого костного осложнения: на 8,2 месяца и достоверно уменьшает риск возникновения первого костного осложнения на 17% (HR, 0.83 [95% CI, 0.76–0.90]; $p < 0.001$) по сравнению с золедроновой кислотой. Данные комплексного анализа исследований 3 фазы, включающих пациентов с раком молочной железы, раком предстательной железы, другими солидными опухолями и множественной миеломой.¹

Эксджива (деносумаб)

Активное вещество: 120 мг деносумаба в 1,7 мл раствора (70 мг/мл). Код АТХ: M05BX04

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Профилактика осложнений со стороны костной ткани (патологические переломы, облучение кости, компрессия спинного мозга или хирургическое вмешательство на кости) у взрослых с солидными опухолями, метастазирующими в кость.

Лечение гигантоклеточной опухоли кости у взрослых пациентов или подростков со сформировавшимся скелетом. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Тяжелая нелеченная гипонатриемия. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст до 18 лет (по показанию – профилактика осложнений со стороны костной ткани). Дети до 12 лет и с несформировавшимся скелетом (по показанию – лечение гигантоклеточной опухоли кости).

ООО «Амджен» 123317, Россия, г. Москва, Пресненская наб., 8, стр. 1
Тел.: +7(495)745-0478. Факс: +7(499)995-1965.

www.amgen.com

www.amgen.ru DMO-RUS-AMG-189-2014-June-P

ЭКСДЖИВА
(деносумаб)

AMGEN
Oncology

Выводы

Деносумаб является патогенетически обоснованным методом консервативного лечения гигантоклеточной опухоли кости. Данный вид терапии является методом выбора при лечении нерезектабельных или условно резектабельных опухолей с локализацией поражения в костях таза, крестце, позвонках.

Клиническая эффективность лечения высокая, на фоне терапии отмечается быстрое восстановление функции конечности, регресс болевого синдрома.

Побочные эффекты имеют низкую частоту и не носят угрожающего характера.

Необходимость хирургического пособия, его объем и сроки дискутабельны.

Необходимо продолжение протокола для набора достаточного количества пациентов и оценки отдаленных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трапезников Н.Н. и др. Опухоли костей (Библиотека практического врача. Злокачественные новообразования). М., «Медицина», 1986.
2. Чаклин В.Д. Опухоли костей и суставов. М., «Медицина», 1974.
3. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых: Руководство для врачей. М., «Медицина», 2001.
4. Dürr H.R. et al. Phenol as an adjuvant for local control in the treatment of giant cell tumour of the bone. *Europ. Journal. Surgery Oncology*. 1999, v. 25 (6), p. 610-618.
5. Malawer M.M. et al. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. A long-term followup study. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1999.
6. Ward W.G. et al. Customized treatment algorithm for giant cell tumor of bone: report of a series. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2002.
7. Yuhree Kim et al. Modern Interpretation of Giant Cell Tumor of Bone: Predominantly Osteoclastogenic Stromal Tumor. *Clin. Orthop. Surg. J.* 2012.
8. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. М., АстраФармСервис. 2013.

Статья поступила 09.08.2014 г., принята к печати 23.10.2014 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

DENOSUMAB. EXPERIENCE OF CONSERVATIVE TREATMENT GIANT CELL BONE TUMOR

Mahson A.N., Schupak M.U., Bondarev A.V.

Moscow City Cancer Hospital No 62

Key words: Giant-cell tumor, torget therapy, denosumab

Giant-cell bone tumor (GCT) make up 15–20% all cases non-malignant bone tumor. Treatment opportunities based on new understanding mechanism of osteoclastogenesis. Denosumab – fully humanized monoclonal antibody (IgG2) to RANK ligand. Blocking of RANK ligand prevent bone resorption and increasing bone mass 18 patients conclude in study. From 16 to 65 y.o. 13 female and 5 male. Histological verification in all case. 120mg Denosumab per cutaneous injection in 1,8,15,28 days of first month and after that 1 injection per 28days. Treatment duration – 18 month.

In all cases we have good and quick response – reduce pain, function recovery. X-ray picture after 2 month therapy show osteosclerosis of bone lesion and cortical layer recovery.

Conclusion Denosumab is a good treatment fore GCT. In case of unresected lesion and difficult localization may be is the single. More patients and time is need to further research

ИССЛЕДОВАНИЕ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ С РАНЕЕ ОПЕРИРОВАННОЙ КЛИНИЧЕСКИ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Д.В. Кудрявцев, Г.Т. Кудрявцева, Ю.С. Мардынский, Н.В. Селиванова, Н.А. Горбань, Н.А. Олейник, А.Л. Стародубцев, Г.А. Давыдов, Л.М. Кондрашёва

Федеральное государственное бюджетное учреждение Медицинский радиологический научный центр Министерства здравоохранения России, г. Обнинск

Ключевые слова: меланома кожи, сторожевые лимфатические узлы, Технефит

Цель исследования. Подтвердить возможность и необходимость исследования сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) у больных с ранее удаленной клинически локализованной меланомой кожи.

Материалы и методы. В исследование включены 43 больных клинически локализованной меланомой кожи, получивших лечение по месту жительства в объеме экономного или широкого иссечения первичной опухоли. Исследование СЛУ проводили с использованием отечественного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -Технефит и отечественного специализированного гамма-детектора «Радикал».

Результаты. Сторожевые лимфатические узлы выявлены, и проведена их биопсия у всех 43 больных. Субклинические метастазы в них найдены у 10 пациентов (23,3%), т. е. практически у каждого 4-го больного, всем им была выполнена радикальная лимфаденэктомия, у трех (30%) из них были выявлены метастазы в другие лимфатические узлы. Частота выявления метастазов в СЛУ возрастала с увеличением уровня инвазии: Clark $\leq$ II – 0,0%, III–IV – 21,4%, при V уровне – 66,7%; Breslow $\leq$ 1 мм – 0,0%, 1–2 мм – 12,5%, 2–4 мм – 15,8%, 4 мм – 66,7%. Также частота метастазов в СЛУ была в два раза выше у больных с изъязвленными опухолями – 31,2 против 15,0% без изъязвления, а также при отсутствии или слабо выраженной лимфоидной инфильтрации в сравнении с выраженной ее степенью – 29,4 и 18,8% соответственно. Ни у одного больного за период наблюдения после биопсии СЛУ не было выявлено регионарного рецидива.

Заключение. Исследование СЛУ возможно и необходимо у больных с ранее оперированной меланомой кожи, что позволяет предупредить развитие регионарных рецидивов у каждого 4-го такого больного.

Введение

В настоящее время в большинстве онкологических учреждений страны лечение клинически локализованной меланомы кожи, т. е. меланомы без клинических и УЗИ (ультразвукового исследования) признаков вовлечения регионарных лимфатических коллекторов, а также отдаленных метастазов (I–II клинические стадии), сводится к ее иссечению, часто в «экономном» объеме. Регионарный же контроль заболевания осуществляется посредством наблюдения за состоянием лимфатических узлов при периодических обследованиях и выполнению терапевтической лимфаденэктомии (ЛАЭ) только в случае возникновения регионарного рецидива.

Однако частота такого варианта развития событий, по данным собственных наблюдений, уже при промежуточной меланоме, наиболее частой клинической форме, в которой выявляется это заболевание, достигает 25% случаев [1]. При этом регионарные рецидивы у таких больных ассоциированы со значительным ухудшением отдаленных результатов лечения. Так, десятилетняя специфическая выживаемость, наблюдаемая нами в предыдущих исследованиях, у этих больных была ниже в два раза – $24,3 \pm 6,1$ против $50,8 \pm 11,6\%$ у больных, у которых субклинические метастазы были удалены при выполнении профилактической лимфаденэктомии. Показатель безметастатической выживаемости в этих же группах был ниже уже в три раза – $16,7 \pm 4,8$ против $48,8 \pm 10,9\%$ соответственно ($p=0,024$). Многие пациенты в настоящее время информированы о такой возможности развития заболевания и остаются неудовлетворенными помощью, оказанной

Адрес для корреспонденции

Кудрявцев Д.В.

E-mail: dimvk@mrrc.obninsk.ru

в обычном объеме. Желание избежать рецидивов заболевания заставляет их повторно обращаться в другие специализированные учреждения, в том числе и в наш центр, за консультацией по поводу рисков неблагоприятного развития болезни и возможности избежать этого. Однако оценить дальнейшее течение заболевания и, соответственно, дать правильные рекомендации невозможно без знания статуса регионарных лимфатических узлов — наличия или отсутствия в них субклинических регионарных микрометастазов, которые станут причиной будущего прогрессирования заболевания. Выявить же их можно только с помощью исследования сторожевых лимфатических узлов, которое традиционно выполняется одномоментно с удалением первичной опухоли. В то же время данных об эффективности этой методики у больных, ранее оперированных в объеме удаления первичной опухоли, в доступной литературе отсутствуют. Поэтому мы сочли необходимым исследовать возможность определения сторожевых лимфатических узлов у ранее оперированных больных меланомой кожи без клинических признаков вовлечения регионарных лимфатических коллекторов. Теоретически этот подход можно полностью обосновать, основываясь на теории «лимфогенного метастазирования рака и пролиферации» [2]. Исходя из нее, после удаления первичной меланомы лимфатический узел, отвечающий за данный участок кожи, остается на месте, и ничто не мешает его так же найти, введя лимфотропный радиофармацевтический препарат (РФП) внутрикожно в области послеоперационного рубца. Тем более что в настоящее время все чаще и не всегда обоснованно используется экономное иссечение первичной опухоли [3]. С целью проверки этого

предположения мы включили в наше исследование больных, у которых по месту жительства меланомы уже была иссечена, часто нерадикально, или удалена в объеме расширенной биопсии или как невус кожи. Все больные были без УЗИ признаков вовлечения в процесс регионарных лимфатических узлов.

Материалы и методы

В исследование включены 43 больных меланомой кожи, обратившиеся за консультацией в ФГБУ МРНЦ МЗ России в период с марта 2010 по апрель 2014 г. после иссечения первичной опухоли по месту жительства. На момент обращения все больные имели клинические или лабораторно-инструментальные данные об отсутствии регионарных и отдаленных метастазов. Средний возраст в группе составил 44 года. Женщин было 30 (средний возраст 42 года) и 13 мужчин (средний возраст 55 лет) в соотношении 2,3:1 соответственно. Локализация первичной опухоли на конечностях отмечена у 22 больных, на туловище — у 19, в области головы и шеи — у 2 пациентов. У большинства больных по данным гистологических заключений с места жительства или пересмотров предоставленных гистологических препаратов были установлены основные характеристики первичной опухоли: Breslow — у 38 пациентов, Clark — у 37, данные об изъязвлении имелись у 36 и лимфоидной инфильтрации — у 33 больных. Структура группы по этим морфологическим признакам представлена в табл. 1 и 2 соответственно.

Исследование сторожевых лимфатических узлов осуществляли посредством введения в кожу, в четыре точки вокруг послеоперационного рубца на расстоянии 1–2 см стерильного раствора, содержащего лимфотропный РФП активностью 30–77 МБк

Таблица 1. Частота выявления субклинических метастазов в сторожевых лимфатических узлах у больных с ранее иссеченной меланомой кожи в зависимости от толщины первичной опухоли и глубины инвазии

	Breslow, установлен у 38 больных					Clark, установлен у 37 больных			
	≤1 мм	1–2 мм	2–4 мм	>4 мм	х мм	≤II	III–IV	V	х
N	5 (11,6%)	8 (18,6%)	19 (44,2%)	6 (13,9%)	5 (11,6)	6 (1,9%)	28 (65,1%)	3 (7,0%)	6 (13,9)
Mts в СЛУ	0 0%	1 12,5%	3 15,8%	4 66,7%	2 40%	0 0%	6 21,4%	2 66,7%	2 33,3%

Таблица 2. Частота субклинических метастазов в СЛУ у больных с ранее иссеченной меланомой в зависимости от наличия изъязвления и степени лимфоидной инфильтрации в первичной опухоли

Группы	Изъязвление, установлено у 36 больных			Лимфоидная инфильтрация, установлена у 33 больных		
	Нет, n=20	Есть, n=16	Неизвестн., n=7	(+++ и ++), n=16	(+) и (–), n=17	Неизвестн., n=9
Mts в СЛУ	3 15,0%	5 31,2%	2 28,6%	3 18,8%	5 29,4%	2 22,2%
p	p=0,2222			p=0,2424		

(^{99m}Tc -Технефит), в среднем $48,5 \pm 11,5$ МБк, общим объемом 0,8–1 мл. Распределение РФП оценивали через 40–120 мин на гамма-камере Siemens, e-cam+, а также с помощью ОФЭКТ/КТ на аппарате Philips, BrightView ХСТ, что позволяло определить лимфатический бассейн, в который дренируется лимфа из места расположения опухоли, визуализировать сторожевой лимфатический узел и определить его проекцию на кожу (рис. 1).

Непосредственно биопсию СЛУ выполняли на следующий день в самостоятельном варианте или одномоментно с удалением ложа первичной меланомы кожи, при наличии данных о нерадикальном объеме удаления первичной опухоли. Остаточной активности на следующий день было достаточно для получения стойкого сигнала, который регистрировали специализированным ручным гамма-детектором «Радикал» (НТЦ «Амплитуда», г. Зеленоград), под интраоперационным контролем которого и выполняли прицельную биопсию через небольшой (3–4 см) кожный разрез. Предварительно гамма-детектор прошел технические испытания, на его применение в клиническом исследовании было получено разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

Срочное гистологическое исследование замороженных срезов в нашем исследовании не выполнялось, так как информативность этой методики при меланоме, по данным литературы, оценена в 35% в сравнении с чувствительностью исследования срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, что является неудовлетворительным для необходимого уровня чувствительности метода [4]. В работе применяли исследование серийных срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. В сомнительных случаях использовали методики иммуногистохимического исследования на MelanA и HMB-45.

В случае выявления микрометастазов в СЛУ вторым этапом через одну-две недели выполняли радикальное удаление всего лимфатического бассейна, из которого был взят узел для исследования, в объеме радикальной лимфаденэктомии.

Сравнительный анализ качественных признаков выполняли методом сравнения долей – критерий z с поправкой Йетса на непрерывность. Критической величиной уровня значимости статистических исследований традиционно считали 0,05. Чувствительность метода, т. е. «не найти там, где есть», и специфичность метода – «найти там, где нет» – рассчитывали в соответствии с общепринятыми формулами – (1) и (2) соответственно [5]:

Результаты

Сторожевые лимфатические узлы были обнаружены у всех больных в этой группе, микрометастазы в них были выявлены у 10 пациентов, что составило 23,3% случаев. Этот показатель был даже несколько выше, чем в группе из 100 больных с первичными меланомами, в которой метастазы в СЛУ наблюдали в 17% случаев ($p=0,1888$) [6]. Всем больным с субклиническими метастазами в СЛУ вторым этапом была выполнена лимфаденэктомия коллектора, из которого был забран сторожевой узел для исследования. После выполнения лимфаденэктомии субклинические метастазы в других лимфатических узлах были выявлены у трех больных. Таким образом, вероятность наличия микрометастазов в других лимфатических узлах помимо сторожевого узла составила 30% случаев, из чего следует, что выполнение ЛАЭ у таких больных целесообразно. Таким образом, после исследования сторожевых лимфатических узлов практически каждый 4-й больной в этой группе получил шанс избежать регионарного рецидива и как следствие 90% вероятности развития летального исхода из-за дальнейшего прогрессирования заболевания в результате достижения своевременного регионарного контроля заболевания.

На частоту субклинического метастазирования в сторожевые лимфатические узла влияла толщина опухоли по Breslow и уровень инвазии по Clark (см. табл. 1).

Из 11 больных с опухолями толщиной до 1 мм и уровнем инвазии I–II ни в одном случае не наблюдали субклинического метастазирования в сторожевые лимфатические узлы. Однако результаты другого нашего исследования биопсии СЛУ у первичных больных меланомой кожи показали, что и у пациентов с тонкой меланомой не исключена возможность скрытого регионарного метастазирования. В целом же больные с опухолями толщиной более 1 мм и уровнем инвазии III и выше должны подвергаться процедуре исследования сторожевых лимфатических узлов, о чем четко свидетельствуют данные табл. 1.

Также на частоту субклинического регионарного метастазирования влияло наличие изъязвления опухоли – метастазы в сторожевые лимфатические узлы при этом наблюдались в два раза чаще, чем в случаях без изъязвления, а также слабая лимфоидная инфильтрация по границам опухоли (см. табл. 2). Однако различия в этом нашем исследовании не достигли статистической значимости, в том числе, вероятно, и из-за значительного числа больных, у

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{Истинно положительные}}{\text{Истинно положительные} + \text{Ложноотрицательные}} \cdot 100 \quad (1)$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{Истинно отрицательные}}{\text{Истинно отрицательные} + \text{Ложноположительные}} \cdot 100 \quad (2)$$

которых не удалось установить эти морфологические характеристики опухолей, так как больные получили первичное лечение в других учреждениях, часто неспециализированных. Поэтому в части случаев гистологические препараты либо отсутствовали, либо использовалась информация из гистологических заключений, сделанных по месту жительства.

Таким образом, частота выявления субклинических метастазов в СЛУ у ранее оперированных больных зависела от основных прогностически значимых морфологических характеристик первичной меланомы с большим акцентом на толстые опухоли с высоким уровнем инвазии и изъязвлением эпидермиса.

Ни у одного больного, вошедшего в данное исследование, не наблюдали регионарных рецидивов после проведенного лечения.

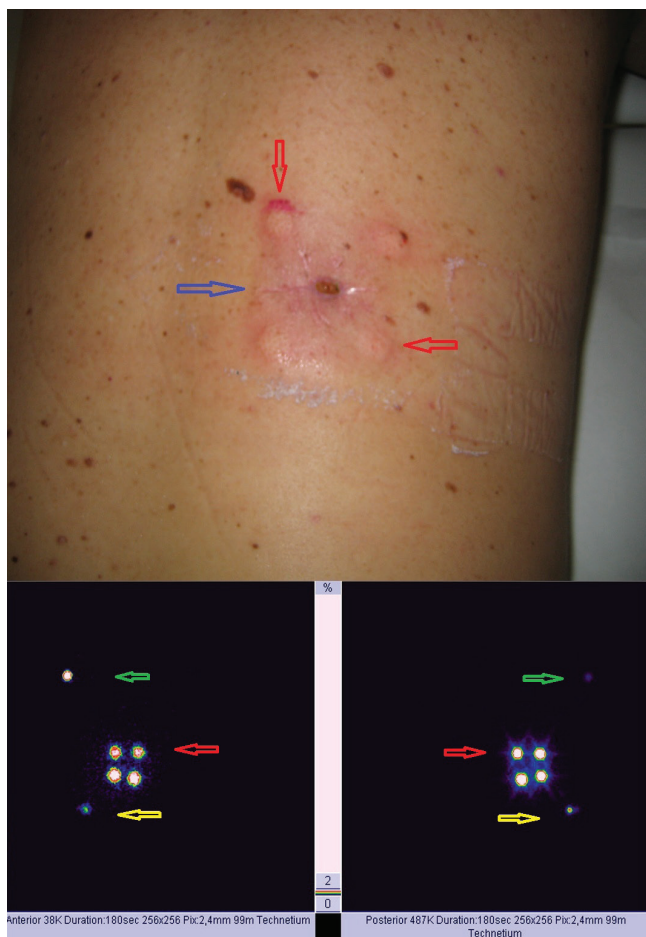


Рисунок. Картирование сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) посредством лимфосцинтиграфии. Больной К. — меланома кожи спины справа. Синяя стрелка — постоперационный рубец после нерадикального удаления меланомы кожи как невуса с расхождением швов. Красные стрелки — места внутрикожного введения РФП. Зеленые стрелки — СЛУ подмышечной области справа. Желтые стрелки — атипичная локализация второго СЛУ в жировой клетчатке правой поясничной области (гистологически подтверждено)

Оценка отдаленных результатов по критерию выживаемости в настоящее время не проводилась на основании того, что в более раннем исследовании нами было показано, что эффект исследования сторожевых лимфатических узлов на выживаемость может быть оценен не ранее чем через 4 года наблюдения [6]. В настоящее время в группе из 33 больных без метастазов в сторожевые лимфатические узлы все больные живы без признаков прогрессирования в сроки от 3 до 52 мес (средний срок наблюдения $19,6 \pm 14,3$ мес), кроме одной больной, у которой на 25-м мес наблюдения были выявлены метастазы в легкие. В настоящее время ей проводится системная терапия.

В группе из 10 пациентов, у которых выявлены субклинические метастазы в сторожевые лимфатические узлы, период наблюдения составил от 3 до 49,3 мес (средний срок наблюдения $14,7 \pm 13,4$ мес). Из них двое больных умерли в сроки 9,0 и 13,6 мес в результате множественных метастазов в печень и множественных метастазов в мягкие ткани соответственно. Остальные восемь больных наблюдаются без признаков прогрессирования заболевания.

Чувствительность и специфичность метода исследования сторожевых лимфатических узлов в этой группе оказалась равной 100%.

Заключение

Таким образом, в этом исследовании было принципиально показано, что сторожевой лимфатический узел, контролировавший участок кожи, на котором локализовалась ранее иссеченная опухоль, может быть обнаружен и исследован на предмет установления статуса регионарных лимфатических коллекторов. Это позволяет предупредить развитие регионарного рецидива меланомы кожи за счет раннего и своевременного регионарного контроля у каждого 4-го такого больного, а по сути, дать шанс на жизнь со значительно более низкой вероятностью прогрессирования заболевания. Все это свидетельствует о необходимости применения данного метода у больных с ранее иссеченной меланомой, толщина которой превышает 1 мм, уровень инвазии III и выше, а также присутствует изъязвление опухоли. Учитывая то, что регионарные рецидивы наиболее часто развиваются в сроки от 9 до 24 мес, выполнение исследования сторожевых лимфатических узлов у больных с ранее иссеченной меланомой кожи будет иметь клинический смысл в сроки до 6 мес после удаления первичной опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудрявцев Д.В., Мардынский Ю.С., Кудрявцева Г.Т., Туркин О.И. Клиническое значение метастазов меланомы кожи в лимфатических узлах: результаты 30-летнего исследования комбинированного и комплексного лечения.

- Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009, т. 20, № 1, с. 22-27.
2. Лойт А.А. Теория лимфогенного метастазирования рака и пролиферации. А.А. Лойт, А.В. Гуляев. СПб.: ЭЛБИ. 2005, 88 с.
 3. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R. et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. The new England journal of medicine. 2004, v. 350. No. 8, p. 757-766.
 4. Denninghoff V.C., Kahn A.G., Falco J. et al. Sentinel lymph node: detection of micrometastases of melanoma in a molecular study. Mol. Diagn. 2004, v. 8. No. 4, p. 253-258.
 5. Greenberg R. Medical Epidemiology, 3rd edition. R. Greenberg, S. Daniels, D. Flanders — Lange Medical Books. NY, 2001, 215 p.
 6. Цыб А.Ф., Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т. и соавт. Может ли исследование сторожевых лимфатических узлов увеличить выживаемость больных с клинически локализованной меланомой кожи? Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 4, с. 34-40.

Статья поступила 20.07.2014 г., принята к печати 13.10.2014 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

SENTINEL LYMPH NODE EXAMINATION IN PATIENTS WITH CLINICALLY LOCALIZED CUTANEOUS MELANOMA AFTER REMOVAL OF THE PRIMARY TUMOR

Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva G.T., Mardynskiy Y.S., Selivanova N.V., Gorban N.A., Oleinik N.A., Starodubtsev A.L., Davydov G.A., Kondrashova L.M.

Federal State Budget Institution «Medical Radiological Research Center of the RF Health Ministry», Obninsk

Key words: cutaneous melanoma, sentinel lymph nodes, Technephit

Purpose. To confirm the feasibility and necessity of sentinel lymph node (SLN) examination in patients with clinically localized cutaneous melanoma after removal of the primary tumor.

Materials and methods. The study involved 43 patients with clinically localized cutaneous melanoma who had undergone sparing or wide-local excision treatment at place of residence. SLN examination was performed using the domestic radio-pharmaceutical ^{99m}Tc-Technephit and domestic specialized gamma-detector «Radical».

Results. In all 43 patients, sentinel lymph nodes were identified and examined with biopsy. Subclinical SLN metastases were detected in 10 patients (23.3%), i.e. practically in every fourth patient, and all of them underwent radical lymphadenectomy. In three of these patients (30%), metastases to other lymph nodes were found. The detection rate of SLN metastases increased with level of invasion: Clark level ≤II – 0.0%, III–IV – 21.4%, V – 66.7%; Breslow's thickness ≤1 mm – 0.0%, 1–2 mm – 12.5%, 2–4 mm – 15.8%, ≥4 mm – 66.7%. The detection rate of SLN metastases was twice as high in patients with ulcerous tumors (31.2 versus 15.0% without ulceration). It was also higher in slight lymphoid infiltration or in its absence compared to moderate and marked lymphoid infiltration: 29.4% versus 18.8%, respectively. During the follow-up period after SLN biopsy, no regional recurrence was noted.

Conclusion. It is feasible and necessary to examine SLN in patients with previously removed cutaneous melanoma. SLN examination helps prevent a regional recurrence in every fourth patient.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОСАРКОМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Э.Р. Сенжапова

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

Ключевые слова: остеосаркома, таргетная терапия, дети

Методы лечения остеосаркомы на протяжении последних двадцати лет практически не менялись. Существуют пять основных препаратов (цисплатин, адриамицин, метотрексат, ифосфамид, этопозид), которые применялись в различных комбинациях и дозах. Результаты выживаемости приблизительно одинаковые. У пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы 5-летняя общая выживаемость 75%, 5-летняя бессобытийная выживаемость — 62%. У пациентов с метастатической остеосаркомой результаты намного хуже: 5-летняя общая выживаемость — 35%, 5-летняя бессобытийная выживаемость — 20%.

