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 и РАМН М.Д. Алиев

Главный редактор профессор В.А. Горбунова

Научный редактор профессор Н.И. Переводчикова

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

Ответственный секретарь Е.А. Сушенцов

Редакционная коллегия

О.А. Анурова *канд. мед. наук*
О.П. Близнюков *канд. мед. наук*
Я.В. Вишневская *канд. мед. наук*
А.М. Гарин *д-р мед. наук, проф.*
Г.И. Губина *канд. мед. наук*
Б.И. Долгушин *д-р мед. наук, проф. член-кор. РАМН*
Д.В. Нисиченко *канд. мед. наук*
А.И. Карселадзе *д-р мед. наук, проф.*
М.А. Кропотов *д-р мед. наук*
М.Р. Личиницер *д-р мед. наук, проф., академик РАН*
А.Б. Лукьянченко *д-р мед. наук, проф.*
И.Р. Сафин *канд. мед. наук*
Э.Р. Мусаев *д-р мед. наук*
Б.Е. Полоцкий *д-р мед. наук, проф.*
В.А. Соболевский *д-р мед. наук, проф.*
В.А. Соколовский *д-р мед. наук*
Е.В. Степанова *д-р биол. наук*
Д.Л. Строяковский *канд. мед. наук*
В.В. Тепляков *д-р мед. наук, проф.*
С.И. Ткачев *д-р мед. наук, проф.*
Е.М. Трещалина *д-р мед. наук, проф.*
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)*
А.Т. Амирасланов *(Азербайджан)*
С.Х. Атаев *(Туркмения)*
А.Ю. Барышников *(Москва)*
Р.О. Гагуа *(Грузия)*
А.М. Галстян *(Армения)*
Г.И. Гафтон *(Санкт-Петербург)*
В.В. Дворниченко *(Иркутск)*
А.Г. Дедков *(Украина)*
Л.В. Демидов *(Москва)*
Д.З. Закиряходжаев *(Таджикистан)*
И.В. Залуцкий *(Беларусь)*
И.Б. Зборовская *(Москва)*
З.Г. Кадагидзе *(Москва)*
Н.К. Касиев *(Киргизия)*
Б.И. Копнин *(Москва)*
Н.Е. Кушлинский *(Москва)*
А.Ф. Лазарев *(Барнаул)*
Г.М. Манихас *(Санкт-Петербург)*
Е.Г. Матякин *(Москва)*
А.Н. Махсон *(Москва)*
В.М. Моисеенко *(Санкт-Петербург)*
С.Н. Наврузов *(Узбекистан)*
К.Ш. Нургазиев *(Казахстан)*
И.В. Поддубная *(Москва)*
В.Г. Поляков *(Москва)*
Ю.Н. Соловьев *(Москва)*
Г.А. Франк *(Москва)*
Р.Ш. Хасанов *(Казань)*
Е.Ц. Чойнзонов *(Томск)*
И.Б. Щепотин *(Украина)*
Ю.В. Шишкин *(Москва)*

Содержание

От редакции

Редакционная коллегия и редакционный совет 3

М.Д. Алиев, Э.Р. Мусаев. Эпидемиология опухолей крестца: обзор литературы 7

Саркомы костей

А.Б. Блудов, А.С. Неред, Я.А. Замогильная, Н.В. Кочергина. Гигантоклеточная опухоль кости 16

Р.В. Гаряев, М.С. Кубиров. Случай асистолии при тотальном эндопротезировании коленного сустава 35

Р.В. Гаряев, В.А. Соколовский, А.В. Соколовский. Выявление факторов, увеличивающих потребность в аллогенной гемотрансфузии при тотальном эндопротезировании коленного сустава у онкологических больных 39

В.В. Тепляков, А.В. Бухаров, В.А. Державин. Локальная антибиотикопрофилактика раневой инфекции в онкоортопедии 49

Саркомы мягких тканей

Н.Ц. Цымжитова, Б.И. Долгушин, И.С. Стилиди, Б.М. Медведева, Д.А. Филоненко. Гастроинтестинальные стромальные опухоли. Диагностические возможности лучевых и эндоскопических методов 53

А.А. Феденко, А.А. Конев, В.А. Горбунова. Лечение лейомиосарком матки 56

Экспериментальная онкология

А.А. Курильчик, В.В. Южаков, А.Г. Коноплянников, Л.Н. Бандурко, Л.Е. Севанькаева, М.В. Филимонова, С.Б. Корчагина, С.К. Гордеев, О.И. Киселёв, А.Ф. Цыб. Возможность применения лекарственных контейнеров с основой из наноалмазного композита для проведения локальной химиотерапии. Экспериментальные данные 64

Ортопедическая патоморфология

Д.В. Рогожин, И.В. Булычева. Ювенильная оссифицирующая фиброма у детей. Особенности дифференциальной диагностики 70

Хроника научной жизни

К.В. Орлова. Новое слово в терапии злокачественных опухолей кожи 74

Конгрессы, конференции, форумы 81

С днем рождения 82

90 лет со дня рождения академика А.А. Коржа (1924–2010) 83

Для авторов

Требования к оформлению рукописей 84

Учредители

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Восточно-Европейская Группа по Изучению Сарком

Издательство ООО «Фармарус Принт Медиа»

САРКОМЫ
КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

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

Регистрационный номер
ПИ № ФС 77–37915 от 03.012.2009

Выходит 4 раза в год

Все материалы издания подлежат обязательному рецензированию ведущими российскими специалистами

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Использование материалов журнала допускается только по согласованию с редакцией

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна

Издательство ООО «Фармарус Принт Медиа»

Генеральный директор
Наталия Королева

Отдел реализации и подписки
Ольга Пентюхова

Художественно-технические редакторы
Лидия Вязьмина,
Наталия Осокина

Корректор
Мария Козлова

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

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

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

© Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

© 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

Editorial hoard 3

Aliev M.D., Musaev E.R. Epidemiology of sacral tumors. review 7

Bone Tumors

Bludov A.B., Nered A.S., Zamogilnaya Ya.A., Kochergina N.V. Giant cell tumor of the bone 16

Garyaev R.V., Kubirov M.S. A case of asystolia during total knee replacement 35

Garyaev R.V., Sokolovsky V.A., Sokolovsky A.V. Preoperative predictors for allogeneic blood transfusion in oncological patients undergoing total knee arthroplasty 39

Teplyakov V.V., Bukcharov A.V., Derzhavin V.A. Local antibacterial prophylaxis in oncoorthopedics 49

Soft tissue sarcomas

Tsymzhitova N.T., Dolgushin B.I., Stilidi I.S., Medvedeva B.M., Filonenko D.A. Gastrointestinal stromal tumor. Diagnostic advantages of radiology and endoscopic methods 53

Fedenko A.A., Konev A.A., Gorbunova V.A. Treatment of uterine leiomyosarcoma 56

Experimental oncology

Kurilchik A.A., Yuzhakov V.V., Konoplyannikov A.G., Bandurko L.N., Sevankaeva L.E., Filimonova M.V., Korchagina S.B., Gordeev S.K., Kiselev O.I., Tsyb A.F. Possibilies of application nanodiamond-based drug cariers for local chemotherapy. Experimental data 64

Orthopaedic pathomorphology

Rogozhin D.V., Boulytcheva I.V. Juvenile ossifying fibroma in children. Problems in differential diagnosis 70

Chronicles

Orlova K.V. Malignant tumors of the skin. Advances in therapy and approaches. 74

Congresses, Conferences 81

Birthday anniversaries 82

A.A. Korzh. 90 years anniversary (1924–2010) 83

For Authors

Instructions for Authors 84

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АЛИЕВ Мамед Джавадович
Председатель редакционного совета,
академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор

ГОРБУНОВА
Вера Андреевна
главный редактор,
доктор медицинских наук,
профессор

ПЕРЕВОДЧИКОВА
Наталия Иннокентьевна
научный редактор,
доктор медицинских наук,
профессор

БОХЯН
Бениамин Юрьевич
зам. главного редактора,
кандидат медицинских наук

ФЕДЕНКО
Александр Александрович
зам. главного редактора,
кандидат медицинских наук

СУШЕНЦОВ
Евгений Александрович
ответственный секретарь

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АНУРОВА
Ольга Александровна
кандидат
медицинских наук

БЛИЗНЮКОВ
Олег Петрович
кандидат
медицинских наук

БОГАТЫРЕВ
Владимир Николаевич
доктор медицинских
наук, профессор

ВИШНЕВСКАЯ
Яна Владимировна
кандидат
медицинских наук

ГАРИН
Август Михайлович
доктор медицинских
наук, профессор

ГУБИНА
Галина Ивановна
кандидат
медицинских наук

ДОЛГУШИН
Борис Иванович
доктор медицинских
наук, профессор

КАРСЕЛАДЗЕ
Аполлон Иродионович
доктор медицинских
наук, профессор

КРОПОТОВ
Михаил Алексеевич
доктор медицинских
наук

ЛИЧИНИЦЕР
Михаил Романович
доктор медицинских
наук, профессор,
член-корр. РАН

ЛУКЬЯНЧЕНКО
Александр Борисович
доктор медицинских
наук, профессор

НИСИЧЕНКО
Дмитрий Васильевич
кандидат
медицинских наук

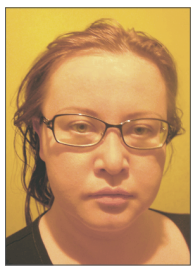
МУСАЕВ
Эльмар Расимович
доктор медицинских
наук

ПОЛОЦКИЙ
Борис Евсеевич
доктор медицинских
наук, профессор

САФИН
Ильдар Рафаэлович
кандидат
медицинских наук

СОБОЛЕВСКИЙ
Владимир Анатольевич
доктор медицинских
наук, профессор

СОКОЛОВСКИЙ
Владимир Александрович
доктор медицинских
наук



СТЕПАНОВА
Евгения Владиславовна
доктор биологических
наук

СТРОЯКОВСКИЙ
Даниил Львович
кандидат
медицинских наук

ТЕПЛЯКОВ
Валерий Вячеславович
доктор медицинских
наук

ТКАЧЕВ
Сергей Иванович
доктор медицинских
наук, профессор

ТРЕЩАЛИНА
Елена Михайловна
доктор медицинских
наук, профессор

ТУРКИН
Игорь Николаевич
доктор медицинских
наук

ТЮЛЯНДИН
Сергей Алексеевич
доктор медицинских
наук, профессор

ХАРАТИШВИЛИ
Теймураз Кобаевич
доктор медицинских
наук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АЛИЕВ
Джамиль Азизович
академик РАМН
доктор медицинских
наук, профессор

АМИРАСЛАНОВ
Ахлиман Таптыгович
академик РАМН,
доктор медицинских
наук, профессор

АРЗЫКУЛОВ
Жеткерген Анесович
доктор медицинских
наук, профессор

БАРЫШНИКОВ
Анатолий Юрьевич
доктор медицинских
наук, профессор

ГАГУА
Ризо Олифантович
академик АМН Грузии
доктор медицинских
наук, профессор

ГАЛСТЯН
Айрапет Месропович
академик НАН Армении
доктор медицинских
наук, профессор

ГАФТОН
Георгий Иванович
доктор медицинских
наук, профессор

ДВОЙНИКОВ
Сергей Иванович
кандидат
медицинских наук

ДВОРНИЧЕНКО
Виктория Владимировна
доктор медицинских
наук, профессор

ДЕМИДОВ
Лев Вадимович
доктор медицинских
наук, профессор

ДЕДКОВ
Анатолий Григорьевич
доктор медицинских
наук, профессор

ЗИКИРЯХОДЖАЕВ
Дильшод Зухурович
доктор медицинских
наук, профессор

ЗАЛУЦКИЙ
Иосиф Викторович
академик АН РБ,
доктор медицинских
наук, профессор

ЗБОРОВСКАЯ
Ирина Борисовна
кандидат
биологических наук

КАДАГИДЗЕ
Заира Григорьевна
доктор медицинских
наук, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

КАСИЕВ
Накен Касиевич
доктор медицинских наук, профессор

КОПНИН
Борис Павлович
доктор медицинских наук, профессор

КУШЛИНСКИЙ
Николай Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН

ЛАЗАРЕВ
Александр Федорович
доктор медицинских наук, профессор

МАНИХАС
Георгий Моисеевич
доктор медицинских наук, профессор

МАХСОН
Анатолий Нахимович
доктор медицинских наук, профессор

МОИСЕЕНКО
Владимир Михайлович
доктор медицинских наук, профессор

НАВРУЗОВ
Саримбек Наврузович
доктор медицинских наук, профессор

ПОДДУБНАЯ
Ирина Владимировна
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН

ПОЛЯКОВ
Владимир Георгиевич
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН

СОЛОВЬЕВ
Юрий Николаевич
академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор

ФРАНК
Георгий Абрамович
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН

ХАСАНОВ
Рустем Шамильевич
доктор медицинских наук, профессор

ЧОЙНЗОНОВ
Евгений Цыренович
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН

ЩЕПОТИН
Игорь Борисович
доктор медицинских наук, профессор

ШИШКИН
Юрий Владимирович
доктор медицинских наук, профессор

УДК: 616.006.34

Эпидемиология опухолей крестца: обзор литературы

М.Д. Алиев, Э.Р. Мусаев

***Ключевые слова*: опухоли крестца, хордома, края резекции**

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

Опухоли крестца встречаются редко и составляют около 17% всех опухолей позвоночного столба. Большинство опухолей крестца метастатической природы, наиболее часто встречающаяся первичная злокачественная опухоль крестца- это хордома. Лечение пациентов с опухолями крестца остается сложной проблемой, большинство пациентов получает лечение в клиниках от неонкологических заболеваний и попадают в специализированные клиники, как правило, уже с опухолями больших размеров . Крестец находится в сложной анатомической зоне, в непосредственной близости к магистральным сосудам, крестцово-подвздошным сочленениям и толстой кишке, что делает сложным достижение широких краев резекции и увеличивает периоперационную смертность. Более детальное изучение этой группы опухолей поможет в разработке правильных алгоритмов лечения.

Опухоли крестца и связанных с ним нервных структур достаточно редки и составляют около 1–7% всех опухолей позвоночника [25]. Большинство опухолей крестца являются отдаленными метастазами различных опухолей, наиболее частые из которых множественная миелома, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого и рак прямой кишки [58]. Наиболее частая первичная злокачественная опухоль крестца – хордома [19, 49], составляющая более половины первичных злокачественных опухолей, тогда как гигантоклеточная опухоль – наиболее частая доброкачественная опухоль [80]. В большинстве случаев диагностика опухолей крестца представляет большие трудности, поскольку клинические проявления неспецифичны, пациентов часто лечат от остеохондроза, ишалгии, радикулита и др. неопухолевой патологии [25, 58, 88]. Нередко пациентам до установления правильного диагноза опухоли крестца производят оперативные вмешательства по поводу дегенеративно-дистрофических изменений поясничного отдела позвоночника [16]. Кроме того, опухоли крестца часто трудно распознать при стандартной рентгенографии из-за присутствия газа [30]. Все это приводит к позднему установлению диагноза и как следствие наличию больших размеров опухоли при обращении в специализированное учреждение. Также сложная анатомия, присутствие жизненно важных структур, трудности резекции требуют мультидисциплинарного подхода в лечении опухолей крестца [30].

Адрес для корреспонденции
Мусаев Э.Р.
E-mail: mer71@mail.ru

Опухоли крестца подразделяются на 4 группы: врожденные, метастатические, первичные костные и первичные нейрогенные. К врожденным опухолям относят дермоидные кисты, переднее и заднее менингоцеле, периневральные кисты, тератомы, гамартомы [30].

Наиболее частой крестцово-копчиковой кистой является дермоидная киста [31]. Они развиваются по средней линии и могут располагаться в любом месте позвоночного столба. В области крестца дермоидные кисты обычно локализуются внутри крестцового канала или кпереди в пресакральном пространстве. Они могут проявляться болями в области крестца, повышением температуры или эпизодами менингита при расположении в канале. Более 60% пресакральных кист асимптоматичны и часто обнаруживаются случайно при гинекологическом осмотре. Как правило, признаков неврологического дефицита не наблюдается. Лечение пресакральных кист – хирургическое. Интраспинальные дермоидные кисты чаще проявляются клинически, в основном до 10 лет [31]. Неврологические симптомы развиваются вторично в результате сдавления элементов конского хвоста или инфицирования. Лечение, как правило, заключается в ляминэктомии и полном удалении кисты [30].

Переднее крестцовое менингоцеле – редкая грыжевая менингеальная киста, которая распространяется вентрально в полость таза через костный дефект крестца. Киста заполнена спинномозговой жидкостью и напрямую соединяется с субарахноидальным пространством. Большинство пациентов при этом имеют нормальное строение конского хвоста. У лиц женского пола эта патология встречается в 9 раз чаще [54]. Наиболее частыми клиническими

симптомами являются хронические запоры, сдавление мочевых путей, неврологического дефицита, как правило, не наблюдается. Часто заболевание обнаруживается у женщин в репродуктивном возрасте. В этой ситуации недопустимы аспирация или дренирование кисты ввиду риска развития менингита. Лечение заключается в ликвидации сообщения между менингоцеле и субарахноидальным пространством.

Интрасакральное менингоцеле – расширение дурального мешка в месте его окончания на уровне S2. Как и переднее менингоцеле, данное поражение не содержит нервных структур и заполнено ликвором. Крестцовый канал часто бывает расширенным. Интрасакральное менингоцеле может сдавливать элементы конского хвоста, вызывая медленно нарастающие неврологические признаки. Лечение – хирургическое.

Перинервальная киста, описанная Tarlov [77], локализуется экстрадурально в перинервальном пространстве вдоль задних крестцовых или копчиковых корешков. Этот вид кист, нередко бывающих множественными, может вызывать клинику болевого синдрома [5]. Характерным является узурация крестца, которая может привести к перелому [5].

Тератома может содержать как хорошо дифференцированные, так и незрелые элементы. Тератомы по локализации делятся на 2 группы: тератомы позвоночного канала и крестцово-копчиковые тератомы. Крестцово-копчиковые тератомы – наиболее частая группа герминогенных опухолей у детей, встречается у 1 из 40 000 новорожденных [67]. Чаще встречается у девочек, также встречаются пресакральные или пре- и постсакральные поражения [30]. Около 30% тератом злокачественные, причем к моменту установления диагноза у 15% пациентов уже имеются отдаленные метастазы. У больных со злокачественной тератомой часто имеются нарушения функции тазовых органов. Пациенты с доброкачественной тератомой имеют хороший прогноз при условии радикального удаления опухоли, включая резекцию копчика [61]. У больных со злокачественной неметастатической терапией радикальное оперативное вмешательство также является методом выбора. У больных же с метастатической тератомой хирургическое лечение должно сочетаться с современными режимами химиотерапии [61]. Роль лучевой терапии при данном виде опухоли ограничена [50].

Нейрогенные опухоли

Шванномы и нейрофибромы – наиболее частые нейрогенные опухоли крестца. Соотношение лиц мужского и женского пола одинаково. Нейрофибромы бывают одиночные или плексиформные. Оба вида часто наблюдаются при нейрофиброматозе I типа. В отличие от одиночных плексиформные нейрофибромы не имеют четкой капсулы, типична их билатеральность и локализация пресакрально и вдоль поясничной мышцы [7]. Шванномы и нейрофибромы могут локализоваться как интра-, так и экстрадурально. При расположении этих опухолей по типу «песочных часов» опухолевые массы часто распространяются в пресакральное пространство через расширенные крестцовые отверстия, достигая нередко значительных размеров [1, 81]. Малигнизация шванном происходит очень редко, при болезни Рекхлингаузена от 5 до 13% нейрофибром могут трансформироваться в злокачественные [55]. Наиболее частым клиническим симптомом является боль. Из-за медленного роста даже при интрадуральном расположении опухоли неврологические признаки могут наблюдаться через несколько лет. Удаление опухоли является методом выбора при данном виде новообразований. Хирургический доступ зависит от размеров опухоли, локализации внутри и вне крестца.

Эпендимома

В крестцово-копчиковой области встречается как интра-, так и экстрадуральная локализация эпендимом [28, 35]. Экстрадуральные эпендимомы могут локализоваться пресакрально, интрасакрально и подкожно [30]. Наиболее часто встречается миксопапиллярный вариант. Наиболее частым клиническим симптомом является боль. Как и при других медленно растущих опухолях, при эпендимоме нередко наблюдаются деструкция кости и массивный внекостный компонент. Методом выбора является хирургический, желательно полное удаление опухоли для профилактики развития рецидива. Интрадуральные опухоли могут быть удалены задним доступом. Доступ при удалении экстрадуральных опухолей зависит от их локализации. При пресакральных эпендимомах предпочтительным является комбинированный доступ [51]. Лучевая терапия используется при неполном удалении опухоли или при развитии рецидива. В 20% случаях экстрадуральных эпендимом развиваются системные метастазы [82].

Ганглионеврома

Ганглионеврома – редкая, медленно растущая опухоль, возникающая из элементов симпатической нервной системы. Она является доброкачественным вариантом злокачественной нейробластомы [45]. Ганглионеврома чаще встречается у подростков, тогда как нейробластомы – в основном у детей. Локализуется чаще всего в брюшной полости, реже – в тазу вдоль крестцового расширения симпатического ствола. При расположении в тазу опухоль может распространяться в эпидуральное пространство, вызывая компрессию крестцовых корешков. Лечение – хирургическое. Нередко необходим комби-

нированный доступ для удаления ганглионевром по типу «песочных часов».

Костные опухоли

Первичные опухоли позвоночника составляют менее 10% от всех опухолей костей. Частота возникновения этих опухолей в крестце очень вариабельна. Гистологически опухоли костей представляют очень широкую группу опухолей. К доброкачественным медленно растущим опухолям относят остеоид-остеому, остеобластому, остеохондрому, аневризмальную костную кисту. К высокозлокачественным опухолям относятся хондросаркома, саркома Юинга и остеосаркома. Гигантоклеточная опухоль относится к доброкачественным опухолям, но обладает местным инвазивным ростом и часто рецидивирует.

Остеоид-остеома и остеобластома

Остеоид-остеомы и остеобластомы гистологически схожие опухоли, отличаются друг от друга размерами. Около 2% остеоид-остеом позвоночника локализуется в крестце, тогда как остеобластома встречается чаще – в 17% случаев [12]. Оба вида опухолей часто встречаются у молодых людей и значительно чаще у лиц мужского пола. Остеоид-остеомы часто бывают бессимптомными, но могут проявляться локальными болями, усиливающимися в ночное время и купирующимися нестероидными противовоспалительными препаратами. Клиническая картина остеобластом характеризуется тупыми болями без четкой локализации [11]. Оба вида опухолей могут являться причиной сколиоза. В крестце остеоид-остеомы и остеобластомы чаще поражают тело, хотя в других отделах позвоночного столба чаще поражаются задние элементы. Лечение остеоид-остеомы и остеобластомы хирургическое. Методом выбора является кюретаж опухоли. При остеоид-остеоме в последнее время широкое распространение получила радиочастотная термоаблация. При остеобластоме лучшим вариантом оперативного вмешательства является полное удаление опухоли, что позволяет значительно снизить риск развития рецидива по сравнению с кюретажем [11].

Аневризмальная костная киста

Аневризмальная киста кости – опухолеподобное деструктивное заболевание, характеризующееся реактивным разрастанием соединительной ткани, содержащей заполненные кровью и разделенные перегородками полости, многочисленные фибробласты, гистиоциты, остеобласты, отдельные многоядерные остеокластоподобные клетки, остеоид и костные трабекулы различной степени зрелости [89]. Около 4% всех аневризмальных костных кист и 20% позвоночных аневризмальных костных кист локализуются в крестце [23]. Чаще встречается у детей и лиц молодого возраста, крайне редко у людей старше 30 лет. Наиболее частым клиническим симптомом является боль. Лечение – хирургическое, обычно кюретаж опухоли. Некоторые авторы предпочитают селективную эмболизацию как отдельный метод или в комбинации с кюретажем [21]. Аневризмальная костная киста имеет склонность к местному рецидивированию; Ozaki [56] сообщает, что неадекватный кюретаж ассоциируется с высоким риском развития рецидива. Papagelopoulos и соавторы [59] сообщили о 14% рецидивов у 35 больных после кюретажа, причем рецидивы развились в первые 18 мес.

Гигантоклеточная опухоль

В 8% случаев гигантоклеточная опухоль локализуется в крестце [80]. Хотя эта опухоль относится к доброкачественным, она имеет тенденцию к инвазивному росту и частому местному рецидивированию. Примерно у 2% пациентов встречаются легочные метастазы [53]. Как и другие медленно растущие опухоли крестца, к моменту установления диагноза гигантоклеточная опухоль может достигать значительных размеров ввиду неспецифической клинической картины. Средний возраст около 30 лет, женщины болеют чаще [30]. Первым и частым клиническим симптомом является боль, но нередко при обращении у пациентов наблюдается неврологическая симптоматика, в том числе и нарушение функции тазовых органов [33].

Стандартным методом лечения гигантоклеточной опухоли является кюретаж с заполнением полости костным цементом или ауто- или аллотрансплантатом. Однако при неадекватном кюретаже рецидивы могут развиться более чем в 50% случаев [22, 23, 80]. Часто гигантоклеточная опухоль располагается в первых крестцовых позвонках с переходом на поясничный отдел, нередко опухоль распространяется через крестцово-подвздошное сочленение. Таким образом, для радикального удаления опухоли требуется сакрэктомия [36] с низким риском развития рецидива [66]. Однако при этом виде оперативного вмешательства, во-первых, повреждаются структуры конского хвоста, во-вторых, высокая резекция крестца сопровождается большим количеством интра- и послеоперационных осложнений. В связи с этим многие авторы предлагают более щадящие варианты оперативных вмешательств с дополнительным местным воздействием. Так, Marcove и соавторы [48] описали методику кюретажа с последующей криодеструкцией жидким азотом с небольшим процентом развития местного рецидива, другие авторы используют местно фенол, аргон и т. д. [2, 57, 65]. Но в хирургии крестца эти методы не всегда возможны из-за риска повреждения нервных корешков. Есть сообщения об успешном опыте лучевой терапии, но она ассоциируется с развитием постлучевой малигнизации [80].

С паллиативной целью (а по некоторым данным, и лечебной) в неоперабельных случаях используют селективную эмболизацию, которая позволяет уменьшить интенсивность болевого синдрома и остановить рост опухоли, по данным [44, 46], риск развития рецидива составляет 31% за 10 лет и 43% за 15–20 лет.

Хондросаркома

Хондросаркома встречается в 7–12% от всех первичных злокачественных опухолей позвоночника, около 10% хондросарком поражает позвоночник. Она может возникать *de novo* или развиваться из остеохондром или энхондром. Средний возраст составляет около 45 лет. Хондросаркома крестца – обычно медленно растущая, но местно агрессивная опухоль. Она часто располагается в верхних отделах крестца и может поражать крестцово-подвздошное сочленение. Развитие рецидива и выживаемость в значительной степени зависят от распространенности процесса и степени анаплазии хондросаркомы. В последних работах средняя выживаемость после хирургического лечения составила около 6 лет [70, 87]. Химиотерапия играет не большую роль в лечении хондросаркомы [71, 87].

Остеосаркома

Остеосаркома – наиболее часто встречаемая первичная злокачественная опухоль костей, однако позвоночник поражается достаточно редко. Менее 3% всех остеосарком локализуется в позвоночнике, но, с другой стороны, это составляет 5% всех первичных злокачественных опухолей позвоночника. При этом спинальные остеосаркомы достаточно часто (60–70%) встречаются в пояснично-крестцовом отделе позвоночника [69]. Как правило, средний возраст пациентов старше, чем при остеосаркомах конечностей. Нередко в момент установления диагноза выявляются метастазы в легкие. Остеосаркома малочувствительна к лучевой терапии. Обычно проводят комбинированное лечение, включающее химиотерапию и радикальное хирургическое вмешательство. Прогноз при остеосаркоме крестца, к сожалению, неудовлетворительный. В группе 27 больных с остеосаркомой позвоночника, из которых у 11 был поражен крестец, медиана выживаемости составила 10 мес [69]. Лучшая выживаемость у больных с неметастатической остеосаркомой с применением современных режимов химиотерапии и радикальной резекции [73, 76].