Актуальность данной темы обусловлена тем, что результаты лечения остеосаркомы остаются неудовлетворительными, и оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна. В связи с чем разрабатываются новые программы, опираясь на опыт применения протоколов, существовавших ранее, с учетом молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток. Исследование различных клеточных сигнальных путей, опухолевого микроокружения открывает путь к применению совершенно новых классов лекарственных препаратов (мультикиназных ингибиторов и моноклональных антител), клеточной и цитокиновой терапии.

Методы лечения остеосаркомы на протяжении последних двадцати лет практически не менялись. Существуют пять основных препаратов (цисплатин, адриамицин, метотрексат, ифосфамид, этопозид), которые применялись в различных комбинациях и дозах. Результаты выживаемости приблизительно одинаковые. У пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы 5-летняя общая выживаемость — 75%, 5-летняя бессобытийная выживаемость 62% (табл. 1).

У пациентов с метастатической остеосаркомой результаты намного хуже, несмотря на попытки применения высоких доз препаратов, включая высокодозную полихимиотерапию с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток или костного мозга. При этом 5-летняя общая выживаемость — 35%, 5-летняя бессобытийная выживаемость — 20% (табл. 2).

Результаты лечения остеосаркомы остаются неудовлетворительными, и оптимальная терапевтическая стратегия неизвестна. В связи с чем

разрабатываются новые программы с учетом молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток, опухолевого микроокружения.

Изучение инновационных терапевтических подходов проводится у пациентов с метастатическим вариантом остеосаркомы, рецидивом и рефрактерным течением заболевания. В настоящее время выделяют следующие ключевые направления: 1) применение химиотерапевтических препаратов, влияющих на различные клеточные сигнальные пути (мультикиназные ингибиторы, mTOR-ингибиторы); 2) применение препаратов моноклональных антител; 3) опухольмодифицирующая терапия с применением бисфосфонатов; 4) активация опухоль-ассоциированных макрофагов; 5) NK-клеточная цитотоксическая терапия.

1) Применение химиотерапевтических препаратов, влияющих на различные клеточные сигнальные пути (мультикиназные ингибиторы, mTOR-ингибиторы)

В настоящее время в терапии рефрактерных форм остеосаркомы применяются мультикиназный ингибитор — сорафениб (нексавар), mTOR-ингибитор — эверолимус (афинитор).

С 2008 по 2009 год Italian Sarcoma Group проведена вторая фаза клинических испытаний препарата

Адрес для корреспонденции

Сенжапова Э.Р.

E-mail: senzhapova@gmail.com

Таблица 1. Результаты лечения локализованной остеосаркомы

	5-летняя ОВ	5-летняя БСВ
IOR/OS2 (The Istituto Ortopedico Rizzoli) ¹	75	63
ISG/OS1 (Italian Sarcoma Group) ²	74	64
ISG/SSG1 (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) ³	77	64
COSS 88/96 (Cooperative Osteosarcoma Study Group) ⁴	79	
SSG XIV (Scandinavian Sarcoma Group) ⁵		65
NECO93J/95J (Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma) ⁶	78	65
BOTG III/IV (Brazilian Osteosarcoma Treatment Group) ⁷	61	45
POG8651 (Pediatric Oncology Group) ⁸	78	65
SFOP94 (Société Française d'Oncologie Pédiatrique) ⁹	76	62
St. Jude CRH OS91 (Children Research Hospital) ¹⁰	74	65
St. Jude CRH OS99 (Children Research Hospital) ¹¹	79	67
INT0133-COG (+MTP/—MTP) Children's Oncology Group ¹²	78/70	67/61
MSKC NY (+PAM) (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY) ¹³	94	72
COG INT0133, CCG7943, AOST0121 (пациенты с поражением костей таза) ¹⁴	47	22
ISG/SSG II (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) с поражением таза ¹⁵	55	46

Таблица 2. Результаты лечения метастатической остеосаркомы

	5-летняя ОВ	5-летняя БСВ
St. Jude CRH OS86/91 (Children's Research Hospital) ¹⁶	24	8
COSS 88/96 (Cooperative Osteosarcoma Study Group) ⁴	17	
ISS/SSG II (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) ¹⁵	34	16
BOTG III/IV (Brazilian Osteosarcoma Treatment Group) ⁷	12	12
COG (MAPIE+TZ/-TZ) Children's Oncology Group ¹⁷	59/50 (3-х)	32/32 (3-х)
COG (MAPIE+ZA) Children's Oncology Group ¹⁸	60 (2-х)	32 (2-х)
MSKC NY (MAP+PAM) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY ¹³	64	45
COG INT0133, CCG7943, AOST0121 (пациенты с поражением костей таза) ¹⁴	22	20
ISG/SSG II (Italian and Scandinavian Sarcoma Group) с поражением таза ¹⁵	27	23

сорафениб у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы. Сорафениб представляет собой неселективный мультикиназный ингибитор, подавляющий активность различных клеточных сигнальных путей, в частности, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, ERK, RET. В исследование были включены 35 пациентов с остеосаркомой в различных возрастных группах. Частичный ответ был достигнут у 5 пациентов, стабилизация заболевания — у 12 пациентов. Общая частота ответа — 48%. При этом выживаемость без прогрессирования заболевания составила: 4 мес — 46%, 6 мес — 27%, 12 мес — меньше 15% [19, 20].

Возможность применения данного препарата у детей показана в ряде исследований при других нозологических формах.

С 2006 по 2010 год Children's Oncology Group (COG) проведена первая фаза клинических испытаний по применению сорафениба у детей с рефрактерным течением солидных опухолей и лейкозов.

В исследование были включены 65 детей. Установлена максимальная толерантная доза сорафениба 150 мг/м² для пациентов с лейкозом и 200 мг/м² для пациентов с солидными опухолями. Препарат принимается 2 раза в день [21].

St. Jude Children's Research Hospital подтвержден эффективный опыт применения сорафениба в комбинации с клофарабином, цитарабином у детей с рецидивом, рефрактерным течением FLT3-ITD позитивного острого миелоидного лейкоза в дозе 150 мг/м² (первая фаза клинических испытаний). В исследование с 2010 по 2011 год были включены 11 детей [22].

В настоящее время COG проводится исследование AAML1031 и St. Jude Children's Research Hospital исследование AML08 с применением сорафениба для FLT3-ITD позитивного ОМЛ в первую линию терапии в комбинации с цитарабином, доксорубицином (адрибластин), этопозидом. Фаза 3 (AAML1031), фаза 2 (AML08). Рандомизированные исследования [23, 24].

Немецкой детской онкологической группой представлены результаты исследования по применению сорафениба в сочетании с цисплатином/адриамицином у детей с гепато-целлюлярным раком. С 2007 по 2010 год в исследование включены 12 детей. Проведена первая фаза клинических испытаний в комбинации с цисплатином, доксорубицином. Оптимальная доза сорафениба с данной комбинацией 150 мг/м² два раза в день [25].

Учитывая транзиторную эффективность сорафениба при лечении рефрактерных форм остеосаркомы, данные представленных выше исследований (американской и немецкой детских онкологических групп), можно говорить о том, что оправданно применение сорафениба у детей с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы, а также возможно использование данного препарата в сочетании со схемой MAP для пациентов с первично-метастатической остеосаркомой в режиме индукции.

Spanish Sarcoma Group проведена первая фаза клинических испытаний комбинации препаратов сорафениба и ифосфамида у пациентов с мягкоткаными и костными саркомами. С 2007 по 2009 год включены 12 пациентов в возрасте старше 18 лет. Установлена максимальная толерантная доза препаратов: сорафениб — 400 мг два раза в день и ифосфамид — 6 г/м². У двоих пациентов отмечена выраженная нейротоксичность в виде энцефалопатии. Возможность сочетания данных препаратов требует дальнейшего изучения [26].

В 2013 году Italian Sarcoma Group опубликованы результаты преклинического исследования (*in vitro* и *in vivo*), в котором был отмечен взаимный потенцирующий эффект эверолимуса и сорафениба в отношении клеточных линий остеосаркомы (KHOS, MNNG-HOS, U2OS). Влияние эверолимуса и сорафениба на mTORC1/mTORC2 проявляется уменьшением экспрессии mTORC1 и увеличением экспрессии mTORC2, чем обеспечиваются проапоптотический и антипролиферативный эффекты. При совместном применении эверолимуса и сорафениба происходит уменьшение экспрессии как mTORC1, так и mTORC2 [27].

С 2011 по 2013 год Italian Sarcoma Group проведена вторая фаза клинических испытаний комбинации препаратов эверолимуса и сорафениба у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением метастатической остеосаркомы после проведения стандартной полихимиотерапии MAP (исследование NCT01804374). В исследование включены 38 пациентов в возрасте старше 17 лет. Эверолимус вводился в дозе 5 мг 1 раз в день, сорафениб — 400 мг 2 раза в день. Длительность курса химиотерапии — 28 дней. Частичный ответ был достигнут у 4 пациентов, стабилизация заболевания — у 20 пациентов. Общая частота ответа — 63%. Этот показатель на 15% больше, чем в исследовании, где сорафениб

применялся в монорежиме. Выживаемость без прогрессирования заболевания составила: 4 мес — 58%, 6 мес — 45%, 12 мес — меньше 15%. Таким образом, учитывая данные исследований 2008 (применение сорафениба в монорежиме) и 2011 годов (применение комбинации сорафениба с эверолимусом), можно говорить о том, что сочетание сорафениба с эверолимусом приводит к увеличению общей частоты ответов, увеличению показателя выживаемости без прогрессирования заболевания в течение 6 мес. Однако к году эта разница исчезает [28].

Возможность применения эверолимуса у детей также показана в ряде исследований при других нозологических формах.

В 2007 году Children's Oncology Group проведена первая фаза клинических испытаний препарата эверолимус у детей с рефрактерным течением солидных опухолей. В исследование включены 26 детей. Установлена максимальная толерантная доза эверолимуса 5 мг/м² 1 раз в день [29].

FDA (Food and Drug Administration) в 2013 году подтвердила возможность применения эверолимуса для лечения субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы у детей. Доза препарата 4,5 мг/м² 1 раз в день [30].

В настоящее время BOTG (Brazilian Osteosarcoma Treatment Group) проводит вторую фазу клинических испытаний препарата эверолимус у детей с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы. Курс — 28 дней. Доза препарата — 5 мг/м² 1 раз в сут [31].

Учитывая взаимный потенцирующий эффект эверолимуса и сорафениба, опыт их применения у детей, оправданно их совместное применение у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы в различных возрастных группах.

2) Применение препаратов моноклональных антител при лечении остеосаркомы

Еще в 1999 году Memorial Sloan-Kettering Cancer Center представил результаты исследования по оценке влияния экспрессии ErbB2 на гистологический ответ после неoadъювантной полихимиотерапии и на общую и бессобытийную выживаемость. В исследование были включены 53 пациента. Получены следующие результаты. Гиперэкспрессия ErbB2 была обнаружена у 42% пациентов во всей исследуемой группе, у 50% — с метастатическим вариантом и у 76% — в момент выявления рецидива или рефрактерного течения, а также статистически достоверно коррелировала с плохим гистологическим ответом ($p=0,02$) и бессобытийной выживаемостью ($p=0,05$). Пятилетняя бессобытийная выживаемость у пациентов с локализованной остеосаркомой и ErbB2-положительным статусом составила 47%, с ErbB2-негативным статусом — 79% [32].

Получены противоречивые данные о прогностической значимости ErbB2-положительного статуса

у пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы.

В 2002 году Japanese Osteosarcoma Group опубликовали результаты исследования, в которое с 1984 по 1995 год включены 155 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы. При этом 5-летняя бессобытийная выживаемость у пациентов с ErbB2-позитивным статусом составила 45%, с ErbB2-негативным статусом — 72% [33].

В 2014 году Children's Oncology Group представлены совершенно иные результаты исследования, в которое с 1999 по 2002 год включены 135 пациентов с локализованным вариантом остеосаркомы. Только у 13% пациентов отмечен ErbB2-позитивный статус. Пятилетняя общая выживаемость у пациентов с ErbB2-позитивным статусом составила 73%, с ErbB2-негативным статусом — 72%, 5-летняя бессобытийная выживаемость — 59 и 69% соответственно. Статистически достоверной разницы в выживаемости отмечено не было [34].

Таким образом, было подтверждено, что ErbB2 является фактором неблагоприятного прогноза заболевания у пациентов с метастатическим вариантом остеосаркомы и потенциальной мишенью для таргетной терапии при метастатическом варианте, рецидиве и рефрактерном течении заболевания.

С 2001 по 2005 год Children's Oncology Group проведено исследование — вторая фаза клинических испытаний комбинации препарата трастузумаб (герцептин) и схемы полихимиотерапии MAPIE (метотрексат, адриамицин, цисплатин, ифосфамид, этопозид) для пациентов с впервые диагностированным метастатическим вариантом остеосаркомы.

Трастузумаб представляет собой частично гуманизированное IgG1κ моноклональное антитело к ErbB2, которое реализует свою активность через второй тип иммунопатологических реакций (антитело-опосредованную комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-опосредованную клеточно-зависимую цитотоксичность).

Исследование нерандомизированное. Включены 96 пациентов с метастатической остеосаркомой. При этом ErbB2-позитивный вариант у 41 пациента, ErbB2-негативный вариант — у 55. В группе с трастузумабом хороший ответ в 56%, без трастузумаба — 40%. Трехлетняя общая выживаемость в группе с трастузумабом — 59%, без трастузумаба — 50%. Трехлетняя бессобытийная выживаемость в группе с трастузумабом — 32%, без трастузумаба — 32%.

Полученные результаты говорят о том, что добавление трастузумаба к стандартной полихимиотерапии привело к увеличению частоты достижения хорошего гистологического ответа, но не выживаемости [17].

Children's Oncology Group в 2012 году представлены результаты первой фазы клинических испытаний препарата лексатумумаб у детей с солидными опухолями.

Лексатумумаб представляет собой полностью гуманизированное IgG1λ моноклональное антитело к TRAIL-DR5 (TRAIL-R2 — tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor type 2), которое также реализует свою активность через второй тип иммунопатологических реакций.

Определена максимальная толерантная доза препарата — 10 мг/кг. В исследование включены 5 детей с остеосаркомой. У двух пациентов выявлена гиперэкспрессия TRAIL-R2. У одного пациента, получившего максимальную терапевтическую дозу, отмечен выраженный частичный ответ с периодом наблюдения 24 мес [35].

Children's Oncology Group в 2014 году опубликованы результаты исследования, в котором оценивался уровень экспрессии GD2 у пациентов с остеосаркомой. Сорок четыре пациента включены в исследование. Экспрессия GD2 выявлена во всех образцах. Наиболее интенсивная экспрессия GD2 отмечена у пациентов с рецидивом заболевания ($p=0,016$). Таким образом, GD2 является потенциальной мишенью для таргетной терапии [36].

В настоящее время St. Jude Children's Research Hospital проводит исследование SJGD2 — первая фаза применения препарата hu14.18K322A у детей и подростков с остеосаркомой, нейробластомой, меланомой.

Hu14.18K322A представляет собой полностью гуманизированное IgG1κ моноклональное антитело к GD2. Точечная мутация K322A внесена в структуру моноклонального антитела с целью предотвращения комплемент-зависимой цитотоксичности, проявляющейся в виде синдрома капиллярной утечки [37].

Накоплен большой опыт применения препаратов Ch14.18 и IL2, Hu14.18-IL2 при лечении высокой группы риска, рецидивов и рефрактерных форм у пациентов с нейробластомой. Наиболее тяжелым осложнением при проведении данной терапии является синдром капиллярной утечки (у 30% пациентов) [38, 39].

Проведено европейско-американское исследование — первая фаза применения hu14.18K322A у детей с рецидивом и рефрактерным течением нейробластомы с целью снижения токсичности. Включены 38 пациентов. Определена максимальная толерантная доза препарата — 60 мг/м² один раз в сутки в течение 4 последовательных дней. Синдром капиллярной утечки отмечен в единичных случаях [40].

Учитывая вышеизложенные данные, можно сделать вывод, что возможно применение Hu14.18K322A у детей и подростков с остеосаркомой.

3) Опухольмодифицирующая терапия с применением азотсодержащих бисфосфонатов

Выявлены следующие механизмы действия азотсодержащих бисфосфонатов: активация апоптоза опухолевой клетки по каспазному механизму (опос-

редованно через протеин Rb и P53) и без участия каспазного механизма (увеличение AIF — апоптоз индуцирующего фактора); увеличение TRAIL-DR5 (TRAIL-индуцированный апоптоз); уменьшение RANKL (лиганда рецептора активации ядерного фактора κ B) в клетках остеосаркомы, чем подавляется пролиферация опухолевых клеток; подавляется активность остеокластов за счет снижения RANKL, меняется микроокружение опухоли, уменьшается резорбция костной ткани, уменьшается риск метастазирования; активация γ DT-клеточной цитотоксичности; активация опухоль-ассоциированных макрофагов [41–44].

Также важно отметить, что азотсодержащие бисфосфонаты сохраняют свою активность при гиперэкспрессии Р-гликопротеина, частично преодолевая лекарственную резистентность. Подтвержден потенцирующий эффект азотсодержащих бисфосфонатов в отношении цисплатина, адриамицина, эверолимуса [45].

К 2010 году Memorial Sloan-Kettering Cancer Center проведено пилотное исследование, в котором к стандартной схеме терапии MAP (метотрексат, адриамицин, цисплатин) был добавлен памидронат. Препарат вводился 1 раз в месяц, через 72 ч после адриамицина или метотрексата, суммарно 12 введений. Сорок пациентов включены в исследование (29 — с локализованной остеосаркомой, 11 — с метастатической остеосаркомой); из них 32 — в возрасте до 18 лет. Получены следующие результаты: 5-летняя ОВ — 93%, 5-летняя БСВ — 72% у пациентов с локализованной остеосаркомой; пятилетняя ОВ — 64%, 5-летняя БСВ — 45% у пациентов с метастатической остеосаркомой. При этом нефротоксичность отмечена в 2,5% случаев, а также транзиторная гипокальциемия у большинства больных.

В данной работе продемонстрирован потенцирующий эффект памидроната в отношении схемы MAP [46].

Children's Oncology Group проведена первая фаза клинических испытаний при лечении метастатической формы остеосаркомы — программа AOST06P1, где в каждом курсе адриамицин/цисплатин (А/Р) и ифосфамид/этопозид (IE) была добавлена золедроновая кислота (ZA). В исследование с 2008 по 2010 год были включены 24 пациента. Установлена максимальная токсическая доза 2,3 мг/м². При этом 2-летняя ОВ составила 60%, БСВ — 32%. Токсичность представлена транзиторной гипокальциемией и гипофосфатемией, гипокальциемией после курсов IE+ZA у 20% пациентов, вследствие синергичного эффекта обратимой Фанкони-подобной нефропатии и электролитных изменений на фоне ZA [47].

В 2010 году интересные данные представлены в преклиническом европейско-американском исследовании, в результате которого выявлен взаимный потенцирующий эффект золедроновой кислоты и

эверолимуса при совместном применении в отношении клеточной линии остеосаркомы MOS-J, резистентной к обоим препаратам в монорежиме [48].

Таким образом, с целью потенцирования эффекта возможно применение азотсодержащих бисфосфонатов (памидроната и золедроновой кислоты) в комбинации со схемой химиотерапии MAP у первичных пациентов с локализованной и метастатической остеосаркомой, в сочетании с эверолимусом — у пациентов с рефрактерным течением заболевания.

4) Терапия, направленная на активацию опухоль-ассоциированных макрофагов

Emilie P. Buddingh с соавторами в 2011 году представили интересные данные о влиянии опухоль-ассоциированных макрофагов на метастатическое поражение у пациентов с остеосаркомой. Оценивалась прогностическая значимость опухоль-инфильтрирующих макрофагов M1-типа (CD14/HLA-DR α) и M2-типа (CD14/CD163) у 53 пациентов, получивших лечение по схемам MAP, MAPI, PIA. Определялся уровень экспрессии CD14 (поверхностного мембранного протеина, преимущественно экспрессируемого на моноцитах/макрофагах и ассоциированного с TLR4 — toll-like receptor 4 type при связывании с липополисахаридом), CD163 (мембранного гликопротеинового рецептора из семейства SRCR, scavenger receptor cystein rich, класса B), HLA-DRA (human leukocyte antigen class II — человеческий лейкоцитарный антиген второго класса), CLEC5A (C-type lectin — C-тип лектина) и FCGR2A (Fc IgG receptor 2A — 2A субтип рецептора Fc фрагмента IgG). Получены следующие данные. У 27 пациентов отмечен высокий уровень экспрессии макрофагальных маркеров CD14, HLA-DRA, CLEC5A, FCGR2A, который статистически достоверно коррелировал с 5-летней выживаемостью, свободной от метастатического поражения (CD14 позитивный вариант — 59% с высоким уровнем экспрессии и 17% — с низким, $p=0,0006$; HLA-DRA-позитивный вариант — 60% с высоким уровнем экспрессии и 10% — с низким, $p=0,0001$; CLEC5A-позитивный вариант — 63% с высоким уровнем экспрессии и 8% — с низким, $p<0,0001$; FCGR2A-позитивный вариант — 58% с высоким уровнем экспрессии и 16% — с низким, $p=0,0017$). Однако влияние фенотипа макрофагов, M1-тип (CD14/HLA-DR α) или M2-тип (CD14/CD163), на 5-летнюю выживаемость, свободную от метастатического поражения, не выявлено. Кроме того, частота достижения хорошего гистологического ответа после неoadъювантной полихимиотерапии была выше у пациентов с гиперэкспрессией CD14, HLA-DRA, CLEC5A, FCGR2A (46 и 18% соответственно) [49].

Таким образом, было выявлено, что опухоль-ассоциированные макрофаги могут являться по-

тенциальной мишенью для таргетной терапии у пациентов с остеосаркомой.

Рассматриваются четыре ведущих механизма активации опухоль-ассоциированных макрофагов: применение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), препаратов интерферонов (интерферона альфа-2А), липосомальных трипептидов (мифамуртид), а также сочетания липосомальных трипептидов и интерферона-гамма.

В 2010 году Children's Oncology Group представлены результаты исследования AOST0221 по применению ингаляционного ГМ-КСФ у пациентов с первым рецидивом остеосаркомы с локализацией в легких. Пилотное исследование проведено с 2004 по 2008 год. Включены 43 пациента, с билатеральным метастатическим поражением — 16. Оценивались влияние ГМ-КСФ на 3-летнюю общую и бессобытийную выживаемость и иммуномодулирующий эффект. Программа терапии предусматривала проведение 2 курсов неoadъювантной терапии ингаляционным ГМ-КСФ с последующим удалением метастатических очагов и проведением 12 курсов адъювантной терапии. Пациентам с билатеральным поражением проводилась унилатеральная торакотомия на первом этапе лечения. В этой группе определялись уровень экспрессии Fas/FasL и наличие дендритных клеток с помощью CD1a, clusterin и S100 в опухолевых узлах до и после неoadъювантной терапии. Получены следующие результаты. Не было выявлено существенной разницы в уровне экспрессии Fas/FasL до и после неoadъювантной терапии. Только 11 из 30 удаленных узлов CD1a позитивны, 4 из 30 clusterin позитивны и 6 из 30 S100 позитивны. Трехлетняя общая и бессобытийная выживаемость во всей группе составили 35 и 7%. Таким образом, не было выявлено иммуномодулирующего эффекта в отношении легочных метастатических очагов, а также увеличения общей и бессобытийной выживаемости [50].

В 2011 году By Tadahiko Kubo с соавторами опубликовали результаты пилотного исследования, в котором определялась прогностическая значимость уровня экспрессии рецепторов интерферона α/β у 40 пациентов с локализованной остеосаркомой, получивших лечение по программе NECO95J. У 45% пациентов была выявлена экспрессия рецепторов интерферона α/β . При проведении мультивариантного статистического анализа была отмечена достоверная связь между экспрессией рецепторов интерферона α/β и 5-летней общей выживаемостью и выживаемостью свободной от метастатического поражения. Пятилетняя общая выживаемость при наличии рецепторов интерферон α/β позитивном статусе составила 81%, при негативном — 47% ($p=0,043$), 5-летняя выживаемость, свободная от метастатического поражения, при позитивном статусе

составила 75%, при негативном — 41% ($p=0,023$). Данное исследование подтверждает возможность применения препаратов интерферона при лечении остеосаркомы у пациентов с гиперэкспрессией рецепторов интерферона α/β [51].

Опыт применения ПЭГ-интерферона альфа 2b представлен в исследовании EURAMOS1 (European and American Osteosarcoma Study Group), в котором объединились четыре крупнейшие онкологические группы: COG AOST0331 — Children's Oncology Group, EOI European Osteosarcoma Intergroup, SSG — Scandinavian Sarcoma Group, COSS — Cooperative Osteosarcoma Study. Семнадцать стран, 320 клинических центров принимали участие в данном исследовании. С 2005 по 2011 год зарегистрированы 2260 пациентов, рандомизированы 1332 пациента. Все пациенты распределены в четыре группы: 2 группы для пациентов с хорошим ответом MAP и MAPInf, 2 группы для пациентов с плохим гистологическим ответом MAP и MAPIE. ПЭГ-интерферон альфа 2b вводился в рамках поддерживающей терапии после завершения лечения по схеме MAP.

Stefan S. Bielack показал предварительные результаты исследования EURAMOS1 во время проведения съезда ASCO (American Society of Clinical Oncology). При этом хороший ответ достигнут у 1034 пациентов (46%). Рандомизированы 715 (по схеме MAP — 358 пациентов, MAPInf — 357 пациентов). У пациентов с хорошим гистологическим ответом 3-летняя БСВ 74% в группе MAP и 77% в группе MAPInf. Однако терапия в группе MAPInf проводилась без определения уровня экспрессии рецепторов интерферона α , что могло оказать влияние на БСВ [52].

Следующим направлением в терапии остеосаркомы, направленной на активацию опухоль-ассоциированных макрофагов, является применение мурамил трипептида фосфатидилэтаноламина MTP-PE (мифамуртид, мепакт).

Мурамил трипептид фосфатидилэтаноламин MTP-PE и L-MTP-PE преимущественно активируют моноциты/макрофаги, обладающие противоопухолевой активностью. Механизм действия реализуется в результате связывания со специфическими рецепторами TLR4 (toll-like receptor 4) и NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2 receptor) с последующей активацией различных клеточных сигнальных путей (ERK1/2 — extracellular-signal regulated kinase 1/2), NF- κ B — nuclear factor kappa-B, AP1 — adapter protein 1). В результате активированные макрофаги выделяют провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, PgE2, PgD2, TNF α , молекулы адгезии (ICAM1 — intracellular adhesion molecule, LFA1 — lymphocyte function-associated antigen), что способствует гибели опухолевой клетки [53].

В 2008 году Paul A. Meyers с соавторами опубликовали результаты рандомизированного исследо-

вания Children's Oncology Group по применению мурамил трипептида в комбинации с курсами полихимиотерапии МАР (метотрексат, адриамицин, цисплатин) и МАРИ (метотрексат, адриамицин, цисплатин, ифосфамид). С 1993 по 1997 год в исследование были включены 662 пациента с локализованным вариантом остеосаркомы. Программа терапии предусматривала распределение пациентов в две группы: режим А (рукав 1 — МАР без МТР-РЕ и рукав 2 — МАР с МТР-РЕ), режим Б (рукав 1 — МАРИ без МТР-РЕ и рукав 2 — МАР с МТР-РЕ). Неoadъювантная химиотерапия в режиме МАР включала: метотрексат, адриамицин, цисплатин; в режиме МАРИ: метотрексат, ифосфамид, адриамицин, цисплатин. Суммарные дозы метотрексата, цисплатина, адриамицина идентичны в обоих режимах. МТР-РЕ вводился во время адъювантной полихимиотерапии, 2 раза в нед 12 недель, далее 1 раз в нед 24 нед. Получены следующие результаты. Хороший гистологический ответ достигнут у 42% в режиме А и 48% — в режиме Б. Плохой гистологический ответ составил 58% в режиме А, 52% — в режиме Б. Для всех пациентов 5-летняя общая выживаемость (ОВ) — 74%, бессобытийная выживаемость (БСВ) — 64%. Режим А: ОВ без МТР-РЕ — 71%, с МТР-РЕ — 75%; БСВ без МТР-РЕ — 64%, с МТР-РЕ — 63%. Режим Б: ОВ без МТР-РЕ — 70%, с МТР-РЕ — 81%; БСВ без МТР-РЕ — 58%, с МТР-РЕ — 71%. Режимы А и Б: ОВ без МТР-РЕ — 70%, с МТР-РЕ — 78%; БСВ без МТР-РЕ — 61%, с МТР-РЕ — 67%. Таким образом, замена цисплатина на ифосфамид в неoadъювантной терапии и применение ифосфамида в адъювантной терапии не привело к увеличению выживаемости. В группе с ифосфамидом и МТР-РЕ отмечалось увеличение 5-летней ОВ до 81%, БСВ — до 71%, что может говорить о потенцирующем эффекте. Однако это требует дополнительного изучения [54, 55].

P.M. Anderson с соавторами в 2014 году представили результаты нерандомизированного пилотного исследования МТР-OS-403 по применению мифамуртида (L-MTP-PE) у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением остеосаркомы. Целью исследования являлась оценка фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности применения мифамуртида. С 2008 по 2012 год в исследование были включены 205 пациентов. Средний возраст — 16 лет. У 71% пациентов отмечены активные проявления заболевания после оперативного вмешательства на момент включения в исследование (локальный рецидив — 4%, метастатическое поражение — у 66%). Мифамуртид вводился 2 раза в нед 12 нед, далее 1 раз в нед 24 нед. Одно- и 2-летняя общая выживаемость для всей группы пациентов составила 71,7 и 45,9% соответственно. Не было выявлено существенной разницы в 3-летней общей выживаемости у пациентов, которые включены в исследование до 9 мес (40) или после 9 мес (165) от момента выявления

рецидива или рефрактерного течения заболевания (40%). Однако отмечено увеличение 3-летней общей выживаемости у пациентов, которые включены в исследование после 9 мес и получили полную программу терапии. Трехлетняя общая выживаемость у 77 пациентов, закончивших программное лечение, составила 48%, у 88, не закончивших программное лечение, — 15%. Таким образом, показана эффективность терапии мифамуртидом при рецидиве и рефрактерном течении остеосаркомы [56].

Jens H.W. Pahl в 2014 году опубликовал данные преклинического исследования о влиянии совместного применения мифамуртида (L-MTP-PE) и интерферона- γ , IL-10 и цетуксимаба на опухоль-ассоциированные макрофаги. Исследование проведено на 6 клеточных линиях (HOS-143b, OHS, OSA, HOS, U2OS, SAOS2). Отмечено существенное потенцирующее влияние комбинации препаратов мифамуртида и интерферона- γ на туморолитическую активность M1-типа макрофагов, а комбинации IL-10 и цетуксимаба, химерного IgG1k моноклонального антитела к EGFR, на туморолитическую активность M2-типа макрофагов. Учитывая полученные данные, можно говорить о возможном совместном использовании комбинации препаратов мифамуртида и интерферона- γ при лечении остеосаркомы [57].

5) НК-клеточная цитотоксическая терапия

В настоящее время выделяют три основных направления в НК-клеточной цитотоксической терапии: цитокин-индуцированная НК-клеточная противоопухолевая цитотоксичность, антитело-индуцированная НК-клеточная противоопухолевая цитотоксичность и KIR частично совместимая НК-клеточная цитотоксичность.

Первое направление — цитокин-индуцированная НК-клеточная противоопухолевая цитотоксичность.

Sergei R. Guma с соавторами из Texas Anderson Cancer Center в 2014 году представили результаты исследования по применению ингаляционного IL-2 и внутривенной трансфузии НК-клеток при лечении остеосаркомы с метастатическим поражением легких. В исследование были включены 5 клеточных линий остеосаркомы и гистологический материал 103 пациентов, из которых у 47 с первичного очага и у 56 — с метастатического. Оценивались уровень экспрессии NKG2DL (Natural Killer Group II member D ligand), а также терапевтическая эффективность комбинации ингаляционного IL-2 с трансфузией НК-клеток в сравнении с ингаляционным IL-2 или трансфузией НК-клеток (модель *in vivo*). В экспериментальной модели использовались донорские гуманизированные НК-клетки с фенотипом CD56⁺CD16⁺NKG2D⁺CD3⁻. Получены следующие данные. Экспрессия NKG2DL выявлена в 57% из 47 первичных опухолевых образцов (слабый уровень экспрессии в 38%, средний — в 12,8%, высокий —

6,2%), в 77% из 56 образцов метастатических очагов (слабый уровень экспрессии в 39%, средний — в 32%, высокий — 6%). В экспериментальной модели *in vivo* было показано, что ингаляционный IL-2 повышает уровень донорских НК-клеток в легких ($p=0,02$), но не в печени, селезенке, сердце, почках ($p<0,05$). Получены статистически достоверные результаты ($p<0,05$), подтверждающие уменьшение размеров и количества метастатических очагов, усиление апоптотических процессов в метастатических очагах при совместном применении IL-2 и донорских НК-клеток по сравнению с IL-2 и НК-клетками в монотерапии [58].

Таким образом, сочетание ингаляционного IL-2 с трансфузией донорских НК-клеток представляет новый подход в лечении остеосаркомы с метастатическим поражением легких.

В 2011 году Emilie P. Beddingh с соавторами представили результаты исследования по преодолению лекарственной резистентности клеточных линий с помощью IL-15-активированных аллогенных и аутологичных НК-клеток. НК-клетки периферической крови были собраны у 22 пациентов с впервые диагностированной остеосаркомой и у 23 здоровых доноров. Количество и фенотип НК-клеток были сопоставимы между пациентами и группой контроля. После трехдневной инкубации клеточной культуры в IL-15 отмечено существенное увеличение NKG2D и granzyme B в CD56dim и bright НК-клетках пациентов в сравнении с группой контроля ($p<0,0001$). IL-15-активированные НК-клетки вызвали более выраженный лизис клеточных линий остеосаркомы по сравнению с группой контроля ($p<0,0001$). IL-15 статистически достоверно усиливал цитолитическую активность НК-клеток в отношении MAP-резистентных клеточных линий (SAOS2 и U2OS) [59].

Таким образом, IL-15 может рассматриваться в качестве препарата, потенцирующего активность аллогенных и аутологичных НК-клеток.

В настоящее время накоплен небольшой опыт применения IL-15 в клинической практике, преимущественно у взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом.

С 2010 года в University of Minnesota проводится клиническое исследование: гаплоидентичная НК-клеточная терапия с внутривенным введением рекомбинантного человеческого IL-15 (rhIL-15) у взрослых пациентов с рецидивом и рефрактерным течением острого миелоидного лейкоза [60].

Второе направление — антитело-индуцированная НК-клеточная противоопухолевая цитотоксичность.

В 2011 году Jens H.W. Pahl опубликовал результаты исследования о потенцирующем влиянии цетуксимаба (эрбитукс) на цитолитическую активность НК-клеток при лечении остеосаркомы. Экспрессия EGFR выявлена на всех 12 клеточных линиях осте-

осаркомы и биопсийном материале 4 пациентов с остеосаркомой. Цетуксимаб статистически достоверно усиливал цитолитическую активность НК-клеток в отношении MAP-резистентных клеточных линий (SAOS2 и U2OS). Цетуксимаб также может рассматриваться в качестве препарата, потенцирующего активность аллогенных и аутологичных НК-клеток [61].

Третье направление — KIR (killer immunoglobulin receptor) частично совместимая НК-клеточная цитотоксичность.

David Delgado с соавторами в 2010 году показали статистически значимую активность KIR частично совместимой НК-клеточной цитотоксичности в отношении клеточных линий остеосаркомы [62].

В настоящее время у детей проводится большое количество исследований с применением цитокиновой и НК-клеточной терапии, особенно у пациентов с острым миелоидным лейкозом и нейробластомой.

В 2010 году Jeffrey E. Rubnitz с соавторами опубликовали результаты пилотного исследования NKAML, целью которого было определение возможности проведения гаплоидентичной НК-клеточной трансплантации у детей с острым миелоидным лейкозом. Десять детей были включены в исследование. Режим кондиционирования включал циклофосфан, флударабин, IL-2. Реакции трансплантат против хозяина отмечено не было. Двухлетняя бессобытийная выживаемость составила 100%, все пациенты находились в МРБ-негативном статусе [63].

С 2008 года St. Jude Children's Research Hospital проводит рандомизированное исследование AML08, в котором предусмотрена KIR частично совместимая трансплантация НК-клеток для детей в промежуточной и высокой группах риска. Режим кондиционирования циклофосфан, флударабин, IL-2 [24].

Накоплен большой опыт применения IL-2 у пациентов с нейробластомой, как в комбинации Ch14.18 с IL-2, так и применение иммуноцитокинного препарата Hu14.18-IL-2 [38, 39].

С 2012 года St. Jude Children's Research Hospital проводит исследование GD2NK у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением нейробластомы. Программа предусматривает проведение полихимиотерапии, терапию с применением hu14.18K322A и KIR частично совместимой трансплантации НК-клеток [64].

Учитывая вышеизложенные данные, можно говорить о том, что возможно проведение терапии комбинацией IL-2 с аутологичными НК-клетками или гаплоидентичными НК-клетками и у детей с остеосаркомой.

Таким образом, в настоящее время существуют пять ключевых направлений в применении таргетной терапии у пациентов с остеосаркомой, которые

позволят улучшить результаты лечения. Однако все они требуют дальнейшего детального изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. By Gaetano Bacci et al. Long-Term Outcome for Patients With Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity Treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli According to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma-2 Protocol: An Updated Report. *Journal of clinical oncology*. 2000, v. 18, p. 4016-4027.
2. Stefano Ferrari et al. Neoadjuvant Chemotherapy With Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin With or Without Ifosfamide in Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity: An Italian Sarcoma Group Trial ISG/OS-1. *Journal of clinical oncology*. 2012, v. 30, No. 17, p. 2112-2118.
3. Stefano Ferrari et al. Neoadjuvant Chemotherapy With High-Dose Ifosfamide, High-Dose Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin for Patients With Localized Osteosarcoma of the Extremity: A Joint Study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *Journal of clinical oncology*. 2005, v. 23, No. 34, p. 8845-8852.
4. Marta Hegyi et al. Good Prognosis of Localized Osteosarcoma in Young Patients Treated With Limb-Salvage Surgery and Chemotherapy. *Pediatric Blood Cancer*. 2011, v. 57, p. 415-422.
5. Sigbjørn Smeland et al. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma. *Acta Orthopaedica*. 2011, v. 82 (2), p. 211-216.
6. Yukihide Iwamoto et al. Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J. *Journal of orthopedic science*. 2009, v. 14, p. 397-404.
7. A. Sérgio Petrilli et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: Prognostic Factors and Impact on Survival. *Journal of clinical oncology*. 2006, v. 24, No. 7, p. 1161-1168.
8. By Allen M. Goorin et al. Presurgical Chemotherapy Compared With Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *Journal of clinical oncology*. 2003, v. 21, p. 1574-1580.
9. Marie-Cécile Le Deley et al. SFOP OS94: A randomized trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. *European journal of cancer*. 2007, v. 43, p. 752-761.
10. Pamela S. Hinds et al. Aggressive treatment of non-metastatic osteosarcoma improves health-related quality of life in children and adolescents. *European journal of cancer*. 2009, v. 45, p. 2007-2014.
11. Najat C. Daw et al. Frontline Treatment of Localized Osteosarcoma Without Methotrexate. *Cancer*. 2011, v. 117, p. 2770-2778.
12. Paul A. Meyers et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – a report from the Children’s Oncology Group. *Journal of clinical oncology*. 2008, v. 28, No. 9, p. 633-638.
13. Meyers P.A., Healey J.H., Chou A.J. et al. Addition of pamidronate to chemotherapy for the treatment of osteosarcoma. *Cancer*. 2011, v. 117, 8, p. 1736-1744.
14. Michael S. Isakoff et al. Poor Survival for Osteosarcoma of the Pelvis: A Report from the Children’s Oncology Group. *Clinical Orthopedics Related Research*. 2012, v. 470, p. 2007-2013.
15. Kjetil Boye et al. High-Dose Chemotherapy with Stem Cell Rescue in the Primary Treatment of Metastatic and Pelvic Osteosarcoma: Final Results of the ISG/SSG II Study. *Pediatric blood cancer*. 2014, v. 61, 5, p. 840-845.
16. Najat C. Daw et al. Metastatic Osteosarcoma. Results of Two Consecutive Therapeutic Trials at St. Jude Children’s Research Hospital. *Cancer*. 2006, v. 106, p. 403-412.
17. Ebb David, Holcombe Grier, Karen Marcus et al. Phase II Trial of Trastuzumab in Combination With Cytotoxic Chemotherapy for Treatment of Metastatic Osteosarcoma With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression: A Report From the Children’s Oncology Group. *Journal of clinical oncology*. 2012, v. 30, No. 20, p. 2245-2551.
18. Goldsby Robert E., Timothy M. Fan, Doojduen Villaluna et al. Feasibility and dose discovery analysis of zoledronic acid with concurrent hemotherapy in the treatment of newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A report from the Children’s Oncology Group. *European Journal of Cancer*. 2013, v. 49, p. 2384-2391.
19. Grignani G. et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Annals of Oncology*. 2012, v. 23 (2), p. 508-516.
20. Jiong Mei et al. VEGFR, RET, and RAF/MEK/ERK Pathway Take Part in the Inhibition of Osteosarcoma MG63 Cells with Sorafenib Treatment. *Cell Biochem Biophys*. 2014, v. 69 (1), p. 151-156.
21. Grignani G., Palmerini E., Dileo P. et al. A Phase I Trial and Pharmacokinetic Study of Sorafenib in Children with Refractory Solid Tumors or Leukemias: A Children’s Oncology Group Phase I Consortium Report. *Clinical Cancer Research*. 2012, v. 18 (21), p. 6011-6022.
22. Inaba Hiroto, Jeffrey E. Rubnitz et al. Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of the Multikinase Inhibitor Sorafenib in Combination With Clofarabine and Cytarabine in Pediatric Relapsed/Refractory Leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2011, v. 29, No. 24, p. 3293-3300.
23. COG AAML1031: Phase III randomized trial for patients with de novo AML using bortezomib and sorafenib for high allelic ratio FLT3/ITD. Protocol Children’s Oncology Group.
24. AML08: A phase III randomized trial of clofarabine plus cytarabine versus conventional induction therapy and a phase II study of natural killer cell transplantation in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Protocol St. Jude Children’s Research Hospital.
25. Schmid Irene, MD, Beate Haberle, MD, Michael H. Albert et al. Sorafenib and Cisplatin/Doxorubicin (PLADO) in Pediatric Hepatocellular Carcinoma. *Pediatric Blood Cancer*. 2012, v. 58, p. 539-544.
26. Martín-Liberal J. et al. Phase I trial of sorafenib in combination with ifosfamide in patients with advanced sarcoma: a Spanish group for research on sarcomas (GEIS) study. *Invest New Drugs*. 2014, v. 32, p. 287-294.
27. Pignochino Ymera, Carmine Dell’Aglia, Marco Basiricò et al. The Combination of Sorafenib and Everolimus Abrogates mTORC1 and mTORC2 Upregulation in Osteosarcoma Pre-clinical Models. *Clinical Cancer Research*. 2013, v. 19 (8), p. 2117-2131.
28. Palmerini E., Lewis Jones R., Paioli A. et al. Phase II Open Label, Non-randomized study of sorafenib and everolimus in unresectable metastatic osteosarcoma (OST) patients relapsed after standard chemotherapy. NCT01804374. <http://meetinglibrary.asco.org/content/133681-144>.
29. Fouladi Maryam, Fred Laningham, Jianrong Wu et al. Phase I Study of Everolimus in Pediatric Patients With Refractory

- Solid Tumors. *Journal of clinical oncology*. 2007, v. 25, No. 30, p. 4806-4812.
30. Franz D.N., Sparagana S., Frost M. et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013, v. 381 (9861), p. 125-132.
31. Phase II Study of Everolimus in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Osteosarcoma. <http://clinicaltrial.gov/show/NCT01216826>.
32. By Richard Gorlick et al. Expression of HER2/erbB-2 Correlates With Survival in Osteosarcoma. *Journal of clinical oncology*. 1999, v. 17, p. 2781-2788.
33. Tomohiro Akatsuka et al. ErbB2 Expression Is Correlated with Increased Survival of Patients with Osteosarcoma. *Cancer*. 2002, v. 94, p. 1397-1404.
34. Sarah Gorlick et al. HER-2 Expression is Not Prognostic in Osteosarcoma; A Children's Oncology Group Prospective Biology Study. *Pediatric blood cancer*. 2014, v. 69.
35. Melinda S. Merchant et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of Lexatumumab in pediatric patients with solid tumor. *Journal of clinical oncology*. 2012, v. 30, No. 33, p. 4141-4147.
36. Michal Roth et al. Ganglioside GD2 as a therapeutic target for antibody-mediated therapy in patients with osteosarcoma. *Cancer*. 2014, v. 120, p. 548-554.
37. A Phase I trial of humanized Anti-GD2 Monoclonal Antibody (Hu14.18K322A) in children and adolescents with neuroblastoma, osteosarcoma and melanoma. <http://clinicaltrial.gov/show/NCT00743496>.
38. Alice L.Yu, MD, Andrew L. Gilman et al. Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma. *New English Journal of Medicine*. 2010, v. 363 (14), p. 1324-1334.
39. Suzanne S. Shusterman, Wendy B. London, Stephen D. Gillies et al. Antitumor Activity of Hu14.18-IL2 in Patients With Relapsed/Refractory Neuroblastoma: A Children's Oncology Group (COG) Phase II Study. *Journal of clinical oncology*. 2010, v. 28 (33), p. 4969-4975.
40. Fariba Navid, Barry L. Shulkin, Robert A. Kaufman et al. Phase I Trial of a Novel Anti-GD2 Monoclonal Antibody, Hu14.18K322A, Designed to Decrease Toxicity in Children With Refractory or Recurrent Neuroblastoma. *Journal of clinical oncology*. 2014, v. 10, No. 11.
41. Philippe Clézardin et al. Bisphosphonates in preclinical bone oncology. *Bone*. 2011, v. 49, p. 66-70.
42. Jun Ah Lee, Jun Soo Jung, Dong Ho Kim. RANKL Expression Is Related to Treatment Outcome of Patients With Localized, High-Grade Osteosarcoma. *Pediatric Blood Cancer*. 2010, v. 56, p. 738-743.
43. Toru Akiyama, Crispin R. Dass et al. Novel therapeutic strategy for osteosarcoma targeting osteoclast differentiation, bone-resorbing activity, and apoptosis pathway. *Molecular Cancer Therapy*. 2008, v. 7, p. 11.
44. Zhaoxu Li et al. Potential of human $\gamma\delta$ T-cells for immunotherapy of osteosarcoma. *Molecular Biology Reports*. 2013, v. 40, p. 427-437.
45. Maria Serena Benassi, Francesca Ponticelli et al. Growth inhibition and sensitization to cisplatin by zoledronic acid in osteosarcoma cells. *Cancer Letters*. 2007, v. 250, p. 194-205.
46. Meyers P.A., Healey J.H., Chou A.J. et al. Addition of pamidronate to chemotherapy for the treatment of osteosarcoma. *Cancer*. 2011, v. 117 (8), p. 1736-1744.
47. Goldsby Robert E., Timothy M. Fan, Doojduen Villaluna et al. Feasibility and dose discovery analysis of zoledronic acid with concurrent chemotherapy in the treatment of newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *European Journal of Cancer*. 2013, v. 49, p. 2384-2391.
48. Gatien Moriceau et al. Zoledronic acid potentiates mTOR inhibition and abolishes the resistance of osteosarcoma cells to RAD001 (Everolimus): pivotal role of the prenylation process. *Cancer Reserch*. 2010, v. 70 (24), p. 10329-10339.
49. Emilie P. Buddingh et al. Tumor-infiltrating macrophages are associated with metastasis suppression in high-grade osteosarcoma: a rationale for treatment with macrophage activating agents. *Clinical cancer research*. 2011, v. 17, 8, p. 2110-2019.
50. Carola A.S. Arndt et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for first pulmonary recurrence of osteosarcoma: effects on disease-free survival and immunomodulation. A report from the Children's Oncology Group. *Clinical cancer research*. 2010, v. 16, 15, p. 4024-4030.
51. By Tadahiko Kubo et al. Interferon- α/β receptor as a prognostic marker in osteosarcoma. *Journal Bone Joint Surg. Am*. 2011, v. 93, p. 519-526.
52. Stefan S. Bielack et al. MAP plus maintenance pegylated interferon α 2b (MAPInf) versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative MAP: first results of the EURAMOS1 «good response» randomization. *Journal of clinical oncology*. 2013, v. 31, No. 18.
53. Kosei Ando et al. Mifamurtide for the treatment of nonmetastatic osteosarcoma. *Expert Opin. Pharmacotherapy*. 2011, v. 12, 2, p. 285-292.
54. Paul A. Meyers et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high dose methotrexate. *Journal of clinical oncology*. 2005, v. 23, No. 9, p. 2004-2011.
55. Paul A. Meyers et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – a report from the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology*. 2008, v. 28, No. 9, p. 633-638.
56. Anderson P.M. et al. Mifamurtide in metastatic and recurrent osteosarcoma: a patient access study with pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety assessments. *Pediatric blood cancer*. 2014, v. 61, 2, p. 238-244.
57. Jens H.W. Pahl et al. Macrophages inhibit human osteosarcoma cell growth after activation with the bacterial cell wall derivative liposomal muramyl tripeptide in combination with interferon- γ . *Journal of experimental and clinical cancer research*. 2014, 27-33.
58. Sergei R. Guma et al. Natural killer cell therapy and aerosol interleukin-2 for the treatment of osteosarcoma lung metastasis. *Pediatric blood cancer*. 2014, v. 61, p. 618-626.
59. Emilie P. Beddingh et al. Chemotherapy-resistant osteosarcoma is highly susceptible to IL-15 – activated allogenic and autologous NK-cells. *Cancer Immunology Immunotherapy*. 2011, v. 60, p. 575-586.
60. Haploidentical Donor natural killer cell infusion with intravenous recombinant human IL-15 (rhIL-15) in adults with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia. Protocol University of Minesota.
61. Jens H.W. Pahl et al. Anti-EGFR antibody cetuximab enhances the cytolytic activity of natural killer cells toward osteosarcoma. *Clinical cancer research*. 2012, v. 18, p. 432-441.
62. David Delgado et al. KIR receptor-ligand incompatibility predicts killing of osteosarcoma cell lines by allogenic NK-cells. *Pediatric blood cancer*. 2010, v. 55, 7, p. 1300-1305.

63. Jeffrey E. Rubnitz et al. NKAML: a pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2010, v. 28, No. 6, p. 955-959.
64. GD2NK: A safety/feasibility trial of the addition of the humanized anti-GD2 antibody (hu14.18K322A) with and without

natural killer cells to chemotherapy in children and adolescents with recurrent/refractory neuroblastoma. Protocol St. Jude Children's Research Hospital.

Статья поступила 23.07.2014 г., принята к печати 13.10.2014 г.
Рекомендована к публикации Д.В. Нисиченко

POSSIBILITY OF TARGETED THERAPY OF OSTEOSARCOMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS (LITERATURE REVIEW)

Senzhapova E.R.