Саркома Юинга

Саркома Юинга первично поражает позвоночник в 3,5–10% случаев, причем излюбленной локализацией является пояснично-крестцовый отдел [68]. Значительно чаще встречаются метастазы в позвоночник саркомы Юинга. Локализация саркомы Юинга в крестце ассоциируется с худшим прогнозом, чем при саркоме Юинга других отделов позвоночника [60]. Женщины болеют несколько чаще мужчин, большинство больных в возрасте до 20 лет. В момент установления диагноза у многих пациентов обнаруживаются отдаленные метастазы. Саркома Юинга – одна из наиболее злокачественных опухолей костей, но она чувствительна к лучевой и химиотерапии. Роль хирургического лечения спорна [37]. Некоторые авторы указывают, что проведение оперативного вмешательства наряду с химиолучевой терапией улучшает выживаемость при саркоме Юинга таза и крестца [24, 85]. Несмотря на чувствительность опухоли к лекарственному лечению и лучевой терапии, прогноз остается неудовлетворительным.

Хордома

Хордома является уникальной и редкой опухолью, развивающейся из эмбриональных остатков нотохорды, однако опухоль клинически не манифестирует до средних лет. Опухоль поражает аксиальные кости скелета и обычно имеет обманчивую доброкачественную структуру. Опухоль отличается локальной агрессивностью, может метастазировать и изменять свою гистологическую структуру с течением времени. Хордома является наиболее частой опухолью, вовлекающей крестец, хотя может поражать и любой другой уровень, начиная от основания черепа.

Luschka [47] был первым, кто описал желеобразные массы вокруг ската основания черепа в 1856 году. В монографии от 1857 года, посвященной развитию основания черепа, Virchow [83] описал и проиллюстрировал в деталях эти массы вокруг ската основания черепа, описал крупные вакуолизированные клетки, которые он назвал фисалифорными, что означает «несущие пузыри». Он считал, что эти клетки заполнены слизистым содержимым хрящевого происхождения, и присвоил этой опухоли термин «ecchondrosis physaliphora». В 1858 году Muller [52] отметил схожесть структуры этой опухоли со строением нотохорды и предложил называть их хордоидными опухолями. Таким образом, Muller оказался первым из ученых, связавших происхождение этих опухолей с нотохордой. Причем он отметил сохранение остатков нотохорды не только в основании черепа, но и в одонтоидном отростке и копчике. Так как Virchow предположил хрящевое происхождение этих опухолей, нотохордальная теория Muller не была принята. В 1894 году Ribbert [62] окончательно установил нотохордальное происхождение опухоли, напоминающей хордому путем пункции межпозвонкового диска у кроликов. Ribbert первым использовал термин «хордома» в применении к этим опухолям, а желеобразное

вещество, описанное предыдущими учеными в сфеноокципитальной зоне, было идентифицировано как нотохондральные остатки и обозначены термином «ecchondrosis physaliphora». Последний представляет собой хордальную эктопию, и ее нельзя путать с истинной опухолью, в то же время эта эктопия может служить источником развития опухоли. Ribbert описал клинические случаи хордом в сфеноокципитальной и шейной зонах. Хордома крестцово-копчиковой области не была описана до 1910 года, затем Feldmann [26] описал «холодный абсцесс» в виде яблокоподобного образования у 46-летнего мужчины. Образование было удалено, однако через 3 мес образование рецидивировало. В составе этой опухоли Feldmann описал два вида клеток: 1) круглые вакуолизированнные клетки с дегенерацией со склонностью к инфильтрации, 2) стромальные клетки. Feldman сослался на термин Ribbert «хордома».

Хордома – редкая злокачественная опухоль, возникающая из остатков нотохорды [84]. Хордомы составляют 1–4% всех злокачественных опухолей костей [39]. Располагаясь в аксиальном скелете, хордома поражает крестец (50%), основание черепа (35%) и мобильный сегмент позвоночника (15%) [8, 42, 63, 76]. С другой стороны, хордома – наиболее часто встречающаяся опухоль крестца [19]. Имеется несколько исследований, посвященных хордоме, однако истинную встречаемость можно предположить. В двух эпидемиологических работах частота составляет 0,18 до 0,5/миллион. Средний возраст для хордомы крестца выше, чем для других локализаций. Она встречается во всех возрастных группах, но чаще в возрасте между 30 и 70 годами, средний возраст 55 лет. Соотношение заболеваемости мужчин и женщин составляет 3 к 1 [4, 72]. Хордома обладает медленным ростом, но характеризуется местноагрессивным течением. Чаще встречается хордома с внутритазовым компонентом опухоли [8, 19, 64], что в большинстве случаев приводит к позднему установлению диагноза. Опухоль из-за присутствия барьера в виде пресакральной фасции крайне редко вовлекает в опухолевый процесс прямую кишку [64]. Метастазы, как правило, возникают в поздние сроки [17, 42]. Хордома может метастазировать в легкие, кости, кожу, мозг; метастазы встречаются от 5% в момент установления диагноза до 65% в поздние сроки после лечения [17]. Несмотря на возможность метастазирования, основным фактором, влияющим на исход заболевания, является местное распространение опухоли.

В связи с относительной редкостью опухоли в литературе нет сообщений о стандартизированном лечении больших групп больных [42, 63, 88]. В ранних сообщениях авторы указывали на очень высокую частоту рецидивов после хирургического лечения и лучевой терапии [17, 88]. В дальнейшем была установлена роль радикальной хирургии в улучшении местного контроля и повышении выживаемости [6, 8, 42, 75]. Однако массивные резекции крестца сопряжены с высоким риском осложнений. Повреждения крестцовых корешков приводят к нарушению функции тазовых органов, а высокие резекции крестца могут привести к нестабильности пояснично-тазового сочленения.

Рецидив опухоли является основным фактором смертности больных с хордомами крестца; с другой стороны, рецидив опухоли напрямую связан с радикальностью оперативного вмешательства [6, 8, 88]. Таким образом, радикальная резекция *en bloc* является единственным основным методом лечения данной патологии [19, 76, 88]. Ряд авторов [42, 64, 86] сообщают, что у больных, получивших радикальное вмешательство, частота рецидивов составила 28%, тогда как при нарушении целостности опухоли рецидивы возникли в 64% случаев. Bergh и соавторы [8] также указали на достоверно лучшую выживаемость больных, получивших радикальное хирургическое лечение.

Однако даже при радикальном удалении хордомы крестца частота возникновения рецидивов продолжает оставаться достаточно большой [41]. Bergh и соавторы [8] сообщили о 40% рецидивов в общей группе больных. По мнению авторов, лучевая терапия должна применяться адъювантно только после нерадикальных операций.

Авторы также считают, что оперативное лечение хордомы должно быть агрессивным и максимально радикальным, невзирая на неврологические осложнения после операции. Cheng и соавторы [19] указали на достоверно бóльшую частоту рецидивов при высоких резекциях крестца. Fourney и соавторы [29] считают, что этот факт связан с распространением хордомы по крестцовому каналу. Yonemoto и соавторы [86] также связывают возникновение рецидивов с наличием резидуальных клеток-отсевов при инфильтрации ягодичных мышц и считают очень важным тщательное предоперационное МРТ-планирование.

Ishii и соавторы [41], анализируя рецидивы, возникшие после резекций на уровне $S_{II–III}$, обратили внимание на их локализацию по боковым поверхностям резецированного крестца. Они связывают этот факт с желанием хирургов сохранить целостность крестцово-подвздошного сочленения.

Использование лучевой терапии при хордоме в адъювантном режиме остается спорным [3, 6, 15, 18, 34].

Некоторые авторы считают, что облучение может улучшить безрецидивную выживаемость или ограничить рост рецидивной опухоли [6, 20, 63]. Другие [19] не считают, что лучевую терапию следует проводить всем больным в послеоперационном периоде.

York и соавторы [87] считают, что лучевая терапия после радикального оперативного вмешательства

улучшает выживаемость больных хордомой крестца. Samson и соавторы [64] предположили, что применение предоперационной лучевой терапии позволит выполнить более щадящую операцию. Однако большинство авторов считают агрессивное хирургическое вмешательство при хордоме крестца единственно верным, несмотря на неврологические нарушения. Хордома резистентна к химиотерапии, методом выбора является радикальное хирургическое лечение [18, 19]. Но высокая частота неврологических нарушений, связанных с уровнем резекции крестца, осложняет лечение [38, 75, 78].

В связи с частыми большими размерами опухоли при поступлении в клинику, инвазивным характером роста, ограничением максимально радикального удаления опухоли из-за нервных структур достаточно часто выполняется неадекватный объем оперативного вмешательства [43, 63], и, несмотря на дополнительное проведение лучевой терапии, вероятность возникновения рецидива крайне высока [9, 10]. В литературе встречаются сообщения, что смертность составляет 63%, 5-летняя выживаемость – 50%, а 10-летняя – 28%. По разным данным, 5-летняя выживаемость при хордоме составляет от 45 до 77%, а 10-летняя – от 28 до 50% [64, 72, 76]. Метастазы развиваются от 10 до 40% [79].

Fuchs и соавторы [32] сообщили о 52 оперированных больных с хордомами крестца, 18 – женщин, 34 – мужчины. 22 больных оперированы задним доступом, 30 – комбинированным. 23 больных (44%) живы без признаков заболевания. У 23 больных (44%) развились рецидивы. Безрецидивная выживаемость: 5-летняя – 59%, 10-летняя – 46%. Общая 5-летняя выживаемость составила 74%. Наиболее важным значимым фактором была радикальность оперативного вмешательства. Метастазы развились у 16 (31%) больных.

P. Bergh и соавторы [8] показали, что присутствие микроскопических некрозов опухоли и/или высокая пролиферативная активность (>5% клеток позитивны Ki-67) являются плохим прогностическим фактором. Другие морфологические симптомы (митотическая активность, плеоморфизм, ячеистость и т. д.) не влияли на прогноз заболевания.

Хордомы относятся к радиорезистентным опухолям, и для получения адекватного противоопухолевого эффекта при дистанционной лучевой терапии требуется подведение суммарной очаговой дозы не менее 60 Гр. К сожалению, подведение такой дозы сопряжено с высоким риском повреждения окружающих тканей, стандартная же лучевая терапия энергией фотонов в дозе 50–55 Гр не обеспечивает адекватного локального контроля болезни. В последнее время широкое распространение в лечении хордом получила протонная лучевая терапия. Этот метод позволил достичь 46% локального контроля в течение 5 лет [40]. Высокие дозы лучевой терапии позволяют улучшить течение заболевания. Появляются другие виды лучевой терапии (IMRT, CyberKnife), которые также с успехом применяются при хордомах.

Низкий пролиферативный потенциал, характерный для хордом, обусловливает крайне низкую эффективность химиотерапии (<5%). В литературе приводятся лишь единичные случаи успешного применения винкаалкалоидов и алкилирующих агентов. По результатам одного из очень немногих проспективных исследований II фазы, при применении ингибитора топоизомеразы I (9-нитро-камптотецина, 9-NC) объективный эффект был достигнут только у одного из 15 включенных больных, 3 мес без прогрессирования пережили 47%, а 6 мес – только 33% включенных больных [27].

Успехи в понимании ряда ключевых механизмов, регулирующих пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток, позволили установить, что одним из, возможно, ведущих путей активации опухолевой прогрессии при хордомах является $PDGFR_{\beta}$-путь. Подтверждение этого предположения было получено в пилотном исследовании Casali и соавторов, которое [13, 14] показало, что применение иматиниба у 6 больных с неоперабельными хордомами (с подтвержденной высокой экспрессией рецепторов фактора роста выделяемого тромбоцитами β ($PDGFR_{\beta}$) и их фосфорилированных форм) позволило добиться уменьшения плотности опухолевых очагов и интенсивности накопления в них контрастного вещества (по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии).

Также изучалась эффективность иматиниба, которая была подтверждена результатами многоцентрового исследования II фазы, включившего 55 больных неоперабельными хордомами. Стабилизация болезни (до 6 мес и более) была достигнута у 84% оцененных больных (37 из 44), а контроль над болезнью (объективный ответ + стабилизация более 6 мес) – у 73% больных. У 25 из 39 больных (64%), имевших на момент начала терапии значимые симптомы болезни, было отмечено субъективное улучшение состояния. Медиана времени до прогрессирования составила 32 нед, причем 1-годичная выживаемость без прогрессирования составила 38%, а 1,5-годичная – 16% [32].

Наиболее многообещающими в случае прогрессии болезни на фоне терапии иматинибом выглядят результаты применения m-TOR ингибитора сиролимуса. По данным S. Stacchiotti и соавторов, добавление сиролимуса в дозе 2 мг в сут к иматинибу по 400 мг в сут у 7 из 10 включенных больных с подтвержденной активацией m-TOR позволило добиться объективного эффекта (по критериям Choi), причем средняя продолжительность терапии составила 9 мес [74].

Метастатические опухоли крестца

Метастазы различных опухолей – наиболее часто встречаемое поражение крестца. Чаще всего наблюдаются метастазы рака легкого, предстательной железы, молочной железы, почки, щитовидной железы. Достаточно часто встречается поражение крестца при множественной миеломе и лимфоме, причем в некоторых случаях крестец является первичным очагом поражения при лимфоме [5]. В отличие от первичных опухолей крестца метастазы развиваются достаточно быстро, часто являясь причиной болевого синдрома и неврологической симптоматики. Солитарные метастазы, особенно рака почки и щитовидной железы, могут расцениваться как первичные опухоли. Как правило, пациенты с метастазами в крестец получают системное лечение, хирургические вмешательства носят паллиативный характер и должны выполняться при условии стабилизации основного заболевания. Очень часто в крестец прорастают опухоли органов малого таза, особенно прямой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abernathey C.D., Onofrio B.M., Scheithauer B., Pairolero P.C., Shives T.C. Surgical management of giant sacral schwannomas. J. Neurosurg. 1986, v. 65 (3), p. 286-295.
2. Althausen P.L., Schneider P.D., Bold R.J. et al. Multimodality management of a giant cell tumor arising in the proximal sacrum: case report. Spine. 2002, v. 27, p. 361-365.
3. Amendola B.E., Amendola M.A., Oliver E. et al. Chordoma: role of radiation therapy. Radiology. 1986, v. 158, p. 839-843.
4. Anson K.M., Byrne P.O., Robertson I.D. et al. Radical excision of sacrococcygeal tumours. Br. J. Surg. 1994, v. 81, p. 460-461.
5. Araki Y., Tsukaguchi I., Ishida T. et al. MRI of symptomatic sacral perineural cysts. Radiat. Med. 1992, v. 10, p. 250-252.
6. Azzarelli A., Quagliuolo V., Cerasoii S. et al. Chordoma: natur al history and treatment results in 33 cases. T. Surg. Oncol. 1988, v. 37, p. 185-191.
7. Bass J.C., Korobkin M., Francis I.R., Ellis J.H., Cohan R.H. Retroperitoneal plexiform neurofibromas: CT findings. AJR Am. J. Roentgenol. 1994, v. 163, p. 617-620.
8. Bergh P., Kindblom L.G., Gunterberg B. et al. Prognostic factors in chordoma of the sacrum and mobile spine: a study of 39 patients. Cancer. 2000, v. 88, p. 2122-2134.
9. Bjornsson J., Wold L., Ebersold M., Laws E. Chordoma of the mobile spine. A clinicopathologic analysis of 40 patients. Cancer. 1993, v. 71, p. 735-740.
10. Boriani S., Chevalley F., Weinstein J. et al. Chordoma of the spine above the sacrum. Treatment and outcome of 21 cases. Spine. 1996, v. 21, p. 1569-1577.
11. Camins M.B., Oppenheim J.S., Perrin R.G. Tumors of the vertebral axis: benign, primary malignant, and metastatic tumors. In: Youmans J.R. (ed.). Neurological surgery, v. 4. Saunders, Philadelphia. 1996, p. 3134-3167.
12. Capanna R., Ayala A., Bertoni F. et al. Sacral osteoid osteoma and osteoblastoma: a report of 13 cases. Arch. Orthop. Trauma Surg. 1986, v. 105, p. 205-210.
13. Carpentier A., Polivka M., Blanquet A., Lot G., George B. Suboccipital and cervical chordomas: the value of aggressive treatment at first presentation of the disease. J. Neurosurg. 2002, v. 97, p. 1070-1077.
14. Casali P.G., Messina A., Stacchiotti S., Tamborini E., Crippa F., Gronchi A. et al. Imatinib mesylate in chordoma. Cancer. 2004, v. 101, p. 2086-2097.
15. Catton C., O'SulHvan B., Bell R. et al. Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation. Radiother. Oncol. 1996, v. 41, p. 67-72.
16. Cerullo G., Marrelli D., Rampone B., Miracco C., Caruso S., Di Martino M. et al. Presacral ganglioneuroma: a case report andreview of literature. World J. Gastroenterol. 2007, v. 13, p. 2129-2131.
17. Chambers P.W., Schwinn C.P. Chordoma. A clinicopathologic study of metastasis. Am. J. Clin. Pathol. 1979, v. 72, p. 765-776.
18. Chandawarkar R.Y. Sacrococcygeal chordoma: review of 50 consecutive patients. World J. Surg. 1996, v. 20, p. 717-719.
19. Cheng E.Y., Ozerdemoglu R.A., Transfeldt E.E. et al. Lumbosacral chordoma. Prognostic factors and treatment. Spine. 1999, v. 24, p. 1639-1645.
20. Cummings B.J., Hudson O.L., Bush R.S. Chordoma: the results of megavoltage radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys. 1983, v. 9, p. 633-642.
21. Dick H.M., Bigliani L.U., Michelsen W.J. et al. Adjuvant arterial embolization in the treatment of benign primary bone tumors in children. Clin. Orthop. 1979, v. 139, p. 133-141.
22. Disler D.G., Miklic D. Imaging findings in tumors of the sacrum. AJR. 1999, v. 173, p. 1699-1706.
23. Eckhardt J.J., Grogan Th.J. Giant cell tumor of bone. Clin. Orthop. 1986, v. 204, p. 45-58.
24. Evans R.G., Nesbit M.E., Gehan E.A., Garnsey L.A., Burgert O.Jr, Vietti T.J. et al: Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and sacral bones: a report from the second intergroup study. J. Clin. Oncol. 1991, v. 9, p. 1173-1180.
25. Feldenzer J.A., McGauley J.L., McGillicuddy J.E. Sacral and presacral tumors: problems in diagnosis and management. Neurosurgery. 1989, v. 25, p. 884-891.
26. Feldmann I. Kleinere Mitteilugen chordoma ossis Sacri. Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol. 1910, p. 48630-48634.
27. Fleming G.F., Heimann P.S., Stephens J.K., Simon M.A., Ferguson M.K., Benjamin R.S. et al. Dedifferentiated chordoma. Response to aggressive chemotherapy in two cases. Cancer. 1993, v. 72, p. 714-718.
28. Fourney D.R., Fuller G.N., Gokaslan Z.L. Intraspinal extradural myxopapillary ependymoma of the sacrum arising from the filum terminale externa. Case Report Journal of neurosurgery. V. 93 (2 Suppl), p. 322-326.
29. Fourney D., Gokaslan Z. Current management of sacral chordoma Neurosurg Focus. 2003, v. 15 (2), Article 9.
30. Fourney D.R., Gokaslan Z.L. Sacral tumors: primary and metastatic, in Dickman C.A., Fehlings M.G., Gokaslan Z.L. (eds): Spinal Cord and Spinal Column Tumors: Principles and Practice. New York: Thieme. 2006, p. 404-419.
31. French B. Midline fusion defects and defects of formation. In: J.R. Youmans (ed.). Neurological Surgery. 3rd edn., W.B. Saunders, Philadelphia. 1990, p. 1081-1235.
32. Fuchs B., Yaszemski M., Sim F. Combined Posterior Pelvis and Lumbar Spine Resection for Sarcoma. Clinical Orthopaedics & Related Research. 2002, v. 397, p. 12-18.
33. Fukunaga M., Nikaido T., Shimoda T., Ushigoma S., Nakamori K. A flow cytometric DNA analysis of giant cell tumors of bone including two cases with malignant transformation. Cancer. 1992, v. 70, p. 1886-1894.
34. Fuller D.B., Bloom J.G. Radiotherapy for chordoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1988, v. 15, p. 331-339.
35. Ginsberg L.E., Williams D.W., Stanton C. Intrasacral myxopapillary ependymoma. Neuroradiology. 1994, v. 36, p. 56-58.
36. Gokaslan Z.L., Romsdahl M.M., Kroll S.S., Walsh G.L., Gillis T.A., Wildrick D.M. et al: Total sacrectomy and Galveston L-rod reconstruction for malignant neoplasms. Technical note. J. Neurosurg. 1997, v. 87, p. 781-787.
37. Grubb M.R., Currier B.L., Pritchard D.J., Ebersold M.J. Primary Ewing's sarcoma of the spine. Spine. 1994, v. 19, p. 309-313.

38. Gunterberg B. Effects of major resection of the sacrum. Clinical studies on urogenital and anorectal function: a biomechanical study on pelvic strength. Acta Orthop. Scand. Suppl. 1976, v. 162, p. 1-38.
39. Healey J.H., Lane J.M. Chordoma: a critical review of diagnosis and treatment. Orthop. Clin. North Am. 1989, v. 20, p. 417-426.
40. Igaki H., Tokuuye K., Okumura T., Sugahara S., Kagei K., Hata M. et al. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004, v. 60, p. 1120-1126.
41. Ishii K., Chiba K., Watanabe M. et al. Local recurrence after S2-3 sacrectomy in sacral chordoma. Report of four cases. J. Neurosurg. (Spine 1). 2002, v. 97, p. 98-101.
42. Kaiser T.E., Pritchard D.J., Unni K.K. Clinicopathologic study of sacrococcygeal chordoma. Cancer. 1984, v. 53, p. 2574-2578.
43. Keisch M.E., Garcia D.M., Shibua R.B. Retrospective long-term follow-up analysis in 21 patients with chordoma of various sites treated at a single institution. J. Neurosurg. 1991, v. 75, p. 374-377.
44. Lackman R.D., Khoury L.D., Esmail A. et al: The treatment of sacral giant-cell tumours by serial arterial embolisation. J. Bone Joint. Surg. Br. 2002, v. 84, p. 873-877.
45. Leeson M.C., Hite M. Ganglioneuroma of the sacrum. Clin. Orthop. Relat. Res. 1989, p. 102-105.
46. Lin P.P., Guzel V.B., Moura M.F. et al. Long-term follow-up of patients with giant cell tumor of the sacrum treated with selective arterial embolization. Cancer. 2002, v. 95, p. 1317-1325.
47. Luschka H. Die Altersveranderungen der Zwischen-wirbelknorpel. Arch. Pathol Anat Physiol klin Med. (Virchows arch. [A] 1856). V. 13d, p. 311-327.
48. Marcove R.C., S heth D.S., Brien E.W., Huvos A.G., Healey J.H. Conservative surgery for giant-cell tumors of the sacrum: the role of cryosurgery as a supplement to curettage and partial excision. Cancer. 1994, v. 74, p. 1253-1260.
49. Mirra J.M., Picci P., Gold R.H. Bone Tumors: Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations. Philadelphia: Lea and Febiger. 1989 (7-70).
50. Misra D., Pritchard J., Drake D., Kiely E. Markedly improved survival in malignant sacrococcygeal teratomas-16 years experience. Eur. J. Pediatr. Surg. 1997, v. 7, p. 152-155.
51. Morantz R.A. Ectopic ependymoma of the sacrococcygeal region. In: Doty J.R., Rengachary S.S., eds. Surgical disorders of the sacrum. New York, NY: Thieme Medical. 1992, p. 177-179.
52. Muller H. Ueber das Vorkommen von Resten der Chorda dorsalis bei Menschen nach der Geburt und uber ihr Verhaltniss zu den Gallertgeschwulsten am Clivus. Ztschr. Rationalle Med. 1858, v. 2, p. 202-227.
53. Nojima T., Takeda N., Matsuno T., Inoue K., Nagashima K. Case report 869. Benign metastasizing giant cell tumor of bone. Skeletal. Radiol. 1994, v. 23 (7), p. 583-585.
54. Oren M. et al. Anterior sacral meningocele: report of five cases and review of the literature. Dis. Colon. Rectum. 1977, v. 20, p. 492-504.
55. Osborn A.G. Miscellaneous tumors, cysts, and metastases. In: Diagnostic Neuroradiology. St. Louis: Mosby. 1994, p. 631-635.
56. Ozaki T., Halm H., Hillmann A. et al. Aneurysmal bone cysts of the spine. Arch. Orthop. Trauma Surg. 1999, v. 119, p. 159-162.
57. Ozaki T., Liljenqvist U., Halm H. et al. Giant cell tumor of the spine. Clin. Orthop. 2002, v. 401, p. 194-201.
58. Ozdemir M.H., Gurkan I., Yildiz Y., Yilmaz C., Saglik Y. Surgical treatment of malignant tumours of the sacrum. Eur. J. Surg. Oncol. 1999, v. 25, p. 44-49.
59. Papagelopoulos P.J., Choudhrury S.N., Frassica F.J. et al. Treatment of aneurysmal bone cysts of the pelvis and sacrum. J. Bone Joint Surg. Am. 2001, v. 83, p. 1674-1681.
60. Pilepich M.V., Vietti T.J., Nesbit M.E. et al. Ewing's sarcoma of the vertebral column. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1981, v. 7, p. 27-31.
61. Rescorla F.J., Sawin R.S., Coran A.G. et al. Long-term outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma: a report from the Childrens Cancer Group. J. Pediatr. Surg. 1998, v. 33, p. 171-176.
62. Ribbert H. Geschwulstlehre fur Arzte und Studierende. Bonn: F. Cohen. 1904: 151.
63. Rich T.A., Schiller A., Suit H.D. et al. Clinical and pathologic review of 48 cases of chordoma. Cancer. 1985, v. 56, p. 182-187.
64. Samson I.R., Springfield D.S., Suit H.D. et al. Operative treatment of sacrococcygeal chordoma. A review of twenty-one cases. J. Bone Joint. Surg. Am. 1993, v. 75, p. 1476-1484.
65. Sar C., Eralp L. Surgical treatment of primary tumors of the sacrum. Arch. Orthop. Trauma Surg. 2002, v. 122, p. 148-155.
66. Savini R. Surgical treatment of giant-cell tumor of the spine. The experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. J. Bone Joint. Surg. Am. 1983, v. 65, p. 1283.
67. Schropp K.P., Lobe T.E., Rao B. Sacrococcygeal teratoma: the experience of four decades. J. Pediatr. Surg. 1992, v. 27, p. 1075-1079.
68. Sharafuddin M.J., Haddad F.S., Hitchon P.W. et al. Treatment options in primary Ewing's sarcoma of the spine: report of seven cases and review of the literature. Neurosurgery. 1992, v. 30, p. 610-618.
69. Shives T.C., Dahlin D.C., Sim F.H., Pritchard D.J., Earle J.D. Osteosarcoma of the spine. J. Bone Joint. Surg. Am. 1986, v. 68, p. 660-668.
70. Shives T.C., McLeod R.A., Unni K.K., Schray M.F. Chondrosarcoma of the spine. J. Bone Joint. Surg. Am. 1989, v. 71, p. 1158-1165.
71. Sim F., Frassica F., Wold L., McLeod R. Chondrosarcoma of the spine. Mayo clinic expierence. In: Sundaresan N., Shmidek H.H., eds. Tumors of the Spine. Philadelphia, WB Saunders. 1990, p. 155-162.
72. Smith J., Ludwig R.L., Marcove R.C. Sacrococcygeal chordoma. A clinicoradiological study of 60 patients. Skeletal Radiol. 1987, v. 16, p. 37-44.
73. Spiegel D.A., Richardson W.J., Scully S.P., Harrelson J.M. Longterm survival following total sacrectomy with reconstruction for the treatment of primary osteosarcoma of the sacrum. A case report. J. Bone Joint. Surg. Am. 1999, v. 81, p. 848-855.
74. Stacchiotti S. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. Annals of Oncology. 2009, v. 20, p. 1886-1894.
75. Stener B., Gunterberg B. High amputation of the sacrum for extirpation of tumors. Principles and technique. Spine. 1978, v. 3, p. 351-366.
76. Sundaresan N., Huvos A.G., Krol G. et al. Surgical treatment of spinal chordomas. Arch. Surg. 1987, v. 122, p. 1479-1482.
77. Tarlov I.M. Perineural cysts of the spinal root. Arch. Neurol. Psychiatry. 1938, v. 40, p. 1067-1074.
78. Todd L.T. Jr., Yaszemski M.J., Currier B.L., Fuchs B., Kim C.V.V., Sim F.H. Bowel and bladder function after major sacral resection. Clin. Orthop. Relat. Res. 2002, v. 397, p. 36-39.
79. Torelli T., Campo B., Ordesi G., Pirovano C., Azzarelli A., Zanolla R. Sacral chordoms and rehabilitative treatment of urinary disorders. Tumori. 1988, v. 74, p. 475-478.
80. Turcotte R.E., Sim F.H., Unni K.K. Giant cell tumor of the sacrum. Clin. Orthop. Relat. Res. 1993, v. 291, p. 215-221.
81. Turk P.S., Peters N., Libbey N.P., Wanebo H.J. Diagnosis and management of giant intrasacral schwannoma. Cancer. 1992, v. 1, 70 (11), p. 2650-2657.
82. Vagaiwala M.R., Robinson J.S., Galicich J.H., Gralla R.J., Helson L., Beattie E.J. Metastasizing extradural ependymoma

of the sacrococcygeal region: case report and review of literature. Cancer. 1979, v. 44, p. 326-333.
83. Virchow R. Die Entwicklung des Schadelgrundes. Berlin: G. Zeimer. 1857, v. 57, p. 127.
84. Yamaguchi T., Yamato M., Saotome K. First histologically confirmed case of a classic chordoma arising in a precursor benign notochordal lesion: differential diagnosis of benign and malignant notochordal lesions. Skeletal Radiol. 2002, v. 31, p. 413-418.
85. Yang R.S., Eckardt J.J, Eilber F.R., Rosen G., Forscher C.A., Dorey F.J. et al. Surgical indications for Ewing's sarcoma of the pelvis. Cancer. 1995, v. 76, p. 1388-1397.
86. Yonemoto T., Tatezaki S., Takenouchi T. et al. The surgical management of sacrococcygeal chordoma. Cancer. 1999, v. 85, p. 878-883.
87. York J.E., Berk R.H., Fuller G.N., Rao J.S., Abi-Said D., Wildrick D.M. et al: Chondrosarcoma of the spine: 1954 to 1997. J. Neurosurg. 1999, v. 90, p. 73-78.
88. York J.E., Kaczaraj A., Abi-Said D. et al. Sacral chordoma: 40-year experience at a major cancer center. Neurosurgery. 1999, v. 44, p. 74-80.
89. Семенова Л.А. Морфологические особенности аневризмальных костных кист костей. Диссертация канд. мед. наук. 2002.