Pediatric Oncology and Haematology Research Institute of FSBSI «N.N. Blokhin Cancer Research Center», Moscow

Key words: osteosarcoma, target therapy, children

Osteosarcoma treatment methods have not been changed for last twenty years. There are five main drugs (such as cisplatin, doxorubicin, methotrexate, ifosfomide, etoposide) which are usually used in different combinations and doses. Results of survival are approximately similar. Five-year overall survival of patients with localized osteosarcoma is 75% and five-year event-free survival is 62%. Survival results of patients with metastatic osteosarcoma are much worse, five-year overall survival is 34% and five-year event-free survival is 20%.

Relevance topic is associated with the fact that the results of treatment osteosarcoma are not satisfactory and optimal therapeutic strategy is unknown. In this connection, new programs are developed based on the experience of pre-existing protocols, taking into molecular-biological features of osteosarcoma cells. Different studies of signaling pathways, tumor microenvironment open the way to possibility of using target therapies (small molecules inhibitors and monoclonal antibodies), cell-cytokine therapy.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ВСЕГО ТЕЛА В ОЦЕНКЕ ЛИМФОГЕННОГО И ГЕМАТОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ТУЛОВИЩА И КОНЕЧНОСТЕЙ У ДЕТЕЙ

А.С. Барбашова, Н.В. Кочергина, Е.В. Михайлова, И.В. Каминская, Т.Р. Панферова, А.С. Крылов

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

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, магнитно-резонансная томография всего тела, метастазы опухолей мягких тканей

Целью работы явилось улучшение диагностики лимфогенного и гематогенного метастазирования опухолей мягких тканей у детей с диссеминированными поражениями.

Материалы и методы. Были обследованы 15 детей с диссеминированными формами опухолей. Девочек было 8, мальчиков — 7, возраст детей от 1,5 до 16 лет. Выявлены злокачественные опухоли мягких тканей у 13 детей (86,7%), у 2% (13,3%) — доброкачественные. Исследование проводилось на аппарате Magnetom Avanto 1,5T и Magnetom Skyra 3T, Siemens. Стандартный протокол исследования включал в себя две последовательности в коронарной проекции: T1-se и T2 STIR для всего тела. Оценивалась информативность МРТ-ВТ в выявлении лимфогенного и гематогенного метастазирования.

Результаты. У 13 больных определялись диссеминированные формы ОМТ с наличием первичной опухоли, у 2 пациентов имели место метастазы из не выявленного первичного очага. Метастазы в кости скелета были выявлены у 5 детей, из них у 4 — в костный мозг. У 7 пациентов были выявлены увеличенные л/узлы, 1 пациент при этом имел ложноположительный результат по данным МРТ-ВТ. Изменения в легочной ткани определялись у 3 пациентов, нашедших подтверждение при РКТ органов грудной клетки. У 1 пациента с наличием мелких очагов до 3 мм, выявленных при РКТ органов грудной клетки, дано ложноотрицательное заключение. Поражение других органов (селезенки, брюшины, плевры, головного мозга) как метастатического характера при злокачественных формах опухолей мягких тканей, так и при специфическом поражении при нейрофиброматозе 1-го типа выявлено при МРТ всего тела у 3 больных.

Заключение. МРТ-ВТ обладает высокими показателями информативности в выявлении как первичного патологического процесса, так и метастатического. Информативность МРТ-ВТ и РИД скелета в определении мтс в кости: чувствительность — 98% и 47,1%, специфичность — 100 и 100% соответственно. МРТ-ВТ более информативна при определении поражений органов-мишеней при СМТ, чем УЗИ брюшной полости: чувствительность — 100 и 66,7%, специфичность — 100 и 100% соответственно. МРТ-ВТ уступает УЗ-исследованию л/узлов: чувствительность — 100 и 100%, специфичность — 87,5 и 100% соответственно. МРТ-ВТ уступает РКТ органов грудной клетки в выявлении мтс в легкие: чувствительность — 75 и 100%, специфичность — 100 и 100% соответственно.

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ), являясь одними из самых злокачественных солидных опухолей у детей, имеют гематогенный путь распространения, метастазируя в легкие, печень, костный мозг, кости и головной мозг. Лимфогенный путь для СМТ

свойственен в меньшей степени, причем наиболее часто метастазы в регионарные лимфатические узлы (л/у) выявляются при рабдомиосаркоме (РМС), в то время как другие злокачественные опухоли метастазируют в л/у значительно реже [1–3].

Определение стадии заболевания по системе TNM является ключевой задачей, от которой зависит дальнейший путь лечения больных: проведение на первом этапе хирургического вмешательства или выбор соответствующей схемы неoadъювантной химиотерапии.

Адрес для корреспонденции

Барбашова А.С.

E-mail: afina.barbashova@mail.ru

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — это метод выбора при диагностике мягкотканых образований [4–8].

Благодаря высокой контрастности тканей и мультипланарности изображения МРТ позволяет не только визуализировать объемное образование (определить критерий T), но и оценить расположенные рядом мышечные и сосудисто-нервные структуры, определить заинтересованность прилежащих костных структур, выявить увеличенные регионарные лимфатические узлы, т. е. определить критерий N. Применение методики МРТ всего тела (МРТ-ВТ) «Whole body MRI» позволяет без лучевой нагрузки, без применения радиоизотопных препаратов диагностировать поражение костей и костного мозга, внутренних органов-мишеней — выставить критерий M [9–14].

Цель работы: улучшить диагностику лимфогенного и гематогенного метастазирования опухолей мягких тканей у детей с диссеминированными поражениями.

Задачи: 1) разработать семиотику метастазов (мтс) в кости, легкие, л/у и другие органы опухолей мягких тканей;

2) уточнить информативность МРТ-ВТ в оценке лимфогенного и гематогенного метастазирования;

3) сравнить информативность МРТ-ВТ с другими методами лучевой диагностики отдаленной распространенности опухолей мягких тканей;

4) разработать алгоритм обследования в процессе первичной диагностики мтс в л/у, органы и ткани и динамического наблюдения.

Материалы и методы

В НИИ ДООГ за период с 2009 по 2013 г. были обследованы 15 детей с диссеминированными формами опухолей. Девочек было 8, мальчиков — 7, возраст детей от 1,5 до 16 лет.

Исследование проводилось на аппарате Magnetom Avanto 1,5T и Magnetom Skyra 3T, Siemens. Стандартный протокол исследования включал в себя две последовательности в коронарной проекции: T1-se и T2 STIR для всего тела. Использовались катушки для головного мозга, шеи, туловища. При высоком росте пациента помимо описанных катушек использовалась катушка для МР-ангиографии нижних конечностей. При обработке полученных данных применялась функция «сшивания» изображений. Среднее время сканирования — 45 ± 10 мин. В зависимости от поставленных задач, выявленных патологических очагов и состояния пациента к стандартному исследованию в коронарной проекции добавлялись исследования в аксиальной проекции головного мозга в режиме dark-fluid, для грудной и брюшной полостей — T2-последовательности tse (turbo spin echo) или blade, для конечностей — (T2 tse и T2 fs)

и T1-последовательности. Применение данного сочетания режимов являлось оптимальным для выявления патологии всех частей тела.

Помимо МРТ всего тела всем пациентам проводились традиционные лучевые методы обследования: УЗИ, РИД скелета и/или РИД мягких тканей, РКТ органов грудной клетки с или без РКТ брюшной полости с в/в контрастированием, трепан-биопсия костного мозга (подвздошные кости, грудина).

При определении информативности МРТ-ВТ использовали следующие показатели.

В контексте данного исследования чувствительность — это способность метода определять наличие метастазов: $ИП:(ИП+ЛО) \times 100\%$.

Специфичность — это способность метода определять отсутствие метастазов: $ИО:(ИО+ЛП) \times 100\%$.

Прогностическая ценность положительного результата — это вероятность наличия метастазов при положительном результате диагностического исследования: $ИП:(ИП+ЛП) \times 100\%$.

Прогностическая ценность отрицательного результата — вероятность отсутствия метастазов при отрицательном результате диагностического исследования: $ИО:(ИО+ЛО) \times 100\%$, где

ИП — истинно положительный результат;

ИО — истинно отрицательный результат;

ЛП — ложноположительный результат;

ЛО — ложноотрицательный результат.

Результаты и обсуждение

В результате комплексного обследования, включая МРТ-ВТ, были выявлены злокачественные опухоли мягких тканей у 13 детей (86,7%), у 2% (13,3%) — доброкачественные. Злокачественные опухоли были представлены: рабдомиосаркома — 8 (53,3%), синовиальная саркома — 2 (13,3%), периферическая нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО) — 1 (6,7%), фибросаркома — 1 (6,7%), десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль — 1 (6,7%); доброкачественные опухоли — нейрофиброматозом 1-го типа. Все диагнозы были подтверждены морфологически путем биопсии первичной опухоли или метастатически измененных л/узлов. По результатам МРТ-ВТ у 13 (86,7%) детей были выявлены первичные опухоли — 11 (73,3%) злокачественных и 2 (13,3%) доброкачественные, у 2 (13,3%) детей первичной опухоли выявлено не было: у одного ребенка (6,7%) определялись только метастатические поражения внутренних органов, л/узлов и костной системы, другой пациент (6,7%) имел послеоперационный рубец с метастатически измененными регионарными л/узлами.

У детей с саркомами мягких тканей определялись метастатические изменения в различных органах. Изменения в костях были выявлены у 5 больных, при этом выделено 3 варианта таких изменений (рис. 1).

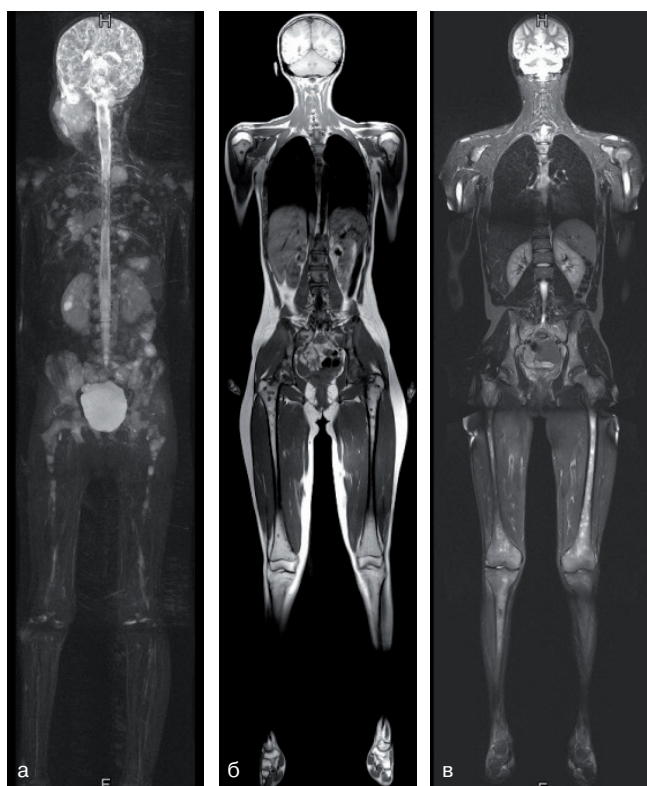


Рис. 1. а) Девочка 7 лет. Альвеолярная РМС. МРТ-ВТ, режим T2 STIR. В костях таза, бедренных костях визуализируются множественные округлые очаги повышенного МР-сигнала; б) Девочка 16 лет. Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль. МРТ-ВТ, режим T1. В длинных трубчатых костях, в костях таза определяются сливающиеся очаги, создающие неправильной формы зоны гипоинтенсивного сигнала; в) Мальчик 9 лет. Альвеолярная РМС. МРТ-ВТ, режим T2 STIR. В длинных трубчатых костях, в костях таза, позвонках определяется диффузное повышение МР-сигнала на всем протяжении костномозгового канала трубчатых костей и костной ткани позвонков и плоских костей

Сочетание округлых множественных очагов и сливающихся очагов неправильной формы в костномозговом пространстве трубчатых костей встреча-

лось у 3 пациентов, у 1 больного выявлено тотальное изменение МР-сигнала на всем протяжении костномозгового канала, у другого — только округлые множественные очаги. При этом у 4 пациентов с наличием сочетанных очагов в костномозговом пространстве и тотально измененного МР-сигнала при трепан-биопсии подвздошных костей выявлено поражение костного мозга, предположение о котором было высказано при МРТ всего тела, соответственно информативность метода равна 100%. У всех 5 пациентов с изменениями в костях при РИД скелета дано заключение о специфическом поражении костей. Таким образом, информативность, т. е. чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР, МРТ-ВТ и РИД скелета в выявлении изменений в костях составила 100%.

Однако, исследуя отдельные анатомические области, было отмечено несоответствие выявленных изменений при РИД скелета и МРТ-ВТ, что отражено в таблице и на рис. 2.

В каждой области определялись очаги гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) и очаги измененного МР-сигнала при МРТ-ВТ, при этом подсчитывались отдельные очаги: если в одной анатомической области данных очагов было больше двух, то они считались как одно поражение. Подтверждение выявленных изменений основывалось на комплексе лучевых методов исследования (РИД скелета, рентгенография и РКТ пораженных костей, МРТ зон поражения), клинических данных в процессе динамического наблюдения за пациентами в период лечения (максимальный срок наблюдения составил 15 мес).

Анализируя данные таблицы, следует отметить, что чувствительность МРТ-ВТ превосходит таковую при РИД скелета в отдельных анатомических областях — 98,0 и 47,1% соответственно. Специфичность обоих методов при этом составила 100%, т. к. отсутствовали ложноположительные заключения.

Таблица. Распределение очагов поражения в зависимости от анатомической области и метода визуализации

Анатомические области	РИД скелета	МРТ-ВТ	Всего
С-отдел позвоночника	1	4	4
Th-отдел позвоночника	3	5	5
L-S-отдел позвоночника	1	4	4
Кости таза	2	5	5
Кости черепа	4	4	4
Бедренные кости	3	5	5
Плечевые кости	2	5	5
Лопатки/ключицы	1	5	5
Ребра	3	5	5
Грудина	3	3	4
Дистальные отделы конечностей	1	5	5
Всего зон	24 (47,1%)	50 (98,0%)	51 (100%)

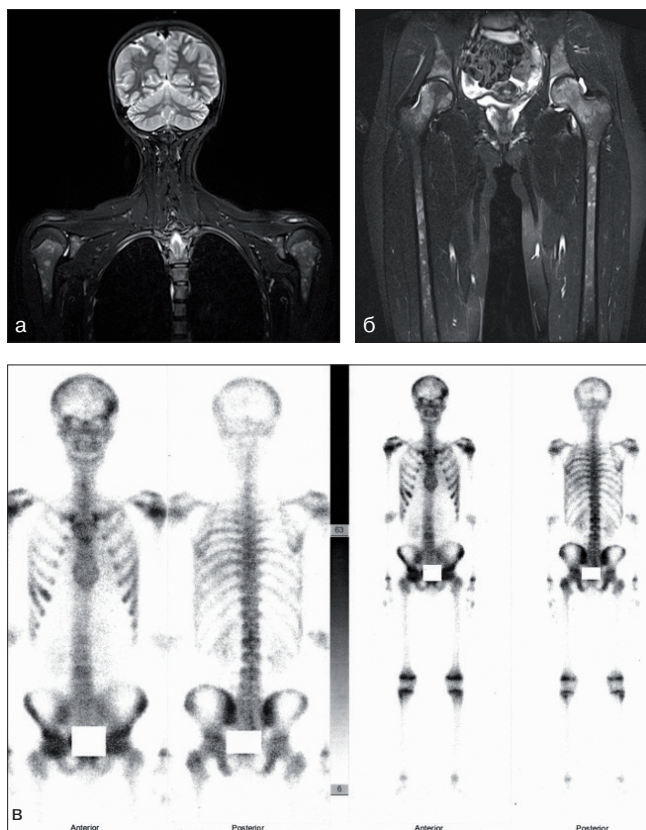


Рис. 2. а, б) Девочка 16 лет. Десмопластическая мелкокругло-клеточная опухоль. Фрагменты МРТ-ВТ в режиме T2 STIR, определяются множественные сливающиеся очаги повышенного МР-сигнала в ключицах, лопатках, проксимальных отделах плечевых костей, в костях таза, проксимальных отделах бедренных костей; в) РИД скелета той же больной. Определяются очаги повышенного накопления РФП в области костей свода черепа, грудине, заднебокового отрезка 10-го ребра слева, незначительно заднебоковых отрезков 5-, 6-го ребер справа (лопатка?), правого плечевого и тазобедренного суставов. Неравномерное повышение накопления РФП в позвоночнике

В первую очередь такие результаты связаны с разрешающей способностью радионуклидного метода в визуализации очагов меньше 5 мм. Во-вторых, недооценкой полученных результатов при интерпретации данных в зонах, богатых красным костным мозгом, у маленьких детей, отсутствием реактивной остеопластической активности в зоне метастатических очагов, а также в случаях поражения костного мозга без реакции костной ткани. Наибольшие трудности при выявлении метастазов в костях возникли при оценке позвоночного столба, где РИД скелета из 13 очагов выявила только 5 (38,5%), а МРТ-ВТ — 13 (100%). Также трудности возникли при интерпретации изменений в зонах, содержащих кроветворный костный мозг (проксимальные отделы длинных трубчатых костей, плоские кости), и в дистальных отделах конечностей, где разрешающая способность РИД скелета у детей снижена в силу малых размеров костей. МРТ-ВТ была отрицательна только при выявлении изменений в одной анатомической области — грудине, которая у одного пациента не

вошла в зону исследования (переднезадний размер грудной клетки превышал поле сканирования).

Таким образом, при РИД скелета удалось выявить только 24 (47,1%) зоны поражения из 51, в то время как МРТ-ВТ дала положительный результат в 50 (98,0%) зонах. Однако учитывая быстроту сканирования при РИД скелета, его небольшую стоимость, радионуклидный метод остается рутинным поисковым методом в выявлении метастатического поражения костной системы.

При МРТ всего тела выявлялись как регионарные, так и отдаленные метастатические л/узлы в виде отдельных увеличенных и измененных л/узлов или конгломератов. Нормальная лимфоидная ткань, включая селезенку, тимус, миндалины ротоглотки и лимфатические узлы, имеет высокую интенсивность сигнала в режиме STIR (рис. 3).

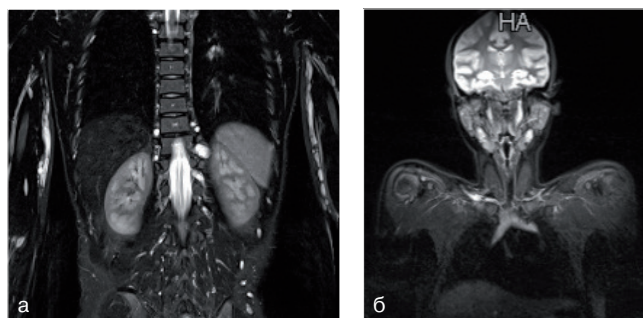


Рис. 3. а, б) Девочка 2 года. Нейрофиброматоз 1-го типа. Фрагменты МРТ-ВТ в режиме T2 STIR. Селезенка, тимус, лимфоидная ткань ротоглотки имеют повышенный МР-сигнал

При этом патологически измененные л/узлы также обладают повышенным сигналом, и разграничение нормальных и метастатических узлов основывается на определении их размеров и/или обнаружении их в тех анатомических областях, в которых в норме они не встречаются (рис. 4).

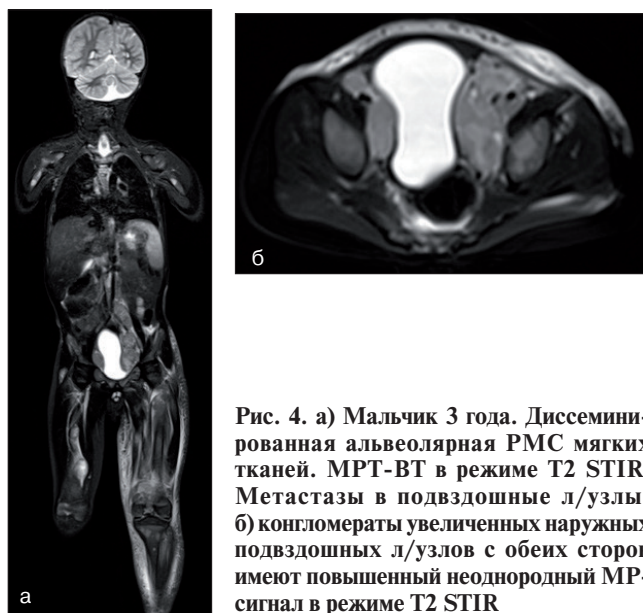


Рис. 4. а) Мальчик 3 года. Диссеминированная альвеолярная РМС мягких тканей. МРТ-ВТ в режиме T2 STIR. Метастазы в подвздошные л/узлы; б) конгломераты увеличенных наружных подвздошных л/узлов с обеих сторон имеют повышенный неоднородный МР-сигнал в режиме T2 STIR

У 7 пациентов были выявлены увеличенные л/узлы, что было подтверждено при УЗИ пораженных областей и в результате проведенных лимфодиссекций при плановом оперативном вмешательстве, у 1 пациента с увеличенными регионарными л/узлами при МРТ-ВТ было дано ложноположительное заключение. В результате чего информативность МРТ-ВТ в выявлении метастатического поражения л/узлов составила: чувствительность — 100%, специфичность — 87,5%, ПЦПР — 87,5%, ПЦОР — 100%.

Изменения в легочной ткани в виде множественных округлых образований повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме STIR определялись у 3 пациентов, нашедших подтверждение при РКТ органов грудной клетки (рис. 5). У 1 пациента с наличием мелких очагов до 3 мм, выявленных при РКТ органов грудной клетки, дано ложноотрицательное заключение. Информативность МРТ всего тела в отношении поражения легочной ткани составила: чувствительность — 75%, специфичность — 100%, ПЦПР — 100%, ПЦОР — 91,7%.

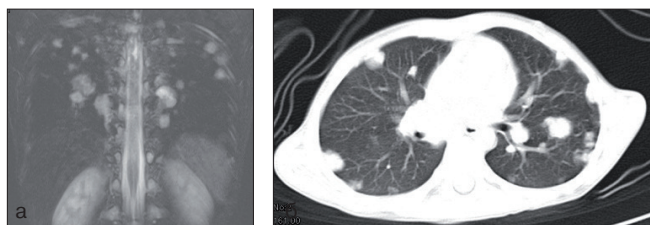


Рис. 5. а) Девочка 7 лет. Альвеолярная РМС. Фрагмент МРТ-ВТ в режиме T2 STIR. В легких с обеих сторон определяются множественные образования различного размера повышенного МР-сигнала на фоне «темной» легочной ткани; б) РКТ той же больной, легочное окно. В обоих легких визуализируются округлые очаги и фокусы уплотнения легочной ткани (мтс)

Поражение других органов (селезенки, брюшины, плевры, головного мозга) как метастатического характера при злокачественных формах опухолей мягких тканей, так и при специфическом поражении при нейрофиброматозе 1-го типа выявлено при МРТ всего тела у всех 3 больных, при этом информативность МРТ-ВТ составила 100% (рис. 6). При УЗИ было дано одно ложноотрицательное заключение при поражении плевры, у двух больных с изменениями в брюшной полости даны истинно положительные результаты, как и при МРТ-ВТ. Чувствительность УЗИ при этом равна 66,7%, специфичность — 100%, ПЦПР — 100%, ПЦОР — 92,9%.

Гематогенные метастазы были выявлены у 12 (80%) больных, причем МРТ-ВТ у 1 пациента дала ложноотрицательный результат, ложноположительных заключений не было, что отразилось на чувствительности метода, равной 92,3%, специфичность — 100%, ПЦПР — 100%, ПЦОР — 80%. При лимфогенном распространении МРТ-ВТ имела 1 ложноположительный результат, что повлияло на ее специфичность, которая составляет

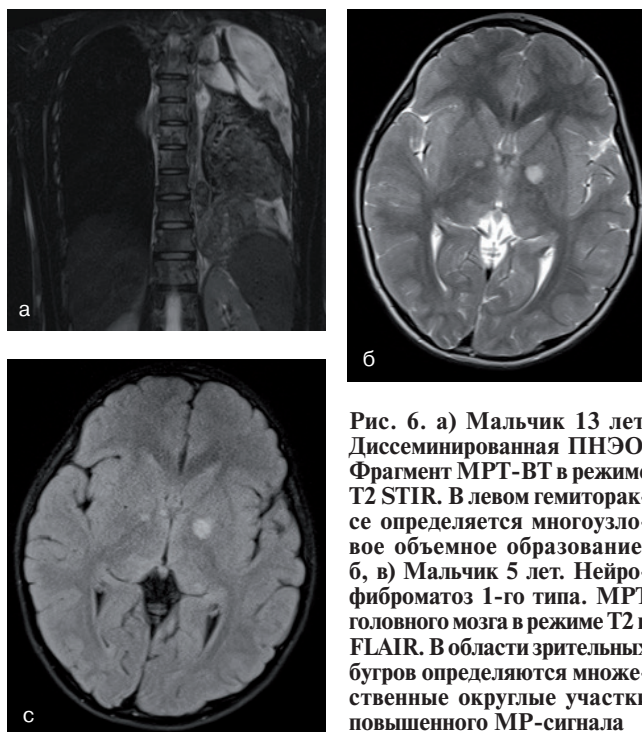


Рис. 6. а) Мальчик 13 лет. Диссеминированная ПНЭО. Фрагмент МРТ-ВТ в режиме T2 STIR. В левом гемитораксе определяется многоузловое объемное образование; б, в) Мальчик 5 лет. Нейрофиброматоз 1-го типа. МРТ головного мозга в режиме T2 и FLAIR. В области зрительных бугров определяются множественные округлые участки повышенного МР-сигнала

87,5%, чувствительность — 100%, ПЦПР — 87,5%, ПЦОР — 100%.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. МРТ-ВТ имеет 100% показатели информативности в отношении поражения костей и костного мозга и превосходит радионуклидный метод в выявлении поражений в отдельных анатомических областях, таких как позвоночник, дистальные отделы конечностей и др. Информативность при этом МРТ-ВТ и РИД скелета следующие: чувствительность — 98 и 47,1%, специфичность — 100 и 100% соответственно.