EPIDEMIOLOGY OF SACRAL TUMORS. REVIEW

Aliev M.D., Musaev E.R.

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

Key words: **socral tumors, chardoma, resection margins**

Sacral tumors are very rare and consists about 1–7% of all spine tumors. Most of sacral tumors are metastatic tumors, the most often primary malignant tumor of the sacrum is chordoma. Treatment of patient with sacral tumors is still a difficult problem. Most of patients receive treatment from nononcological diseases and referred in specialized hospitals with huge tumor. The sacrum has a complex anatomy due to its close relationship with major vessels, sacroiliac joints, sacral nerve roots and viscera like the bowel and rectum. This makes it hard to achieve wide surgical margins during surgery and increases perioperative morbidity and mortality. The understanding of tumor behavior will help to develop optimal treatment.

УДК: 616.006.34

Гигантоклеточная опухоль кости

А.Б. Блудов, А.С. Неред, Я.А. Замогильная, Н.В. Кочергина
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Ключевые слова: **гигантоклеточная опухоль, злокачественная форма гигантоклеточной опухоли, лучевая диагностика**

Представлен обзор литературы, посвященный классификации, эпидемиологии, клиническому течению, морфологии и лучевой диагностике гигантоклеточной опухоли кости (ГКО). ГКО – достаточно часто встречаемая первичная опухоль кости, гистогенез которой остается невыясненным. Этот тип опухоли выделен в отдельную группу и представлен гигантоклеточной опухолью типичного строения и гораздо реже встречаемой злокачественной формой нетипичного строения. Методы лучевой диагностики играют особую роль в дифференциальной диагностике этого процесса, так как даже на этапе рутинной рентгенографии правильный диагноз может быть установлен с высокой точностью.

Определение

Гигантоклеточная опухоль (ГКО) впервые была описана английским придворным врачом-хирургом сэром Эстли Купером в 1818 году. По мере изучения данной опухоли ее относили к различным группам. Исторически ГКО существовала под различными названиями: миелоидная саркома, опухоль из миелоплаксов, остеобластокластома, остеокластома. В настоящее время наиболее приемлемы два термина – ГКО и остеокластома. Этиология ГКО неизвестна. По классификации ВОЗ гигантоклеточная опухоль расценивается как новообразование неясного генеза и выделяется в отдельную группу. Менее чем в 1% случаев встречается злокачественная форма ГКО. Чтобы не вносить путаницы, в клинической практике часто используется обозначение – ГКО типичного (доброкачественная ГКО) и нетипичного вариантов строения. В 1% всех случаев выявляется множественная форма ГКО, при которой поражаются, как правило, смежные кости суставов. Гигантоклеточные опухоли типичного варианта строения способны к рецидивированию и в редких случаях (1–2%) к гематогенному метастазированию.

Клиническая характеристика

ГКО, по различным данным, составляет 4–10% от всех первичных опухолей костей. Опухоль обнаруживается у представителей всех рас, отмечается высокая частота встречаемости у лиц, проживающих на территории Китая и на юго-востоке Индии в штате Андхра-Прадеш [1–3]. ГКО выявляется более чем в 80% у лиц с завершенными процессами формирования скелета в возрасте от 20 до 45 лет с пиком в третьем десятилетии жизни с небольшим превалированием женщин 1,1:1–1,5:1 [4–9, 10–15]. ГКО у молодого контингента больных (до 20 лет) и у пациентов с локализацией в позвонках характеризуется более высоким процентом поражением лиц женского пола 2,3–2,5:1 [13, 14]. Стоит быть внимательным при постановке диагноза ГКО у больных моложе 14 лет, так как только 1–3% всех гигантоклеточных опухолей встречается в этом периоде жизни [4–9, 16]. В возрасте старше 50 лет опухоль обнаруживается в 9–13% случаев [1–3, 7–10, 17–20].

Клинические проявления опухоли неспецифичны и, как правило, развиваются в течение длительного времени. ГКО может сопровождаться болью в области поражения, припухлостью и деформацией кости, нарушением функции соответствующего сустава, появлением венозного рисунка на коже. Боль возникает при нагрузке и исчезает в покое, может иррадиировать в ближайший сустав. В 10–40% случаев ГКО осложняется патологическим переломом, который может сопровождаться внезапным появлением сильной боли [7, 15, 21, 22]. В ряде случаев опухоль длительное время протекает бессимптомно и впервые выявляется в виде припухлости с нарушением функции соответствующего сустава. При поражении позвонка первым проявлением может быть неврологическая симптоматика вследствие компрессии спинного мозга и/или корешков спинномозговых нервов. Нередко развитию вышеуказанных симптомов предшествует травма. Беременность может спровоцировать прогрессирование заболевания [21].

Адрес для корреспонденции
Замогильная Я.А.
E-mail: yzamogilnaya@gmail.com

Метастазирование для ГКО нехарактерно и происходит, как правило, при длительном течении процесса. Метастазы могут встречаться как при злокачественных формах (нетипичного варианта строения), так и в случаях ГКО типичного варианта строения. Метастазирование в 1–2% происходит гематогенным путем в легкие. По данным Unni [5], анализ 568 пациентов с ГКО выявил 17 случаев метастазирования в легкие, что составило 3%. Для ГКО типичного варианта строения метастазы в легкие некоторыми авторами расцениваются как «доброкачественные отсевы», которые появляются благодаря тому, что опухоль имеет «эмбриональный тип» кровоснабжения. Такие метастазы могут длительное время оставаться без изменений [23]. Риск метастазирования повышается в случаях злокачественной формы ГКО. Tubbs и соавторы [24] в своем исследовании указывали на высокий процент (38%) метастазирования в легких при локализации опухоли в дистальном отделе лучевой кости.

Локализация

Локализация ГКО является одним из самых важных дифференциально-диагностических критериев, так как опухоль поражает определенные отделы скелета. По данным различных авторов, наиболее часто ГКО поражает кости, формирующие коленный сустав (50–65%), в том числе: дистальный отдел бедренной кости в 23–30%, в то время как в проксимальном отделе встречается только в 4% случаев [4–9, 21, 25–28]. Обратная ситуация возникает при поражении большеберцовой кости: проксимальный отдел вовлекается в 20–25%, в то время как дистальный только в 2–5%. Другим частым местом возникновения опухоли является дистальный отдел лучевой кости – 10–12%. В последнее время отмечается увеличение частоты поражения крестца до 4–9% и проксимального отдела плечевой кости до 4–8% [4–9, 14, 25–32]. Помимо этого ГКО может обнаруживаться в тазовой кости (3%), теле позвонка (3–6%), проксимальном отделе малоберцовой кости (3–4%), в костях кисти (1–5%) и в костях стопы (1–2%) [33–47]. Опухоль может поражать сесамовидные кости, чаще всего самую крупную из них – надколенник, а также апофизы костей, в первую очередь большой вертел бедренной кости [11, 48]. Первоначальное место возникновения опухоли в длинных трубчатых костях остается спорным вопросом, но, вероятнее всего, ГКО возникает в «эпифизарном отделе» метафиза кости дистальнее ростковой зоны. На это указывает тот факт, что опухоль у молодого контингента больных с «незакрытой» ростковой зоной локализуется в метадиафизе и не встречается в эпифизе [10, 11, 15, 21, 49, 50]. У больных более старшего контингента с «закрытой» ростковой зоной опухоль имеет метаэпифизарное расположение. При этом в 84–99% случаев ГКО вовлекает субкортикальный отдел в пределах не далее чем 1 см от коркового слоя суставной поверхности [5, 9, 51, 52]. ГКО не переходит на смежные кости сустава, за исключением локализации в крестце и крыле подвздошной кости, когда по мере роста возможно распространение на илеосакральное сочленение и соседнюю кость в 38% случаев [53].

Общие данные патоморфологической картины

Макроскопически на разрезе опухоль представлена мясистой тканью беловатого или розового цвета с чередующимися зонами желтого, красного и бурого цветов. Зоны желтого цвета обусловлены некрозом, красного и бурого – застоем крови и очагами отложения гемосидерина. Консистенция опухоли неравномерная – плотные участки могут чередоваться с мягкими и даже желеобразными. В ткани опухоли в связи с особенностью кровообращения могут образовываться кисты различной величины, иногда занимающие большую часть опухоли. Такие кисты в англоязычной литературе трактуются как вторичные аневризмальные костные кисты. Кисты могут быть заполнены серозным и/или геморрагическим содержимым, которое состоит из различных компонентов разложения крови. Корковый слой, как правило, бывает истончен.

Микроскопически ГКО типичного варианта строения представлена двумя видами клеток. Первыми и наиболее многочисленными являются одно- или иногда двуядерные веретенообразной или овальной формой клетки с небольшим количеством хроматина. Эти одноядерные клетки продуцируют коллаген I и II типов и по своей ультраструктуре подобны фибробластам и остеобластам. В 30% наблюдений среди одноядерных клеток можно обнаружить скопления остеоида и наличие молодых костных балочек [54]. Другим клеточным компонентом являются многоядерные гигантские остеокластоподобные клетки, которые равномерно распределены по всей опухоли. Эти клетки имеют множество общих характеристик с остеокластами, но обычно несколько крупнее, содержат до 20–30 и более ядер, большинство из которых располагаются в центре. Именно благодаря наличию этих клеток опухоль получила одно из своих названий – остеокластома. Фиброзная строма в ГКО выражена очень слабо. Местами встречаются узкие прослойки волокнистой соединительной ткани, а по периферии опухоли могут быть выявлены значительные пучки реактивных коллагеновых волокон, а также костные балки разной степени зрелости. ГКО кости хорошо кровоснабжается. По периферии, а также в соединительнотканных прослойках расположены хорошо сформированные сосуды. Наряду с сосудистым кровообращением в ГКО присутствует кровоснабжение «эмбрионального типа», при котором кровь циркулирует непосредственно между клеточными

элементами, что приводит к процессу «заболачивания». Результатом этого является формирование серозных и кровяных кист, характерных для ГКО, в стенке которых могут выявляться отложения известковых солей и реактивные костные балки часто примитивного типа. Особенность кровоснабжения ГКО, как полагает ряд авторов, обусловливает отсевы в мягкие ткани и метастазирование в легкие. Рецидивы в мягких тканях также возникают при нарушении целостности опухоли. В 30% резецированных ГКО наблюдаются признаки внутрисосудистой инвазии опухолевыми клетками прилежащих мягких тканей, что не всегда приводит к рецидивам и метастазированию в легкие.

ГКО нетипичного варианта строения, или злокачественная форма ГКО, имеет свои особенности микроскопического строения. По классификации ВОЗ злокачественная форма ГКО обозначается как «злокачественность в ГКО (malignancy in giant cell tumour)» с кодом (9250/3) и подразделяется на две группы: первично-злокачественная ГКО и вторично-злокачественная ГКО, которая возникает на фоне какого-либо проведенного лечения (хирургического вмешательства, лучевой терапии). Первично-злокачественные ГКО характеризуются признаками злокачественности в одноядерных клетках, в которых отмечается наличие клеточного и ядерного полиморфизма, повышенной митотической активности, патологических фигур деления. Среди клеток появляются очаги некроза. В некоторых наблюдениях одноядерные клетки приобретают веретенообразную форму с резким увеличением их количества. В остальном микроскопическая картина остается такой же, как и у ГКО типичного варианта строения.

Вторично-злокачественная ГКО по классификации ВОЗ обозначается как низкодифференцированная саркома, представленная веретенообразными клетками с потенцией или без продуцировать остеойд. При этом в области возникновения вторично-злокачественной ГКО, как правило, не обнаруживаются участки, соответствующие ГКО типичного варианта строения. По сути, отталкиваясь от терминологии ВОЗ, вторично-злокачественная ГКО является низкодифференцированной саркомой, возникающей вторично на фоне ранее имевшейся ГКО типичного варианта строения после проведения какого-либо лечения. Злокачественные формы ГКО сопровождается более высокой вероятностью метастазирования и рецидивирования [54].

Семиотика методов лучевой диагностики

Рентгенография

На рентгенограммах в прямой и боковой проекциях опухоль проявляется в виде очага остеолитической деструкции с нечеткими неровными контурами (80–85%), который в большинстве случаев (42–93%) расположен эксцентрично и в 20% может быть отделен от неизмененной кости полосой (зоной) остеосклероза [22, 23, 55]. Опухоль по мере увеличения в размерах распространяется по поперечнику и длиннику кости, занимая центральное положение. В процессе роста ГКО вовлекает субхондральный отдел суставной поверхности кости. Очаг остеолитической деструкции у некоторых больных может быть полностью представлен ячеисто-трабекулярной структурой или сопровождаться ее наличием на отдельных участках. За исключением начальных этапов развития опухоли всегда любая структурная перестройка в области очага поражения характеризуется такими патогномоничными рентгенологическими симптомами, как истончение и «вздутие» коркового слоя (47–60%), что нередко обозначается как экспансивное ремоделирование кости [4, 51]. Проявление этих симптомов обусловлено относительно медленным и экспансивным ростом опухоли, которое сопровождается тем, что корковый слой постоянно разрушается и замещается опухолевой тканью с внутренней поверхности, в то время как сохраненная надкостница добавляет новую костную ткань к наружной поверхности. Истончение и «вздутие» коркового слоя является одним из видов неагрессивной периостальной реакции по типу «гладкой скорлупы». В случаях неравномерного истончения и «вздутия» коркового слоя на различных участках формируется «трабекулярная скорлупа», вследствие чего на рентгенограммах появляется ячеисто-трабекулярная структура (рис. 1). Усиление так называемого эффекта «вздутия» приводит к тому, что истонченный корковый слой может местами или полностью не прослеживаться вовсе (33–50%), и опухоль начинает сливаться с фоном окружающих ее мягких тканей. Подобная картина достаточно часто наблюдается в эпицентре «вздутия кости». Тем не менее рентгенологически не определяемый корковый слой может сохраняться в виде очень тонкой полосы, что подтверждается проведением послеоперационных рентгеноморфологических сопоставлений. При отсутствии коркового слоя сдерживающим элементом от распространения опухоли в окружающие мягкие ткани может являться надкостница. Таким образом, отсутствие рентгенологически видимой внешней границы опухоли еще не означает распространение или прорыв опухолевых масс в окружающие мягкие ткани. Подобный исход наблюдается в ситуациях, когда нарушается целостность опухоли в результате патологического перелома или хирургического вмешательства. Рентгенологически ГКО характеризуется еще одним патогномоничным признаком – симптомом «писчего пера», при котором неизмененный корковый слой, «резко обрываясь, вдается» в зону остеолитической деструкции. Агрессивные формы периостальной реакции при ГКО не встречаются. В 11–37% может

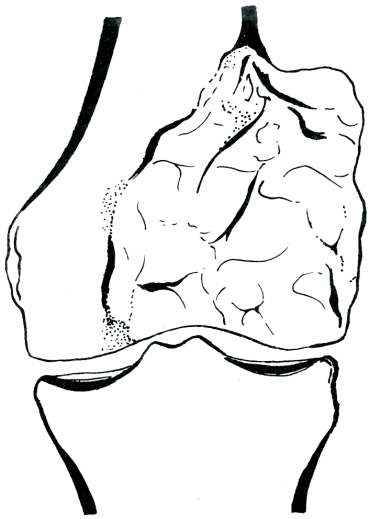


Рис. 1. Схематический рисунок ГКО бедренной кости. В дистальном эпиметафизе бедренной кости имеется зона остеолитической деструкции с ячеисто-трабекулярным рисунком, которая вовлекает субхондральный отдел суставной поверхности кости. Отмечается симптом истончения и «вздутия» коркового слоя

определяться неполный или полный патологический перелом [23]. Достаточно часто в соседних костях отмечается выраженной степени остеопороз, нередко «пятнистого характера».

Компьютерная томография

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) дополняет рентгенографию в определении изменения коркового слоя, наличия патологического перелома, остеосклероза по периферии, для подтверждения отсутствия периостальной реакции и каких-либо включений в опухоли [22, 51]. При РКТ более отчетливо визуализируются «трабекулярная скорлупа», а также истончение коркового слоя или его отсутствие на отдельных участках. В зонах патологического перелома могут определяться участки оссификации как результат периостального остеогенеза. Солидная часть опухоли имеет гомогенную структуру, которая по плотности соответствует мышечной ткани. Кистозные полости с меньшей «жидкостной плотностью» могут сопровождаться наличием уровней разности сред. Для ГКО характерно интенсивное и диффузное накопление контрастного препарата в солидном компоненте опухоли и периферическое или септальное в кистозном.

Магнитно-резонансная томография

МР-исследование четко определяет структуру опухоли, распространение процесса по длиннику кости, а также границу между опухолью и окружающими мягкими тканями. В то же время магнитно-резонансная томография (МРТ) неотчетливо отражает любые костные структуры и их изменения. Опухоль чаще всего имеет неоднородную кистозно-солидную структуру с разной степенью преобладания того или иного компонента. Нередко встречаются опухоли, представленные исключительно солидным компонентом без наличия кистозных полостей, что значительно облегчает постановку диагноза как на этапе лучевой диагностики, так и на этапе патоморфологической верификации (рис. 2, а–ж). По данным Murphey и соавторов [23], в гигантоклеточных опухолях, имеющих кистозно-солидную структуру, солидный компонент располагается, как правило, по периферии новообразования. Наибольшие трудности возникают в случаях преобладания кистозного компонента, особенно если он представлен множественными

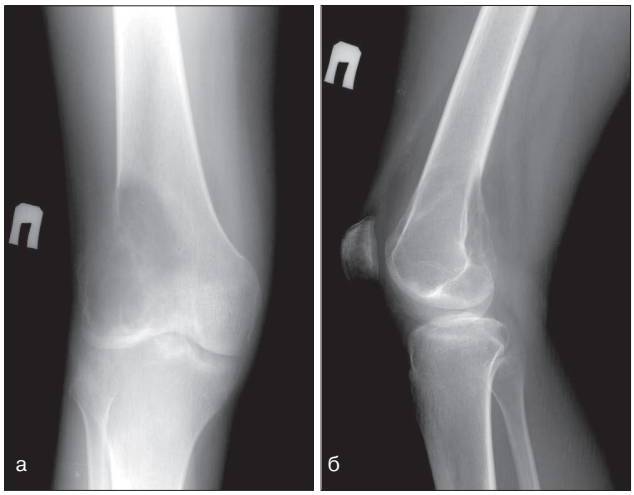


Рис. 2 а, б. Рентгенограмма правого коленного сустава в прямой и боковой проекциях. В наружной половине дистального эпиметафиза правой бедренной кости определяется остеолитическая деструкция с ячеисто-трабекулярным рисунком с истончением и невыраженным «вздутием» коркового слоя по задне-наружной поверхности. У верхнего полюса остеолитической деструкции корковый слой «резко обрывается», что обусловливает появление симптома «писчего пера»

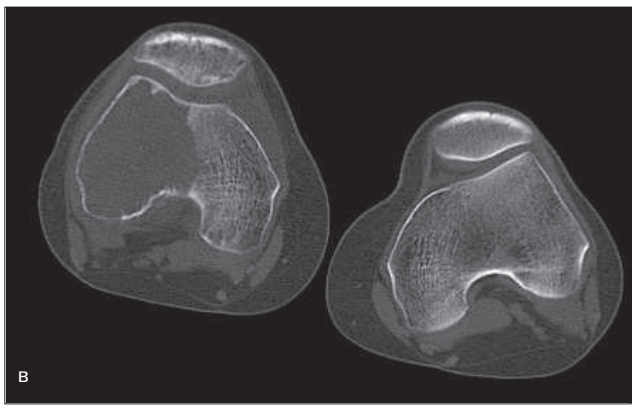
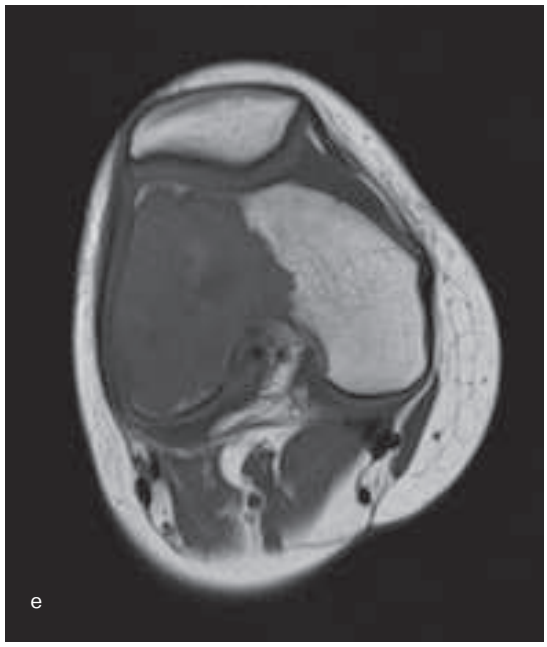


Рис. 2 в. РКТ-исследование. На поперечных срезах отчетливо определяется процесс равномерного истончения и незначительного «вздутия» коркового слоя наружного мыщелка бедренной кости. В надколеннике и неизмененной губчатой кости бедренной кости имеется «пятнистый остеопороз» в виде множественных зон разрежения костной структуры

Рис. 2 г–е. МР-исследование в режимах Т2 и Т1 ВИ. На МР-исследовании определяется опухоль преимущественно однородной солидной структуры с отдельными участками с сигналом жидкости. Отчетливо визуализируются границы опухоли на фоне неизмененной губчатой кости с жировым костным мозгом. В полости сустава повышенное скопление жидкости (синовит)



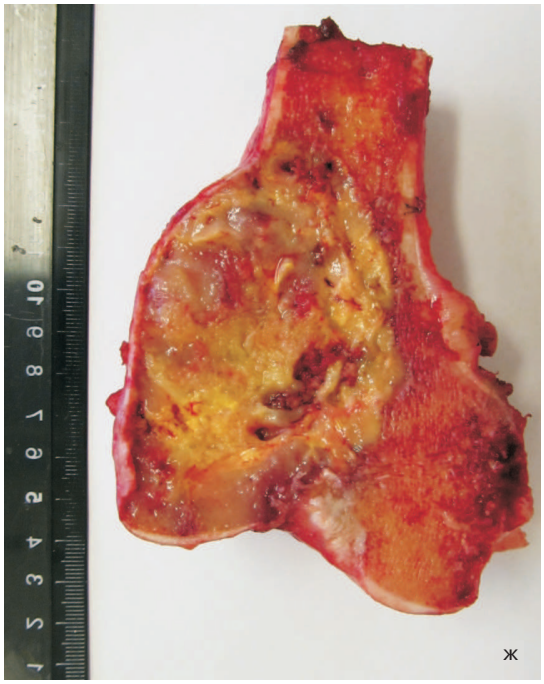


Рис. 2 ж. Макропрепарат «центрального спила» дистального эпиметафиза бедренной кости

мелкими кистами, «диффузно разбросанными» по всему объему опухоли. В таких ситуациях ГКО нужно дифференцировать с первичной аневризмальной костной кистой, а МР-исследование становится единственным методом корректной дифференциальной диагностики, а также методом навигации для точной биопсии. Только при обнаружении солидной части опухоли по данным МР-исследования можно говорить о ГКО, в противном случае следует предполагать аневризмальную костную кисту. Солидная

часть опухоли в Т1 ВИ имеет изомышечный сигнал, в Т2 ВИ – более высокий, чем сигнал от мышечной ткани, и еще более высокий сигнал в режимах с подавлением жира (Т2 ВИ, Pd ВИ и STIR), что, вероятно, обусловлено достаточно интенсивным кровоснабжением опухоли. Однако в ряде случаев ткань опухоли характеризуется преобладающим низким сигналом во всех режимах исследования и «выглядит» подобно фиброзной ткани, что, по мнению ряда авторов [56–58], обусловлено диффузным отложением гемосидерина при длительном течении процесса. Кистозный компонент в ГКО встречается достаточно часто. При этом, достигая больших размеров, он нередко в литературных источниках обозначается как вторичная аневризмальная костная киста, которая, по данным ряда авторов, обнаруживается в 14% случаев [4–9, 56, 59–66]. Кистозный компонент в некоторых случаях может преобладать над солидной частью опухоли (рис. 3, а–г). При этом размеры опухоли не определяют соотношение раз-

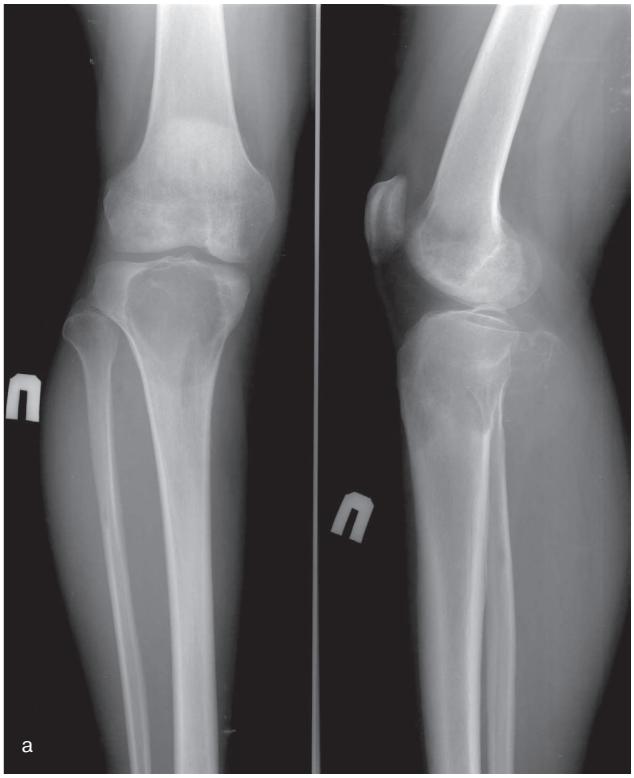
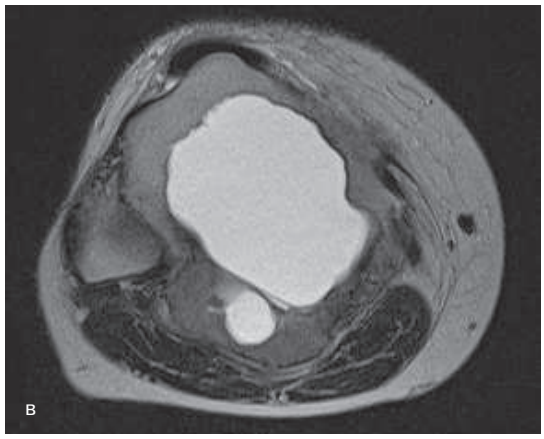


Рис. 3 а. Рентгенограмма правой большеберцовой кости в прямой и боковой проекциях. Центрально в проксимальном эпиметафизе правой большеберцовой кости определяется крупный очаг остеолитической деструкции, который вовлекает субхондральный отдел суставной поверхности кости и на некоторых участках отграничен от неизмененной кости «полосами» остеосклероза. На боковой рентгенограмме в мягких тканях задней поверхности проксимального отдела голени визуализируется внекостная часть опухоли мягкотканной плотности с наличием неотчетливого ячеисто-трабекулярного рисунка в верхней части. В дистальном эпиметафизе бедренной кости выявляется выраженный «пятнистый» остеопороз



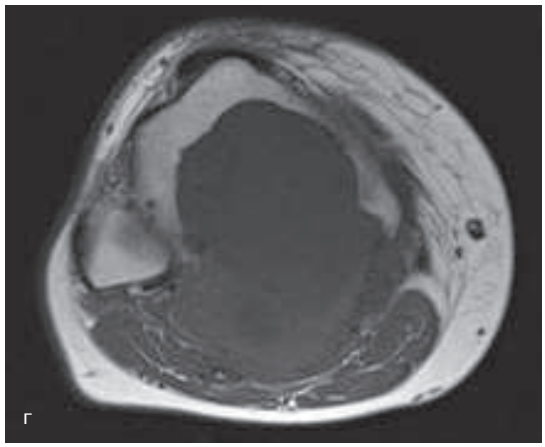


Рис. 3 б–г. МР-исследование в режимах Т2 и Т1 ВИ. На МР-исследовании отчетливо видно, что преобладающая часть опухоли представлена массивной кистой (вторичная аневризмальная костная киста), которая располагается преимущественно внутрикостно в области вышеописанного по рентгенографии крупного очага остеолитической деструкции. В то же время солидная часть опухоли представлена лишь небольшой по толщине «полосой» по периферии внекостной части опухоли, что отчетливо можно видеть на сагиттальном срезе в Т2 ВИ (б)

меров солидного и кистозного компонентов. Тем не менее, как правило, чем более выражен кистозный компонент, тем более массивные размеры имеет вся опухоль, что можно наблюдать уже на этапах первичного осмотра пациента. В кистах содержится кровь, которая распадается на различные компоненты, подобно тому, что происходит при ее отстаивании в пробирке. При МР-исследовании этот процесс характеризуется появлением симптома уровней («fluid-fluid levels»). Симптом уровней появляется в среднем через 10 мин при нахождении пациента в одном положении [67]. На МР-исследовании компоненты разложения крови имеют свои характеристики сигнала. Плазма соответствует сигналу жидкости (низкий в Т1 ВИ и высокий в Т2 ВИ и Т2 ВИ с подавлением жира или STIR), в то время как кровяные сгустки, содержащие форменные элементы крови, фибрин и гемосидерин, могут симулировать солидную часть опухоли. В кистах или в солидном компоненте могут содержаться участки «свежего кровоизлияния» на стадии метгемоглобина с высоким сигналом в Т1 ВИ, Т2 ВИ и Т2 ВИ с подавлением жира или STIR. По периферии ГКО может быть отграничена полосой низкого сигнала во всех режимах исследования, что является отражением остеосклероза, истонченного коркового слоя или надкостницы. Точная интерпретация структуры опухоли имеет важное значение по двум причинам. Первая – для предотвращения ошибочного диагноза аневризмальной костной кисты. Вторая – для проведения корректной биопсии солидного компонента опухоли. Подобно РКТ с контрастным усилением, для ГКО характерно интенсивное диффузное накопление контрастного препарата в солидном компоненте опухоли. В кистозной части опухоли контрастный препарат накапливается по периферии или в перегородках.

Стоит отдельно отметить тот факт, что у группы больных, обследованных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, особенно с локализацией ГКО в проксимальных отделах (эпиметафизах) плечевых костей, рентгенологически выявлялось достаточно агрессивное течение процесса. В этих случаях ГКО клинически протекали быстрее, имели солидное строение, а истонченный и «вздутый» корковый слой по периферии опухоли практически не определялся. Таким образом, опухолевые массы без четкой границы распространялись в окружающие мягкие ткани, создавая картину инфильтративного роста, что представляло трудности в дифференциальной диагностике со злокачественными опухолями. Не исключено, что столь активное течение опухолевого процесса, вероятно, связано с «недостаточным анатомическим развитием» надкостницы в этих областях и ее невозможностью в полной мере отграничивать распространяющиеся за пределы кости опухолевые массы.

Ангиография

Рентгеновская ангиография не применяется для дифференциальной диагностики гигантоклеточной опухоли. Для опухоли характерны высокая степень васкуляризации (60–65%), средняя и низкая степени – в 30 и 10% случаев соответственно [22, 68–71].

Радиоизотопное исследование

В подавляющем большинстве случаев при остеосцинтиграфии отмечается гиперфиксация радиофармпрепарата (РФП) в зоне поражения. Особенностью является появление симптома «пончика» (donut sign) в отсроченной (костной) фазе в 57% случаев в результате накопления РФП преимущественно по периферии опухоли с отсутствием какого-либо существенного накопления в центральной части [22, 72–74]. Данный симптом, вероятнее всего, отображает процесс реактивного костеобразования по периферии опухоли. Достаточно часто (62%) при ГКО отмечается гиперфиксация РФП в смежных костях сустава, что не связано с распространение опухолевого процесса [22, 72]. Как и при многих других опухолях, этот симптом объясняется повышенным кровоснабжением и метаболизмом в этих костях вследствие перераспределения физической нагрузки [72–79].

Множественная форма ГКО и ассоциированные процессы

Множественные гигантоклеточные опухоли костей встречаются очень редко и составляют не более 1% всех случаев [11, 41, 80–92]. Под термином множественной формы ГКО подразумевается как одновременное синхронное поражение нескольких костей, так и поочередное метахронное возникновение опухолей. При этом период от появления первой опухоли составляет в среднем два года. По данным Dahlin и соавторов [80], только 3 из 407 (0,7%) пациентов имели множественное поражение костей. Возрастной период составляет от 11 до 62 лет, при этом средний возраст несколько моложе, чем при солитарном поражении, – 23–25 лет [89, 91]. Как в случаях одиночной опухоли, так и для множественной формы ГКО отмечается незначительное преобладание лиц женского пола. Количество зон поражения колеблется от 2 до 20. В исследовании Baccini и соавторов [89] 23 из 38 пациентов имели более двух зон поражения, а в исследовании Sim и соавторов [82] – 5 из 11 больных. Так же как и при одиночном поражении, множественная форма ГКО наиболее часто локализуется в костях, формирующих коленный сустав. Однако при этом отмечается увеличение частоты поражения мелких костей кистей и стоп, что нехарактерно для солитарной формы [87, 91]. Множественная форма ГКО может проявляться поражением нескольких костей одной конечности,

а также несколькими зонами поражения одной кости, например, проксимального и дистального отделов. Рентгенологические и гистологические признаки множественной формы ГКО сходны с таковыми при одиночном поражении. Клинически множественное поражение не сопровождается более агрессивным течением или повышенным риском метастазирования в легкие.

Причины развития множественной ГКО неясны. Существует гипотеза, что множественное поражение может иметь метастатический характер с диссеминацией из одного первичного очага. Однако отсутствие гистологических признаков злокачественности и отсутствие увеличения частоты метастатического поражения легких указывают в пользу теории о независимом возникновении опухолей. Так как множественные синхронные ГКО встречается очень редко, то в первую очередь необходимо исключить «бурые опухоли» при гиперпаратиреоидизме.

ГКО на фоне болезни Педжета

ГКО на фоне болезни Педжета встречается в 50–100 раз реже, чем обычно, и может быть представлена как одиночной, так и множественной формами – до 27 опухолей у одного пациента [93–100]. Как и следовало ожидать, возраст таких пациентов старше, от 32 до 85, медиана составляет 61 год с превалированием лиц мужского пола 1,6:1 [93–96]. Диагноз болезни Педжета устанавливается в среднем за 12 лет (1–30 лет) до появления гигантоклеточной опухоли. Болезнь Педжета, на фоне которой развивается ГКО, гораздо чаще сопровождается множественным поражением скелета в 91%, значительно реже одиночным – в 9% [93–99]. При этом наиболее часто поражаются кости лицевого черепа, несколько реже позвонки, в то время как локализация в костях конечностей редка. Как правило, при обнаружении ГКО в костях черепа всегда стоит предполагать наличие болезни Педжета. В то время как рентгенологические признаки болезни Педжета в пораженной кости могут отсутствовать, гистологически процесс определяется всегда. Значительные трудности в выявлении опухоли возникают в ситуациях, когда болезнь Педжета находится в фазе преобладания остеолитической деструкции. Potter и соавторы [94] указывают на то, что при МР-исследовании характеристика сигнала солидного компонента опухоли зависит от фазы болезни Педжета. В фазе остеосклеротических изменений ткань ГКО характеризуется преобладающим низким сигналом в Т1 ВИ и Т2 ВИ, в то время как при смешанной форме сопровождается повышением сигнала.

В 1979 году Jacobs и соавторы [95] описали пять случаев множественной формы ГКО, ассоциированной с болезнью Педжета. Все пятеро пациентов родились и проживали в северной части Нью-Джерси, но по происхождению были выходцами из маленького городка Авеллино под Неаполем в Италии. Во всех пяти случаях отмечалось множественное поражение костей с высоким уровнем щелочной фосфотазы в крови. В 1991 году Potter и соавторы [94] опубликовали данные о четырех пациентах, которые также были выходцами из Авеллино, что указывало на семейную наследственность этих двух ассоциированных процессов.

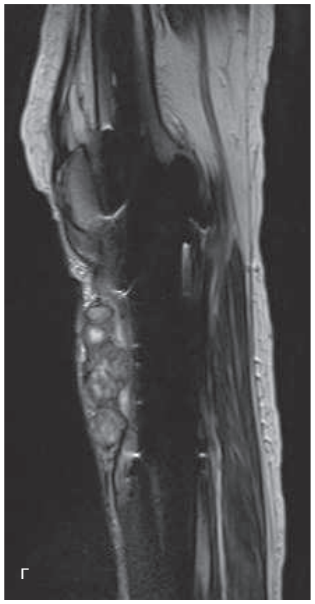
Солитарная и множественная форма опухоли на фоне болезни Педжета клинически протекают менее агрессивно, чем ГКО, не ассоциированная с данным процессом [94, 95, 100].

Злокачественная форма ГКО

Частота встречаемости злокачественной формы ГКО не превышает 1% (рис. 4, а–л). По данным

Рис. 4 а, б. МР-исследование в режиме Т2 ВИ в прямой проекции (а) и РКТ-исследование (б) проксимальных отделов большеберцовых костей. В дистальном эпиметадиафизе правой большеберцовой кости определяется ГКО солидной структуры с типичными симптомами истончения и «вздутия» коркового слоя. Гистологически: гигантоклеточная опухоль типичного строения

Рис. 4 в. МР-исследование в режиме Т2 ВИ в боковой проекции после эндопротезирования правого коленного сустава через 5 мес от первичного исследования. В мягких тканях кпереди от установленного эндопротеза определяется рецидив опухоли в виде узла солидной структуры. Гистологически: веретеноклеточная саркома высокой степени злокачественности без каких-либо признаков для классификации новообразования (продукции костного или хрящевого матрикса) и не имеющая морфологического сходства с ранее удаленной опухолью большеберцовой кости



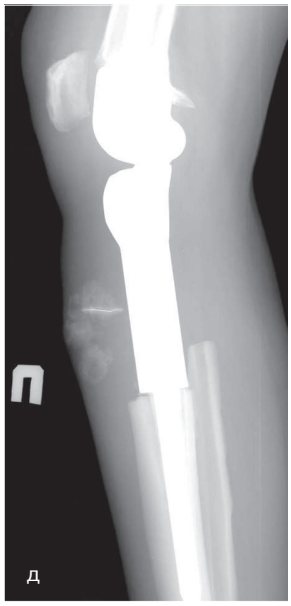


Рис. 4 г, д. МР-исследование в режиме Т2 ВИ в боковой проекции (г) и рентгенография в боковой проекции (д) после 2-го курса химиотерапии и через 2 мес от выявления злокачественной опухоли в мягких тканях. Определяется уменьшение размера ранее выявляемого солидной структуры узла в мягких тканях области эндопротеза, а также его интенсивная минерализация. Положительная динамика на проводимую химиотерапию. При этом стоит отметить, что опухоль «отвечает» на химиотерапию «подобно остеосаркоме»

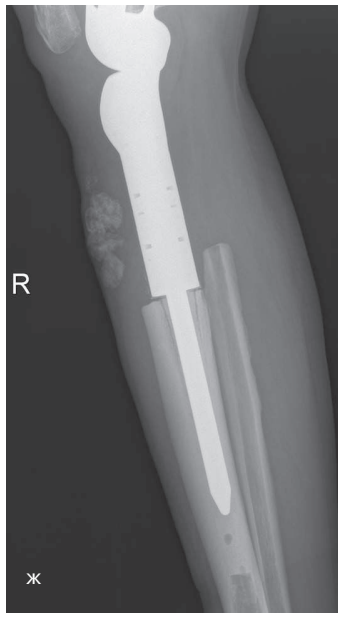


Рис. 4 е–з. МР-исследование в режиме Т2 ВИ в боковой (е) и прямой (з) проекциях, рентгенография в боковой проекции (ж) после 4-го курса химиотерапии и через 4 мес от выявления злокачественной опухоли в мягких тканях. Отмечается дальнейшая положительная динамика на проводимую химиотерапию в виде незначительного уменьшение размеров и увеличения минерализации ранее выявляемого узла. Однако в метадиафизе неизмененной левой большеберцовой кости стал определяться метастаз в виде очага овальной формы солидной структуры

Murphey и соавторов [23], эта цифра составляет менее 5%. Ряд ранних публикаций [24, 101–107] указывают на более высокий процент – 5–10%, при этом значительно чаще встречается вторично-злокачественная форма на фоне проведения лучевой терапии. Показатель встречаемости сильно варьирует в различных источниках от разных лет, что, вероятнее всего, связано с частотой применения лучевой терапии в лечении ГКО, и как следствие с развитием вторично-злокачественной формы. Unni и соавторы [5] опубликовали данные 35 случаев злокачественных форм ГКО, что составляло 5,8% от всех ГКО. Тридцать случаев (86%) имели вторичный характер и возникали на фоне лечения типичной ГКО, при этом лучевая терапия проводилась у 24 па-

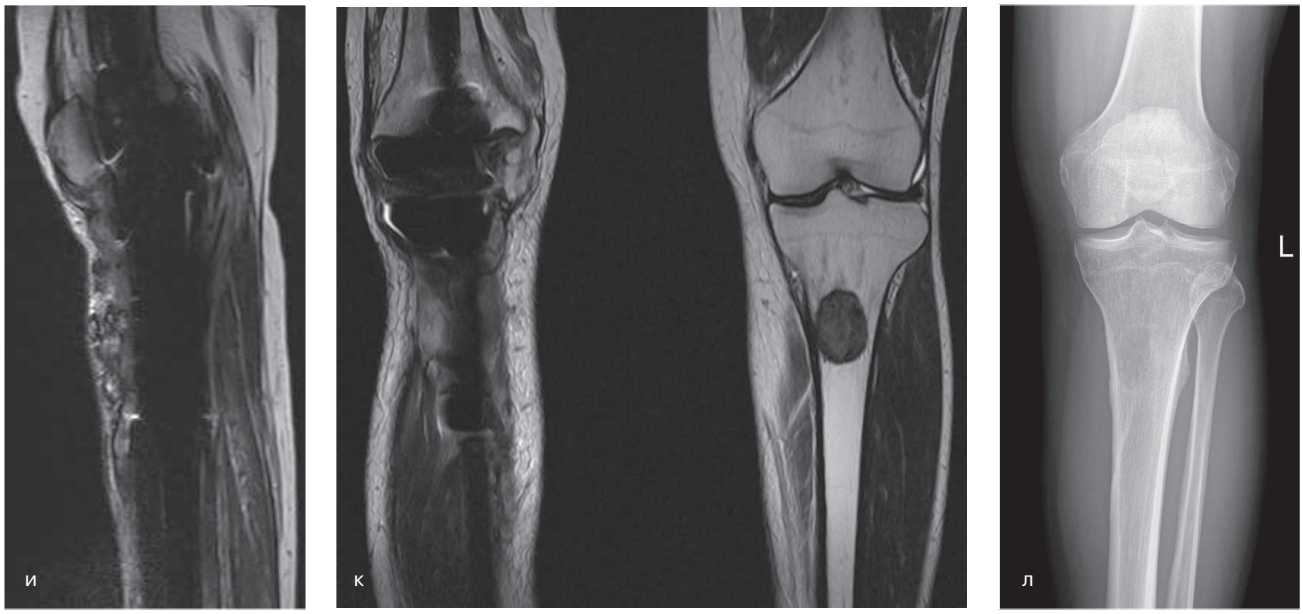


Рис. 4 и–л. МР-исследование в режиме Т2 ВИ в боковой (и) и прямой (к) проекциях, рентгенография в боковой проекции (л) после 6-го курса химиотерапии и через 6 мес от выявления злокачественной опухоли в мягких тканях. Уменьшившийся в размерах в процессе проведения химиотерапии и интенсивно минерализовавшийся узел в мягких тканях области эндопротеза остается без изменений (без динамики). Выявленный при предыдущем исследовании метастаз в левой большеберцовой кости «не отвечает» на химиотерапию и продолжает увеличиваться в размерах. Учитывая данные МР-исследования и рентгенографии, этот «химиорезистентный очаг» не аналогичен по структуре узлу в мягких тканях области эндопротеза. Также можно предполагать, что по своей структуре он в большей степени может быть подобен фибросаркоме. Гистологической верификации данного очага нет

циентов (80%), и только пять оставшихся случаев были первично-злокачественными. Unni указывал на то, что лучевая терапия в дозе 40 Гр приводила к злокачественной трансформации в 29% случаев, в среднем в течение 5–8 лет [5, 9]. Больные злокачественными формами ГКО обычно несколько старше (в среднем на 10 лет) пациентов с типичным вариантом с небольшим превалированием лиц женского пола. Локализация соответствует таковой при ГКО типичного строения. Прогноз при первично-злокачественной ГКО более благоприятный, чем при вторично-злокачественной форме [5, 9]. Считается, что рентгенологически злокачественная форма ГКО сопровождается более агрессивным течением. Как правило, опухоль имеет большие размеры, чаще отмечается отсутствие коркового слоя с распространением опухоли в окружающие мягкие ткани. Тем не менее эти признаки неспецифичны, могут встречаться и при типичном варианте. Таким образом, рентгенологические признаки более агрессивного роста с учетом предшествующего лечения в анамнезе позволяют лишь заподозрить наличие злокачественной формы ГКО.

Помимо вышеуказанных форм Mirra и соавторы [9] выделяли отдельную нозологическую единицу – гигантоклеточную саркому, которая характеризовалась как высокозлокачественная опухоль, состоящая из анаплазированных стромальных и анаплазированных остеокластоподобных клеток без признаков продукции остеоида, костной или хрящевой тканей. Гигантоклеточная саркома встречалась первично, но чаще возникала на фоне предшествующих процессов, таких как болезнь Педжета с множественным поражением костей скелета. Этот вид гистологически отличался от других типов злокачественных опухолей, содержащих гигантские многоядерные клетки: остеосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы или фибросаркомы.

Дифференциальная диагностика

Список нозологий, с которыми приходится дифференцировать ГКО, достаточно велик. Ниже будут представлены опухоли и опухолеподобные процессы, с которыми приходится дифференцировать ГКО в первую очередь. Дифференциальная диагностика ГКО зависит от фазы ее течения. ГКО в литической фазе необходимо дифференцировать с аневризмальной костной кистой, остеолитическим метастазом, хондробластомой, энхондромой, монооссальной формой фиброзной дисплазии, с остеосаркомой. В ячеисто-трабекулярной фазе – с плазмоцитомой, аневризмальной костной кистой, моноостальной формой фиброзной дисплазии. При подозрении на множественную форму ГКО необходимо прежде всего исключить «бурую опухоль» при гиперпаратироидизме.

Аневризмальная костная киста (АКК) встречается в более молодом возрасте 10–20 лет, типично располагается в диафизе и имеет эксцентрический рост.

При расположении в местах, характерных для ГКО, дифференцировать эти два процесса становится затруднительно. В такой ситуации только МРТ является методом, который позволяет определить структуру опухоли и выявить непосредственно солидный компонент ГКО, в то время как АКК представлена только кистами.

Метастатическое поражение. ГКО необходимо дифференцировать с остеолитическим метастазом, в подавляющем большинстве случаев с метастазом рака почки. В такой ситуации важное диагностическое значение приобретает возраст пациента. Раком почки страдают больные зрелого и пожилого возраста. Метастаз рака почки может иметь абсолютно любую локализацию в скелете, а также поражать любой отдел кости. При МР-исследовании метастаз рака почки имеет солидную структуру, часто с наличием множественных сосудов и участков кровоизлияний.

В случаях обнаружения у пациентов старше 40 лет опухоли кости, проявляющейся остеолитической деструкцией с истончением и «вздутием» коркового слоя, необходимо прежде всего исключить метастаз рака почки.

Хондробластома характерна для пациентов более молодого возраста 10–20 лет. Самая частая локализация – проксимальный эпиметафиз плечевой кости. Как правило, опухоль проявляется очагом остеолитической деструкции округлой формы с четкими ровными склерозированными контурами. Истончение и «вздутие» коркового слоя отсутствует или может быть слабо выражено. Важным признаком является наличие участков оссификации в виде включений по типу «крапчатых» или «глыбчатых». На МР-исследовании опухоль представлена однородной структурой, состоит из ткани, которая по характеристикам сигнала подобна гиалиновому хрящу суставных поверхностей костей. Опухоль может содержать кистозный компонент, а также оссификаты в виде небольших по размерам участков с низким сигналом во всех режимах исследования.

Энхондрома может обнаруживаться в любом возрасте. Истончение и «вздутие» коркового слоя нехарактерно. На МР-исследовании опухоль имеет неровные мелкобугристые контуры, представлена тканью, которая, как и в случаях хондробластомы, по характеристикам сигнала подобной гиалиновому хрящу суставных поверхностей костей с различной степенью оссификации в виде участков вторичного остеогенеза и кальцификации. Кистозный компонент не встречается.

Остеосаркома. ГКО необходимо дифференцировать с так называемым литическим вариантом остеосаркомы. Литическая остеосаркома является рентгенологическим понятием и с патоморфологической точки зрения может включать различные гистологические виды: хондробластический, фибробластический, телеангиоэктатический и т. д. По локализации, клиническим данным эти опухоли могут не отличаться, за исключением более молодого возраста пациентов (10–20 лет) и быстрых темпов роста в случаях остеосарком. Являясь высокозлокачественной опухолью, остеосаркома проявляет себя агрессивнее, за исключением редко встречаемой высокодифференцированной центральной формы. Корковый слой, как правило, разрушен с распространением внекостного компонента опухоли в окружающие мягкие ткани. Наиболее важным диагностическим критерием является наличие «агрессивных» видов периостальной реакции, а также зон минерализации, отражающих потенцию опухоли продуцировать патологическую кость. Периостальная реакция может быть представлена игольчатым («спикулы»), отслоенным (линейным) периостозом, козырьками Кодмена.

Плазмоцитома выявляется у лиц зрелого и пожилого возраста 40–50 лет. Могут поражаться любые отделы скелета, но чаще всего плоские кости. Остеолитическая деструкция с наличием костных перегородок в сочетании с выраженным истончением и «вздутием» коркового слоя создают патогномоничную картину «мыльных пузырей».

Монооссальная форма фиброзной дисплазии может обнаруживаться в любом возрасте и иметь различную локализацию в скелете. В кости характерно метадиафизарное расположение, ростковый хрящ препятствует распространению процесса на эпифиз. Зона поражения имеет эксцентрический рост, как правило, неравномерно ячеистая, представлена сочетанием участков остеолизиса с участками уплотнения кости в виде остеосклероза с наличием «грубых», утолщенных костных перегородок. Степень «вздутия» и истончение коркового слоя могут быть незначительными или умеренными.

«Бурая опухоль» при гиперпаратиреоидизме. «Бурые опухоли» – это системное множественное поражение скелета, которое встречается при гиперпаратиреоидной остеодистрофии или при гиперпаратиреодизме (болезни Реклингаузена I), что характерно преимущественно для лиц зрелого возраста. Поражаются любые кости скелета, наиболее выраженные изменения определяются в фалангах кистей. «Бурые опухоли» протекают на фоне выраженной степени остеопороза. Самым важным дифференциально-диагностическим критерием являются изменения биохимических показателей крови в виде гиперкальциемии, гиперкальциурии, гиперфосфатемии, гиперфосфатоурии, увеличение фосфатазы в сыворотке крови. Наиболее достоверным показателем является увеличение экскреции оксипролина с мочой.