2. МРТ-ВТ более информативна при определении поражений органов-мишеней при СМТ, чем УЗИ брюшной полости: чувствительность — 100 и 66,7%, специфичность — 100 и 100% соответственно.

3. МРТ-ВТ уступает УЗ-исследованию л/узлов: чувствительность — 100 и 100%, специфичность — 87,5 и 100% соответственно.

4. МРТ-ВТ уступает РКТ органов грудной клетки в выявлении мтс в легкие: чувствительность — 75 и 100%, специфичность — 100 и 100% соответственно.

Заключение

МРТ всего тела обладает высокими показателями информативности в выявлении как первичного патологического процесса, так и метастатического. В педиатрической онкологической практике метод должен широко применяться в силу своей эффективности, неинвазивности, благодаря высокой контрастности тканей без использования в/в контрастирования, а также как метод, не связан-

ный с лучевой нагрузкой, что наиболее актуально в детском возрасте. Кроме того, МРТ-ВТ не имеет ограничений у детей, связанных с возрастом и весом пациента, т. е. может быть применена у детей при весе менее 10 кг, что является противопоказанием для проведения радионуклидных исследований костей скелета.

На основании полученных данных алгоритм обследования пациента с ОМТ и подозрением на распространенный процесс должен включать МРТ-ВТ с последующим, уточняющим УЗ-исследованием регионарных и отдаленных лимфатических коллекторов и РКТ органов грудной клетки. При невозможности выполнения МРТ-ВТ алгоритм должен состоять из УЗИ области поражения и регионарных л/узлов и органов брюшной полости, а также РКТ грудной клетки и РИД скелета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Palmerini E., Staals E.L., Alberghini M., Zanella L., Ferrari C., Benassi M.S., Picci P., Mercuri M., Bacci G., Ferrari S. Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2009, v. 115, p. 2988-2998.
2. Philip A. Pizzo, David G. Poplack. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 2001, p. 619-644.
3. Pisters P.W., Leung D.H., Woodruff J., Shi W., Brennan M.F. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J. Clin. Oncol.* 1996, v. 14, p. 1679-1689.
4. M. van Vliet, Kliffen M., Krestin G.P., C.F. van Dijke. Soft tissue sarcomas at a glance: clinical, histological, and MR imaging features of malignant extremity soft tissue tumor. *Eur. Radiol.* 2009, v. 19, p. 1499-1511.
5. Sherman C.E., O'Connor M.I. Musculoskeletal tumor imaging: an orthopedic oncologist perspective. *Semin. Musculoskelet Radiol.* 2013, v. 17 (2), p. 221-226.
6. Walker E.A., Song A.J., Murphey M.D. Magnetic resonance imaging of soft-tissue masses. *Semin. Roentgenol.* 2010, v. 45 (4), p. 277-297.
7. Wu J.S., Hochman M.G. Soft-tissue tumors and tumorlike lesions: a systematic imaging approach. *Radiology*. 2009, v. 253 (2), p. 297-316.
8. Епифанова С.В. Роль магнитно-резонансной и компьютерной томографии в предоперационной оценке распространенности опухолей опорно-двигательного аппарата. Автореф. диссертации канд. мед. наук. М., 2013, с. 5-7.
9. Christian F., Kellenberger M.D. et al. Fast STIR Whole-body MR imaging in children. *RadioGraphics*. 2004, v. 24, p. 1317-1330.
10. Daidrup-Link H. et al. Whole-Body MR Imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *AJL*. 2001, v. 177, p. 229-236.
11. Sinchun Hwang, David M. Panicek. Magnetic resonance imaging of bone marrow in oncology, part 2. *Skeletal Radiology*. 2007, v. 36, p. 1017-1027.
12. Taoka T., Mayr N.A., Lee H.J. et al. Factors influencing visualization of vertebral metastases on MR imaging versus bone scintigraphy. *Am. J. Roentgenol.* 2001, v. 176, p. 1525-1530.
13. Yamaguchi T. Intertrabecular vertebral metastases: metastases only detectable on MR imaging. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2001, v. 5, p. 171-175.
14. Михайлова Е.В., Барбашова А.С. Опыт применения МРТ всего тела в детской онкологии. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2011, т. 5, № 2, с. 275-277.

Статья поступила 09.09.2014 г., принята к печати 13.10.2014 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

WHOLE-BODY MAGNETIC RESONANCE IMAGING FOR DETECTION OF THE LYMPHATIC AND HEMATOGENOUS METASTASIS OF SOFT TISSUE TUMORS OF THE TRUNK AND EXTREMITIES IN CHILDREN

Barbashova A.S., Kochergina N.V., Mikhailova E.V., Kaminskaya I.V., Panferova T.R., Krilov A.S.

N.N. Blokhin RCRC RAMS, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, Moscow

Key words: soft tissue sarcoma, whole-body magnetic resonance imaging, metastasis of soft tissue tumors

The aim of the study was to improve the diagnosis of lymphatic and hematogenous metastasis of soft tissue tumors in children with disseminated lesions.

Material and methods. WBMRI was performed on 15 patients with soft tissue tumors: 13 had malignant lesions, 2 had benign lesions. 7 men, 8 women; age from 1.5 to 16 years. MR imaging was performed using a SIEMENS MAGNETOM AVANTO 1.5T and SKYRA 3T (Germany). WBMRI was performed with T1-se and T2 – STIR sequences in coronary projection. We analyzed the sensitivity, specificity, PPV, NPV of WBMRI in detecting metastasis.

Results. 13 patients were determined disseminated forms of soft tissue tumors with presence of the primary tumor, 2 patients had metastases of the primary lesion that was not detected. Skeletal metastases were found in 5 children, of whom 4 in the bone marrow. 7 patients had enlarged lymph nodes, 1 patient in this case had a false positive result on WBMRI. Changes in the lung tissue were detected in 3 patients and were confirmed with CT of the chest. In 1 patient with small foci of up to 3 mm, identified in the CT of the chest is given a false negative conclusion on WBMRI. Other organs (spleen, peritoneum, pleura, brain), as the metastatic character of malignant forms of soft tissue tumors, and in particular lesion at the neurofibromatosis type 1 is identified at the WBMRI in 3 patients.

Conclusion. WBMRI showed high information content to identify the primary pathological process and metastatic. Sensitivity of WBMRI and SSC for the detection of bone metastases – 98% and 47.1%, specificity – 100% and 100%, respectively. WBMRI is more informative for the detection metastases of the target organs than abdominal ultrasound: sensitivity – 100% and 66.7%, specificity – 100% and 100%, respectively. WBMRI gives way ultrasound study lymph nodes: sensitivity – 100% and 100%, specificity – 87.5% and 100%, respectively. WBMRI gives way CT of the chest to identify mts in lung: sensitivity – 75% and 100%, specificity – 100% and 100%, respectively.

ВАКЦИНА НА ОСНОВЕ АУТОЛОГИЧНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ХОНДРОСАРКОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ю.И. Комаров, А.И. Семенова, И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, А.В. Новик, Д.Х. Латипова, С.А. Проценко

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Ключевые слова: саркома мягких тканей, хондросаркома, иммунотерапия, вакцина, дендритные клетки

Саркомы мягких тканей — редкая группа высокозлокачественных заболеваний, плохо отвечающих на химиотерапию. Представлен случай пациента 50 лет, страдающего хондросаркомой мягких тканей голени, у которого было выявлено прогрессирование заболевания после первой линии химиотерапии и начата терапия аутологичной дендритноклеточной вакциной. На фоне лечения вакциной на протяжении 19 мес у больного сохраняется стабилизация заболевания. Лечение продолжается.

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) — редкая гетерогенная группа заболеваний, включающая в себя более 50 гистологических подтипов. Их суммарная доля среди всех злокачественных заболеваний составляет не более 1% [1, 2]. В качестве основных методов лечения применяются радикальные и циторедуктивные хирургические вмешательства, а также лекарственная терапия. Применение опухолеспецифической иммунотерапии ограничено на сегодняшний день относительно малым количеством исследований у этой категории больных.

Клинический случай

Пациент, мужчина 50 лет, считает себя больным с 2008 года, когда самостоятельно обнаружил опухолевое образование в мягких тканях правой голени. В марте 2009 года в связи с продолженным ростом образования выполнена его биопсия. При гистологическом исследовании биоптата верифицирован диагноз хондросаркомы. В апреле 2009 года проведена ампутация правой нижней конечности на уровне средней трети бедра. В 2010 году при контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в обоих легких. В сентябре 2010 года выполнена билатеральная метастазэктомия и нормотермическая химиоперфузия левого легкого цисплатином 100 мг/м² в течение

30 мин. Через 2 мес после проведенного лечения отмечено увеличение количества метастазов в обоих легких. С ноября 2011 по январь 2012 года проведено 4 цикла химиотерапии по схеме MAID (ифосфамид, доксорубцин, дакарбазин). В мае 2012 года на фоне стабилизации заболевания проведена повторная метастазэктомия из правого легкого. В сентябре 2012 года при контрольном обследовании выявлено дальнейшее прогрессирование с увеличением количества и размеров метастазов в обоих легких. Больному было предложено принять участие в клиническом исследовании аутологичных дендритноклеточных вакцин (АДКВ), нагруженных аллогенным опухолевым лизатом, обогащенным раково-тестикулярными антигенами (РТА), у пациентов с СМТ (NCT01883518). В состав используемой в исследовании АДКВ входит более 35 различных РТА (семейства NY-ESO-1, MAGE, GAGE, BAGE, LAGE и др.).

С ноября 2012 года в рамках исследования начато внутрикожное паравертебральное введение АДКВ с интервалом в 21 день. В настоящее время пациент продолжает лечение, на фоне которого сохраняется стабилизация заболевания более 19 мес. За время лечения серьезных нежелательных явлений не отмечалось. Нежелательные явления 1–2-й степени отмечены до 4-го введения вакцины в виде лихорадки. В дальнейшем нежелательные явления не отмечались.

Обсуждение

Лечение диссеминированных форм СМТ является одной из нерешенных проблем современной клинической онкологии. В первой линии при-

Адрес для корреспонденции

Комаров Юрий Игоревич
E-mail: md.komarov@gmail.com

меняется монокимиотерапия доксорубицином, клиническая эффективность которого, по разным данным, составляет от 20 до 45% [3, 4]. Применение комбинированных режимов химиотерапии способствует увеличению частоты объективных эффектов, но не увеличивает общую выживаемость больных [5, 6], которая варьирует от 8,7 до 18 мес [7, 8]. При неэффективности 1-й линии терапии возможно применение других цитостатиков и их комбинаций (доцетаксел, гемцитабин и др.). Однако эффективность каждой последующей линии терапии снижается. Медиана времени до прогрессирования на фоне 2-й линии лекарственного лечения составляет от 2,9 до 3,5 мес [7].

В настоящее время у больных СМТ проводятся клинические исследования эффективности существующих таргетных препаратов, мишенью для которых являются IGF, mTOR, VEGFR, MET/ALK и CTLA-4, однако значимых результатов ни в одном исследовании не получено. Одновременно с этим продолжается поиск молекулярных мишеней и осуществляется синтез новых препаратов. Активно изучаются возможности иммунотерапии (вакцинотерапии) на основе дендритных клеток [9]. На сегодняшний день известно более 70 семейств РТА, экспрессирующихся в различных злокачественных опухолях и обладающих иммуногенностью [10, 11]. РТА могут быть использованы в качестве материала для изготовления АДКВ. В частности, активно изучаются вакцины, нагруженных ауто- или аллогенным опухолевым лизатом охарактеризованных, стабильных клеточных линий содержащих такие специфические РТА, как MAGE и NY-ESO-1.

Представленный случай терапии больного СМТ демонстрирует возможность применения АДКВ в случае неэффективности стандартных методов лечения. Терапевтический потенциал и отсутствие токсичности позволяют рекомендовать изучение АДКВ в качестве одного из перспективных вариантов иммунотерапии больных диссеминированной

хондросаркомой. Дальнейшее изучение молекулярно-генетических маркеров позволит индивидуализировать различные варианты иммунотерапии МСТ и, тем самым, повысить их эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fletcher C., D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P., Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 2013, v. 5, 4th Edition.
2. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2007. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2007, v. 57, No. 1, p. 43-66.
3. Bramwell V.H., Anderson D., Charette M.L. et al. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a meta-analysis and clinical practice guideline. *Sarcoma*. 2000, v. 4, p. 103-112.
4. Karavasilis V., Seddon B.M., Ashley S. et al. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer*. 2008, v. 112, No. 7, p. 1585-1591.
5. Qiu M.Z., Xu F., Wang S.S. et al. Responses of 109 adult soft tissue sarcoma patients to chemotherapy. *Chinese Journal of Cancer*. 2007, v. 26, No. 12, p. 1344-1349.
6. Li E.X., Zhang Y.T., Shang J.T. et al. Effect of modified MAID regimen for patients with advanced soft tissue sarcoma. *Chinese Journal of Cancer*. 2006, v. 25, No. 8, p. 1048-1051.
7. Lee S.H., Chang M.H., Baek K.K. et al. High-dose ifosfamide as second- or third-line chemotherapy in refractory bone and soft tissue sarcoma patient. *Oncology*. 2011, v. 80, No. 3-4, p. 257-261.
8. Italiano A., Mir O., Cioffi A. et al. Advanced chondrosarcomas: role of chemotherapy and survival. *Annals of Oncology*. 2013, v. 24, No. 11, p. 2916-2922.
9. Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Балдуева И.А. Лабораторный мониторинг иммунологической эффективности вакцин на основе аутологичных дендритных клеток (ДК) у больных меланомой кожи. *Российский иммунологический журнал*. 2013, т. 7 (16), № 2-3, с. 345.
10. Otavia L.C., Chen Y.T. Cancer/testis (CT) antigens: Potential targets for immunotherapy. *Cancer Science*. 2009, v. 100, No. 11, p. 2014-2021.
11. Stevenson B.J., Iseli C., Panji S. et al. Rapid evolution of cancer/testis genes on the X chromosome. *BMC Genomics*. 2007, v. 8, p. 129-139.

Статья поступила 10.08.2014 г., принята к печати 13.10.2014 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

THE USE OF AUTOLOGOUS DENDRITIC CELL VACCINE IN THE TREATMENT OF CHONDROSARCOMAS: A CLINICAL CASE

Komarov U.I., Semenova A.I., Baldueva I.A., Nekhaeva T.L., Novik A.V., Latipova D.H., Procenko S.A. N.N. Petrov Research Institute of oncology, St-Petersburg, Russia

Key words: soft tissue sarcoma, chondrosarcoma, immunotherapy, vaccine, dendritic cells

Soft tissue sarcomas belong to a rare group of highly malignant tumors that respond poorly to chemotherapy. A case of a 50-year-old male patient suffering from a tibial chondrosarcoma of the soft tissues is presented; the disease progression after first-line chemotherapy was revealed and treatment with autologous dendritic cell vaccine was initiated. During vaccine treatment for 19 months the patient's condition is stable. His treatment continues.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ – ОСТЕОСАРКОМА ПЯТОЧНОЙ КОСТИ

Д.Б. Хестанов, А.З. Дзампаев, В.А. Соболевский, А.П. Николаев, М.Д. Алиев
ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: остеосаркома пяточной кости, химиотерапия, оперативное лечение

Данная статья посвящена демонстрации клинического случая пациента с остеосаркомой редкой локализации. Остеосаркома относится к высокозлокачественным опухолям скелета и составляет до 6% от всех костных опухолей и дисплазий, 62% от злокачественных опухолей костей и 18% всех злокачественных опухолей у детей. Примерно в 80% случаев метастазы локализуются только в легких, метастазирование только в кости или одновременно в кости и легкие наблюдается у 20% больных. Пациенту выполнены адъювантная и неoadъювантная полихимиотерапия и оперативное лечение – экстирпация правой пяточной кости с замещением дефекта торакодорсальным лоскутом.

Остеосаркома относится к наиболее часто встречающемуся, агрессивно протекающему онкологическому заболеванию костей в детском возрасте. Это связано со склонностью данной опухоли к ранней гематогенной диссеминации с преимущественным поражением легких. Опубликованные результаты наблюдений свидетельствуют, что эта опухоль составляет от 50 до 80% всех сарком скелета и занимает 6-е место по частоте среди всех злокачественных опухолей детского возраста. Частота встречаемости заболевания составляет до 6% от всех костных опухолей и дисплазий, 62% от злокачественных опухолей костей и 18% всех злокачественных опухолей у детей [1–4].

Пик заболеваемости приходится на вторую декаду жизни (10–20 лет), и мальчики болеют чаще девочек (1,4:1). В возрасте до 10 лет болеют преимущественно девочки, что, вероятней всего, связано с более ускоренным ростом костей в этот период жизни [2, 4].

Наиболее часто остеосаркома поражает длинные трубчатые кости конечностей. Обычно опухоль локализуется в костях нижних конечностей (80–90%), в основном в костях, составляющих коленный сустав, – в 60–80% случаев. Кости верхней конечности поражаются примерно у 10% больных, при этом наиболее частой локализацией опухоли является плечевая кость (70–90%). В длинных трубчатых костях ОС чаще располагается в области эпиметафиза и метафиза, в то время как в диафизе опухоль определяется примерно в 20%

поражений. В локализации опухолевого процесса прослеживается топическая связь опухоли с зонами наиболее активного роста длинных трубчатых костей – эпиметафизами костей, образующих коленный и плечевой суставы. Реже всего ОС поражает плоские кости (лопатка, ребра, кости черепа и таза), кости стопы, кисти и позвоночника [2, 4–6].

По данным Rissoli Orthopedic Institute, поражение костей стопы встречается в 0,6% случаев. В исследование включены пациенты с 1949 по 1992 г. (12 больных), и в 50% случаев опухолевый процесс отмечался в пяточной кости [7].

По данным Mayo Clinic, опухолевый процесс в костях стопы встречался в 0,83% случаев. Из 52 пациентов (1941–1987 гг.) новообразование пяточной кости встречалось в 28 случаях [8].

По данным объединенного исследования J.K. Anninga, M. Fiocco (Leiden University Medical Center) и P. Picci, D. Vanel (Laboratory of Experimental Oncology, Istituto Ortopedico Rizzoli), остеосаркома костей стопы и кисти встречалась в 0,95% (1984–2010 гг., 40 пациентов, из них 7 случаев поражения пяточной кости, 2012 г.) [9].

По данным другого объединенного исследования C. Weger, J. Friesenbichler, K. Pfeifferberger (Department of Orthopedic Surgery, Medical University of Graz, Austria), R. Grimer (The Royal Orthopaedic Hospital Oncology Service, Northfield, Birmingham, UK), D. Andreou (Department of Orthopedic Oncology, Sarcoma Center Berlin-Brandenburg, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Germany, 2013 г.), в период с 1992 по 2011 г. проанализированы 92 пациента с поражением пяточной кости. Из них остеосаркома встречалась в 26 случаях [10–12].

Адрес для корреспонденции

Хестанов Д.Б.
E-mail: hestanov@mail.ru

В настоящее время используется неoadъювантный подход в комбинированном лечении остеосаркомы у детей: неoadъювантная (предоперационная) полихимиотерапия (ПХТ) с последующей операцией, оценкой степени лечебного патоморфоза и адъювантной (послеоперационной) полихимиотерапией.

В НИИ ДОГ с 2003 по 2014 г. проводился протокол лечения остеосаркомы у детей, который состоит из 4 альтернирующих курсов индуктивной химиотерапии (препаратами цисплатин, доксорубин, метотрексат, вепезид, голоксан), этапа локального контроля, далее радикального удаления опухоли, преимущественно органосохраняющего характера, и этапа консолидирующей химиотерапии. Схема полихимиотерапии зависит от степени лекарственного патоморфоза: при лекарственном патоморфозе III–IV степени проводится ПХТ, аналогичная индукционной, но дозы метотрексата снижались до 8 г/м^2 , при I, II степени – 4 альтернирующих курса препаратами второй линии (вепезид, циклофосфан, карбоплатин).

После проведенного лечения проводится оценка лечебного патоморфоза и планирование тактики дальнейшего специального лечения. Степень патоморфоза определяется на основании схемы морфологических критериев, предложенных Е.Н. Федоровой (1982) и доработанных G. Rosen (1982), A.G. Huvos (1991):

I степень – незначительное или полное отсутствие эффекта;

II степень – от 50 до 95% ткани опухоли некротизировано;

III степень – более 95% опухоли некротизировано, встречаются лишь небольшие фокусы жизнеспособной опухолевой ткани;

IV степень – отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани.

Нами представлено клиническое наблюдение успешного лечения остеосаркомы пяточной кости у ребенка.

Ребенок А., 11 лет, поступил в хирургическое отделение опухолей опорно-двигательного аппарата № 3 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН для проведения обследования и лечения. Установлен диагноз: «остеосаркома правой пяточной кости».

В рамках подготовки к оперативному лечению проведена неoadъювантная терапия по протоколу остеосарком НИИ ДОГ с положительным эффектом в виде сокращения размеров участка деструкции правой пяточной кости и внекостного компонента на 64%. Динамический контроль проводился при помощи КТ исследования (рис. 1, 2; стрелкой указано новообразование).

Хирургическое лечение: экстирпация правой пяточной кости с замещением дефекта торакодорсальным лоскутом на микрососудистом анастомозе.

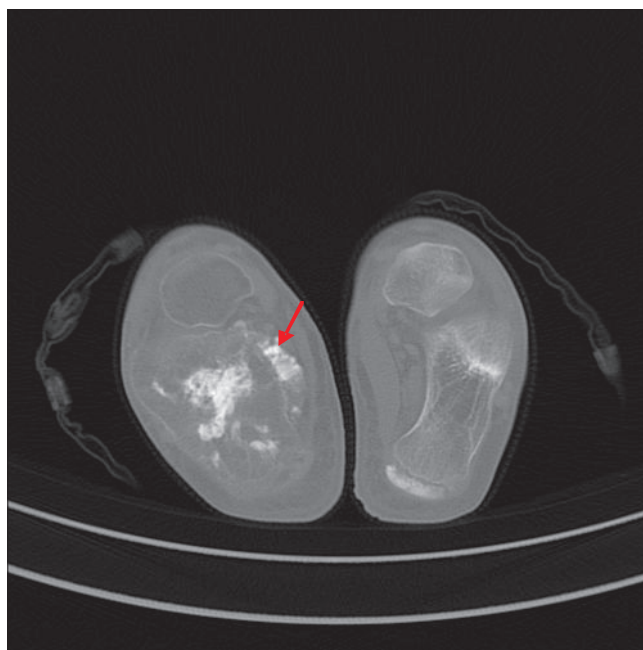


Рис. 1. КТ-исследование до ПХТ

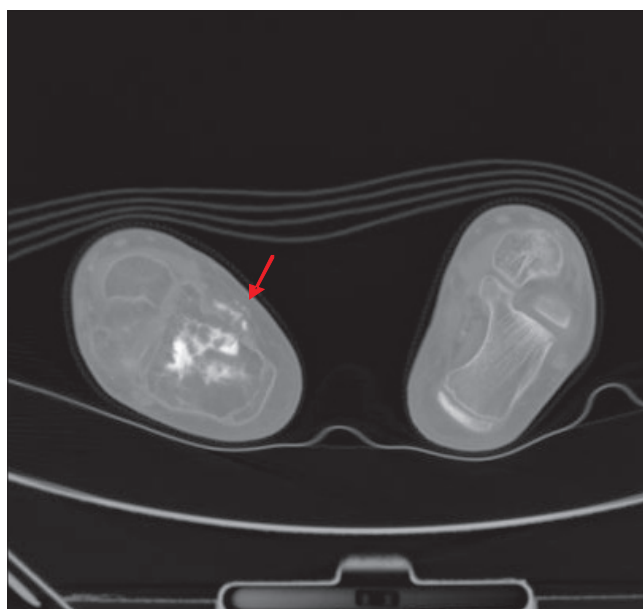


Рис. 2. КТ-исследование после ПХТ

Протокол операции:

I этап. В положении пациента на животе операционное поле дважды обработано кожным антисептиком. Выполнен подковообразный разрез кожи в проекции правой пяточной кости. Кожные лоскуты отведены в сторону. Выделены и взяты на держалки задняя большеберцовая артерия и вена. Ахиллово сухожилие отсечено от пяточной кости, прошито и фиксировано к таранной кости. Выполнена резекция кубовидной кости и экстирпация пяточной кости (рис. 3, 4; стрелкой указаны a. et v. plantaris medialis).

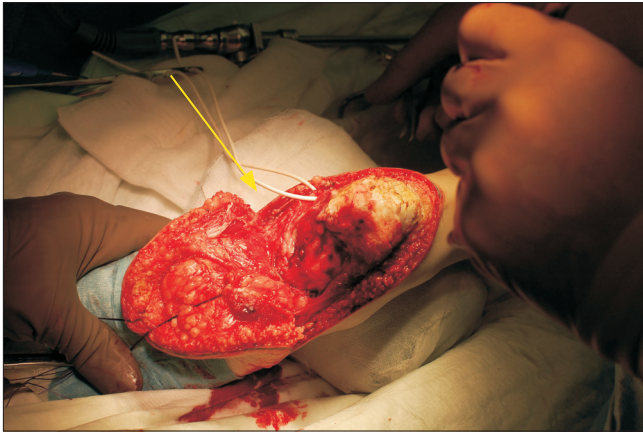


Рис. 3. До резекции кубовидной кости и экстирпация пяточной кости (стрелкой указан сосудистый пучок)

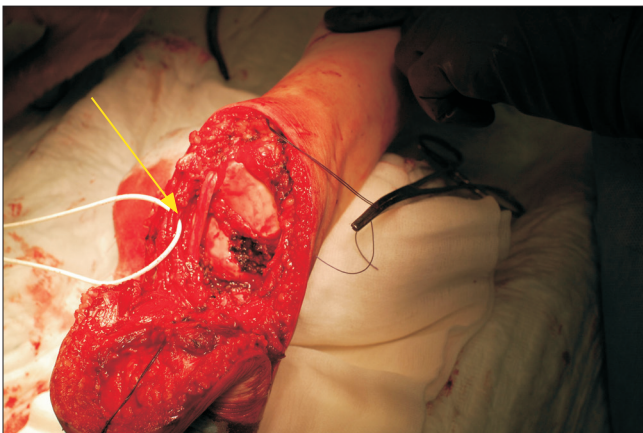


Рис. 4. После резекции кубовидной кости и экстирпация пяточной кости (стрелкой указан сосудистый пучок)

II этап. Выполнен разрез кожи по размеру дефекта в проекции широчайшей мышцы спины справа длиной 35 см (рис. 5).