Основные дифференциально-диагностические критерии приведены ниже в сводных таблицах.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ГКО

Нозология / Признаки	ГКО	Хондробластома	Энхондрома	Остеолитический метастаз
1. Возраст	20–30 лет	10–20 лет	Любой	Старше 40 лет
2. Локализация в скелете	Кости коленного сустава (бедренная, большеберцовая) дистальный отдел лучевой кости	Проксимальный отдел плечевой кости, кости коленного сустава (бедренная, большеберцовая)	Различная, кроме ключицы и костей черепа, чаще в длинных и коротких трубчатых костях	Чаще плоские кости, позвоночник
3. Локализация в длинной трубчатой кости	**Взрослые:** метаэпифиз **Дети:** метафиз до ростковой зоны	Эпифиз, апофиз	Любая	Любая
4. Тип роста	Эксцентрический с централизацией	Центральный	Центральный	Любой
5. Структура зоны поражения	Однородная зона остеолитической деструкции	Зона остеолитической деструкции может быть неоднородной за счет наличия оссификатов	Зона остеолитической деструкции может быть неоднородной за счет наличия оссификатов	Однородная зона остеолитической деструкции
6. Контуры	Неровные, нечеткие	Чаще ровные, четкие за счет остеосклероза по периферии	Неровные мелкобугристые, нечеткие	Как правило, неровные, нечеткие
7 Состояние коркового слоя	Истончение, «вздутие», симптом «писчего пера»	Как правило, не изменен	Как правило, не изменен	Истончение, «вздутие», разрушение с формированием внекостного компонента
8. Степень «вздутия» коркового слоя	От умеренной до выраженной	Как правило, отсутствует	Как правило, отсутствует	Различное: от незначительного до выраженного
9. Реакция надкостницы	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
10. Наличие включений в опухоли	Отсутствуют	«Крапчатые», «глыбчатые»	«Крапчатые», «глыбчатые»	Отсутствуют
11. Структура при МР-исследовании	Солидная, солидно-кистозная	Солидная, может содержать кистозный компонент	Солидная	В подавляющем большинстве солидная
12. Характеристика сигнала солидного компонента при МР-исследовании	Неоднородный; изомышечный в Т1 ВИ, более высокий, чем мышечная ткань в Т2 ВИ, еще более высокий в режимах с подавлением жира в Т2, Pd, STIR	Однородный, неоднородный при наличии включений; низкий в Т1 ВИ и высокий в Т2 ВИ, сопоставим с сигналом гиалинового хряща суставных поверхностей	Однородный, неоднородный при наличии включений; низкий в Т1 ВИ и высокий в Т2 ВИ, сопоставим с сигналом гиалинового хряща суставных поверхностей	Как правило, неоднородный; изомышечный в Т1 ВИ, более высокий, чем мышечная ткань в Т2 ВИ, еще более высокий в режимах с подавлением жира в Т2, Pd, STIR

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ГКО *(продолжение)*

Признаки \ Нозология	ГКО	Аневризмальная костная киста	Остеосаркома
1. Возраст	20–30 лет	10–20 лет	10–20 лет
2. Локализация в скелете	Кости коленного сустава (бедренная, большеберцовая) дистальный отдел лучевой кости	Различная, чаще длинные трубчатые кости	Кости коленного сустава (бедренная, большеберцовая), проксимальный отдел плечевой кости
3. Локализация в длинной трубчатой кости	**Взрослые:** метаэпифиз **Дети:** метафиз до ростковой зоны	Различная, чаще диафиз и метадиафиз кости	Метафиз с распространением на эпифиз при «закрытой» ростковой зоне
4. Тип роста	Эксцентрический с централизацией	Эксцентрический	Эксцентрический
5. Структура зоны поражения	Однородная зона остеолитической деструкции	Однородная или ячеисто-трабекулярная зона остеолитической деструкции	Может быть неоднородной за счет различного типа включений (участков минерализации)
6. Контуры	Неровные, нечеткие	Неровные, нечеткие	Неровные, нечеткие
7. Состояние коркового слоя	Истончение, «вздутие», симптом «писчего пера»	Истончение, «вздутие»	Быстрое разрушение коркового слоя с формированием внекостного компонента
8. Степень «вздутия» коркового слоя	От умеренной до выраженной	От умеренной до выраженной	Отсутствует или может быть незначительной
9. Реакция надкостницы	Отсутствует	Отсутствует	Различные типы периостальной реакции в виде игольчатого («спикул»), отслоенного периостоза, козырьков Кодмена
10. Наличие включений в опухоли	Отсутствуют	Отсутствуют	Различные типы включений: «облаковидные», «хлопьевидные», «глыбчатые»
11. Структура при МР-исследовании	Солидная, солидно-кистозная	Кистозная	Солидная, может содержать кистозный компонент
12. Характеристика сигнала солидного компонента при МР-исследовании	Неоднородный; изомышечный в Т1 ВИ, более высокий, чем мышечная ткань в Т2 ВИ, еще более высокий в режимах с подавлением жира в Т2, Pd, STIR	Преобладающий сигнал жидкости (низкий на Т1 ВИ, высокий в Т2 ВИ и в режимах с подавлением жира в Т2, Pd, STIR)	Неоднородный, зависит от степени минерализации; как правило, сопровождается изомышечным сигналом в Т1 ВИ, более высоким, чем мышечная ткань в Т2 ВИ, еще более высокий в режимах с подавлением жира в Т2, Pd, STIR

Общие принципы лечения и прогноз

Основной метод лечения ГКО типичного варианта строения – хирургический. Характер хирургического вмешательства зависит от локализации и объема поражения. При небольшом объеме поражения возможно проведение экскохлеации опухоли с замещением дефекта аутокостью в сочетании с различными видами синтетических веществ. В случае большого объема поражения в костях конечности выполняют резекцию с замещением дефекта эндопротезом. В ситуации невозможности проведения адек-

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ГКО с ячеисто-трабекулярной структурой

Признаки \ Нозология	ГКО с ячеисто-трабекулярной структурой	Плазмоцитома	Моноссальная форма фиброзной дисплазии
1. Возраст	20–30 лет	Лица зрелого возраста 40–50 лет	Любой
2. Локализация в скелете	Кости коленного сустава (бедренная, большеберцовая) дистальный отдел лучевой кости, крестец	Чаще плоские кости и позвонки	Любая, чаще длинные трубчатые кости
3. Локализация в длинной трубчатой кости	Взрослые: метаэпифиз Дети: метафиз до ростковой зоны	Любая	Чаще метадиафизарная
4. Тип роста	Эксцентрический с централизацией	Эксцентрический	Эксцентрический
5. Структура зоны поражения	Неоднородная с наличием ячеисто-трабекулярного рисунка	Неоднородная с наличием ячеисто-трабекулярного рисунка, с патогномоничной картиной «мыльных пузырей»	Неоднородная за счет чередования участков остеолизиса и уплотнения кости в виде остеосклероза с наличием «грубых» утолщенных «костных перегородок»
6. Контуры	Неровные, нечеткие	Неровные, нечеткие	Неровные, четкие за счет остеосклероза по периферии
7. Состояние коркового слоя	Истончение, «вздутие»	Истончение и «вздутие»	«Вздутие», местами неравномерное утолщение и истончение
8. Степень «вздутия» коркового слоя	От умеренной до выраженной	От умеренной до выраженной	От незначительной до умеренной
9. Реакция надкостницы	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
10. Наличие включений в опухоли	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
11. Структура при МР-исследовании	Солидная, солидно-кистозная	Солидная	Солидная, может содержать кистозный компонент
12. Характеристика сигнала солидного компонента при МР-исследовании	Неоднородный; изомышечный в Т1 ВИ, более высокий, чем мышечная ткань в Т2 ВИ, еще более высокий в режимах с подавлением жира в Т2, Pd, STIR	Однородный, изомышечный в Т1 и Т2 ВИ, более высокий, чем мышечная ткань в режимах с подавлением жира в Т2, Pd, STIR	Неоднородный, преобладающе низкий в Т1 и Т2 ВИ, сопоставимый с сигналом плотной волокнистой соединительной ткани с повышением сигнала в режимах с подавлением жира в Т2, Pd, STIR

ватного хирургического вмешательства проводят лучевую терапию, при этом возрастает риск возникновения вторично-злокачественной ГКО. Перспективным является применения антиангиогенных препаратов, но эффективность такого лечения на сегодняшний день остается открытым вопросом.

При множественных формах ГКО каждая опухоль лечится самостоятельно.

Резюме

Клиническая характеристика

- Этиология неизвестна.
- Может быть представлена опухолью типичного строения, а также злокачественной формой нетипичного строения.
- В 1% случаев сопровождается множественным поражением костей скелета.

• Составляет 4–10% от всех первичных опухолей костей.

• Пик заболеваемости приходится на 20–30 лет.

• ГКО типичного строения чаще встречается у женщин, нетипичного – у мужчин.

• Клинические симптомы неспецифичны, развиваются длительно: появление опухоли, боль, нарушение функции сустава, в 10–20% осложняется патологическим переломом.

• Способна к рецидивированию и редко в 1–2% к гематогенному метастазированию в легкие.

Локализация

• Поражает преимущественно длинные трубчатые кости, но может локализоваться и в осевом скелете, чаще всего в крестце.

• Наиболее часто вовлекаются кости, формирующие коленный сустав: бедренная и большеберцовая в 50–65%, далее по частоте поражения следуют: дистальный отдел лучевой кости в 10–12% и проксимальный отдел плечевой кости.

• У детей с «незакрытой» ростковой зоной располагается в метафизе, у взрослых – в эпиметафизе. Распространяется на субкортикальный отдел суставной поверхности кости.

• Не переходит на соседние кости сустава, за исключением локализации в крестце или крыле подвздошной кости, когда по мере роста возможно распространение на илеосакральное сочленение и соседнюю кость.

Общие данные патоморфологической картины

• ГКО типичного строения в основном представлена двумя типами клеток: одноядерными веретенообразными или овальной формами клетками и многоядерными гигантскими остеокластоподобными клетками.

• Опухоль хорошо васкуляризирована: наряду с сосудистым кровообращением присутствует кровоснабжение «эмбрионального типа», при котором кровь циркулирует непосредственно между клеточными элементами.

• Особенность кровоснабжения – «заболачивание», приводящее к формированию кист, иногда значительных размеров.

Семиотика методов лучевой диагностики

Рентгенография

• Экцентрично расположенная зона остеолитической деструкции.

• Зона остеолитической деструкции может быть отграничена от неизмененной кости полосой остеосклероза.

• По мере роста вовлекает субхондральный отдел суставной поверхности кости.

• Равномерное истончение и «вздутие» кркового слоя как результат неагрессивной периостальной реакции по типу «гладкой скорлупы».

• Неравномерное истончение и «вздутие» коркового слоя как результат неагрессивной периостальной реакции по типу «трабекулярной скорлупы» с появлением ячеисто-трабекулярного рисунка на фоне остеолитической деструкции.

• Патогномоничный симптом «писчего пера».

• Агрессивные виды периостальной реакции не встречаются.

• Достаточно часто в соседних костях отмечается «пятнистый» остеопороз.

Компьютерная томография

• Более четко визуализируется изменение коркового слоя.

• Могут выявляться кистозные полости с более низкой плотностью, чем солидная часть опухоли.

Магнитно-резонансная томография

• МР-исследование наиболее отчетливо отражает структуру опухоли.

• Опухоль чаще всего имеет неоднородную кистозно-солидную структуру с разной степенью преобладания того или иного компонента.

• Солидная часть опухоли имеет изомышечный сигнал в Т1 ВИ, в Т2 ВИ – сигнал более высокий, чем мышечная ткань, и еще более высокий сигнал в режимах с подавлением жира в Т2 ВИ, Pd ВИ и STIR.

• В некоторых случаях солидная часть опухоли характеризуется преобладающим низким сигналом во всех режимах исследования, что, вероятнее всего, обусловлено диффузным отложением гемосидерина при длительном течении процесса.

• В кистозном компоненте содержится кровь, которая сопровождается появлением «симптома уровней» (fluid-fluid levels).

Радиоизотопное исследование

• В подавляющем большинстве случаев отмечается гиперфиксация Tc^{99} в зоне поражения.

• Накопление РФП в «костной фазе» может происходить преимущественно по периферии опухоли с отсутствием какого-либо существенного накопления в центральной части.

Множественная форма ГКО и ассоциированные процессы

• Встречается очень редко и составляет не более 1% всех случаев.

• Понятие множественной формы ГКО подразумевает как одновременное синхронное поражение нескольких костей, так и поочередное метахронное возникновение опухолей.

• Средний возраст несколько моложе, чем при солитарном поражении, – 23–25 лет, с незначительным преобладанием лиц женского пола.

• Может проявляться поражением нескольких костей одной конечности, а также несколькими зонами поражения одной кости.

• Наиболее часто локализуется в костях, формирующих коленный сустав.

• Отмечается увеличение частоты поражения мелких костей кистей и стоп, что нехарактерно для солитарной формы ГКО.

• Клинически не сопровождается более агрессивным течением или повышенным риском метастазирования в легкие.

ГКО на фоне болезни Педжета

• Редко сочетается как с одиночной, так и с множественной формой ГКО.

• Возраст таких пациентов старше, медиана составляет 61 год с превалированием лиц мужского пола.

• Наиболее часто поражаются кости лицевого черепа, несколько реже позвонки, в то время как локализация в костях конечностей редка.

• При обнаружении ГКО в костях черепа всегда стоит предполагать наличие болезни Педжета.

Злокачественная форма ГКО

• Частота встречаемости злокачественной формы не превышает 1% от всех ГКО.

• Подразделяется на первично-злокачественную и вторично-злокачественную ГКО.

• Вторично-злокачественная ГКО возникает на фоне ранее проведенного лечения ГКО типичного варианта строения.

• Чаще встречается вторично-злокачественная форма.

• Первично-злокачественная ГКО помимо типичной гистологической картины содержит участки с признаками злокачественности в одноядерных клетках.

• Вторично-злокачественная ГКО по классификации ВОЗ определяется как низкодифференцированная саркома, представленная веретенообразными клетками с потенцией или без продуцировать остеойд, при этом не обнаруживается участков, которые соответствуют ГКО типичного варианта строения.

• Прогноз при первично-злокачественной форме более благоприятный.

Дифференциальная диагностика

В литической фазе:

• Аневризмальная костная киста
• Хондробластома
• Энхондрома
• Остеосаркома

В ячеисто-трабекулярной фазе:

• Плазмоцитома
• Монооссальная форма фиброзной дисплазии

Множественная форма ГКО:

• Необходимо исключить прежде всего «бурые опухоли» при гиперпаратиреодизме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H.W., Kuo W.P., Chai Y.B., Liu C.C., Li S.M. Giant cell tumor of bone: analysis of two hundred and eight cases in Chinese patients. J. Bone Joint. Surg. [Am.] 1982, v. 64, p. 755-761.
2. Reddy C.R.R.M, Rao P.S., Rajakumari K. Giant cell tumors of bone in south India. J. Bone Joint. Surg. 1974, v. 56, p. 617-619.
3. Yang D.Z. Clinicopathologic analysis of giant cell tumor of the bone: report of 35 cases. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 1985, v. 7, p. 200-202.
4. Manaster B.J., Doyle A.J. Giant cell tumors of bone. Radiol. Clin. North Am. 1993, v. 31, p. 299-323.
5. Unni K.K. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11,087 cases 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven. 1996.
6. Larsson S.E., Lorentzon R., Boquist L. Giant cell tumor of bone. J. Bone Joint. Surg. 1975, v. 57, p. 167-173.
7. Resnick D., Kyriakos M., Greenway G.D. Tumors and tumor-like lesions of bone: imaging and pathology of specific lesions. Diagnosis of bone and joint disorders. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders. 1995, p. 3628-3938.
8. Dorfman H.D., Czerniak B. Giant-cell lesions. In: Dorfman H.D., Czerniak B. eds. Bone tumors. St. Louis, Mo: Mosby. 1998, p. 559-606.
9. Mirra J.M. Bone tumors: clinical, radiologic and pathologic correlations 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger. 1989.
10. Goldenberg R.R., Campbell C.J., Bonfiglio M. Giant cell tumor of bone: an analysis of 218 cases. J. Bone Joint. Surg. [Am.] 1970, v. 52, p. 619-664.
11. Kransdorf M.J., Moser R.P. Jr., Vinh T.N., Aoki J., Callaghan J.J. Primary tumors of the patella: a review of 42 cases. Skeletal Radiol. 1989, v. 18, p. 365-371.
12. Tuli S.M., Gupta I.M., Mishra R.K. A clinicopathological appraisal of treatment, complications and recurrence in giant-cell tumour of bone. Indian J. Cancer. 1984, v. 21, p. 14-22.
13. Mirra J.M., Rand F., Rand R., Calcaterra T., Dawson E. Giant-cell tumor of the second cervical vertebra treated by cryosurgery and irradiation. Clin. Orthop. 1981, v. 154, p. 228-233.
14. Turcotte R.E., Sim F.H., Unni K.K. Giant cell tumor of the sacrum. Clin. Orthop. 1993, v. 291, p. 215-221.
15. Moser R.P., Kransdorf M.J., Gilkey F.W., Manaster B.J. Giant cell tumor of the upper extremity. RadioGraphics. 1990, v. 10, p. 83-102.
16. Picci P., Manfrini M., Zucchi V. et al. Giant cell tumor of bone in skeletally immature patients. J. Bone Joint. Surg. [Am.] 1983, v. 65, p. 486-490.
17. Joyner C.J., Quinn J.M., Triffit J.T., Owen M.E., Athanasou N.A. Phenotypic characterisation of mononuclear and multinucleated cells of giant cell tumour of bone. Bone Miner. 1992, v. 16, p. 37-48.
18. Frassica F.J., Sanjay B.K., Unni K.K., McLeod R.A., Sim F.H. Benign giant cell tumor. Orthopedics. 1993, v. 16, p. 1179-1183.

19. Vigorita V.J. Bone cysts, giant-cell tumor, and giant-cell reparative granuloma. Orthopedic pathology Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. 1999, p. 253-274.
20. Ushigome S. Pathology case reviews: bone tumors. Path. Case Rev. 2000, v. 5, p. 297-306.
21. Кочергина Н.В. Лучевая диагностика опухолей и опухолеподобных поражений костей и мягких тканей. Практическое руководство. 2005, с. 33-37.
22. Levine E., DeSmet A.A., Neff J.R. Role of radiologic imaging in management planning of giant cell tumor of bone. Skeletal Radiol. 1984, v. 12, p. 79-89.
23. Mark D. Murphey, MD, George C. Nomikos, MD, Donald J. Flemming, CDR, USN, MC, Francis H. Gannon, MD, H. Thomas Temple, MD and Mark J. Kransdorf, MD. Imaging of Giant Cell Tumor and Giant Cell Reparative Granuloma of Bone: Radiologic-Pathologic Correlation. Radiographics. 2001, v. 21, p. 1283-1309.
24. Tubbs W.S., Brown L.R., Beabout J.W., Rock M.G., Unni K.K. Benign giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases: clinical findings and radiologic appearance of metastases in 13 cases. AJR Am. J. Roentgenol. 1992, v. 158, p. 331-334.
25. Campanacci M., Giunti A., Olmi R. Giant cell tumors of bone: a study of 209 cases with long term followup in 130. Ital. J. Orthop. Traumatol. 1975, v. 1, p. 249-277.
26. Carrasco C.H., Murray J.A. Giant cell tumors. Orthop. Clin. North Am. 1989, v. 20, p. 395-405.
27. Dahlin D.C., Cupps R.E., Johnson E.W. Jr. Giant cell tumor: a study of 195 cases. Cancer. 1970, v. 25, p. 1061-1070.
28. Eckardt J., Grogan T. Giant cell tumor of bone. Clin. Orthop. 1986, v. 204, p. 45-58.
29. Campbell C., Bonfiglio M. Aggressiveness and malignancy in giant cell tumors of bone. In: Price CHG, Ross FGM, eds. Bone: certain aspects of neoplasia. London, England: Colston Research Society. 1973, p. 55-65.
30. Abhaynkar S.C., Johari A.N., Baralay S.B., Ramani P.S. Giant cell tumors of vertebral column. Indian J. Pathol. Microbiol. 1988, v. 31, p. 75-79.
31. DiLorenzo N., Nardi P., Ciapetta P., Fortuna A. Benign tumors and tumorlike conditions of the spine: radiological features, treatment and results. Surg. Neurol. 1986, v. 25, p. 449-456.
32. Aoki J., Moser R.P., Vinh T.N. Giant cell tumors of the scapula: a review of 13 cases. Skeletal Radiol. 1989, v. 18, p. 427-434.
33. Kumar R., Guinto F.C., Madewell J.E., David R., Shirkhoda A. Expansile bone lesions of the vertebra. RadioGraphics. 1988, v. 8, p. 749-769.
34. Murari T.M., Callaghan J.J., Berrey B.J., Sweet D.E. Primary benign and malignant osseous neoplasms of the foot. Foot Ankle. 1989, v. 10, p. 68-80.
35. Patel M.R., Desai S.S., Gordon S.L. et al. Management of skeletal giant cell tumors of the phalanges of the hand. J. Hand Surg. [Am.] 1987, v. 12, p. 70-77.
36. Picci P., Baldini N., Sudanese A., Boriani S., Campanacci M. Giant cell reparative granuloma and other giant cell lesions of the bones of the hand and feet. Skeletal Radiol. 1986, v. 15, p. 415-421.
37. Schwimmer S.R., Bassett L.W., Mancuso A.A., Mirra J.M., Dawson E.G. Giant cell tumor of the cervicothoracic spine. AJR Am. J. Roentgenol. 1981, v. 136, p. 63-67.
38. Shankman S., Greenspan A., Klein M.J., Lewis M.M. Giant cell tumor of the ischium: a report of two cases and review of the literature. Skeletal Radiol. 1988, v. 17, p. 46-51.
39. Walker D.R., Rankin R.N., Anderson C., Rock M.G. Giant cell tumor of the sacrum in a child. Can. J. Surg. 1988, v. 31, p. 47-49.
40. Wold L.E., Swee R.G. Giant cell tumor of the small bones of the hands and feet. Semin. Diagn. Pathol. 1984, v. 1, p. 173-184.
41. Averill R., Smith R., Campbell C. Giant cell tumors of the bones of the hand. J. Hand. Surg. 1980, v. 5, p. 39-50.
42 Burns T.P., Weiss M., Snyder M., Hopson C.N. Giant cell tumor of the metatarsal. Foot Ankle. 1988, v. 8, p. 223-226.
43. Dahlin D.C. Giant-cell-bearing lesions of bone of the hands. Hand. Clin. 1987, v. 3, p. 291-297.
44. Meyers S.P., Yaw K., Devaney K. Giant cell tumor of the thoracic spine: MR appearance. AJNR Am. J. Neuroradiol. 1994, v. 15, p. 962-964.
45. McEnery K.W., Raymond A.K. Giant cell tumor of the fourth metacarpal. AJR Am. J. Roentgenol. 1999, v. 172, p. 1092.
46. Biscaglia R., Bacchini P., Bertoni F. Giant cell tumor of the bones of the hand and foot. Cancer. 2000, v. 88, p. 2022-2032.
47. Athanasian E.A., Wold L.E., Amadio P.C. Giant cell tumors of the bones of the hand. J. Hand. Surg. 1997, v. 22, p. 91-98.
48. Wang I.C., Shih H.N., Hsueh S., Hsu R.W. Giant-cell tumor of the patella: report of two cases. Changgeng Yi Xue Za Zhih. 1998, v. 21, p. 338-342.
49. Kransdorf M.J., Sweet D.E., Buetow P.C., Giudicci M.A.I., Moser R.P. Giant cell tumor in skeletally immature patients. Radiology. 1992, v. 184, p. 233-237.
50. Campanacci M., Baldini N., Boriani S., Sudanese A. Giant cell tumor of bone. J. Bone Joint. Surg. [Am.] 1987, v. 69, p. 106-114.
51. Hudson T.M., Schiebler M., Springfield D.S., Enneking W.F., Hawkins I.F., Spanier S.S. Radiology of giant cell tumors of bone: computed tomography, arthro-tomography, and scintigraphy. Skeletal Radiol. 1984, v. 11, p. 85-95.
52. McInerney D.P., Middlemiss J.H. Giant cell tumor of bone. Skeletal Radiol. 1978, v. 2, p. 195-204.
53. Smith J., Wixon D., Watson R.C. Giant cell tumor of the sacrum: clinical and radiologic features in 13 patients. J. Can. Assoc. Radiol. 1979, v. 30, p. 34-38.
54. Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. СП., 2007, с. 136-145.
55. De Santos L.A., Murray J.A. Evaluation of giant cell tumor by computerized tomography. Skeletal Radiol. 1978, v. 2, p. 205-212.
56. Murphey M.D., Smith W.S., Al-Assir I., Shekitka K.M. MR imaging of giant cell tumor of bone. Radiology. 1995, v. 197, p. 195.
57. Aoki J., Tanikawa H., Ishii K. et al. MR findings indicative of hemosiderin in giant cell tumor of bone: frequency, cause, and diagnostic significance. AJR Am. J. Roentgenol. 1996, v. 166, p. 145-148.
58. Aoki J., Moriya K., Yamashita K. et al. Giant cell tumors of bone containing large amounts of hemosiderin: MR-pathologic correlation. J. Comput. Assist. Tomogr. 1991, v. 15, p. 1024-1027.
59. Lee M.J., Sallomi D.F., Munk P.L. et al. Pictorial review: giant cell tumours of bone. Clin. Radiol. 1998, v. 53, p. 481-489.
60. Martinez V., Sissons H.A. Aneurysmal bone cyst: a review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology. Cancer. 1988, v. 61, p. 2291-2304.
61. Abdelwahab I.F., Kenan S., Hermann G., Klein M.J., Lewis M.M. Case report 845: fluid-filling giant cell tumor with an aneurysmal bone cyst component. Skeletal Radiol. 1994, v. 23, p. 317-319.

62. Kransdorf M.J., Sweet D.E. Aneurysmal bone cyst: concept, controversies, patient presentation, and imaging. AJR Am. J. Roentgenol. 1995, v. 164, p. 573-580.
63. Casadei R., Ruggieri P., Moscato M., Ferraro A., Picci P. Aneurysmal bone cyst and giant cell tumor of the foot. Foot Ankle Int. 1996, v. 17, p. 487-495.
64. Vergel De Dios A.M., Bond J.R., Shrives T.C., McLeod R.A., Unni K.K. Aneurysmal bone cyst: a clinicopathologic study of 238 cases. Cancer. 1992, v. 69, p. 2921-2931.
65. Kaplan P.A., Murphey M.D., Greenway G., Resnik D., Sartoris D.J., Harms S. Fluid-fluid levels in giant cell tumors of bone: report of two cases. J. Comput. Tomogr. 1987, v. 11, p. 151-155.
66. Tsai J.C., Dalinka M.K., Fallon M.D., Zlatkin M.B., Kressel H.Y. Fluid-fluid level: a nonspecific finding in tumors of bone and soft tissue. Radiology. 1990, v. 175, p. 779-782.
67. Hudson T.M. Fluid levels of aneurysmal bone cysts: a CT feature. AJR Am. J. Roentgenol. 1984, v. 142, p. 1001-1004.
68. Tehranzadeh J., Murphy B.J., Mnaymneh W. Giant cell tumor of the proximal tibia: MR and CT appearance. J. Comput. Assist. Tomogr. 1989, v. 13, p. 282-286.
69. Prando A., DeSantos L.A., Wallace S., Murray J.A. Angiography in giant cell bone tumors. Radiology. 1979, v. 130, p. 323-331.
70. De Santos L.A., Prando A. Synovial hyperermia in giant cell tumor of bone: angiographic pitfall. AJR Am. J. Roentgenol. 1979, v. 133, p. 281-284.
71. Swan J.S., Heiner J.P., Venkat K.R., Weber D.M. Preoperative evaluation of giant cell tumors of the radius with magnetic resonance angiography. J. Hand. Surg. [Am.] 1993, v. 18, p. 499-503.
72. Levine E., DeSmet A.A., Neff J.R., Martin N.L. Scintigraphic evaluation of giant cell tumor of bone. AJR Am. J. Roentgenol. 1984, v. 148, p. 343-348.
73. Van Nostrand D., Madewell J.E., McNiesh L.M., Kyle R.W., Sweet D.E. Radionuclide bone scanning in giant cell tumor. J. Nucl. Med. 1986, v. 27, p. 329-338.
74. O'Reilly M., Chew F.S. The scintigraphic features of giant cell tumors in relation to other imaging modalities. Clin. Nucl. Med. 1996, v. 21, p. 43-48.
75. Simon M.A., Kirchner P.T. Scintigraphic evaluation of primary bone tumors. J. Bone Joint. Surg. 1980, v. 62, p. 758-764.
76. Thrall J.H., Geslien G.E., Corcoron R.J., Johnson M.C. Abnormal radionuclide deposition patterns adjacent to focal skeletal lesions. Radiology. 1975, v. 115, p. 659-663.
77. Chew F.S., Hudson T.M. Radionuclide bone scanning of osteosarcoma: falsely extended uptake patterns. AJR Am. J. Roentgenol. 1982, v. 139, p. 1071-1076.
78. Levine E., Lee K.R., Neff J.R., Maklad N.F., Robinson R.G., Preston D.F. Comparison of computed tomography and other imaging modalities in the evaluation of musculoskeletal tumors. Radiology. 1979, v. 131, p. 431-437.
79. Rosenthal L., Lisbona R. Radionuclide bone and joint imaging. In: Wilner D., eds. Radiology of bone tumors and allied disorders. Philadelphia, Pa: Saunders. 1982, p. 4161-4220.
80. Dahlin D.C. Caldwell Lecture: Giant cell tumor of bone – highlights of 407 cases. AJR Am. J. Roentgenol. 1985, v. 144, p. 955-960.
81. Tornberg D.N., Dick H.M., Johnston A. Multicentric giant cell tumors in the long bones. J. Bone Joint. Surg. 1975, v. 57, p. 420-422.
82. Sim F.H., Dahlin D.C., Beabout J.W. Multicentric giant cell tumors in the long bones. J. Bone Joint. Surg. 1977, v. 59, p. 1052-1060.
83. Feldman F. Case report 115. Skeletal Radiol. 1980, v. 5, p. 119-126.
84. Hindman B.W., Seeger L.L., Stanley P., Forrester D.M., Schwinn C.P., Tan S.Z. Multicentric giant cell tumor: report of five new cases. Radiology. 1994, v. 23, p. 187-190.
85. Sybrandy S., de la Fuente A.A. Multiple giant cell tumour of bone: report of a case. J. Bone Joint. Surg. 1973, v. 55, p. 350-358.
86. McGrath P.J. Giant cell tumor of bone: an analysis of 52 cases. J. Bone Joint. Surg. 1972, v. 54, p. 216-229.
87. Peimer C.A., Schiller A.L., Mankin H.J., Smith R.J. Multicentric giant-cell tumor of bone. J. Bone Joint. Surg. 1980, v. 62, p. 652-656.
88. Ogihara Y., Sudo A., Shiokawa Y., Takeda K., Kusano I. Case report 862. Skeletal Radiol. 1994, v. 23, p. 487-489.
89. Bacchini P., Bertoni F., Ruggieri P., Campanacci M. Multicentric giant cell tumor of skeleton. Skeletal Radiol. 1995, v. 24, p. 371-374.
90. Sanghvi V., Lala M., Desa S., Chaturvedi P., Rodrigues G. Synchronous multicentric giant cell tumour: a case report with review of literature. Eur. J. Surg. Oncol. 1999, v. 25, p. 636-637.
91. Cummins C.A., Scarborough M.T., Enneking W.F. Multicentric giant cell tumor of bone. Clin. Orthop. 1996, v. 322, p. 245-252.
92. Mnaymneh W.A., Dudley H.R., Mnaymneh L.G. Giant cell tumor of bone: an analysis and follow-up study of the forty-one cases observed at the Massachusetts General Hospital between 1925 and 1960. J. Bone Joint. Surg. 1964, v. 46, p. 63-75.
93. Nusbacher N., Sclafani S.J., Birla S.R. Case report 155: polyostotic Paget disease complicated by benign giant cell tumor of the left clavicle. Skeletal Radiol. 1981, v. 6, p. 233-235.
94. Potter H.G., Schneider R., Ghelman B., Healey J.H., Lane J.M. Multiple giant cell tumors and Paget disease of bone: radiographic and clinical correlations. Radiology. 1991, v. 180, p. 261-264.
95. Jacobs T.P., Michelsen J., Polay J.S., D'Adamo A.C., Canfield R.E. Giant cell tumors in Paget's disease of bone: familial and geographic clustering. Cancer. 1979, v. 44, p. 742-747.
96. Francis R., Lewis E. CT demonstration of giant cell tumor complicating Paget disease. J. Comput. Assist. Tomogr. 1983, v. 7, p. 917-918.
97. Brooke R.I. Giant cell tumor in patients with Paget's disease. Oral. Surg. 1970, v. 30, p. 230-241.
98. Gebhart M., Vandeweyer E., Nemec E. Paget's disease of bone complicated by giant cell tumor. Clin. Orthop. 1998, v. 352, p. 187-193.
99. Dixon G.R., Ritchie D.A., Myskow M.W. Case report: giant cell tumor associated with Paget's disease of bone. Clin. Radiol. 1995, v. 50, p. 269-271.
100. Ziambaras K., Totty W.A., Teitelbaum S.L., Dierkes M., Whyte M.P. Extraskeletal osteoclastomas responsive to dextramethasone treatment in Paget bone disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997, v. 82, p. 3826-3834.
101. Sakkers R.J.B., Van Der Heul R.O., Kroon H.M., Taminiau A.H.M, Hogendoorn P.C.W. Late malignant transformation of a benign giant cell tumor of bone: a case report. J. Bone Joint. Surg. Am. 1997, v. 79, p. 259-262.
102. Brien E.W., Mirra J.M., Kessler S., Suen M., Ho J.K.S., Yang W.T. Benign GCT of bone with osteosarcomatous transformation («dedifferentiated» primary malignant GCT): report of two cases. Skeletal Radiol. 1997, v. 26, p. 246-255.

103. Meis J.M., Dorfman H.D., Nathanson D., Haggar A.M., Wu K.K. Primary malignant GCT of bone: «dedifferentiated» GCT. Mod. Pathol. 1989, v. 2, p. 541-546.
104. Nascimento N.G., Huvos A.G., Marcove R.C. Primary malignant GCT of bone: a study of eight cases and review of the literature. Cancer. 1979, v. 44, p. 1393-1402.
105. Rock M.G., Sim F.H., Unni K.K. et al. Secondary malignant GCT of bone: clinicopathological assessment of nineteen patients. J. Bone Joint. Surg. 1986, v. 68, p. 1073-1079.
106. Nojima T., Takeda N., Matsuno T., Inoue K., Nagashima K. Case report 896: benign metastasizing GCT of bone. Skeletal Radiol. 1994, v. 23, p. 583-585.
107. Rock M.G., Pritchard D.J., Unni K.K. Metastases from histologically benign giant-cell tumor of bone. J. Bone Joint. Surg. 1984, v. 66, p. 269-274.

Статья поступила 20.03.2014 г., принята к печати 21.04.2014 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

GIANT CELL TUMOR OF THE BONE

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

Key words: **giant cell tumor, malignancy in giant cell tumour, radiology**

Giant cell tumour (GCT) is frequently diagnosed primary bone tumor. GCT histogenesis remains still unknown. This type of primary bone tumor classified in separate group and represents giant cell tumor with typical structure (benign GCT) and with less occurred giant cell tumor with atypical structure (malignancy in GCT). Radiology diagnostic methods are particular valuable in differential diagnosis of this tumor, because even plain radiography reveals GCT with a high accuracy.

УДК: 616-006

Случай асистолии при тотальном эндопротезировании коленного сустава

Р.В. Гаряев, М.С. Кубиров

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

Ключевые слова: **эндопротезирование коленного сустава, асистолия**

Описан случай асистолии, возникшей вследствие одномоментной массивной кровопотери во время тотального эндопротезирования коленного сустава, выполняемого по онкологическим показаниям. Хирургические операции, связанные с радикальным удалением костной опухоли, могут значительно различаться по травматичности, продолжительности, объему кровопотери, и потому вряд ли следует считать их стандартными. В случаях с предполагаемой большой операционной потерей крови необходимо заранее включать в схему защиты больного искусственную вентиляцию легких, дополнительный венозный доступ, обеспечить возможность различных вариантов гемостаза.

Резекция костей с замещением дефекта тотальным эндопротезом коленного сустава – наиболее распространенное вмешательство в онкологической клинике среди других видов эндопротезирования при лечении злокачественных опухолей крупных костей и суставов. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в структуре операций замещения крупных суставов эндопротезами доля коленного сустава составляет 69%, тазобедренного – 13%, плечевого – 12%, тотального протеза бедренной кости – 6% [1].

Наибольший мировой опыт протезирования коленного сустава сформировался в ортопедических клиниках, где показанием к вмешательству служат дегенеративные изменения суставов (артрозо-артриты). Объем операции в ортопедии, как правило, включает артротомию, удаление пораженных элементов сустава с обработкой суставных поверхностей и последующим их протезированием. Лишь изредка при тяжелом поражении сустава возникает необходимость остеотомии и установки ножки эндопротеза в костный канал. Подобные вмешательства, выполняемые в крупных клиниках тысячами в год, технически отработаны, имеют предсказуемую продолжительность, кровопотерю и другие сопутствующие риски, то есть могут быть объединены в группу «стандартных» операций. Относительно небольшой объем операционной кровопотери, удаленность от жизненно важных органов и систем, а также необходимость защиты от сильного болевого синдрома обусловили смещение фокуса обезболивания данных вмешательств от общей анестезии в сторону нейроаксиальных, а затем и периферических блокад.

В последние годы центральные и периферические блокады для обезболивания тотального эндопротезирования коленного сустава получили распространение и в онкологической практике [2, 3]. Между тем объем вмешательства у онкологических больных, имеющего целью прежде всего радикальное удаление опухоли, зависит от ее анатомического расположения, размеров, связи с магистральными сосудами, а потому нередко бывает непредсказуем.

Цель сообщения: обсудить причины внезапно развившейся интраоперационной катастрофы с тем, чтобы скорректировать необходимые элементы защиты при выполнении подобных вмешательств.

Описание случая

В марте 2012 г. больному Ш., 58 лет, с массой тела 86 кг, ростом 170 см, с диагнозом «рак левой почки, состояние после нефрэктомии в 1999 г., метастаз в правую бедренную и верхнюю треть большеберцовой костей, патологический перелом бедренной кости, хронический болевой синдром, состояние после комбинированного лечения», была выполнена операция: резекция дистального отдела бедренной и проксимального отдела большеберцовой костей с замещением дефекта тотальным эндопротезом коленного сустава.

Протокол операции

Положение больного на спине. На верхнюю треть бедра наложен эластичный жгут. Переднемедиальный, парапателлярный разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки от верхней трети бедра до средней трети голени. Выделена m. rectus femoralis,

Адрес для корреспонденции
Гаряев Роман Владимирович
E-mail: romvga@mail.ru

надколенник пересечен от места прикрепления к большеберцовой кости. При дальнейшей ревизии визуализирован большой мягкотканный компонент, распространяющийся на среднюю и нижнюю трети бедра, вовлекающий в себя m. quadriceps и приводящие мышцы бедра. В подколенной области визуализированы и выделены a. et v. poplitea. Выделена головка малоберцовой кости, мобилизован малоберцовый нерв. Резецирована малоберцовая кость. Перевязаны и пересечены передние большеберцовые артерия и вена. На расстоянии 7 см от суставной щели резецирована большеберцовая кость. Бедренные сосуды мобилизованы от опухолевого конгломерата на всем протяжении. В пределах здоровых тканей резецирована бедренная кость. Препарат удален единым блоком. Жгут снят, время пережатия – 105 мин.

Обезболивание

На уровне L3–L4 методом «игла через иглу» выполнена спинальная анестезия 0,5% ропивакаином (Наропин®) 15 мг, установлен эпидуральный катетер (набор для спинально-эпидуральной анестезии). Дыхание больного самостоятельное, ингаляция кислорода 4 л/мин через лицевую маску. Внутривенная седация: мидазолам 3 мг дробно, фентанил 200 мкг дробно, тиопентал 3–4 мг/кг/час$^{-1}$. Через 1 ч после начала операции к эпидуральному катетеру подключена одноразовая инфузионная помпа, содержащая 0,2% наропин 300 мл с добавлением фентанила 0,005% 12 мл и адреналина 0,6 мг со скоростью 5 мл/ч. В течение первых двух часов операции состояние пациента стабильное, АД 110–130/50–60 мм рт. ст., пульс 74–80 в мин, SpO2 – 99%.

Через 7 мин после снятия жгута с верхней трети бедра наступила остановка дыхания. Артериальное давление, регистрируемое неинвазивным способом, перестало определяться, на ЭКГ отмечалась прогрессирующая брадикардия с переходом в асистолию. Реанимационные мероприятия, включающие немедленную интубацию трахеи, ИВЛ, наружный массаж сердца, двукратное введение адреналина по 1 мг, внутривенное нагнетание коллоидов, привели к быстрому восстановлению сердечной деятельности. АД вновь стало определяться на уровне 90/60 мм рт. ст., тахикардия (150 в мин) постепенно уменьшилась до 86–74, а состояние больного стабилизировалось.

Операцию продолжили: гемостаз путем прошивания и перевязки сосудов, рассверливание канала бедренной кости, обработка костномозгового канала большеберцовой кости, на костный цемент установили ножки эндопротеза, выполнили окончательную сборку эндопротеза. Длина резекции составила 27 см (см. рисунок). Одновременно анестезиологом выполнена катетеризация центральной вены, лучевой артерии для инвазивного мониторинга артериального давления, подключена инфузия норадреналина 10–5 мкг/мин.

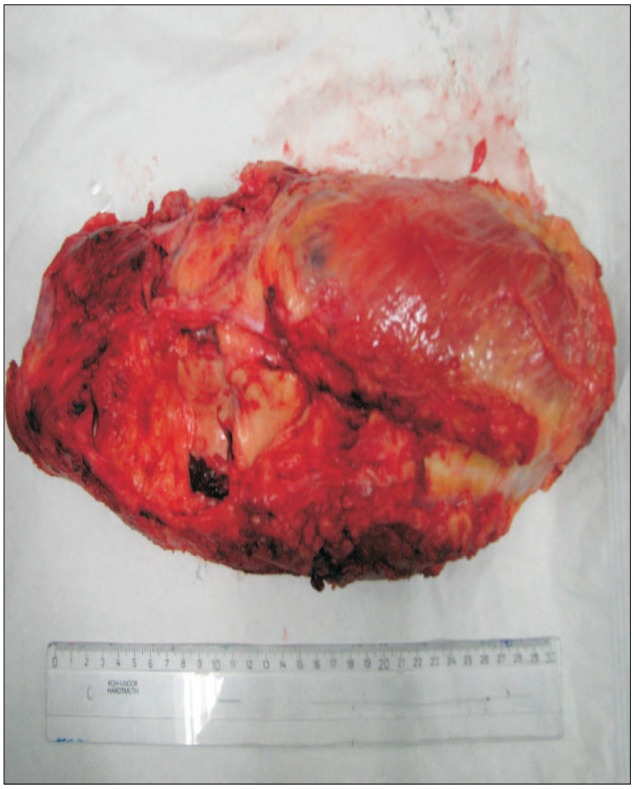


Рисунок. Удаленный препарат

После стабилизации состояния больного выяснилось, что кровопотеря, составлявшая перед снятием жгута 1500 мл (в основном в банке аспиратора), через 20 мин после освобождения турникета увеличилась еще на 5000 мл в салфетках, которыми останавливали профузное кровотечение. Завершающий этап операции прошел спокойно. Продолжительность составила 300 мин, общая интраоперационная кровопотеря 7000 мл (116% объема циркулирующей крови). На следующее утро в отделении реанимации больной был экстубирован, неврологических или других постреанимационных нарушений не было, еще через день переведен в хирургическое отделение, выписан на 20-е сут.

Обсуждение

Механизм тяжелейшего интраоперационного осложнения очевиден: одномоментная массивная кровопотеря на фоне реперфузии конечности, вызванной снятием жгута. Экстремальное падение преднагрузки привело к рефлекторному угнетению деятельности «пустого» миокарда вплоть до асистолии. Основа лечения также понятна – немедленное восполнение объема циркулирующей крови, приведение его в соответствие с емкостью сосудистого русла, восстановление сердечной деятельности, искусственная вентиляция легких кислородом.

У больного с сохраненным самостоятельным дыханием в наступившей кризисной ситуации первые минуты были потрачены не только и не столько на ускорение восполнения ОЦК, как в основном на интубацию трахеи, обеспечение ИВЛ, дополнительного венозного доступа. Между тем известно, что тяжесть геморрагического шока и эффективность его лечения определяются в первую очередь объемом и скоростью восполнения циркулирующей крови [4]. Ошибкой анестезиолога в данном случае была недооценка операционного риска, которая привела к неправильному выбору анестезии. Предварительное включение в схему обезболивания в качестве компонента анестезиологического контроля больного искусственной вентиляции легких, а также дополнительного венозного доступа(ов) могло существенно увеличить темп и сократить сроки восполнения внезапной операционной кровопотери.

Недочетом хирургов была излишняя самоуверенность в возможности быстрой остановки кровотечения после снятия жгута. Операционный разрез был больше обычного. На верхней трети бедра не оставалось места для стандартно применяемого в таких случаях пневматического турникета, что привело к использованию эластического жгута. Кровотечение из перфорантных артерий бедра после снятия жгута в обширной операционной ране было таким, что 3 человека не могли сразу остановить его путем прижатия сосудов салфетками. Просьба анестезиолога вновь наложить жгут осталась невыполненной, так как ткани сместились, и вновь наложенный жгут оказался бы в операционной ране, что считалось операционной бригадой недопустимым. Не было применено даже пальцевое прижатие бедренной артерии.

Способы остановки кровотечения во время операции отработаны десятилетиями. К сожалению, некоторые хирурги, неоднократно слышавшие об успешном лечении массивной операционной кровопотери [5, 6], теряют бдительность или вовсе пренебрежительно относятся к темпу и объему кровопотери, обращаясь постфактум к анестезиологу: «мы свое дело сделали, восполняйте кровопотерю». Следует помнить, что минутный объем кровообращения у человека составляет 4–6 л (в данном примере за 7 мин было потеряно 5 л). Поиск, поочередная перевязка и прошивание крупных сосудов (приемы окончательного гемостаза) на фоне стремительной кровопотери могут привести к полному обескровливанию больного в течение нескольких минут. Необходимо также знать, что скорость трансфузии плазмозаменителей и компонентов крови всегда ограничена даже при большом количестве венозных доступов и наличии готовых к переливанию препаратов. Более целесообразно в подобной ситуации заранее предусмотреть возможность повторного наложения жгута или временной остановки кровотечения любым другим доступным способом.

Недостаточно восполненный объем циркулирующей крови служит причиной развития синдрома малого выброса с централизацией кровообращения, «выключения» микроциркуляции и развития тяжелых метаболических (ацидоз) и органных нарушений (острая почечная недостаточность и др.), на коррекцию которых впоследствии уходят часы интенсивной терапии. Несвоевременно восполненный качественный состав крови грозит развитием ДВС-синдрома уже на операционном столе. Стоит ли подвергать пациента такому риску при операции на конечности, где установить контроль над магистральными сосудами обычно не вызывает трудностей. В основе успеха лечения массивной операционной кровопотери лежит в том числе тесное сотрудничество хирурга и анестезиолога: после эпизода чрезмерной кровопотери хирург должен дать время для ее восполнения.

Заключение

Регулярно выполняемые плановые операции на конечностях, вдалеке от жизненно важных органов, с умеренной кровопотерей, притупляют осторожность и бдительность как анестезиолога, так и хирурга. Как видно из приведенного примера, резекции костей с удалением злокачественной опухоли и последующим замещением дефекта тотальным эндопротезом коленного сустава могут быть довольно коварными и, как оказалось, даже нести прямую угрозу жизни больного. По-видимому, способы анестезии при таких вмешательствах должны различаться в зависимости от степени операционного риска: помимо акцента на обязательное регионарное обезболивание в ряде случаев следует использовать ИВЛ и дополнительные венозные доступы, а хирургам постоянно иметь контроль над магистральными сосудами конечности. Трудность заключается в сложности прогнозирования операционной кровопотери, изучение факторов риска которой требует дальнейших исследований. Постоянная готовность к большой и даже массивной кровопотере при эндопротезировании крупных суставов у онкологических больных необходима при каждой операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нисиченко Д.В., Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. и соавт. Алгоритм ведения онкологических больных с инфекцией ложа эндопротеза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011, № 2, с. 12-34.
2. Гаряев Р.В. Первый опыт спинально-проводниковой анестезии/анальгезии для обезболивания операций тотального эндопротезирования коленного сустава. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 2, с. 15-21.

3. Гаряев Р.В. Тактика спинально-проводниковой анестезии при эндопротезировании коленного сустава. XIII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, 22–25 сентября 2012 г., Санкт Петербург. Тезисы докладов. С. 217-218.
4. Горобец Е.С. Принципы инфузионно-трансфузионной терапии при массивной операционной кровопотере. Современная онкология. 2005, т. 7, № 4, с. 202-208.
5. Феоктистов П.И., Буйденок Ю.В., Мазурина О.Г. и соавт. Три случая успешного лечения сверхмассивной кровопотери при онкологических операциях. Анестез. и реаним. 2001, № 5, с. 70-72.
6. Горобец Е.С., Феоктистов П.И. Особенности анестезиологического обеспечения операций удаления злокачественных новообразований с опухолевым тромбом в нижней полой вене. Анестез. и реаним. 2005, № 5, с. 9-13.

Статья поступила 28.03.2014 г., принята к печати 21.04.2014 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

A CASE OF ASYSTOLIA DURING TOTAL KNEE REPLACEMENT

Garyaev R.V., Kubirov M.S.

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

Key words: **knee replacement, asystolia**

A case of the asystolia which had arisen owing to one-stage massive blood loss during distal femur and proximal tibia resection with endoprosthetic reconstruction is described.

УДК: 616-006

Выявление факторов, увеличивающих потребность в аллогенной гемотрансфузии при тотальном эндопротезировании коленного сустава у онкологических больных

Р.В. Гаряев, В.А. Соколовский, А.В. Соколовский

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

Ключевые слова: **факторы риска гемотрансфузии, эндопротезирование коленного сустава**

Цель исследования. **Выявить факторы, увеличивающие потребность в переливании донорских компонентов крови при удалении костной опухоли с последующей реконструкцией тотальным эндопротезом коленного сустава у онкологических больных.**

Материалы и методы. **В ретроспективное исследование включены данные, полученные при хирургическом лечении 377 пациентов в объеме первичного (290) и ревизионного (87) эндопротезирования коленного сустава. Изучаемые факторы риска: возраст, пол, вес, рост, индекс массы тела, уровень гемоглобина до операции, гистологическое строение опухоли, полихимиотерапия до операции, патологический перелом, применение транексамовой кислоты, отсутствие турникета во время операции, менее опытный оперирующий хирург, вид обезболивания. Статистический анализ выполнен с помощью многофакторной логистической регрессии.**

Результаты. **При первичном эндопротезировании коленного сустава у онкологических больных частота интраоперационной гемотрансфузии была выше, чем при ревизионном 37% (106/290) против 20% (17/87), p=0,003, отношение шансов = 2,4; 95% доверительный интервал 1,33–4,24. К независимым факторам риска гемотрансфузии при первичном эндопротезировании относятся уровень предоперационного гемоглобина, вес больного, отсутствие использования транексамовой кислоты и наличие патологического перелома, при ревизионном – уровень предоперационного гемоглобина, менее опытный хирург.**

Выводы. **С целью уменьшения переливания аллогенных компонентов крови при данных вмешательствах необходимо повышать предоперационный уровень гемоглобина больного, рутинно использовать транексам и совершенствовать оперативную технику.**

Одной из проблем, связанных с эндопротезированием крупных суставов, является большая вариабельность и непредсказуемость кровопотери, сопровождающей подобные вмешательства. Она может быть несущественной, не требующей трансфузии компонентов крови, а может достигать значительных величин с потерей гемоглобина и факторов свертывания, для возмещения которых необходимо переливать эритроциты и свежезамороженную плазму (СЗП). В редких случаях потеря крови может превышать 50% объема циркулирующей крови (ОЦК), то есть соответствовать определению «массивная». Успешное прогнозирование предстоящей кровопотери могло бы значительно оптимизировать предоперационную подготовку, позволить разработать индивидуальный план кровесбережения у конкретного больного, а также сэкономить значительные ресурсы. Снижение количества или отказ от переливания аллогенных компонентов крови особенно важны у онкологических пациентов, так как часто следующая за трансфузией иммуносупрессия может оказывать негативное влияние на результаты онкологического лечения (рецидивы, летальность, выживаемость).

Опубликовано немалое количество исследований, посвященных изучению факторов, влияющих на объем кровопотери или частоту ауто/аллогенной гемотрансфузии при эндопротезировании коленного сустава, однако практически все они выполнены при вмешательствах у ортопедических больных. Операции радикального удаления костной опухоли травматичнее вмешательств, выполняемых по ортопедическим показаниям. Кроме того, лечение онкологического больного, часто включающее, кроме хирургических методов, проведение полихимиотерапии и/или лучевого лечения, имеет свою специфику, способную в немалой степени повлиять на величину кровопотери и способы ее возмещения.

Адрес для корреспонденции

Гаряев Роман Владимирович

E-mail: romvga@mail.ru

Цель исследования: выявить факторы, увеличивающие потребность в переливании донорских компонентов крови при удалении костной опухоли с последующей реконструкцией тотальным эндопротезом коленного сустава у онкологических больных.