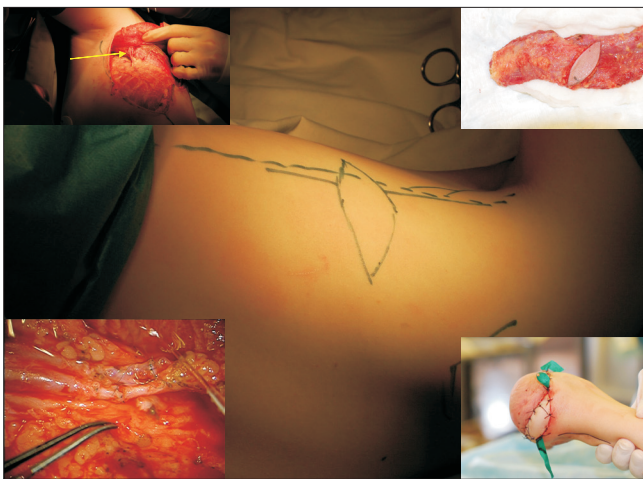


Рис. 5. Этап пересадки торакодорсального лоскута на микрососудистом анастомозе (стрелкой указан сосудистый пучок) и вид послеоперационной раны

Выделен необходимый участок *m. latissimus dorsi* и сосудистый пучок — *a. et v. thoracodorsalis* (рис. 5).

III этап. В область дефекта после резецированной кубовидной кости и экстирпации пяточной кости перемещен торакодорсальный лоскут и наложен микрососудистый анастомоз (рис. 5).

Внешний вид послеоперационной раны представлен на рис. 6.

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений.



Рис. 6. Рентген через 1 год после операции и внешний вид оперированной конечности

Морфологическое исследование операционного материала. Макропрепарат: пяточная кость 7×4×4 см. Суставный хрящ гладкий серый. В губчатой кости — опухолевый узел 5×3×3 см, ткань серая, костной плотности. В центре — киста диаметром 1,4 см, заполнена кровью. Микропрепарат: остеосаркома пяточной кости с признаками лечебного патоморфоза 2-й степени (саркоматозные клетки составляют 7–10% ткани опухоли, остальное — бесклеточный остеонид, реактивная кость, жировая ткань).

Учитывая гистологическое заключение, проведены 4 курса адъювантной ПХТ по протоколу НИИ ДОГ.

Лечение закончил в октябре 2013 г.

В настоящее время состояние ребенка удовлетворительное. Находится на динамическом наблюдении. Ходит с упором на пятку без дополнительной опоры.

При контрольном обследовании, по данным рентгенологического исследования, признаков рецидива болезни нет (рис. 6).

Заключение

Представление данного редкого клинического наблюдения имело под собой цель показать один из вариантов лечения остеосаркомы пяточной кости с хорошим косметическим и функциональным эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л.А. Дурнов и соавт. Прогностические факторы при остеосаркоме у детей. «Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина». М., 2003, № 2.
2. Stiller C.A., Bielack S.S., Jundt G. et al. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur. J. Cancer. 2006, v. 42, p. 2124-2135.
3. Brioccoli A., Rocca M., Salone M. et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. Cancer. 2005, v. 104, p. 1721-1725.
4. Kempf-Bielack B., Bielack S., Jurgens H. et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma study group. J. Clin. Oncol. 2005, v. 23, p. 559-568.
5. Bakotic B., Huvos A.G. Tumors of the bones of the feet: the clinicopathologic features of 150 cases. J. Foot Ankle. Surg. 2001, v. 40, p. 277-286.
6. Bugnone A.N., Temple H.T., Pitcher J.D. Low-grade central osteosarcoma of the foot and ankle: radiographic and pathologic features in two patients: case report and literature review. Foot Ankle Int. 2005, v. 26, p. 494-500.
7. Biscaglia R., Gasbarrini A., Bohling T. et al. Osteosarcoma of the bones of the foot—an easily misdiagnosed malignant tumor. Mayo Clin. Proc. 1998, v. 73, p. 842-847.
8. Choong P.F., Qureshi A.A., Sim F.H., Unni K.K. Osteosarcoma of the foot: a review of 52 patients at the Mayo Clinic. Acta Orthop. Scand. 1999, v. 70, p. 361-364.
9. Anninga J.K., Picci P., Fiocco M., Kroon H.M.J.A., Vanel D., Alberghini M. et al. Osteosarcoma of the hands and feet: a distinct clinicopathological subgroup. Virchows Arch. 2012, v. 462 (1), p. 109-120.
10. Weger C., Friesenbichler J., Pfeiffenberger K. et al. Osteolytic lesions of the calcaneus: results from a multicentre study. International Orthopaedics. September 2013, v. 37, Issue 9, p. 1851-1856.
11. Biscaglia R., Gasbarrini A., Bohling T., Bacchini P., Bertoni F., Picci P. Osteosarcoma of the bones of the foot – an easily mis – diagnosed malignant tumor. Mayo Clin. Proc. 1998, v. 73, p. 842-847.
12. Lopez-Barea F., Contreras F., Sanchez-Herrera S. Case report. Grade III conventional sclerosing osteosarcoma of the calcaneus. Skeletal. Radiol. 1989, v. 18, p. 237-240.

Статья поступила 05.08.2014 г., принята к печати 13.10.2014 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соколовским

A RARE CASE REPORT – OSTEOSARCOMA OF THE CALCANEUS

Khestanov D.B., Dzampaev A.Z., Sobolevsky V.A., Nikolaev A.P., Aliev M.D.

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

Key words: osteosarcoma, calcaneus, chemotherapy, surgery

This article is devoted to the clinical case of patient with osteosarcoma of calcaneus, a rare localization. Osteosarcoma is high-grade tumor of skeleton and compose 6% of all bones tumors and bone dysplasia, 62% of malignant tumors of bones and 18% of all malignancies in children. Approximately 80% of the metastases are localized in the lungs, metastasis only in the bones, or both in bones and lungs observed in 20% of patients. Patient underwent neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and surgery – extirpation of the right calcaneus with the replacement of the defect with thoracodorsal flap.

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ «САРКОМЫ КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ»*

26–28 июня, г. Москва

Ж.А. Старцева, Г.С. Жамгарян, Ю.И. Тюкалов, О.В. Котова, А.И. Коновалов, А.А. Жеравин

ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск, Россия

В настоящее время достаточно четко определена роль лучевой терапии (ЛТ) в улучшении показателей безрецидивной выживаемости. Ведется поиск дополнительных методов воздействия на опухоль в сочетании с лучевой терапией. Одним из таких методов является локальная гипертермия опухоли. Применение локальной гипертермии в комбинации с лучевой терапией или лучевой и химиотерапией приводит к непосредственному термическому повреждению клеток, что способствует усилению цитостатического действия химиопрепаратов и повреждающего действия ионизирующего излучения.

Цель. Изучить эффективность предоперационной гамма-терапии на фоне локальной гипертермии опухоли в комбинированном лечении сарком мягких тканей.

Материалы и методы. В исследование включены 15 больных местно-распространенными СМТ. Проводилось комбинированное лечение — проводилась дистанционная гамма-терапия в режиме среднего фракционирования, РОД 3 Гр на аппаратах «Theratron Equinox» и линейном ускорителе 6 МэВ с системой планирования «Хю», 5 фракций в неделю, СОД 38–44 Гр по изозэффекту. Со второго дня лучевой терапии больным проводилась локальная гипертермия на опухоль на аппарате Celsius TCS. Сеансы гипертермии 2–3 раза в нед, продолжительностью 60 мин при температуре 42–44 °С, количество сеансов — 10–12. Эффект лечения оценивался через 3 нед методами: УЗИ-диагностики и МРТ. Через 3 нед выполнялось оперативное вмешательство в объеме широкого иссечения опухоли с интраоперационной лучевой терапией в дозе 10–15 Гр. Изучались непосредственная эффективность лучевой терапии по шкале RECIST, а также определялся терапевтический патоморфоз удаленной опухоли при морфологическом исследовании по Lucas D.R., 2008.

Результаты. Предоперационная дистанционная гамма-терапия переносилась больными хорошо, выраженных лучевых реакций отмечено не было. Применение локальной гипертермии на опухоль также не вызывало серьезных осложнений. На фоне лечения наблюдался отек мягких тканей у 6 пациентов (40%), не требующий коррекции, и только у одной больной (6%) отмечались явления лучевого эпидермита 3-й степени выраженности по RTOG/EORTC (1995), что привело к увеличению интервала до операции. Проведение гамма-терапии в целом не оказывало влияние на хирургический этап лечения и не ухудшало послеоперационный период. Гнойно-некротические осложнения наблюдались у 3 больных (20%). При оценке непосредственной эффективности ни в одном случае не было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Частичная регрессия опухоли наблюдалась у четырех пациентов (33%). В остальных случаях зарегистрирована стабилизация опухолевого роста. Данные сопоставлены с терапевтическим патоморфозом опухоли. Патоморфоз опухоли 3-й степени отмечен у пяти пациентов (33%), второй степени — у 4 больных (27%) и первой степени — у 6 больных (40%).

Выводы. Таким образом, применение предоперационной гамма-терапии с локальной гипертермией опухоли у больных с рецидивами сарком мягких тканей не вызывает выраженных лучевых и термических реакций, не влияет на ход оперативного вмешательства и на ранний послеоперационный период. Позволяет достичь частичной регрессии опухоли у 33% больных, при этом терапевтический патоморфоз опухоли 2–3-й степени достигнут в 60% случаев.

* Материалы не проходили рецензирования

О.В. Котова, И.Г. Фролова, Г.С. Жамгарян, Ю.И. Тюкалов, Ж.А. Старцева, А.И. Коновалов

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ СОНОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ИЗМЕНЕНИЙ, ПРОИСХОДЯЩИХ В МЯГКОТКАННЫХ ОПУХОЛЯХ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск, Россия

Ультразвуковой метод может быть предложен и использован в качестве критериев оценки эффективности проводимого лечения. Интерпретация результатов в эхографии затруднена вследствие отсутствия систематизации универсальных критериев оценки.

Цель. Ультразвуковая оценка изменений, происходящих при дистанционной гамма-терапии в условиях локальной гипертермии у больных саркомами мягких тканей.

Материалы и методы. Обследованы 11 больных саркомами мягких тканей. Им проводилась дистанционная гамма-терапия в режиме РОД 3 Гр, 5 фракций в нед до СОД 38–44 изоГр, и локальная гипертермия опухоли на аппарате CelsiusTCS мощностью 600 Вт, 8–16 сенасов при максимальной температуре 41–42 °С. Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате СоникМед 90 (Esoate, Италия – Россия) с использованием мультимастотного линейного датчика (частотой 7,5–13 МГц), с применением полипозиционного серошкального сканирования (В-режим), панорамного сканирования, эластографии, доплерографии в реальном масштабе времени. Исследование проводилось в сроки: до начала лечения, после окончания лечения, через три недели после окончания лечения. Оценивались размеры опухоли, структура опухоли, архитектоника сосудов, качественная и количественная оценка интратуморозного кровотока.

Результаты. У всех пациентов при сонографии до начала лечения отмечено: высокие скоростные показатели кровотока (12,9–19,6 см/с), извитой характер сосудов, преимущественно артериальный тип кровотока, до 3–4 локусов кровотока в одном поле зрения, индекс васкуляризации 10–30%, коэффициент жесткости (SR) 16–28. После окончания лечения отмечается уменьшение размеров опухоли на 5–10 мм, снижение скоростных показателей кровотока (4,2–8,7 см/с), наличие артериального и венозного типов кровотока, более 10 локусов в одном поле зрения, индекс васкуляризации 15–47%. Через три недели после окончания лечения: уменьшение размеров опухоли на 10–15 мм, появление анэхогенных участков в структуре опухолевого образования, снижение скоростей кровотока (8,7–10,0 см/с) по сравнению с сонографией, проведенной до лечения, уменьшение количества сосудов до 2–3 локусов, наличие преимущественно артериального типа кровотока, индекс васкуляризации от 0,36 до 8,6%.

Выводы. Таким образом, по данным ультразвукового исследования выявлено уменьшение размеров опухоли с изменением ее структуры за счет появления анэхогенных участков (вероятно, связано с некрозом опухолевой ткани) и сосудистой архитектоники, сопровождающееся редукцией кровотока: снижение скоростей кровотока, уменьшение индекса васкуляризации, что можно расценивать как регрессию опухоли по данным сонографии.

Ф.Ю. Засульский, П.В. Григорьев, И.М. Михайлов

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА МОДУЛЬНЫМИ ЭНДОПРОТЕЗАМИ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Представлен опыт клиники РосНИИТО им. Р.Р. Вредена по применению в клинической практике у больных со злокачественными опухолями области коленного сустава модульных эндопротезов (Global Modular Replacement System (GMRS-«Stryker» и Oncology Salvage System (OSS-«Biomет»). Проведен анализ применения этих имплантационных систем при первичном тотальном эндопротезировании коленного сустава у 83 больных. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,5 года. Ближайшие и среднесрочные хорошие и удовлетворительные ортопедические результаты достигнуты у 70 (84,3%) пациентов; осложнения отмечены в 13 (15,7%) наблюдениях.

Злокачественные новообразования костей скелета составляют большую, но редкую группу так называемых орфанных опухолей, которые встречаются в своем большинстве со второго по четвертое десятилетие жизни. В настоящее время эндопротезирование является основным методом выбора органосохраняющего лечения этой патологии. В середине 80-х гг. XX века в практику были внедрены модульные эндосистемы, что вызвало революцию в органосохраняющем лечении, так как модульные системы позволили устранить большинство недостатков индивидуально изготавливаемых конструкций. В клинике РосНИИТО им. Р.Р. Вредена с 2006 г. стали доступны для имплантации и использованы в клинической практике две принципиально схожие модульные системы.

Цель исследования. Оценить ближайшие и среднесрочные результаты лечения больных с опухолями области коленного сустава с применением технологий эндопротезирования модульными эндопротезами системы GMRS-«Stryker» и OSS-«Biomет».

С 2006 по 2013 г. в клинике РосНИИТО им. Р.Р. Вредена 83 пациентам с опухолями области коленного сустава было выполнено органосохраняющее оперативное лечение (резекция суставного конца бедренной или большеберцовой костей) и замещение пострезекционного модульными эндопротезами коленного сустава. Возраст пациентов колебался от 15 до 67 лет (средний — $30,4 \pm 1,5$ года), больных до 30 лет было 29 (34,9%) человек. Несколько чаще резецировался дистальный отдел бедренной кости — у 46 (55,4%) пациентов, проксимальный отдел большеберцовой кости был заинтересован в 35 (42,2%) наблюдениях, в 2 (2,4%) случаях выполнялась расширенная резекция суставных концов как бедренной, так и большеберцовой костей.

Распределение пациентов по нозологическим формам: злокачественная ГКО — 43 (51,8%), хондросаркома — 16 (19,3%), остеогенная саркома — 12 (14,5%) и злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) — 6 (7,2%), рецидив ГКО — 6 (7,2%) наблюдений. Во всех случаях диагноз был подтвержден гистологически до операции. Пациентам с остеогенной саркомой и ЗФГ до операции была проведена неoadъювантная полихимиотерапия (ПХТ).

Использованные нами модульные системы (GMRS и OSS) принципиально схожи и отличаются друг от друга только некоторыми элементами дизайна, сохраняя единый принцип скрепления элементов между собой — с помощью конусного механизма, основанного на принципе крепления конуса Морзе. Шарнир обеих конструкций схож и предполагает две степени свободы: сгибание-разгибание и ротация бедренного компонента относительно большеберцового $\pm 10^\circ$.

Результаты. Умерли от основного заболевания в сроки от 6 до 18 мес — 6 (7,2%) больных, причем у 3 (3,8%) прогрессирование заболевания сочеталось с местным рецидивом опухоли (в 2 случаях пациентам была выполнена ампутация, одна пациентка от калечащей операции отказалась).

Ортопедический результат лечения прослежен у всех больных в сроки от 6 мес до 7 лет. При этом нами не выявлены различия в функционировании использованных модульных систем (GMRS и OSS), что, вероятно всего, связано с принципиально схожей идеологией. Хорошие и удовлетворительные результаты достигнуты у 73 (88,0%) пациентов. Среднесрочный результат оценен как неудовлетворительный у 10 (12,0%) пациентов и был обусловлен развитием послеоперационных осложнений.

Модульное эндопротезирование является методом выбора замещения пострезекционных дефектов при хирургическом лечении злокачественных опухолей длинных костей. Преимуществами модульных систем является возможность замещения дефектов кости разных размеров с учетом длины резекции пораженной кости, а также удобство выполнения последующих ревизионных операций при необходимости.

Ф.Ю. Засульский, П.В. Григорьев, И.М. Михайлов

СТРУКТУРА ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЭНДОПРОТЕЗАМИ (КЛАССИФИКАЦИЯ СЛУЧАЕВ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ)

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Успехи последних лет, достигнутые в костной онкологии и классической оперативной ортопедии, привели к радикальному пересмотру устоявшейся хирургической доктрины в лечении больных с опухолями крупных суставов. На смену калечащим операциям активно разрабатываются и внедряются новые способы замещения онкологических пострезекционных дефектов кости, и в настоящее время основным методом считается эндопротезирование.

К потенциальным недостаткам эндопротезирования следует отнести постепенный износ компонентов искусственного сустава, что наряду с другими осложнениями требует проведения повторных оперативных вмешательств. Актуальна проблема ревизионного эндопротезирования прежде всего с экономической точки зрения. Общая стоимость лечения пациента для клиник и страховых медицинских компаний при асептической нестабильности имплантата возрастает на 24–100%, а при инфекционных осложнениях — в 3–4 раза.

Цель исследования — провести ретроспективный анализ причин выполнения ревизионной артропластики у пациентов с опухолями коленного сустава после его эндопротезирования и классифицировать осложнения по степени их тяжести.

Прослежены результаты эндопротезирования 161 коленного сустава, выполненного по поводу его опухолевого поражения онкологическими эндопротезами в период с 1993 по 2012 г. В 74 случаях (45,9%) в различные сроки после установки первичного онкологического эндопротеза из-за возникших осложнений были выполнены различные ревизионные оперативные вмешательства. Причем в 67 случаях (90,5%) это повлекло удаление первично установленного эндопротеза.

Материалы и методы. Были прослежены результаты операции эндопротезирования коленного сустава, которые выполнялись по поводу его опухолевого поражения, у 161 пациента. Все пациенты были разделены на 2 группы по типу примененного эндопротеза.

Первая группа включала 68 (42,2%) больных, оперированных в период с 1993 по 2005 г., у которых были использованы отечественные индивидуально изготовленные конструкции. Вторая группа состояла из 93 (57,8%) больных, оперированных в период с 2005 по 2012 г. с использованием модульных систем.

Все осложнения были разделены на 5 типов по степени их тяжести (Henderson E.R. et al., 2011). I тип осложнений — всего 6 (6,5%) — был из-за проблем, связанных с мягкими тканями в области эндопротеза. Во всех наблюдениях эндопротез был сохранен. II тип — асептическая нестабильность, которая составила 13 (17,6%) всех осложнений и была зарегистрирована в сроки от 1,2 года до 9 лет. III тип — разрушение эндопротеза зарегистрировано у 23 (31,1%) пациентов в сроки от 1,3 года до 23 лет. Во всех случаях пациентам выполнено реэндопротезирование. Инфекция (IV тип) зарегистрирована в 19 случаях (25,7%) от всех ревизий. Сроки ее развития от 3 нед до 12 лет. У 15 пациентов (65,2%) выполнено 2-этапное реэндопротезирование, однако у 8 (34,8%) из-за некупируемого инфекционного процесса восстановить функцию коленного сустава не удалось. Причем четверым из них была выполнена ампутация конечности. Местный рецидив новообразования (V тип осложнений), в сроки от 7,2 мес до 5,7 года, выявлен у 12 (16,2%) больных. Только у 2 (16,7%) больных после расширенной резекции и реэндопротезирования удалось сохранить функцию сустава, остальным 12 (85,7%) были выполнены калечащие операции, живы в настоящее время 5 (41,7%) больных с этим типом осложнений.

Повторные ревизионные вмешательства в разные сроки были выполнены 20 (27,0%) пациентам. В настоящее время умерли 9 (5,6%) пациентов (от общего числа пациентов), ампутация выполнена в 19 (25,7%) случаях от всех больных с осложнениями, причем в 8 (10,8%) — из-за хронической инфекции. Артродез коленного сустава — 10 (13,5%) случаев, последующий протез функционирует у 55 (74,3%) больных с осложнениями.

Полученные нами данные отражают, насколько за последние годы улучшилось качество имплантируемых нами онкологических систем, что привело к снижению частоты ревизий по всем типам вариантов отказа эндопротезов. Но по-прежнему частота осложнений после эндопротезирования коленного сустава по поводу опухолевого поражения остается более высокой, чем при стандартных артропластиках. Для снижения количества ревизионных вмешательств и выбора оптимальной замещающей пораженную опухолью кость конструкции мы считаем необходимым создание единого регистра эндопротезирования онкологическими эндопротезами.

И.М. Михайлов, Ф.Ю. Засульский, П.В. Григорьев

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ ОПУХОЛЯХ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ (БЛИЖАЙШИЕ И СРЕДНЕСРОЧНЫЕ)

ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена МЗ РФ», г. Санкт-Петербург, Россия

Представлен опыт отделения костной онкологии клиники РНИИТО им. Р.Р. Вредена по применению ревизионных и стандартных эндопротезов тазобедренного сустава у больных с метастатическим поражением и первично злокачественными опухолями проксимального отдела бедренной кости. Проведен анализ применения этих систем при первичном: тотальном, однополюсном и биполярном эндопротезировании тазобедренного сустава у 106 пациентов.

Средняя продолжительность наблюдения составила 3 года. Ближайшие и среднесрочные ортопедические результаты были оценены у 86 пациентов: отличные и хорошие достигнуты в 83 (96,5%) случаях; осложнения, приведшие к потере эндопротеза, отмечены у 17 (15,1%) больных.

Опухолевые поражения проксимального отдела бедренной кости занимают третье место среди всей патологии опорно-двигательного аппарата, связанной с первичными опухолями и метастазированием злокачественных новообразований в кости скелета.

Из применяемых на сегодняшний день методик оперативного лечения опухолевого поражения проксимального отдела бедренной кости методом выбора является эндопротезирование тазобедренного сустава. Основным преимуществом этого метода являются быстрая активизация больного за счет ранней нагрузки на оперированную конечность и восстановление движений.

Цель исследования — оценить ближайшие и среднесрочные результаты лечения больных с опухолевыми поражениями проксимального отдела бедренной кости ревизионными и стандартными эндопротезами с применением оригинальной методики, разработанной в нашей клинике.

С 1997 по 2012 г. в отделении костной онкологии РНИИТО им. Р.Р. Вредена 106 пациентам с первичными опухолями и метастатическими поражениями проксимального отдела бедренной кости было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава.

Возраст пациентов колебался от 16 до 78 лет (средний — $55 \pm 1,5$ года). Распределение по нозологии следующее: хондросаркомы — 8 (7,58%), ГКО — 5 (4,71%), остеосаркомы — 2 (1,89%), фиброзные дисплазии и кисты — 5 (4,71%), другие злокачественные и доброкачественные новообразования — 7 (6,6%). Метастатические поражения различной природы встречались в 79 (74,53%) случаях, из них основную часть составили МТС очаги рака молочной железы — 36 (34%) случаев, Сг легких — 12 (11,3%), Сг почек и предстательной железы — по 7 случаев (6,6%), CUP синдром — 9 (8,5%), прочие метастазы — 8 (7,6%).

Нами использовались эндопротезы стандартные и для ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава фирм Zimmer, De Puy, «Феникс». Клинические и рентгенологические результаты лечения оценивали по системе Международного общества конечность-сберегающей хирургии ISOLS (International Symposium On Limb Salvage).

Клинической оценке были подвергнуты 86 пациентов, получены следующие функциональные результаты: отличные — 31 (36%), хорошие — 52 (60,5%), удовлетворительные — 3 (3,5%). Рентгенологическая оценка результатов была проведена у 94 пациентов, были получены следующие результаты: отличный — 33 (35%), хороший — 46 (48,8%), удовлетворительный — 14 (15%), неудовлетворительный результат — 1 (1,2%).

Наиболее частыми осложнениями после эндопротезирования являются: вывих эндопротеза 5,6–6% случаев, что составило 35,3% от всех осложнений, рецидив опухоли у 4,2–5% пациентов — 29,5% от всех осложнений, инфекционные 2,8–3% (15,7%).

Местные рецидивы опухолей отмечены в 5 случаях, что составляет 4,2% от общего числа оперированных больных и 29,5% от числа всех осложнений. При метастатическом поражении проксимального отдела бедренной кости летальный исход от основного заболевания наблюдался у 4 пациентов в сроки от 1 года до 3 лет.

Несостоятельность эндопротезирования, связанная с балансом мягких тканей, является наиболее частой причиной потери эндопротезов относительно данной анатомической локализации опухоли.