Материалы и методы

Исследование одноцентровое, одномоментное, ретроспективное, пассивное. В исследование включены данные, полученные при хирургическом лечении 411 больных (ASA I–II) в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2006–2013 гг. в объеме удаления опухолей бедренной или большеберцовой костей с замещением дефектов тотальным эндопротезом коленного сустава. 82% операций (308/377) выполнено хирургом, специализирующимся в данной области хирургии, остальные – тремя другими с меньшим опытом эндопротезирования суставов. Критерии включения: пациенты с новообразованиями бедренной или большеберцовой костей, которым необходимо выполнить удаление опухоли с резекцией костей и последующей реконструкцией эндопротезом коленного сустава. Критерии исключения: вмешательства в объеме удаления эндопротеза с замещением дефекта спейсером (этап лечения при нагноении ложа эндопротеза) или коррекции эндопротеза (замена или изменение части конструкции без удаления/замены одной или обеих ножек эндопротеза). Из 411 операций коленной артропластики за исключением 18 коррекций и 16 удалений эндопротезов в окончательное исследование были включены данные, полученные при проведении 290 первичных и 87 ревизионных эндопротезирований коленного сустава. Все эндопротезы устанавливали с применением цементной фиксации ножек. Для обезболивания применяли общую или спинальную анестезию в комбинации с периоперационной эпидуральной или проводниковой анальгезией. Общая анестезия включала индукцию: фентанил 100–200 мкг, пропофол 1,2–1,5 мг/кг, рокурония бромид 0,6 мг/кг, интубацию трахеи, проведение низкопоточной ИВЛ (1 л/мин); поддержание анестезии: севофлуран 0,8–1,0 МАС. Для эпидуральной анальгезии катетер № 18G (Perifix® ONE, B|Braun) устанавливали перед вводным наркозом на уровне $L_{3–4}$. Эпидурально подключали смесь, содержащую в 1 мл 2 мг ропивакаина (Наропин®), 2 мкг фентанила и 2 мкг адреналина со скоростью 5 мл/ч (разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии: «Мультимодальная комбинированная анестезия при выполнении травматичных хирургических вмешательств» ФС № 2010/339 от 15.09.2010). Блокаду периферических нервов выполняли с помощью нейростимуляции (поясничное сплетение, седалищный нерв, Plexival, Aryon) и ультразвуковой навигации (бедренный нерв, межлестничная блокада плечевого сплетения, SiteRite 5, Bard Access Systems, Inc., США). Для каждой блокады использовали 0,2% ропивакаин по 20 мл с последующим проведением перинервального катетера (Contiplex Tuohy, Contiplex D, B|Braun). Комбинированную спинально-эпидуральную анестезию выполняли на уровне $L_{3–4}$ методом игла через иглу с помощью одноразового набора Portex® Regional Anaesthesia Tray 27G/18G. Субарахноидально вводили изобарический бупивакаин (Маркаин® спинал) 10–12,5 мг или гипербарический ропивакаин 15 мг (готовили непосредственно перед введением путем смешивания 1% наропина 1,5 мл и 5% глюкозы (B|Braun) 1,5 мл). Затем устанавливали эпидуральный катетер и начинали эпидуральную инфузию со скоростью 5 мл/ч. Комбинированную спинально-проводниковую анестезию проводили в следующей последовательности: сначала выполняли блокаду периферических нервов с установкой перинервальных катетеров, затем спинальную анестезию иглой Pencan № 25G (B|Braun) бупивакаином или ропивакаином. Концентрации и количество используемых местных анестетиков такие же, как в предыдущих группах. Некоторым больным перед индукцией внутривенно вводили транексамовую кислоту (Транексам®) в дозе 15 мг/кг (препарат введен в клиническую практику в анализируемый период). Интраоперационную кровопотерю рассчитывали как сумму крови в банке аспиратора с потерянной кровью в салфетках и операционном белье, определенной путем их взвешивания и последующего расчета по таблице. Объем кровопотери соотносили в процентах к должному ОЦК, который для мужчин принимали равным 7%, женщин – 6,5% массы тела. Показанием к трансфузии донорских эритроцитов во время операции считали снижение уровня гемоглобина менее 9–8 г/dl, к переливанию СЗП – кровопотерю свыше 30–40% ОЦК. Гемотрансфузией (трансфузией) во время операции считали переливание хотя бы одной дозы донорских эритроцитов или СЗП. Изучаемые факторы риска: возраст, пол, вес, рост, индекс массы тела, уровень гемоглобина до операции, гистологическое строение опухоли, полихимиотерапия до операции, патологический перелом, применение транексамовой кислоты, отсутствие турникета во время операции, менее опытный оперирующий хирург, вид обезболивания. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Количественные признаки представляли в виде медианы и квартилей (25, 75%), качественные – в долях от общего (процентах). Для сравнения двух несвязанных групп по количественному признаку применяли U-тест Манна–Уитни; частот бинарного признака в двух несвязанных группах – двусторонний точный критерий Фишера или критерий χ^2; для исследования связи бинарного признака с

несколькими количественными и качественными независимыми (прогностическими) признаками использовали многофакторный логистический регрессионный анализ. Для оценивания логит-модели выбран метод максимального правдоподобия, минимизации функции потерь – квазиньютоновский алгоритм. Адекватность модели оценена с помощью анализа отношения шансов (ОШ) и нормальности распределения остатков. Критической величиной уровня значимости считали 0,05.

Результаты

Первичное эндопротезирование
Влияние одного фактора риска на гемотрансфузию

На первом этапе исследования все изучаемые предикторы собрали в таблицу с определением влияния каждого изолированного фактора на частоту гемотрансфузии (табл. 1). Статистически значимая разница в группах без использования и с переливанием аллогенных компонентов крови была

Таблица 1. Влияние одного фактора риска на трансфузию при первичном эндопротезировании

Изучаемые факторы	*Количественные признаки, Me (Q_1; Q_3),* значения p вычислены с помощью U-критерия Манна–Уитни		
	Трансфузии не было (184/290; 63%)	Трансфузия была (106/290; 37%)	Значение p
Возраст (лет)	29 (21; 46,5)	22 (18; 35)	0,000
Вес (кг)	70 (59; 83)	58 (47; 68)	0,000
Рост (см)	172 (164; 178)	169,5 (162; 175)	0,028
Индекс массы тела (кг/м^2)	24 (20; 28)	20 (17; 24)	0,000
Hb до операции (г/dl)	13,1 (12; 14,7)	10,2 (9,2; 12)	0,000
Кровопотеря (мл)	500 (400; 600)	900 (600; 1300)	0,000
Кровопотеря (% от ОЦК)	11 (8,5; 14)	24 (16; 31)	0,000
Продолжительность операции (мин)	150 (130; 180)	190 (150; 230)	0,000
Пол	*Качественные бинарные признаки* (значения p вычислены с помощью точного критерия Фишера)		
Мужчины	64% (118/184)	47% (50/106)	0,007
Женщины	36% (66/184)	53% (56/106)	0,007
Тип новообразования			
Остеосаркома	41% (75/184)	57% (60/106)	0,010
Хондросаркома	9% (17/184)	8% (9/106)	1,000
Саркома Юинга	2% (4/184)	4% (4/106)	0,469
Гигантоклеточная опухоль	35% (64/184)	17% (18/106)	0,001
Злокачественная фиброгистиоцитома	4% (7/184)	8% (9/106)	0,111
Метастаз рака почки	4% (7/184)	2% (2/106)	0,338
Предоперационный статус			
Полихимиотерапия перед операцией	29% (54/184)	63% (67/106)	0,000
Патологический перелом	5% (9/184)	19% (20/106)	0,000
Особенности операции			
Транексам	16% (29/184)	4% (4/106)	0,002
Нет турникета	46% (84/184)	52% (55/106)	0,330
Менее опытный хирург	16% (30/184)	27% (29/106)	0,033
Тип анестезии			
ОА+ЭА	39% (71/184)	61% (65/106)	0,000
КСЭА	20% (37/184)	15% (16/106)	0,345
КСПА	22% (40/184)	14% (15/106)	0,122
ОА+проводниковая	9% (16/184)	5% (5/106)	0,246
ОА+проводниковая+ИВЛ	10% (19/184)	4% (4/106)	0,069

Примечания: ОА – общая анестезия, ЭА – эпидуральная анальгезия, КСЭА – комбинированная спинально-эпидуральная анестезия, КСПА – комбинированная спинально-проводниковая анестезия, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

выявлена для факторов: возраст, вес, рост, индекс массы тела, предоперационный гемоглобин, объем кровопотери, продолжительность операции, пол, остеосаркома, гигантоклеточная опухоль, полихимиотерапия, патологический перелом, транексам, менее опытный хирург, комбинация общей анестезии и эпидуральной анальгезии. Интерпретация результатов такого влияния на изучаемое событие должна быть очень осторожной. Даже полученная статистически значимая разница *между двумя из многих групп* по признаку наличия гемотрансфузии или имеющаяся сильная корреляция/ассоциация *двух из многих признаков* (например, возраст-гемотрансфузия) не могут интерпретироваться как доказательство причинно-следственной связи этих признаков. Во-первых, оба этих признака могут находиться под влиянием третьих более значимых факторов, а во-вторых, при множественных парных сравнениях групп и подгрупп следует использовать специальные программы оценки мощности (чувствительности) статистических тестов, а также производить оценку необходимого объема выборок для проверки конкретных гипотез. Наиболее частой ошибкой множественных парных сравнений является вычисление коэффициентов корреляции [1]. Чтобы избежать этой ошибки, в данной работе с целью поиска комбинаций независимых признаков, которые «лучше» (в статистическом смысле) прогнозируют значение зависимого признака, был применен многофакторный регрессионный анализ, который учитывает вес каждой независимой (прогностической) переменной. Ориентироваться на результаты однофакторного анализа можно лишь после сопоставления их с результатами многофакторного анализа. Именно поэтому в разделе «Обсуждение» мы не принимали во внимание работы, в которых для выявления факторов риска был использован не множественный регрессионный анализ, а более простые методы анализа (однофакторный анализ, корреляционный анализ, сравнение двух или более групп по какому-либо признаку, t-критерий и др.).

Нелинейный регрессионный анализ

Все факторы риска были включены в многофакторную логистическую регрессию с использованием пошаговой селекции для выявления статистически значимых независимых предикторов кровопотери. В качестве зависимой переменной отмечена трансфузия компонентов крови, статистически не значимые факторы в ходе анализа отсеивались. В итоге осталось четыре предиктора переливания компонентов крови: уровень предоперационного гемоглобина, вес больного, транексам и патологический перелом (рис. 1). Результатом регрессионного анализа является расчет оценок регрессионных коэффициентов и построение уравнения, служащего математической моделью зависимости трансфузии от независимых факторов. Полученная модель в целом имела значение p=0,000,

N=290	Модель: Логистическая регрессия Число 0: 106 1: 184 (290 для трансфузии.sta) Зав. пер.: Трансфузия Потери: Максимум правдоподобия (Масштаб С Итоговые потери: 124,60868245 Хи2(4)=131,57 p=0,0000				
	B0	Вес	Патол перелом	Транексам	Hb
Оценка	-8,71302	0,02271448	-1,577483	1,303036	0,6590568
Станд. ошибка	1,166563	0,01038994	0,5715421	0,6552581	0,09380978
t(285)	-7,468968	2,1862	-2,760047	1,988585	7,025459
p-уров	9,92057300E-13	0,02961438	0,006153885	0,04770326	0,00000000001572615
-95%CL	-6,416848	0,002263728	-2,702462	0,01327686	0,4744089
+95%CL	55,78549	0,04316523	-0,4525039	2,592796	0,8437047
Хи-квадрат Вальда	8,28842500E-14	4,779469	7,617861	3,954469	49,35707
p-уров	0,0001644309	0,02880822	0,005782588	0,04675556	0,00000000002176256
Отн.шансов (ед. изм.)	0,00001654889	1,022974	0,2064942	3,680455	1,932968
-95%CL	0,001633798	1,002266	0,06704023	1,013365	1,607064
+95%CL		1,04411	0,6360335	13,36709	2,324964
Отн.шансов (размах)		6,739707	0,2064942	3,680455	7311,959
-95%CL		1,209435	0,06704023	1,013365	604,5713
+95%CL		37,55775	0,6360335	13,36709	88434,15

Рис. 1. Итоговая таблица многофакторной логистической регрессии: выявление факторов риска гемотрансфузии при первичном эндопротезировании

ОШ – 21, верных предсказаний – 83%, распределение частот остатков – нормальное. По данным итоговой таблицы искомое уравнение можно выразить следующим образом:

$$Y = -8{,}71302 + 0{,}65906Hb + 1{,}30304T - 1{,}57748ПП + 0{,}02271B$$

где Y = ln(P/(1–P), P – гемотрансфузия, Hb – гемоглобин (г/dl), Т – транексам (0; 1), ПП – патологический перелом (0; 1), В – вес (кг).

Чтобы вычислить вероятность гемотрансфузии во время операции, нужно подставить в уравнение цифровые данные пациента (гемоглобин, вес, применение транексама, наличие патологического перелома), решить уравнение и получить точное значение Р. Более наглядным способом является использование рассчитанных величин ОШ (см. рис. 1): при изменении на единицу значения прогностического признака шанс возникновения гемотрансфузии увеличивается в число раз, равное величине ОШ. Знак коэффициентов b_0, b_1, b_2, b_3, b_4 (первая строка таблицы рис. 2) указывает направление изменения: плюс – прямая, минус – обратная зависимость. Другими словами, при снижении гемоглобина на 1 г/dl вероятность гемотрансфузии увеличивалась в 1,9 раза, отсутствии использования транексама – повышалась в 3,7 раза, уменьшении веса на 1 кг – возрастала в 1,02 раза (на 2%), при наличии патологического перелома увеличивалась в 5 раз. При наличии нескольких независимых предикторов некорректно говорить о том, что при гемоглобине 11 г/dl вероятность гемотрансфузии составляет, например, 48% (без учета остальных факторов), и тем более строить двухмерные графики зависимости гемоглобин-трансфузия, транексам-трансфузия, вес-трансфузия, патологический перелом-трансфузия. Вероятность гемотрансфузии при гемоглобине 11 г/dl, весе больного 64 кг, наличии патологического перелома, применении транексама равна 57%, а у пациента с таким же гемоглобином 11 г/dl, массой 84 кг без патологического перелома с использованием транексама – 15%!

Каковы причины предоперационной анемии у данного контингента больных? С помощью логистической регрессии были выявлены два независимых предиктора анемии (Hb<12 г/dl): полихимиотерапия и злокачественная фиброзная гистиоцитома (см. рис. 2). Проведение полихимиотерапии увеличивало шансы предоперационной анемии в 6,5 раза, при злокачественной фиброгистиоцитоме шансы анемии возрастали девятикратно.

Ревизионное эндопротезирование

При однофакторном (табл. 2) и многофакторном (рис. 3) анализе были выявлены два независимых предиктора гемотрансфузии: предоперационный уровень гемоглобина и менее опытный хирург. Значение p для логит-модели равно 0,000, ОШ – 24, вер-

N=290	Модель: Логистическая регрессия Число 0: 171 1: 119 (290 для трансфузии.sta Зав. пер.: Hb<12 Потери: Максимум правдоподобия (Масштаб С Итоговые потери: 163,98268452 Хи2(2)=64,685 p=,00000		
	B0	ЗФГ	ПХТ
Оценка	-1,325199	2,229911	1,879579
Станд. ошибка	0,1929785	0,689457	0,271603
t(287)	-6,867081	3,234301	6,920318
p-уров	0,00000000004057848	0,001361861	0,00000000002943093
-95%CL	-1,705031	0,8728777	1,344993
+95%CL	-0,9453661	3,586945	2,414166
Хи-квадрат Вальда	47,1568	10,4607	47,8908
p-уров	0,000000000006672473	0,001220647	0,000000000004591112
Отн.шансов (ед. изм.)	0,2657502	9,29904	6,550748
-95%CL	0,1817667	2,39379	3,838159
+95%CL	0,3885373	36,12354	11,18044
Отн.шансов (размах)		9,29904	6,550748
-95%CL		2,39379	3,838159
+95%CL		36,12354	11,18044

Рис. 2. Итоговая таблица логистической регрессии: выявление факторов риска предоперационной анемии (Hb<12 г/dl) при первичном эндопротезировании

Примечания: ЗФГ – злокачественная фиброзная гистиоцитома, ПХТ – полихимиотерапия.

Таблица 2. Влияние одного фактора риска на трансфузию при ревизионном эндопротезировании

Изучаемые факторы	*Количественные признаки, Me (Q_1; Q_3)*, значения p вычислены с помощью U-критерия Манна–Уитни		
	Трансфузии не было (70/87; 80%)	Трансфузия была (17/87; 20%)	Значение p
Возраст (лет)	27,5 (22; 37)	39 (27; 43)	0,103
Вес (кг)	76,5 (65; 89)	70 (58; 75)	0,075
Рост (см)	170 (164; 175)	164 (160; 170)	0,073
Индекс массы тела (кг/м^2)	25,7 (22,4; 29,5)	24,6 (21,6; 27,8)	0,404
Hb до операции (г/dl)	13,9 (12,9; 15,1)	12,3 (12; 13)	0,001
Кровопотеря (мл)	400 (300; 600)	1200 (800; 1500)	0,000
Кровопотеря (% от ОЦК)	9 (6; 11)	24 (18; 42)	0,000
Продолжительность операции (мин)	155 (120; 180)	230 (190; 280)	0,000
Пол	*Качественные бинарные признаки* (значения p вычислены с помощью точного критерия Фишера)		
Мужчины	49% (34/70)	18% (3/17)	0,028
Женщины	51% (36/70)	82% (14/17)	0,028
Особенности операции			
Транексам	19% (13/70)	24% (4/17)	0,734
Нет турникета	11% (8/70)	12% (2/17)	1,000
Менее опытный хирург	4% (3/70)	41% (7/17)	0,000
Тип анестезии			
ОА+ЭА	31% (22/70)	59% (10/17)	0,049
КСЭА	30% (21/70)	12% (2/17)	0,218
КСПА	21% (15/70)	24% (4/17)	1,000
ОА+проводниковая	11% (8/70)	0% (0/17)	0,346
ОА+проводниковая+ИВЛ	6% (4/70)	6% (1/17)	1,000

Примечания: ОА – общая анестезия, ЭА – эпидуральная анальгезия, КСЭА – комбинированная спинально-эпидуральная анестезия, КСПА – комбинированная спинально-проводниковая анестезия, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

ных предсказаний – 86%, распределение остатков нормальное. Регрессионное уравнение имеет вид:

$Y = 9{,}7513 – 0{,}9026Hb + 3{,}38596X$

где Hb – гемоглобин (г/dl), X – менее опытный хирург (0; 1).

На 3М-графике подогнанной функции с наложенными на него входными данными (рис. 4) видно, что при одном и том же уровне предоперационного гемоглобина в руках менее опытного хирурга вероятность гемотрансфузии увеличивается (смещение вероятности обозначено цветом).

Обсуждение

При первичном эндопротезировании коленного сустава у онкологических больных частота интраоперационной аллогенной гемотрансфузии была выше, чем при ревизионном эндопротезировании: 37% (106/290) против 20% (17/87), p=0,003 (критерий χ^2), ОШ=2,4, 95% доверительный интервал 1,33–4,24. Вероятно, причиной этого была не простота ревизионного эндопротезирования, а сложность этапа выделения и удаления опухоли при первичном эндопротезировании, вносящего свою лепту в кровопотерю. Именно удаление опухолей с большим внекостным компонентом, особенно при тесном их прилежании к сосудисто-нервному пучку, наиболее часто сопровождалось значительной кровопотерей, требующей возмещения, в том числе с помощью гемотрансфузии. По данным литературы, при эндопротезировании коленного сустава у ортопедических больных частота гемотрансфузии составила 11% [2], 20% [3], 21% [4, 5], 25% [6], 38% [7]. Ревизионное эндопротезирование коленного сустава чаще выступало в качестве предиктора гемотрансфузии по сравнению с первичным [5, 8, 9], в отдельных работах частота гемотрансфузии при первичном и ревизионном эндопротезировании была одинаковой [10].

Факторы риска

Предоперационный уровень гемоглобина. Наиболее сильным предиктором переливания компонентов крови во время операции оказался предопераци-

N=87	Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 70 1's: 17 (87 ревизионное.sta) Dep. var: Трансфузия Loss: Max likelihood (MS-err. scaled to 1) Final loss: 28,297060783 Chi?(2)=29,355 p=,00000		
	Const.B0	Менее опытный хирург	Hb
Estimate	9,751314	3,385961	-0,9025927
Standard Error	3,886348	0,9287894	0,3106938
t(84)	3,886348	3,645564	-2,905088
p-value	0,01402407	0,0004613687	0,004691593
-95%CL	2,022886	1,538961	-1,520441
+95%CL	17,47974	5,23296	-0,284744
Wald's Chi-square	6,295685	13,29014	8,439534
p-value	0,01210812	0,0002672287	0,003674016
Odds ratio (unit ch)	17176,79	29,54637	0,405517
-95%CL	7,560109	4,659748	0,2186154
+95%CL	39026180	187,3466	0,7522068
Odds ratio (range)		29,54637	0,00006996738
-95%CL		4,659748	0,000000100142
+95%CL		187,3466	0,04888492

Рис. 3. Итоговая таблица логистической регрессии: выявление факторов риска гемотрансфузии при ревизионном эндопротезировании

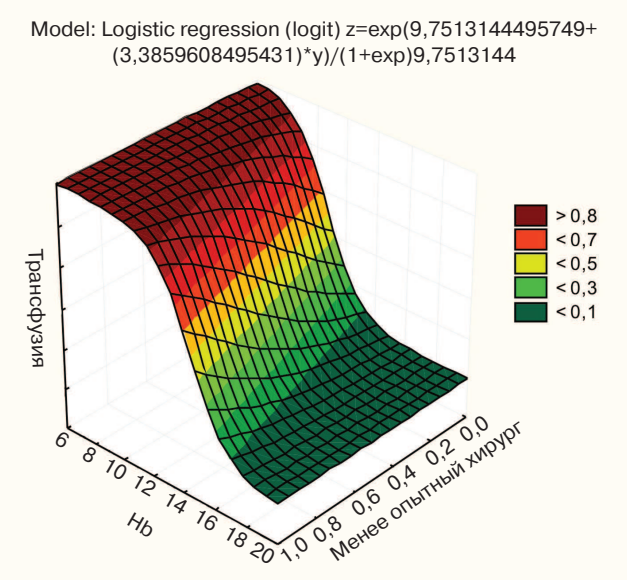


Рис. 4. Зависимость гемотрансфузии от предоперационного уровня гемоглобина и менее опытного хирурга при ревизионном эндопротезировании (цветом выделена вероятность гемотрансфузии)

онный уровень гемоглобина. Практически во всех работах, посвященных выявлению факторов риска гемотрансфузии при ортопедической коленной артропластике, именно уровень предоперационного гемоглобина имел наибольший прогностический вес [2, 4–16]. В основном авторы указывали на значимый уровень гемоглобина менее 13 г/dl [5, 10–12], в отдельных сообщениях – менее 12 г/dl [4]. Нет ничего удивительного в том, что главным предиктором гемотрансфузии (при определенном объеме кровопотери) служит предоперационный гемоглобин, ведь показанием к переливанию эритроцитов является его снижение менее определенного уровня.

Вес. На основании веса больного рассчитывается теоретическое значение ОЦК (см. «Материалы и методы»). Кровопотеря в объеме 1000 мл у мужчины 100 кг составит 14% ОЦК; при нормальном предоперационном уровне гемоглобина она вряд ли потребует гемотрансфузии. У 50-килограммовой женщины тот же объем кровопотери будет составлять 31% ОЦК, что почти наверняка вызовет необходимость переливания как минимум эритроцитов. Таким образом, вес пациента, несомненно, коррелирует с потребностью в гемотрансфузии, что было выявлено в ряде работ [8, 9, 12]. Обнаружить эту связь удается не всегда. Во-первых, изменения не столь велики (в данном исследовании 2% на 1 кг веса), что требует большого объема выборки, во-вторых, вес имеет значение лишь при определенном объеме кровопотери (кровопотеря не должна быть слишком маленькой, не требующей трансфузии, или слишком большой, при которой почти всегда нужно переливать компоненты крови).

Транексам. Кокрановская база данных содержит мета-анализ более 250 рандомизированных контролируемых исследований, включающих свыше 25 000 пациентов, в которых показано снижение кровопотери и аллогенной гемотрансфузии без увеличения риска побочных эффектов (тромбозы) при использовании эпсилон-аминокапроновой или транексамовой кислоты при различных вмешательствах, включая ортопедические [17]. В настоящее время при эндопротезировании крупных суставов в РОНЦ им. Н.Н. Блохина транексам при отсутствии противопоказаний применяют у всех больных.

Патологический перелом. Еще одним независимым фактором риска интраоперационной гемотрансфузии, обнаруженным в ходе анализа, был патологический перелом. Для уточнения характера связи между патологическим переломом и гемотрансфузией необходимы дальнейшие исследования. Предположительно, патологический перелом может быть связан со значительными размерами опухоли, затрудняющими ее удаление, токсико-анемическим синдромом при больших новообразованиях, ограничением подвижности больного. Не исключено, что после возникновения патологического перелома запускаются патофизиологические процессы, направленные на местное заживление (в отсутствие опухоли это было бы формирование костной мозоли), включающие в том числе неоангиогенез, который служит фактором повышенной кровоточивости во время операции. В пользу этого свидетельствует бóльшая медиана интраоперационной кровопотери при наличии патологического перелома (1000 [600; 1500] мл) по сравнению с его отсутствием (600 [500; 800] мл).

Возраст. При коленном эндопротезировании у ортопедических больных в некоторых исследованиях в качестве предиктора гемотрансфузии указывали на пожилой возраст больных (свыше 65 лет) [2, 5, 7, 9]. У онкологических больных средний возраст составил 32±15 лет, старше 65 лет было только 9 пациентов из 377.

Рост. Не был предиктором гемотрансфузии ни в данном, ни в каком из других исследований.

Индекс массы тела. Коррелирует с весом, но если даже вес трудно вычислить, то его производная (ИМТ) фактором риска уже не является.

Пол. В отдельных работах в качестве предиктора гемотрансфузии указывали на женский пол [9]. Возможно, это связано с меньшей массой тела и более низким гемоглобином в женской популяции по сравнению с мужчинами.

Полихимиотерапия. Большинство химиотерапевтических препаратов вызывают миелосупрессию. Угнетение красного ростка кроветворения приводит к анемии, служащей главным предиктором гемотрансфузии у данных пациентов.

Вид новообразования. Различные варианты первичного (остеосаркома, хондросаркома, саркома Юинга, гигантоклеточная опухоль, злокачественная фиброгистиоцитома) или вторичного/метастатического поражения костей не оказывали статистически значимого влияния на частоту гемотрансфузии. Тем не менее злокачественная фиброгистиоцитома (ЗФГ) часто сопровождалась анемией (13 из 16 больных ЗФГ имели Hb<12 г/dl). Для выявления причин необходимо увеличение числа наблюдений.

Турникет. При эндопротезировании коленного сустава есть возможность использования пневматического турникета с дозированной постоянной автоматической компрессией оперируемой конечности. Турникет обычно накладывали на верхнюю треть бедра. При необходимости во время операции в манжете создавали компрессию, на 100 мм рт. ст. превышающую систолическое артериальное давление, перекрывая тем самым локальный кровоток в конечности. Отсутствие влияния турникета на частоту гемотрансфузии, по-видимому, было связано с тем, что турникетом пользовались, как правило, в течение непродолжительного отрезка времени (20–50 мин), в основном при работе вблизи сосудов или на короткий период цементной установки ножек эндопротеза с целью осушения костного канала. Учитывая продолжительность операций 150–190 мин, кратковременное пережатие локального кровотока не оказывало влияния на кровопотерю и ее возмещение, хотя при удалении опухолей с угрозой кровотечения такая «опция» могла оказаться весьма полезной, в связи с чем предварительная установка турникета стала обязательной процедурой при данных вмешательствах. Вряд ли в будущем приходится рассчитывать на повышение эффективности использования турникета, так как время пережатия всегда ограничено физиологическими возможностями пациента. В исследовании при тотальной артропластике коленного сустава у 1159 пациентов было выявлено, что при использовании гемостатического жгута статистически значимо возрастал риск развития тромбоза глубоких вен, болей в бедре, экхимозов, отека в области коленного сустава, гемартроза и раневой инфекции. Использование жгута уменьшало интраоперационную, но не снижало общую кровопотерю и объем гемотрансфузий [18]. Тем не менее турникет по-прежнему находит широкое применение при ортопедической коленной артропластике, как в США, так и в других странах: при средней продолжительности подобных вмешательств в 86% случаев менее двух часов медиана продолжительности наложения турникета составила 71 мин [3].

Анестезия. Различные варианты обезболивания при указанном типе вмешательств не оказывали влияния на частоту гемотрансфузии, в том числе

не обнаружено увеличения частоты гемотрансфузии при проведении анестезии с искусственной вентиляцией легких по сравнению с сохранением самостоятельного дыхания. Следует подчеркнуть, что во всех исследуемых вариантах анестезии был включен регионарный компонент обезболивания.

Объем кровопотери. Безусловно, кровопотеря прямо пропорционально влияет на гемотрансфузию. Однако, строго говоря, она не является предиктором: никто заранее не знает предстоящего объема кровопотери. Поэтому ее исключили из списка факторов риска (в многофакторный анализ не включали).

Продолжительность операции. Кровопотеря возрастает с увеличением продолжительности операции, что находит отражение как в данном, так и в других доступных исследованиях [2]. Так же как и кровопотеря, продолжительность вмешательства непредсказуема, а потому не может являться предиктором гемотрансфузии (в многофакторный анализ не включали).

Хирург. От мастерства хирурга зависит объем кровопотери и продолжительность операции. Кроме того, хирург, который лечит не только поврежденную конечность, но и самого пациента, может повлиять на уровень предоперационного гемоглобина (назначение эритропоэтина, препаратов железа, специальной диеты, коррекция времени восстановления после полихимиотерапии) и показания к гемотрансфузии (максимально возможное сокращение).

Ограничения исследования. Работа ретроспективная, при планировании дальнейших исследований необходимо включать такие факторы риска, как размер опухоли, ее отношение к сосудисто-нервному пучку, схему полихимиотерапии, время от окончания полихимиотерапии и от возникновения патологического перелома до операции.