Применяемая нами оригинальная методика эндопротезирования тазобедренного сустава при опухолевом поражении проксимального отдела бедренной кости при анализе среднесрочных результатов показала в основном отличные и хорошие результаты 96,5% всех наблюдений. Из чего следует, что данный метод, не ухудшая онкологическую составляющую лечения этой категории пациентов, дает хороший функциональный результат и раннюю активизацию пациента.

А.Н. Махсон, М.Ю. Щупак, А.В. Бондарев

ДЕНОСУМАБ. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ КОСТИ

Московская городская онкологическая больница № 62, Россия

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО), или остеобластокластома, встречается в 15–20% всех случаев доброкачественных опухолей костей.

Современный взгляд на ГКО основан на открытии нового механизма остеокластогенеза в 1997 г. Стромальные клетки ГКО в настоящий момент широко известны как основной неопластический и пролиферирующий компонент опухоли и секретируют различные хемокины, включая белки-хемоаттрактанты моноцитов и SDF-1 фактор, которые привлекают моноциты из кровеносного русла и способствуют их миграции в опухолевую ткань. Эти моноциты в конечном счете превращаются в остеокластоподобные многоядерные гигантские клетки и вызывают гиперэкспрессию RANK и RANKL, резорбируют кость, приводя к остеолизу.

Цель работы. Изучение возможности лекарственного лечения ГКО кости.

Материалы и методы. Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) и тем самым препятствует активации единственного рецептора RANKL. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

В исследование включены 18 пациентов в возрасте от 16 до 65 лет. 13 женщин и 5 мужчин. После установления диагноза начиналась консервативная терапия препаратом деносумаб в дозе 120 мг в виде подкожных инъекций на 1-, 8-, 15-, 28-й дни первого месяца терапии с последующим переходом на введение 1 раз в 28 дней в той же дозе в течение 18 мес.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии у всех пациентов отмечается положительная динамика в виде уменьшения болевого синдрома, восстановление опорной функции конечности. Рентгенологически через 1,5–2 мес лечения отмечалось уменьшение мягкотканного компонента опухоли, появление ободка склероза вокруг очага деструкции, консолидация патологического перелома при его наличии, уплотнение внутренней структуры опухоли.

Выводы

1. Деносумаб является патогенетически обоснованным методом консервативного лечения ГКО кости. Данный вид терапии является методом выбора при лечении нерезектабельных или условно резектабельных опухолей с локализацией поражения в костях таза, крестце, позвонках.

2. Необходимо продолжение протокола для набора достаточного количества пациентов и оценки отдаленных результатов лечения.

А.Н. Махсон, М.Ю. Щупак, А.В. Бондарев

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ ТАЗА

Московская городская онкологическая больница № 62, Россия

Введение. Хирургические вмешательства по поводу опухолей костей таза относятся к разряду сложных и многоплановых проблем современной онкологии. В работе приведен анализ хирургического лечения 138 пациентов с опухолевым поражением костей таза.

Цель работы. Изучение непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с опухолевым поражением костей таза.

Материалы и методы. В исследование включены 138 пациентов с опухолевым поражением костей таза. 74 мужчин (53,6%), 64 женщины (46,4%). Злокачественные опухоли выявлены у 110 пациентов (79,7%), доброкачественные — у 25 (18,1%), неопухолевые процессы — у 3 (2,2%). У 113 (81,9%) первичный опухолевый процесс, у 15 (10,9%) — рецидивный, метастатическое поражение — у 10 (7,2%). Возраст пациентов от 16 до 79 лет, средний возраст 44 года, средний койко-день — 38,15, средний послеоперационный койко-день — 25,66, средняя продолжительность операции — 153 мин. Среди опухолевого поражения на первом месте пациенты с хондросаркомой — 50 (36,2%), саркома мягких тканей — у 27 (19,6%), метастазы рака — у 17 (12,3%), костно-хрящевой экзостоз — у 14 (10,1%), остальные опухоли и неопухолевая патология — единичные случаи. Межподвздошно-брюшная экзартикуляция выполнена у 38 (27,5%), в том числе у 9 с резекцией крестца, тип 1 по Enneking — 23 (16,7%); тип 3 вместе с 3+3 — 20 (14,4%), тип 2+3 — 18 (13%), межподвздошно-брюшная ампутация — 15 (10,9%), тип 1+2+3 и 1+4 — по 6 (4,3%), краевая резекция костей таза — 6 (4,3%), 1+2+3+4 — 2 (1,4%), тип 2/1+2/1+2+4 — по 1 (0,7%). 5 пациентам выполнено эндопротезирование таза (тип Lumic).

Результаты и обсуждение. 130 пациентов выписаны, 7 пациентов (5,1%) умерли после операции из-за осложнений. Инфекционные осложнения отмечены у 37 (26,8%) пациентов, при этом у 7 потребовались повторные оперативные вмешательства для санации раны. В группе пациентов с хондросаркомой 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования заболевания составила 57,9%.

Выводы. Хирургическое лечение опухолей костей таза связано с высоким риском осложнений и зачастую характеризуется недостаточной онкологической радикальностью из-за объективных причин. По-прежнему высок процент калечащих оперативных пособий. Тщательный отбор пациентов, предоперационное планирование и строгое определение показаний к объему операции — залог успеха в лечении данной категории пациентов.

И.И. Анисеня

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ПЛОСКИХ И ГУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск, Россия

Актуальность. Губчатые и плоские кости составляют основу и каркас туловища, несут специфические нагрузки. Их несостоятельность как органа приводит к глубокой инвалидизации. Опухолевые поражения первичными саркомами, метастазами, вторичное врастание новообразований соседних органов не всегда позволяют использовать стандартный подход — широкое удаление пораженной кости. Проведение только лучевой терапии или химиотерапии чаще носит паллиативный или симптоматический характер. В настоящем сообщении мы приводим данные о комбинированном лечении указанных заболеваний с использованием интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ).

Цель исследования. Оценить местную эффективность ИОЛТ в комбинированном органосохранном лечении опухолей плоских и губчатых костей (ОПГК).

Материалы и методы. В сообщение вошли данные о 61 пациенте с ОПГК, проходившем лечение на базе отделения общей онкологии в НИИ онкологии СО РАМН с 1990 по 2005 г.

Лечение с ИОЛТ получали 25 больных (10 женщин и 15 мужчин). Контролем послужила историческая группа из 36 человек (18 женщин и 18 мужчин), оперированных без ИОЛТ. Большинство больных находились в возрасте от 25 до 50 лет. Опухоли локализовались в костях таза — 45,9%, позвоночнике — 34,4%, лопатке — 6,6%, костях предплечья — 6,6%, ребрах — 4,9%, грудине — 1,6%. По нозологическим формам больные распределялись следующим образом: хондросаркома — 55,7%, малигнизировавшаяся ОБК — 27,9%, фибросаркома — 4,9%, синовиальная саркома — 3,3%, злокачественная фиброзная гистиоцитома — 3,3%, гемангиоперицитома — 3,3%, саркома Юинга — 1,6% больных. По составу и нозологиям группы пациентов репрезентативны, однако предпочтение ИОЛТ отдавали больным с большим опухолевым узлом или рецидивом.

Всем больным выполнялся хирургический этап. Во время операции производилось частичное удаление пораженной кости, но в пределах здоровых тканей. При резекции опорных костей (позвонки, кости таза, предплечья) или каркасообразующих (ребра) выполнялась дополнительно пластика костного дефекта, создание новых точек фиксации отсеченных мышц.

ИОЛТ проводилась на малогабаритном импульсном бетатроне МИБ-6Э с выведенным электронным пучком средней энергией 6 МэВ, 80%, изодоза которого располагается на глубине 1,8 см. Разовая доза на ложе удаленной опухоли преимущественно 20 Гр, что составляло 72 Гр фотон-эквивалентной дозы. Размеры полей облучения — 7×11 см.

Химиотерапия проводилась адриамицинсодержащими схемами по идентичным клиническим и морфологическим показаниям в обеих группах.

Результаты. Больные прослежены в сроки от 3 мес до 10 лет с интервалами контрольных осмотров 3–6–12 мес в зависимости от года наблюдения. По данным наблюдения, пациенты, получавшие ИОЛТ в качестве комбинированного лечения, имели из ранних послеоперационных осложнений: нагноительные процессы и формирование свищей в 20% случаев, трофические расстройства в 4% случаев. В контрольной группе — 16,6% воспалительных осложнений. Сроки лечения осложнений в первой группе оказались более продолжительными.

Рецидивы в первые 5 лет после операции возникли в 28% случаев в группе комбинированного лечения и в 27,8% в группе хирургического лечения.

Все больные с рецидивами в обеих группах подвергнуты вновь органосохранному хирургическому лечению с ИОЛТ. Рецидивы после повторных вмешательств наблюдали по одному случаю в каждой из групп.

Анализ характера и локализации рецидивов обращает внимание на то, что в группе комбинированного лечения рецидивные узлы определялись в мягких тканях, послеоперационных рубцах, а в контрольной группе они исходили из опиленной кости. Такая разница может быть связана с изначально более распространенными процессами и склонностью к рецидивированию в первой группе. Об этом же свидетельствуют и результаты повторного лечения.

Выводы. По результатам данного исследования можно говорить о том, что при выполнении органосохранных операций при опухолевых поражениях плоских и губчатых костей нет достоверной разницы по числу рецидивов в группах, но ИОЛТ увеличивает риск развития ранних и поздних послеоперационных осложнений.

Применение ИОЛТ позволяет уменьшить число калечащих методов лечения, что ведет к уменьшению инвалидизации. В последующем необходимо оценить возможность облучать во время операции дополнительные поля мягкотканного ложа при рецидивных и местнораспространенных опухолях костей или проводить послеоперационную лучевую терапию.

На основании всего вышесказанного мы считаем, что данный подход расширяет возможности оказания современной помощи больным со сложной патологией, а проблема требует дальнейшего детального изучения.

Д.Ш. Полатова, М.С. Гельдиева, Х.Г. Абдикаримов, У.Ф. Исламов, С.Д. Уринбаев

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМОЙ

Республиканский научный центр, г. Ташкент, Узбекистан

Введение. Злокачественные опухоли костей представляют собой на сегодняшний день сложную и малоизученную проблему. Это объясняется редкостью их возникновения, биологическими особенностями данной группы опухолей и связанными с ними характером клинического течения, подходами к диагностике и терапии. Известно, что злокачественные опухоли костей являются разнородной группой нозологических форм опухолей. В основном они представлены саркомами с агрессивным течением, склонным к раннему гематогенному метастазированию и частому рецидивированию.

В развитии и течении опухолевых процессов важная роль принадлежит клеточным и гуморальным факторам иммунной системы, в частности, цитокинам, которые являются эндогенными биологически активными веществами, реализующими межклеточное взаимодействие.

Целью исследования явилось изучение особенностей клеточных и гуморальных параметров иммунной системы у больных остеогенной саркомой.

Результаты и обсуждение. Нами были изучены особенности иммунореактивности 76 больных с впервые установленным диагнозом «остеогенная саркома» (ОС). Были проведены исследования по изучению спонтанной сывороточной продукции основных про- и противовоспалительных цитокинов у больных остеогенной саркомой. Сравнительный анализ основных параметров иммунной системы у больных показал наиболее уязвимые факторы иммунитета, изменения которых могут служить важными диагностическими и прогностическими критериями остеогенной саркомы. В нашем исследовании обнаружено повышение провоспалительных цитокинов IL-1 β , ФНО α , ИЛ-2 в сыворотке периферической крови больных ($8,7 \pm 2,1$ пг/мл, $6,3 \pm 1,2$ пг/мл, $7,4 \pm 0,54$ пг/мл у больных соответственно по сравнению со здоровыми: $4,3 \pm 1,2$ пг/мл, $2,6 \pm 0,8$ пг/мл, $5,5 \pm 0,98$ пг/мл). Нарушение цитокинового баланса в сторону гиперпродукции IL-1 β сопровождается избыточными симптомами воспаления. Содержание противовоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных ОС было повышено: ИЛ-6 в 23 раза ($79,4 \pm 12,4$ пг/мл у больных, $3,4 \pm 0,28$ пг/мл в контроле), а ИЛ-10 в 1,3 раза ($9,35 \pm 0,3$ пг/мл у больных, $7,2 \pm 2,7$ пг/мл у здоровых).

Таким образом, полученные нами данные характеризуют состояние иммунореактивности больных с остеогенной саркомой до лечения и могут служить диагностическим и прогностическим критерием данного заболевания.

В.В. Проценко, Б.С. Дуда

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ ПРИ ОПУХОЛЯХ КОСТЕЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

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

Актуальность. Эндопротезирование суставов при опухолях костей у детей представляет собой сложную проблему, так как необходимо полноценно заместить обширный дефект кости, сохранив при этом функцию и опороспособность конечности и благодаря этому улучшить качество жизни пациента.

Цель. Анализ результатов эндопротезирования суставов у детей при опухолях костей.

Материалы и методы. В ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины» эндопротезирование суставов выполнено у 16 детей с опухолями костей. Морфологически встречались: остеогенная саркома (ОС) — 10 случаев, гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) — 5, злокачественная гигантоклеточная опухоль кости (Зл.ГКО) — 1. При эндопротезировании использовались индивидуальные онкологические модульные эндопротезы с раздвижной конструкцией фирмы Инмед и Stryker с цементным видом фиксации. Произведено эндопротезирование коленного сустава: дистальный отдел бедренной кости — 6 случаев, проксимальный отдел большеберцовой кости — 3; локтевого — 3, тазобедренного — 2, плечевого — 1, голеностопного — 1. При ОС и Зл.ГКО больные получали курсы полихимиотерапии (ПХТ). Функциональные результаты прооперированной конечности оценивали по системе MSTS, качество жизни определяли согласно опроснику EORTC QLQ-C30. Выживаемость пациентов оценена методом Каплана — Мейера.

Результаты. Послеоперационные осложнения наблюдались у 2 пациентов, рецидивы опухоли — у 1, метастазы — у 1. Функциональные результаты конечности (по системе MSTS) составили при эндопротезировании коленного сустава: дистальный отдел бедренной кости — 86,4%, проксимальный отдел большеберцовой кости — 80,2%; локтевого — 92,0%, тазобедренного — 72,0%, плечевого — 64,0%, голеностопного — 82,2%. Показатели качества жизни после эндопротезирования (опросник EORTC QLQ-C30) составили в среднем 86 баллов. Трехлетняя выживаемость пациентов с ОС составила $64,2 \pm 1,9\%$, пятилетняя $47,4 \pm 2,1\%$.

Заключение. Эндопротезирование суставов при опухолях костей у детей в комплексе с другими методами лечения способствует восстановлению функции и опороспособности конечности и улучшает качество жизни пациентов.

Д.Ш. Полатова, М.С. Гельдиева, Х.Г. Абдикаримов, У.Ф. Исламов, С.Д. Уринбаев

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, ИХ РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМЫ

Республиканский научный центр, г. Ташкент, Узбекистан

В литературе представлено небольшое число исследований, направленных на изучение особенностей метаболизма костной ткани в норме и при новообразованиях костей с целью выявления новых потенциальных молекулярно-биологических маркеров опухолевого роста. К таким маркерам относят эндостатин, факторы роста фибробластов (ФРФ) и VEGF, который является мощным митогеном активатором клеток эндотелия сосудов, он координирует гибель хондроцитов, участвует в функционировании хондрокластов, стимулировании ангиогенеза и формировании кости в ростовой пластинке.

Целью исследования явилось изучение содержания эндостатина, ФРФ-1 и VEGF в сыворотке периферической крови пациентов с остеогенной саркомой (ОС) до проводимого лечения для выявления их возможной взаимосвязи с клиническими характеристиками заболевания и прогнозом.

Результаты и обсуждение. Под нашим наблюдением находились 76 пациентов с остеогенной саркомой трубчатых костей. Полученные данные показали, что содержание в сыворотке крови больных ОС ФРФ-1 и эндостатина составило $96,6 \pm 14,5$ пк/мл и $146,7 \pm 3,8$ нг/мл соответственно по сравнению с $28,8 \pm 1,9$ пк/мл и $56,5 \pm 0,98$ нг/мл у здоровых людей. Возможно, экспрессия ФРФ-1 и эндостатина может иметь связь с патогенетическими изменениями, связанными с ростом опухоли кости. Сывороточная концентрация VEGF у 71,5% больных ОС была повышена в 14,3 раза ($520 \pm 68,5$ нг/мл у больных) в сравнении с данными контрольной группы ($36,3 \pm 0,5$ нг/мл). На основании лабораторных и клинических исследований установлены пороговые концентрации и связь сывороточного VEGF, ФРФ-1 и эндостатина с клиническим течением и прогнозом заболевания. При уровне ФРФ-1 менее 35,0 пг/мл 3-летняя выживаемость была 94%, а более 35,0 пг/мл – 64%. Также показана взаимосвязь между степенью малигнизации опухоли и содержанием VEGF в сыворотке крови, выявлена зависимость между концентрацией VEGF, метастатическим потенциалом остеогенной саркомы и сроками метастазирования. Сравнительное исследование содержания VEGF, ФРФ-1 и эндостатина в первичной опухоли больных ОС может быть использовано как критерий прогноза болезни и введение в схемы комплексной терапии препаратов, влияющих на экспрессию VEGF, ФРФ-1 и эндостатина у больных первичными новообразованиями костей с целью повышения эффективности терапии.

А. Бочаров

ИНФОРМАЦИОННЫЙ АСПЕКТ В ЛЕЧЕНИИ САРКОМЫ: ВЗГЛЯД СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТА

МОО «Содействие больным саркомой», Москва, Россия

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

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

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

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

Д.А. Михайлов, Д.А. Пташников, В.Д. Усиков, Ш.Ш. Магомедов, С.В. Масевнин,
О.А. Смекаленков, Н.С. Заборовский, Ф.Ю. Засульский, П.В. Григорьев, И.М. Микайлов

15-ЛЕТНИЙ ОПЫТ РЕКОНСТРУКТИВНО-СТАБИЛИЗИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ПОЗВОНОЧНИКА

ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Минздрава РФ», г. Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования — разработка хирургической тактики в комплексном лечении больных с опухолями позвоночника.

За период 1998–2013 гг. прооперированы 1129 пациентов с опухолями позвоночника (316 человек (28%) с доброкачественными, 113 (10%) — с первично злокачественными и 700 (62%) — с метастатическими новообразованиями). Отмечается увеличение потока пациентов за последние 5 лет: 80 больных прооперировано в 2008-м и 189 в 2013 гг.

Доброкачественные опухоли представлены: ГКО (8,6%), остеохондрома (5,24%), гемангиома (80,65%), остеобластома (2,42%) и др. (3,09%). 53,2% пациентов прооперированы на II и 6,8% — IIIБ (W.F. Enneking, 1986).

Первично злокачественные в основном системные лимфоретикулярные опухоли. 56,3% на поздних стадиях (IB–IIБ по Enneking W.F., 1986) с агрессивным ростом. С метастатическими поражениями рака молочной железы (45,84%), почек (14,89%), легкого (10,8%), колоректального рака (8,14%), шейки матки (3,54%), меланобластомы и предстательной железы (6,03%). Так, по шкале ECOG, 2 балла имели 37,2% пациентов и 3 — 42,6%. По шкале Y. Tokuhashi (1990), 88,3% пациентов имели прогноз для жизни 6 и более месяцев.

Анализ современных средств диагностики показал недостаточную степень верификации опухоли. Основное — морфологическое исследование. Нами разработаны алгоритмы диагностики и лечения пациентов. Это увеличило эффективность до 92,6% случаев дооперационной верификации процесса, сократить время обследования, осуществить дифференцированное хирургическое лечение.

Лечение зависело от вида опухоли, локализации, чувствительности к лучевой и лекарственной терапии, клинических проявлений, возраста и соматического состояния пациента. В ходе оперативного лечения решались задачи: удаление опухоли, декомпрессия спинного мозга, восстановление опороспособности позвоночного столба. Всего выполнено 310 радикальных резекций опухоли (200 спондил- и 110 корпорэктомий) по терминологии W.F. Enneking (1986), 130 резекций опухоли блоком и 819 паллиативных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств.

В основном хирургическое лечение проводилось на фоне комбинированной терапии. Поэтому при определении хирургической тактики учитывались особенности течения неопластического процесса, чувствительность к химио- и лучевой терапии, побочные явления и осложнения. Было изучено влияние различного объема операций на соматическое состояние пациентов, воздействие лучевой и лекарственной терапии на репаративные процессы в операционной ране, используемые аутоотрансплантаты и имплантаты для пластики межтелового дефекта, а также частота рецидивов опухоли и выживаемость пациентов.

Оценка комплексного лечения пациентов позволила разработать алгоритм хирургического лечения больных с опухолями позвоночника и показала, что одноэтапная спондилэктомия является операцией выбора в лечении первичных опухолей типа 1–3 (Tomita K., 1997). Корпорэктомия может считаться радикальной операцией при доброкачественных опухолях типа 1–2. Спондил- и корпорэктомия являются эффективным способом лечения солитарных MTS типа 1–3, резистентных к комбинированной терапии и допустимым объемом в удалении чувствительных к лучевой и лекарственной терапии MTS при хорошем соматическом состоянии пациента и прогнозе для жизни более 1 года. При наличии паравертебрального компонента опухоли любая операция не может считаться радикальной операцией. У данной категории больных после гистологической верификации процесса лечение должно начинаться и заканчиваться комбинированной терапией. При использовании костной пластики лучевая терапия должна применяться не ранее 3–4 нед после операции. Выраженные неврологические расстройства являются показанием к неотложной декомпрессивно-стабилизирующей операции. В лечении опухолей, резистентных к комбинированной терапии, показаны наименее травматичные операции без контакта с неопластической тканью, и только выраженные неврологические расстройства являются показанием неотложной декомпрессии.

Д.А. Пташников^{1,2}, В.Д. Усиков¹, Ф.Ю. Засульский¹, Д.А. Михайлов¹, П.В. Григорьев¹,
О.А. Смекаленков¹, С.В. Масевнин¹, И.М. Микайлов¹, Н.С. Заборовский¹

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПЕРВИЧНО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОЗВОНОЧНИКА ЗА 11 ЛЕТ

¹ ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена», г. Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»,
г. Санкт-Петербург, Россия

Отделение «Нейроортопедии с костной онкологией» РНИИТО им. Р.Р. Вредена занимается лечением опухолей позвоночника, используя мультидисциплинарный подход, в тесном сотрудничестве со специалистами по онкологии. Методы лечения онкологических заболеваний непрерывно развиваются и совершенствуются. Какое же место занимает хирургия?

Цель исследования: проанализировать эпидемиологическую характеристику прооперированных опухолей позвоночника.

За 11-летний период (2003–2013 гг.) проходил лечение 91 пациент (средний возраст $58,5 \pm 12,7$ года), мужчин – 35 (38,5%), женщин – 56 (61,5%), с первично-злокачественными опухолями позвоночника, что составило 8,62% от всех прооперированных больных с опухолями позвоночника за указанный период.

По локализации: шейный (n=8), грудной (n=47), поясничный (n=36) и крестцово-копчиковый (n=20) отделы позвоночника. На долю первично злокачественных опухолей пришлось наиболее частое поражение крестцово-копчикового отдела позвоночника (16,7%).

По гистологическому типу наиболее часто встречались миеломная болезнь – 44 (48,4%), плазмоцитомы – 20 (23%), хордома – 10 (11%), хондросаркома – 4 (4,4%), остеосаркома – 4 (4,4%), нейробластома – 3 (3,3%), липосаркома – 2 (2,2%), другие – 3 (3,3%). Вторичный стеноз позвоночного канала и компрессия нервных структур выявлялись у большей части пациентов – 68 (74,7%). У 84,6% имелись множественные поражения.

Неоадьювантному консервативному лечению подвергалась лишь треть пациентов (30,8%).

На протяжении 11 лет количество прооперированных пациентов с опухолями позвоночника ежегодно увеличивалось преимущественно за счет больных с метастатическими поражениями позвоночника, что связывается с увеличением онкологической настороженности, расширением практики применения современных методов диагностики (ПЭТ, КТ, МРТ), проведением пункционной биопсии для выявления гистологической характеристики опухоли предоперационно. Эпидемиологическая динамика первично злокачественных опухолей позвоночника на протяжении проанализированного периода не подвергалась значительному изменению, возможно, это связано с редкой встречаемостью данной патологии. Тем не менее уменьшение доли пациентов с миеломной болезнью и плазмоцитомами с 14 (2010 г.) до 7 случаев (2013 г.) связано с внедрением в широкую практику эффективной консервативной терапии, обеспечивающей должный контроль роста опухолей.

События и даты

КОНФЕРЕНЦИЯ, ПОСВЯЩЕННАЯ 95-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА Н.Е. МАХСОНА И 5-ЛЕТИЮ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ

С 26 по 28 июня на базе клинической больницы № 62 прошла конференция, посвященная опухолям опорно-двигательного аппарата, организованная Восточно-Европейской Группой по Изучению Сарком (East-European Sarcoma Group — EESG). Конференция приурочена к 95-летию со дня рождения проф. Н.Е. Махсона, одного из основоположников онкологической ортопедии. Также в ходе конференции были подведены итоги 5-летней работы Группы.

Нахим Евсеевич Махсон стоял у истоков эндопротезирования конечностей в СССР. В числе первых он выполнил первые в стране операции по пересадке длинных трубчатых костей и металлических эндопротезов у онкологических больных. Успешная защита докторской диссертации «Сохранные операции при опухолях костей» доказала возможность избежать калечащих операций при злокачественных новообразованиях. После удаления опухоли больные могли пользоваться конечностью. Много сил проф. Н.Е. Махсон отдавал научной работе. В целом он опубликовал более 150 работ, в том числе 4 монографии по проблемам онкологии и гнойной хирургии скелета. Своими многочисленными выступлениями на конференциях, симпозиумах и съездах он завоевал авторитет среди отечественных и зарубежных коллег.

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



Нахим Евсеевич Махсон

Профессор В. Винкельман (Мюнстер, Германия) выступил с докладом, посвященным проблемам эндопротезирования костей таза у онкологических больных. В докладе было отмечено, что при терапии опухолей костей таза специалисты сталкиваются с большими костными дефектами, нестабильностью тазового кольца, сложностью укрытия мягкотканых дефектов, высоким риском развития инфекционных осложнений. Было отмечено, что пациентам с мегапротезами выполнялось в среднем 2,75 операции, инфекции развивались в 21–33% случаев, нестабильность — в 4–22% случаев, локальный рецидив развился у 22–56% пациентов, функциональ-

ный результат, оцениваемый по MSTS, составлял 37–76%. В докладе проф. В. Винкельман провел анализ модульных, стандартных и индивидуальных систем протезирования после резекций костей таза. В заключение было отмечено, что протезирование необходимо для восстановления функции тазобедренного сустава — это выполняется специальными ревизионными системами, протезами типа LUMIC и индивидуальными имплантами.

Группа авторов из НИИТО им. Р.Р. Вредена (Санкт-Петербург) во главе с проф. Д.А. Пташниковым представила результаты эпидемиологического исследования первично-злокачественных опухолей позвоночника за 11 лет. Было акцентировано внимание на том, что пациенты с опухолями позвоночника требуют мультидисциплинарного подхода с учетом онкологического, ортопедического и нейрохирургического аспектов. В исследование был включен 91 пациент с первично-злокачественными опухолями позвоночника, что составило 8,9% от всей группы больных (n=1056), получивших хирургическое лечение по поводу опухолевого поражения



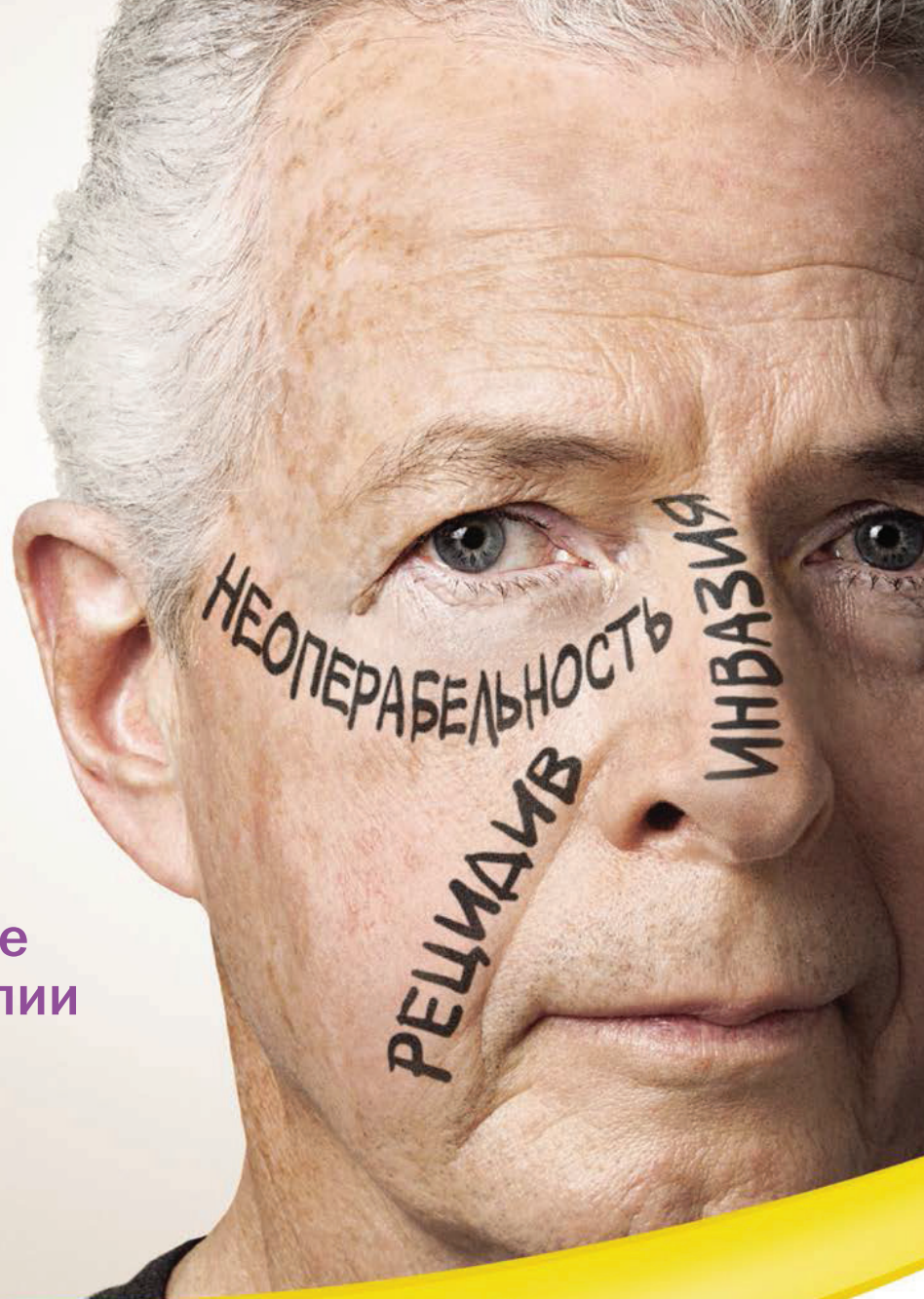
Профессор В. Винкельман

позвоночника. Из них наиболее часто были оперированы пациенты с миеломной болезнью — 44 и плазмочитомой — 20, значительно реже встречались больные с хордмой — 10 случаев, хондросаркомой и остеосаркомой — по 4 случая и др. Компрессия невралгических структур наблюдалась в 68 случаях, что составило приблизительно 75% от всей группы пациентов. Ряду пациентов было выполнено консервативное противоопухолевое лечение в объеме химиотерапии и/или лучевой терапии. Выбор тактики оперативного лечения зависел от степени распространенности опухолевого процесса, ответа опухоли на противоопухолевую терапию, тяжести неврологических нарушений, степени и характера распространения болевого синдрома. На основании этих данных выполнялась либо тотальная резекция, либо паллиативная декомпрессия невралгических структур с транспедикулярным спондилосинтезом, либо минимально инвазивные операции. В заключение было отмечено, что верификация гистологического диагноза до операции определяет правильную тактику лечения. Преобладание декомпрессивных оперативных вмешательств у пациентов с миеломной болезнью и плазмочитомой связано с эффективностью консервативной терапии при данных заболеваниях, а для остальных первично-злокачественных опухолей позвоночника радикальные резекции остаются приоритетными видами лечения.

Д.Л. Стряжковский представил доклад о новых возможностях лечения меланомы кожи. Было от-

мечено, что более 230 000 новых случаев меланомы диагностировано в мире в 2012 году. По прогнозам ВОЗ, к 2020 году заболеваемость меланомой вырастет на 25% — заболеваемость меланомой возрастает более высокими темпами по сравнению с другими новообразованиями. В Российской Федерации меланома диагностируется на поздних стадиях в 2 раза чаще, чем в странах ЕС, США и Австралии, при этом наиболее часто меланомой страдают люди работоспособного возраста. Химиотерапия многие годы являлась стандартом терапии метастатической и неоперабельной меланомы кожи (III–IV стадии), однако международные исследования, проводимые на протяжении нескольких десятков лет, не выявили наиболее эффективных схем терапии и препаратов для лечения поздних стадий меланомы кожи. Прорыв в терапии метастатической меланомы стал возможен благодаря обнаружению характерных для заболевания генетических поломок. Частота наиболее распространенной мутации при меланоме — в гене BRAF, в мире составила около 50%. В России этот показатель в рамках российского проекта по изучению эпидемиологии меланомы составил 60,6%. Логичным продолжением генетических исследований стала регистрация в 2011 г. FDA и в 2013 г. в России первого ингибитора BRAF — вемурафениба. На фоне терапии Зелборафом (вемурафениб) в сравнении с дакарбазином отмечалось 6-кратное увеличение частоты объективного ответа (57 против 8,6%), 4-кратное увеличение выживаемости без прогрессирования (6,9 против 1,6 мес), а также достоверный рост медианы общей выживаемости, которая впервые превысила один год (13,6 мес). С 2011 г. более 11 000 больных во всем мире получили лечение Зелборафом (вемурафенибом). В заключение Д.Л. Стряжковский отметил, что последние 2–3 года ознаменовались появлением целого ряда биологических препаратов для лечения меланомы, BRAF ингибиторы — первая группа препаратов персонализированной медицины для лечения метастатической меланомы, а Зелбораф — первый BRAF ингибитор, достоверно увеличивающий общую выживаемость у больных метастатической меланомой. Дальнейшие исследования BRAF ингибиторов необходимо продолжать в составе комбинированных схем терапии, в адъювантном режиме терапии меланомы, а также в педиатрической практике.

Б.Ю. Бохян продолжил тему современных методов лечения опухолей кожи и выступил с докладом «Неоперабельный базальноклеточный рак; трансформация взгляда на терапию». Было отмечено, что на долю базальноклеточной карциномы (БКК) приходится до 80% выявляемых немеланоцитарных опухолей кожи, что составляет около 2 млн новых случаев в год. В России в 2012 г. распространенность немеланоцитарных опухолей кожи составила 252,7 случая на 100 тыс. человек. Преимуществен-



Эриведж®

меняет представление
о возможностях терапии
неоперабельной
базальноклеточной
карциномы¹

Показания к применению: метастатическая или местнораспространенная базальноклеточная карцинома у взрослых: при рецидиве после хирургического лечения; при нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии.
Противопоказания: повышенная чувствительность к висмодегибу или любому другому компоненту препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин); одновременное применение с препаратами, содержащими зверобой продырявленный. **С осторожностью:** пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; нарушения функции печени от средней степени тяжести до тяжелых форм. **Побочное действие.** Наиболее часто возникавшими (у ≥30% пациентов) нежелательными реакциями были мышечные спазмы, алопеция, дисгевзия, снижение массы тела, повышенная утомляемость и тошнота.

В целом, у пациентов с метастатической и местнораспространенной базальноклеточной карциномой профиль безопасности не отличался и описан ниже. Следующие нежелательные реакции возникали у ≥10% пациентов. Нарушения обмена веществ: снижение аппетита. Нарушения со стороны нервной системы: дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), агевзия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор, рвота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция. Нарушения со стороны репродуктивной системы: аменорея (наблюдалась у 3 из 10 пациенток, находящихся в пременопаузальном периоде). Прочие: повышенная утомляемость, снижение массы тела.

2014-0806, февраль 2014

Регистрационное удостоверение: ЛП-002252 от 26.09.2013.
Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Эриведж®.

1. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma, N Engl J Med, 2012;366:2171-2179.

Эриведж®
висмодегиб
Меняет взгляд на терапию

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



ной локализацией БКК является кожа головы и шеи (до 80% случаев), при этом нередко возникают первично-множественные поражения, а риск развития у представителя европейской популяции составляет 30%.

По мировым оценкам, смертность от БКК достаточно низка, однако вследствие высокого уровня заболеваемости и частой локализации на открытых участках тела заболевание имеет высокую социальную значимость.

Благодаря своевременной и правильной постановке диагноза на ранних стадиях абсолютное большинство базальноклеточных карцином могут быть излечены хирургическим методом, поскольку в 97% случаев диагностируются локализованные формы заболевания (I–II стадии). В то же время для оперативного метода существует целый ряд ограничений: труднодоступная или неудобная локализация, инвазивный рост опухоли, нечеткие границы очага, большая площадь поражения с риском формирования значительного косметического дефекта. Примерно в 1–5% случаев БКК рецидивирует после оперативного вмешательства. Таким образом, больные, которым не удастся провести радикальное лечение, обречены на физические и моральные страдания, что, как правило, приводит к социальной дезадаптации.

Наличие небольшой группы больных (1,5–2%), лишенных возможностей эффективной терапии, потребовало глубокого исследования патогенетических особенностей БКК. Было обнаружено, что более чем в 90% случаев БКК развивается вследствие активации аномального пути передачи

сигнала по пути Хэдджог (Hedgehog), играющему ключевую роль в регуляции пролиферации, дифференцировки, апоптоза и самообновления клеток в период эмбрионального развития. Эриведж (висмодегиб) является первым пероральным ингибитором патологического пути Хэдджог, связывает и блокирует патологически активный передатчик сигнала СМО в клетках БКК. В результате замедляется распространение нисходящего сигнала по пути Хэдджог, уменьшается пролиферация клеток опухоли и усиливается их апоптоз. Частота общего ответа при использовании Эриведжа составила 84,1% при неоперабельной форме и 90,9% – при метастатической БКК. Медиана общей выживаемости при метастатической БКК достигла 33,4 мес, в то время как в группе с неоперабельной БКК более 50% пациентов живы, и данный показатель еще не достигнут. Б.Ю. Бохан также наглядно проиллюстрировал эффективность Эриведжа собственными и иностранными примерами. Благодаря первому инновационному молекулярно-направленному препарату, подтвердившему свою эффективность в терапии неоперабельной и метастатической БКК, представляется целесообразной и необходимой разработка новых алгоритмов мультидисциплинарного подхода к терапии БКК, включающего использование препарата висмодегиб как в составе комбинированного лечения, так и в качестве самостоятельной терапии.

Представитель Межрегиональной общественной организации «Содействие больным с саркомами» А. Бочаров представил доклад «Информационный аспект в лечении саркомы: взгляд со стороны па-



Академик М.Д. Алиев, к.м.н. А.В. Ильницкий, профессор А.Н. Махсон

пациента». Было отмечено, что основной проблемой, с которой сталкивается пациент с саркомой, — это недостаток достоверной информации о болезни, в свете чего получение новой информации о заболевании было актуально для большей части больных. Наиболее востребованной оказалась информация о лекарствах — 17%, реабилитации — 17%, о самой болезни — 15%, об оформлении инвалидности — 13%, о диете — 12%, о нелекарственных методах лечения — 10%, о разных формах поддержки — 6% и другая информация — 10%. Интернет является основным источником информации для 33% пациентов, из опыта болезни знакомых и просто от знакомых и родственников информацию черпают 28 и 23% пациентов соответственно, 9% информации приходится на литературу и только 5% на СМИ. В заключение А. Бочаров отметил, что крайне важно, чтобы больной имел доступ к достоверной информации и возможность общения с теми, кто находится в подобной ситуации и уже справился с этой проблемой.

Завершилась работа конференции Экспертным советом членов Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком, на котором обсуждались актуальные вопросы стандартов лечения больных с опухолями костей, мягких тканей и кожи, а также были подведены итоги работы Группы за 5 лет.

Восточно-Европейская Группа по Изучению Сарком была создана в 2009 г. по инициативе онкологов РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Главными задачами EESG были: улучшение качества медицинской помощи пациентам с опухолями опорно-двигательного аппарата и опухолями кожи, а также научная и образовательная деятельность в этой сфере. За прошедшие пять лет в Группу вошли ведущие специалисты онкологических центров России и стран СНГ. EESG активно сотрудничает с международными обществами по борьбе с саркомами: Европейским обществом по изучению опухолей опорно-двигательного аппарата (EMSOS), Международным обществом органосохраняющего лечения (ISOLS), Обществом онкологов по изучению сарком (CTOS). С 2009 г. выпускается научный журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»,

входящий в список ВАК, в котором публикуются результаты исследований отечественных и зарубежных ученых, журнал рассылается бесплатно всем заинтересованным специалистам. За время работы Группы было проведено 10 конференций с международным участием, 27 семинаров и мастер-классов в регионах России и странах СНГ. С 2012 г. EESG входит в Экспертный совет Европейского общества клинической онкологии (ESMO), многие годы Группа получает грант Президента РФ по поддержке ведущих научных школ. В 2014 г. по поручению Минздрава РФ Восточно-Европейской Группой по Изучению Сарком были разработаны рекомендации и стандарты лечения сарком костей, мягких тканей и опухолей кожи.

Чтобы повысить эффективность оказания помощи больным с опухолями опорно-двигательного аппарата и кожи, экспертами EESG была разработана 4-уровневая система диагностики и лечения. На уровне районных онкодиспансеров должно проводиться только выявление таких пациентов и начальная диагностика. На уровне областных диспансеров после биопсии и уточнения диагноза осуществляется адъювантная и неоадъювантная химиотерапия по стандартным протоколам и проведение web-консультаций с центрами EESG. На третьем уровне, к которому относятся 7 уже действующих и сертифицированных федеральных центров, проводится органосохраняющее лечение в стандартном объеме, высокодозная химиотерапия и реабилитация. Два таких центра работают в Москве, остальные в Казани, Томске, Иркутске, Обнинске и Санкт-Петербурге. Лечение 4-го уровня, в частности, самые сложные операции, а также фундаментальные исследования, разработка и внедрение инновационных методов лечения сарком проводятся в многопрофильных научных центрах, таких как РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Сертификация центров лечения сарком в России проводится профессиональным сообществом врачей, сегодня эту функцию выполняет Восточно-Европейская Группа по Изучению Сарком.

Е.А. Сушенцов

РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ (EESG)

Резолюция принята на очередной III конференции «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»

РЕЗОЛЮЦИЯ

Основными целями группы являются:

Повышение качества оказания медицинской помощи больным саркомами мягких тканей, костей и злокачественными опухолями кожи на территории России и стран СНГ.

Разработка и внедрение новых подходов и усовершенствование существующих стандартов лечения сарком мягких тканей и костей, злокачественных опухолей кожи.

Интеграция в работу международных научных организаций и групп по изучению сарком и меланомы.

Для достижения поставленных целей проводится работа по следующим направлениям:

I. КЛИНИЧЕСКОЕ:

Проведено более 500 консультаций пациентов и медицинской документации.

Организован пересмотр гистологического материала из регионов.

Разработан и ведется единый реестр пациентов с саркомами костей, мягких тканей и опухолями кожи. Включены данные по эффективности лечения. Существует возможность on-line консультаций и консилиумов. Возможно использование базы данных для проведения клинических исследований, а также для генерации статистических отчетов.

II. ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ:

Обучение и подготовка высококвалифицированных специалистов:

Создание курса тематического усовершенствования по лечению сарком в рамках сотрудничества с кафедрой онкологии РМАПО.

Организация выездных лекций в онкодиспансерах РФ.

Организация выездных консультаций, мастер-классов, показательных операций в разных онкологических учреждениях нашей страны.

Ежеквартальный выпуск журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи». Опубликованы статьи по современным подходам в хирургическом, лекарственном и радиологическом лечении саркомы и меланомы.

III. НАУЧНОЕ:

Проведение мультицентровых клинических и лабораторных исследований:

1. Изучение нового противоопухолевого агента — альдоксорибуцина в лечении метастатических и местно-распространенных сарком мягких тканей.

2. Изучение эффективности нового гипоксия активированного агента в лечении метастатических и местно-распространенных сарком мягких тканей.

3. Изучение изолированной перфузии конечности с использованием мелфалана и TNF у больных местно-распространенными формами сарком мягких тканей и меланомы, включены 9 больных.

Организация конгрессов, конференций, симпозиумов, посвященных лечению сарком, на территории Российской Федерации и стран-участников. Только за последний год организовано 14 научных мероприятий.

Публикации (более 300) научных результатов в специализированных изданиях.

IV. ОБЩЕСТВЕННОЕ:

Запуск общественной инициативы «Ради Жизни» для поддержки пациентов с саркомами, а также актуализация знаний о заболевании среди всех слоев общества.

Сотрудничество с Межрегиональной общественной организацией «Содействие больным саркомами».

Участие в общественно-политических дискуссиях, в том числе в Государственной Думе РФ, на тему формирования списка орфанных заболеваний, создания современной системы оказания медицинской помощи пациентам с саркомами, обновления стандартов лечения сарком.

Экспертным советом Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком утверждено продолжение деятельности по всем 4-м направлениям, а также предложены следующие шаги:

1. Рассмотреть возможность проведения высокотехнологичного лечения в разных лечебных учреждениях согласно их технической оснащенности и укомплектованности узкоспециализированным кадровым составом. Согласно объему и сложности лечебных манипуляций, терапия сарком может проводиться этапно в разных сертифицированных учреждениях исходя из технической оснащенности последних и степени квалификации специалистов. Научный совет EESG готов выступить в качестве эксперта для сертификации данных центров.

2. Внесение сарком в список орфанных заболеваний с соответствующей финансовой поддержкой со стороны государства для обеспечения надлежащей комбинированной терапии сарком, поскольку существующие региональные и федеральные программы не покрывают лечение этой малочисленной и социально значимой группы пациентов в должном объеме.

3. Внесение в стандарты лечения сарком мягких тканей эффективных препаратов, таких как трабектедин, гемцитабин, доцетаксел, пазопаниб.

4. Создание стандартного протокола морфологического исследования сарком. Внести в протокол четкое определение гистотипа, степени дифференцировки, степени злокачественности,

выраженности митотической активности. Сделать возможным определение различных маркеров опухолей прогрессии и чувствительности к терапии. Сделать обязательным микроскопическое изучение краев резекции. Принятие временного стандарта для постановки морфологического диагноза — 3 дня. Создание референтной группы по морфологии, включающей не менее 5 экспертов в этой области из различных клиник, имеющей возможность подтверждения диагноза, в том числе онлайн.

5. Рассмотреть возможность изменения системы квотирования высокотехнологичных методов оказания медицинской помощи в части онкоортопедических операций, предусмотрев возможность использования до и послеоперационного химиотерапевтического лечения в составе комплексного лечения первичных, рецидивных и диссеминированных пациентов с саркомами и соответствующего изменения в тарифах. Также следует рассмотреть вопрос об увеличении стоимости ВМП, широкое использование страховой медицины для высокотехнологичного лечения сарком костей, мягких тканей и опухолей кожи.

Также утверждено место проведения очередной ежегодной конференции и экспертного совета в 2015 году:

г. Томск, «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН».

Члены Экспертного совета EESG

КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, ФОРУМЫ

2014

«Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»

Конференция и Экспертный совет EESG

26–28 июня 2014 года

г. Москва, Россия

www.eesg.ru

VIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии

16–18 сентября 2014 года

г. Казань, Россия

www.kazan2014.com www.ronc.ru

ESMO 2014

September 26–30, 2014

Madrid, Spain

EUROSPINE 2014

OCTOBER 1–3

LYON, FRANCE

www.eurospine2014.eu, www.eurospine.org

2014 CTOS Annual Meeting

October 15–18, 2014

Berlin, Germany

www.ctos.org

European Sarcoma and GIST Surgery Master Class

October 13–14, 2014

Villejuif, France

www.ctos.org

Pediatric Soft Tissue Sarcoma Symposium + International Think Tank 2014

November 7–8, 2014

Los Angeles, California

www.pablove.org

XVIII РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

11–13 ноября 2014 года

г. Москва, Россия

www.oncology.ru, www.rosoncweb.ru

5th SPAEN Annual Conference in Amsterdam

November 13–15, 2014

Amsterdam, Netherlands

www.sarcoma-patients.eu

Madrid / Boston Orthopaedic Pathology Course

17–20 November 2014

Madrid, Spain

www.madridbostonorthopathcourse.com

XXVI SICOT Triennial World Congress

19–22 November 2014

Rio de Janeiro, Brazil

www.sicot.org

The Japan – United States International Workshop on the Sarcoma Research and Therapy 9th Sarcoma Seminar by Cure Sarcoma Center

4–5 December 2014

Honolulu USA

www.sarcomahelp.org

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ДНЕМ РОЖДЕНИЯ!



Б.Ю. Бохан
13 июня



А.Б. Лукьянченко
6 июля



В.В. Тепляков
18 июля



И.Н. Туркин
19 июля



Е.Г. Матякин
27 июля



А.И. Карселадзе
29 июля



А.А. Феденко
31 июля



Я.В. Вишневская
9 августа



Ю.В. Шишкин
15 августа



А.Ф. Лазарев
21 августа



Н.Е. Кушлинский
31 августа



М.Р. Личиницер
3 сентября



И.В. Залуцкий
5 сентября



С.И. Ткачев
9 сентября



В.Г. Поляков
14 сентября



В.М. Моисеенко
15 сентября



Д.В. Нисиченко
19 сентября



А.Ю. Барышников
21 сентября

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

Правила для авторов

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

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

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

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

При оформлении рукописи следует придерживаться следующих общих требований:

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

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

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

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

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

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

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

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

ются авторами на полях рукописи, **а в электронном виде — на полях значком «визирую»**, что означает отсутствие в них ошибок или опечаток.

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

Таблицы и иллюстрации

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

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

Литература

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

Оригинальные статьи

Статьи представляются в объеме до 15 страниц, включая резюме на русском и английском языках (см. пункт 3 настоящих правил), ключевые слова на русском

и английском языках, дополнительно название и Ф.И.О. авторов на английском языке, подписи к рисункам, список литературы, таблицы. Текст должен содержать следующие разделы, выделенные полужирным шрифтом: Резюме, Введение, Материалы и методы, Результаты и обсуждение, Выводы, Литература. В разделе «Введение» должны быть четко сформулированы задачи исследования. В разделе «Материалы и методы» следует:

1) Описать дизайн исследования:

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

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

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

— Разъяснить способ разбиения выборки на группы.

— В случае применения рандомизации назвать ее метод.

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

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

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

В разделе «Результаты» следует:

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

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

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

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

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

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

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

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

В списке литературы желательно указывать не более 15 источников.

Обзоры

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

Лекции

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

Описание случаев из практики

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

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

печатной страницы, включая не более одной таблицы или рисунка.

Параметры электронных версий

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

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

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

Формат электронной версии текста:

MS Word 97/98/2000/XP.

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

Адрес для отправки материалов:

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

Пример оформления работ

Молекулярно-биологические маркеры в сыворотке крови больных первичными опухолями костей

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

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

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

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Оформить подписку на 2-е полугодие 2014 г.

на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи», Вы можете:

- 1 — на почте в объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ» 1 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