Заключение

При эндопротезировании коленного сустава у онкологических больных следует максимально избегать переливания аллогенных компонентов крови. Наиболее сильным предиктором гемотрансфузии при данных вмешательствах является предоперационный уровень гемоглобина, поэтому необходимо принять все меры к его повышению, особенно после проведения полихимиотерапии и у пациентов с небольшой и средней массой тела. Для уменьшения частоты гемотрансфузии следует рутинно использовать транексам, а с целью сокращения объема кровопотери и продолжительности операции совершенствовать оперативную технику.

Выводы

1. При первичном тотальном эндопротезировании коленного сустава у онкологических больных частота интраоперационной гемотрансфузии была выше, чем при ревизионном 37% (106/290) против 20% (17/87), p=0,003, отношение шансов = 2,4, 95% доверительный интервал 1,33–4,24.

2. К независимым факторам риска гемотрансфузии при первичном эндопротезировании относятся уровень предоперационного гемоглобина, вес больного, отсутствие использования транексама, а также наличие патологического перелома.

3. При ревизионном эндопротезировании выявлено два независимых предиктора гемотрансфузии: уровень предоперационного гемоглобина, менее опытный хирург.

ЛИТЕРАТУРА

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., «Медиасфера». 2003, 312 с.
2. Noticewala M.S., Nyce J.D, Wang W. et al. Predicting need for allogeneic transfusion after total knee arthroplasty. J. Arthroplasty. 2012, v. 27, No. 6, p. 961-967.
3. Waddell J., Johnson K., Hein W. et al. Orthopaedic practice in total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: results from the Global Orthopaedic Registry (GLORY). Am. J. Orthop. 2010, v. 39 (9 Suppl.), p. 5-13.
4. Ogbemudia A.E., Yee S.Y., MacPherson G.J. et al. Preoperative predictors for allogeneic blood transfusion in hip and knee arthroplasty for rheumatoid arthritis. Arch. Orthop. Trauma Surg. 2013, v. 133, No. 9, p. 1315-1320.
5. Hatzidakis A.M., Mendlick R.M., McKillip T. et al. Preoperative autologous donation for total joint arthroplasty. An analysis of risk factors for allogeneic transfusion. J. Bone Joint Surg. Am. 2000, v. 82, No. 1, p. 89-100.
6. Guerin S., Collins C., Kapoor H. et al. Blood transfusion requirement prediction in patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. Transfus. Med. 2007, v. 17, No. 1, p. 37-43.
7. Bong M.R., Patel V., Chang E. et al. Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty. J. Arthroplasty. 2004, v. 19, No. 3, p. 281-287.
8. Борисов Д.Б., Выльюров И.В., Пальшин А.Н. и соавт. Факторы риска аллогенной гемотрансфузии при эндопротезировании крупных суставов. Вестник анест. и реаним. 2012, № 4, с. 8-12.
9. Barr P.J., Donnelly M., Cardwell C. et al. Drivers of transfusion decision making and quality of the evidence in orthopedic surgery: a systematic review of the literature. Transfus. Med. Rev. 2011, v. 25, No. 4, p. 304-316.
10. Bierbaum B.E., Callaghan J.J., Galante J.O. et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. J. Bone Joint Surg. Am. 1999, v. 81, No. 1, p. 2-10.
11. Keating E.M., Meding J.B., Faris P.M., Ritter M.A. Predictors of transfusion risk in elective knee surgery. Clin. Orthop. Relat. Res. 1998, v. 357, p. 50-59.
12. Salido J.A., Marín L.A., Gómez L.A. et al. Preoperative hemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: analysis of predictive factors. J. Bone Joint Surg. Am. 2002, v. 84, No. 2, p. 216-220.
13. Prasad N., Padmanabhan V., Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. Int. Orthop. 2007, v. 31, No. 1, p. 39-44.
14. Mesa-Ramos F., Mesa-Ramos M., Maquieira-Canosa C., Carpintero P. Predictors for blood transfusion following total

knee arthroplasty: a prospectiverandomized study. Acta Orthop. Belg. 2008, v. 74, No. 1, p. 83-89.
15. Spahn D.R. Anemia and Patient Blood Management in Hip and Knee Surgery: A Systematic Review of the Literature. Anesthesiology. 2010, v. 113, No. 2, p. 482-495.
16. Kotzé A., Carter L.A., Scally A.J. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. Br. J. Anaesth. 2012, v. 108, No. 6, p. 943-952.
17. Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J. et al. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst. Rev. 2011, No. 3, CD001886.
18. He T., Cao L., Yang D.S. et al. A metaanalysis for the efficacy and safety of tourniquet in total knee arthroplasty. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2011, v. 49, No. 6, p. 551-557.

Статья поступила 28.03.2014 г., принята к печати 21.04.2014 г.
Рекомендована к публикации А.К. Валиевым

PREOPERATIVE PREDICTORS FOR ALLOGENEIC BLOOD TRANSFUSION IN ONCOLOGICAL PATIENTS UNDERGOING TOTAL KNEE ARTHROPLASTY

Garyaev R.V., Sokolovsky V.A., Sokolovsky A.V.

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

Key words: **risk factors blood transfusion, distal femur, proximal tibial resection, endoprosthetic reconstruction**

Background. **The goal of study is to identify factors predicting the need for intra-operative allogeneic blood transfusion in oncological patients undergoing unilateral total knee replacement.**
Methods. **From 2006 to 2013, 290 patients undergoing primary and 87 revision total knee arthroplasty were enrolled in the retrospective study. Transfused allogeneic red blood cells, allogeneic fresh frozen plasma was calculated. Risk factors were age, weight, height, sex, body mass index, pre-operative hemoglobin level, tumor morphology, pre-operative chemotherapy, pathologic fracture, tranexamic acid using, tourniquet, surgeon, type of anesthesia.**
Results. **The frequency of allogeneic blood transfusion varied with respect to the type of operative procedure: primary 37% (106/290) versus revision 20% (17/87) total knee arthroplasty (p=0,003; odds ratio, 2,4 [95% confidence interval, 1,33 to 4,24]). Ordered logistic regression analysis showed the most important predictors of the transfusion of allogeneic blood components during primary surgery to be a pre-operative hemoglobin level, weight, lack of use of tranexamic acid, pathologic fracture; during revision surgery: pre-operative hemoglobin level and less skilled surgeon.**
Conclusions. **For decreasing allogeneic blood transfusion during total knee replacement it is required to increase pre-operative hemoglobin level, to use tranexamic acid and to improve operational skills.**

УДК: 617.089

Локальная антибиотикопрофилактика раневой инфекции в онкоортопедии

В.В. Тепляков, А.В. Бухаров, В.А. Державин

ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена МЗ РФ

Ключевые слова: **интраоперационная антибиотикопрофилактика, инфекционные осложнения**

Выполнено 40 хирургических вмешательств с интраоперационным использованием коллагеновых губок (Collatamp® EG) с антибиотиком (гентамицин). Средний возраст пациентов составил – 45 лет (от 18 до 65 лет). Ранних послеоперационных инфекционных осложнений не наблюдалось. Препарат Collatamp EG можно рекомендовать к применению у онкоортопедических пациентов с высоким риском развития раневой инфекции в качестве дополнительного средства локальной антибиотикопрофилактики.

Введение

Хирургическое вмешательство у пациентов с опухолевым поражением опорно-двигательного аппарата в настоящее время остается ведущим методом лечения. Несмотря на снижение риска интраоперационной контаминации благодаря улучшению технологии изготовления медицинских материалов, имплантатов и достижения стерильности, а также интра- и послеоперационной антибиотикопрофилактики, послеоперационное инфицирование раны по-прежнему остается серьезным осложнением в онкологической хирургии.

Использование специфических антибиотиков может быть ограничено вследствие их высокой совокупной токсичности для клеток и органов. Кроме того, недостаточность местного кровоснабжения в связи с постлучевым или послеоперационным повреждением тканей, наличие имплантата, а также недостаточное проникновение в ткани или бактериальная резистентность увеличивают местную неэффективность системной антибиотикотерапии как в плане профилактики, так и лечения инфекционных осложнений. Проблема может усугубляться присутствием бактерий, которые создают слизистый барьер, нейтрализующий антибиотик и дополнительно осложняющий проникновение в инфицированный участок [1, 2]. Чтобы компенсировать это, необходима высокая концентрация антибиотиков. Подобную концентрацию (к примеру, аминогликозидов) нельзя вводить системно ввиду ее потенциальной ототоксичности и почечной токсичности, в частности в проксимальных канальцах [3].

Адрес для корреспонденции

Тепляков В.В.

E-mail: oncolog59@yandex.ru

Местное использование антибиотиков, вводимых непосредственно в область хирургического вмешательства, не имеет описанных выше недостатков, более того, у этого метода есть ощутимые преимущества ввиду высокой локальной концентрации с минимальным риском системной токсичности. Таким образом, разработка нового метода локальной антибиотикотерапии стала логичным шагом вперед в борьбе с хирургическими инфекциями в онкологии [4–6].

Антибиотики местного действия должны удовлетворять следующим критериям: низкий риск аллергических реакций, относительная биологическая инертность, достижение желаемого бактериологического эффекта с низким уровнем резистентности и широким спектром действия, отсутствие системных побочных эффектов, негативного воздействия на заживление ран, препарат не должен деактивироваться в результате воздействия биологических сред, таких как гной, фибрин или кровь. Гентамицин соответствует указанным выше требованиям и оказывает бактерицидную активность в отношении широкого спектра микроорганизмов, обладает подтвержденной эффективностью против *золотистого стафилококка, протея, синегнойной палочки и кишечной палочки*, которые наиболее часто являются причиной раневой инфекции при операциях на мягких тканях и костях [7, 8].

Целью нашей работы является изучение эффективности использования коллагеновых губок (Collatamp® EG) с антибиотиком (гентамицин) с целью профилактики и лечения послеоперационных инфекционных осложнений в хирургическом лечении пациентов с опухолевым поражением опорно-двигательного аппарата. Преимуществами препарата, на наш взгляд, являются: полностью растворяемый носитель (резорбция и ферментативное

расщепление коллагенового материала осуществляется в течение 14 дней при помощи гранулоцитов и макрофагов, мигрирующих в материал); занимает меньше места в ране в сравнении с нерезорбируемыми полиметилметакрилатовыми цепочками с гентамицином и не оставляет после себя остаточную полость; обладает местным гемостатическим действием.

Материалы и методы

С 01.2011 по 12.2012 г. в отделении онкологической ортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена выполнено 40 хирургических вмешательств по поводу опухолей костей и мягких тканей с интраоперационным использованием коллагеновых губок (Collatamp® EG) с антибиотиком (гентамицин). Средний возраст пациентов составил 45 лет (от 18 до 65 лет). Большинство из них были женщины – 24 (60%), мужчин – 16 (40%) соответственно.

По морфологической структуре наибольшее количество больных были с первичными злокачественными опухолями костей – 24 (60%), из них остеосаркома была у 7 больных, хондросаркома – у 10, злокачественная фиброзная гистиоцитома – у 2, саркома Юинга – у 4 и фибросаркома у одного пациента. Метастатические опухоли костей были у 4 (10%) и гигантоклеточная опухоль у 2 (5%) пациентов соответственно. Саркомы мягких тканей имели место у 10 (25%) прооперированных пациентов (злокачественная фиброзная гистиоцитома, синовиальная саркома, липосаркома, нейрофибросаркома, рабдомиосаркома, светлоклеточная саркома).

Показанием для интраоперационного использования коллагеновых губок (Collatamp® EG) с антибиотиком (гентамицин) являлось наличие неблагоприятных факторов, провоцирующих инфицирование раны, таких как распад и инфицирование опухоли, использование металлоимплантов (эндопротезы длинных костей, различные виды металлоостеосинтеза), повторное хирургическое вмешательство в связи с развившимися осложнениями (кровотечение, инфицирование). Большинству (78%) пациентов предоперационно проводилось специальное лечение (химиотерапия – 25, лучевая терапия – 5, комбинация лучевой и химиотерапии – 1), что также может способствовать увеличению риска инфекционных осложнений.

Интраоперационное использование локальной антибиотикотерапии заключалось в введении коллагеновых губок (Collatamp® EG) с антибиотиком (гентамицин) непосредственно в область ранее удаленной опухоли, межмышечно и/или в область металлоконструкции при ее использовании. При этом место аппликации препарата необходимо тщательно просушить, а для прочной фиксации пластины следует в течение трех минут плотно прижимать ее к раневой поверхности.

Клинический пример. Пациентка Ч., 18 лет; по поводу саркомы Юинга правой плечевой кости на втором этапе комбинированного лечения (после шести курсов неоадъювантной полихимиотерапии) выполнено хирургическое вмешательство в объеме экстирпации правой плечевой кости с тотальным эндопротезированием плечевого и локтевого суставов (рис. 1). В раннем послеоперационном периоде возникло кровотечение в области послеоперационной раны. При ревизии ложа эндопротеза выявлено кровотечение из костномозгового канала локтевой кости. Произведено тампонирование канала и «окутывание» эндопротеза коллагеновой губкой (Collatamp® EG) с гентамицином. Кровотечение остановлено, рана ушита послойно. Послеоперационный

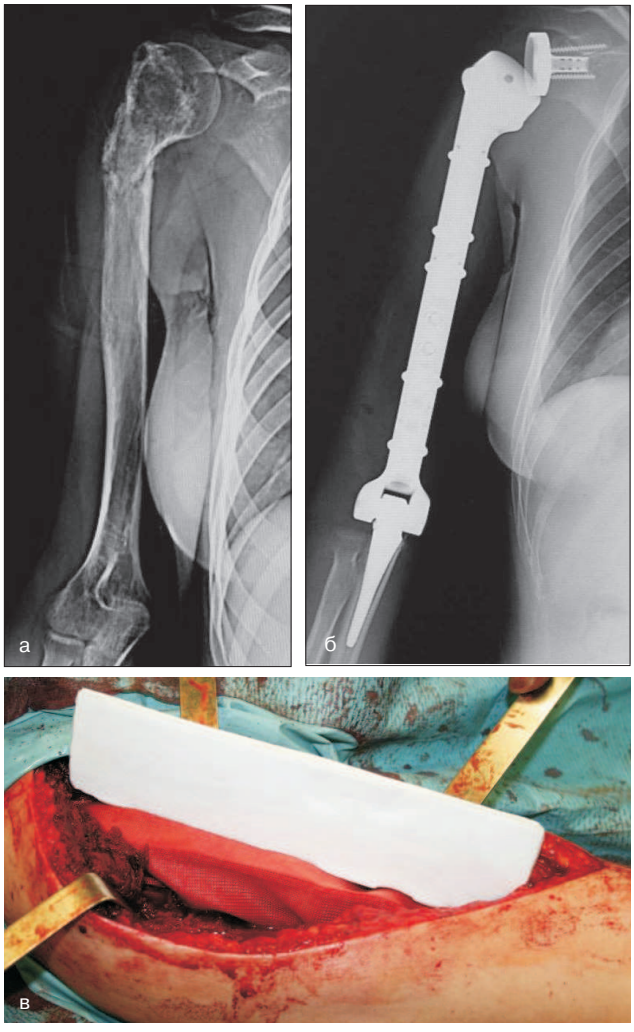


Рис. 1. а. Рентгенография правого плеча до операции: саркома Юинга проксимального отдела плечевой кости протяженностью до 20 см с наличием патологического перелома; б. рентгенография правого плеча после экстирпации плечевой кости с тотальным эндопротезированием плечевого и локтевого суставов; в. интраоперационная фотография – установлен эндопротез плечевой кости в биосинтетическом «чулке», в ложе эндопротеза имплантирована коллагеновая губка (Collatamp® EG) с антибиотиком (гентамицин). Размер 20×5 см

период протекал без осложнений, рана зажила первичным натяжением. Швы сняты на 14-е сут. В процессе динамического наблюдения на фоне проведения послеоперационной химиотерапии в течение 6 мес без данных за инфицирование ложа эндопротеза.

Нами использовались различные по площади коллагеновые губки (5×5, 10×10 и 20×5 см), в зависимости от размеров раны (рис. 2).

При эндопротезировании длинных костей и суставов для профилактики кровотечения из костномозгового канала и его инфицирования перед установкой ножки эндопротеза губка размером 5×5 см вводилась в костномозговой канал.

После удаления опухоли и реконструктивно-пластического этапа раны ушивались послойно с установкой дренажей на отток без активной аспирации, для предотвращения вымывания антибиотика из полости раны. Системная антибиотикопрофилактика проводилась всем пациентам по принятым стандартам лечения.

Коллагеновые губки (Collatamp® EG) не использовались при операциях на позвоночнике, в связи с высоким риском попадания антибиотика в ликворную жидкость с развитием неврологических осложнений.

Результаты

В группе из 40 пациентов, которым в качестве локальной антибиотикопрофилактики использовались коллагеновые губки (Collatamp® EG) с антибиотиком (гентамицин), только у одной пациентки (2,5%) на 10-е сут после резекции проксимального отдела бедренной кости с эндопротезированием тазобедренного сустава развилось инфекционное

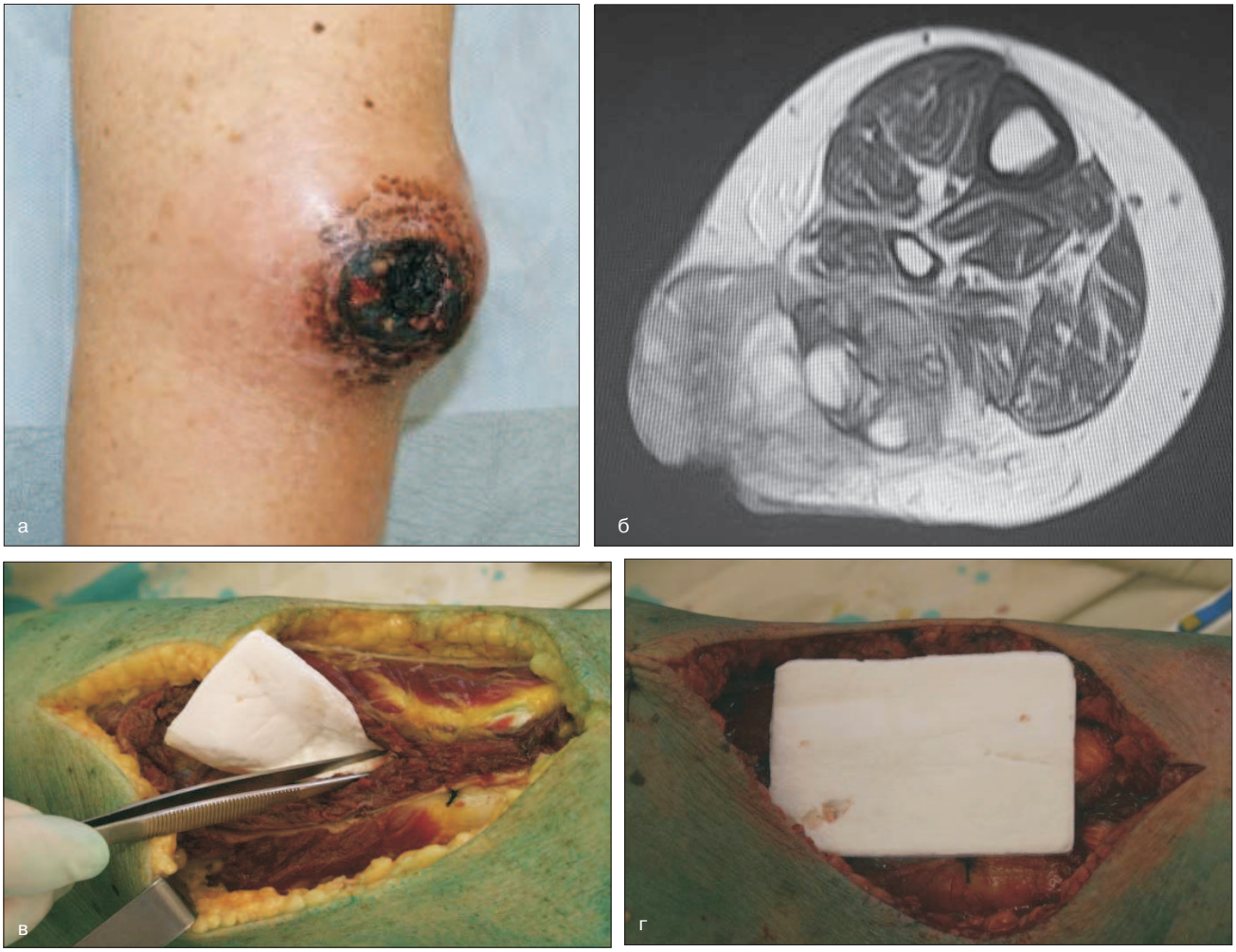


Рис. 2. а. Предоперационный внешний вид правой голени, имеется опухолевое образование (липосаркома) мягких тканей с наличием изъязвления на коже и распадом опухоли; б. магнитно-резонансная томография правой голени до операции: определяется опухолевое образование в подкожной жировой клетчатке размерами до 15×10×12 см, распространяющееся межмышечно; в. интраоперационная фотография после удаления опухоли – межмышечно имплантирована коллагеновая губка (Collatamp® EG) с антибиотиком (гентамицин). Размер 10×5см; г. интраоперационная фотография – в подкожную клетчатку имплантирована коллагеновая губка (Collatamp® EG) с антибиотиком (гентамицин). Размер 10×5 см. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 14-е сут

осложнение в виде нагноения ложа эндопротеза. При микробиологическом исследовании получен штамм *E. faecalis*. Позднее нагноение раны, вероятнее всего, вызвано наличием в анамнезе у пациентки септического эндокардита. Больной выполнена ревизия ложа эндопротеза, удаление эндопротеза левого тазобедренного сустава, установка временного спейсра и диализной системы. В течение 20 дней пациентке производилось промывание через диализную систему ложа эндопротеза растворами антисептиков, массивная антибиотикотерапия с учетом чувствительности микрофлоры с положительным эффектом в виде отсутствия нагноения в области операции. Однако на 30-е сут после операции пациентка умерла от септических осложнений и полиорганной недостаточности.

У всех остальных – 39 (97,5%) больных – инфекционных осложнений не наблюдалось, раны зажили первичным натяжением. Средний срок наблюдения составил 16 мес.

В течение послеоперационного периода ни у одного пациента не было обнаружено системных токсических, аллергических, нефро- или ототоксических реакций.

Заключение

Несмотря на небольшое количество пациентов, включенных в исследование, и объективную необходимость в проведении дальнейших наблюдений, по нашему мнению, препарат Collatamp® EG можно рекомендовать к применению у пациентов с высоким риском развития раневой инфекции в качестве дополнительного средства локальной антибиотикопрофилактики при онкоортопедических операциях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parvizi J., Azzam K., Ghanem E., Austin M.S., Rothman R.H. Periprosthetic Infection Due to Resistant Staphylococci. Clin. Orthop. Relat. Res. 2009, p. 467.
2. Phillips J.E., Crane T.P., Noy M., Elliott T.S., Grimer R.J. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. J. Bone Joint Surg. Br 2006, v. 88, p. 943-948.
3. Cavanaugh D., Berry J., Yarboro S. et al. Better Prophylaxis Against Surgical Site Infection with Local as Well as Systemic Antibiotics. J. of Bone and Joint Surgery Am. 2009, p. 1907-1911.
4. Trampuz A., Widmer A.F. Infections associated with orthopaedic implants. Curr. Opin. Infect. Dis. 2006, v. 19, p. 349-356.
5. Engesaeter L.B., Lie S.A., Espehaug B. et al. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. Acta Orthop. Scand. 2003, v. 74 (6), p. 644-651.
6. Pulido L., Ghanem E., Joshi A., Purtill J.J., Parvizi J. Periprosthetic Joint Infection. Clin. Orthop. Relat. Res. 2008, v. 466, p. 1710-1715.
7. Neut D., van de Belt H., van Horn J.R. et al. Residual gentamicin-release from antibiotic-loaded polymethylmathacrylate beads after 5 years of implantation. Biomaterials. 2003, v. 24 (10), p. 1829-1831.
8. Mendel V., Simanowski H., Scholz H. et al. Therapy with gentamicin-PMMA beads, gentamicin-collagen sponge, and cefazolin for experimental osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in rats. Arch. Orthop. Trauma Surg. 2005, v. 125 (6), p. 363-368.

Статья поступила 20.02.2014 г., принята к печати 21.04.2014 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

LOCAL ANTIBACTERIAL PROPHYLAXIS IN ONCOORTHOPEDICS

Teplyakov V.V., Bukcharov A.V., Derzhavin V.A.

P.A. Gertzen Moscow Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: **perioperative antibiotic prophylaxis, wound infections**

Forty surgical resections with intraoperative use of collagen sponges (Collatamp® EG) impregnated with antibiotic (gentamicin) were performed. The average age of patients was 45 (from 18 to 65). There were no infection complications in the early postoperative period. Collatamp EG can be recommended for orthopaedical patients with high risk of wound infection as additional agent for local antibiotic prophylaxis.

УДК:616.006.3.04

Гастроинтестинальные стромальные опухоли. Диагностические возможности лучевых и эндоскопических методов

Н.Ц. Цымжитова, Б.И. Долгушин, И.С. Стилиди, Б.М. Медведева, Д.А. Филоненко

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

Ключевые слова: **гастроинтестинальные стромальные опухоли, методы лучевой и эндоскопической диагностики**

Представлены данные возможностей (чувствительность, специфичность) лучевых и эндоскопических методов (РИ, ЭИ, ЭУС, УЗТ, РКТ, МРТ, АГ) и их комбинации в выявлении гастроинтестинальных стромальных опухолей.

Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются наиболее распространенными неэпителиальными опухолями желудочно-кишечного тракта с индивидуальными морфологическими, иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими признаками [1, 2].

Распространенность ГИСО составляет 10–20 случаев на 1 млн жителей без каких-либо географических, этнографических и расовых особенностей [3]. В последние годы отмечается рост числа заболеваемости ГИСО, в США каждый год регистрируется 5000–6000 новых случаев [2].

Особенностью ГИСО является экспрессия тирозинкиназного рецептора KIT (CD117), которая наблюдается более чем в 95% случаев [4, 5].

Тактика ведения больных неэпителиальными опухолями (НЭО) желудочно-кишечного тракта, согласно рекомендациям ESMO (European Society for Medical Oncology, 2008), во многом определяется размерами первичной опухоли и ее распространенностью. Больным НЭО пищевода, желудка, 12-перстной кишки и ободочной кишки размерами менее 2 см при отсутствии признаков злокачественности (по данным лучевых и эндоскопических методов исследования) может быть назначено динамическое наблюдение. В случае выявления роста опухоли показано ее удаление.

Больные с опухолью размерами более 5 см подлежат хирургическому лечению. Однако эффективность его ограничена (3-летняя выживаемость составляет 78,3%, общая 5-летняя выживаемость – 59,3%, 5-летняя безрецидивная выживаемость – 47,9%) и определяется следующими факторами (локализацией и размером первичной опухоли, радикальностью и объемом оперативного вмешательства, митотическим индексом) [1, 6].

Проведение предоперационной таргетной терапии *иматиниб метилатом* (Gleevec; Novartis, New York, NY) больным с местно-распространенными ГИСО позволяет улучшить результаты 2-летней выживаемости до 93,3%, 2-летней безрецидивной выживаемости – до 83%, 3-летней – до 91% [7, 8].

В связи с этим своевременная и уточненная диагностика имеет особое значение при планировании лечебной тактики у больных неэпителиальными опухолями желудочно-кишечного тракта (прежде всего ГИСО). В настоящее время окончательный диагноз ГИСО устанавливается на основании морфологического и иммуногистохимического исследований. Однако ввиду имеющихся ограничений в использовании стандартных методик получения морфологического материала на дооперационном этапе [9, 10] наиболее актуальным является определение возможностей лучевых и эндоскопических методов и их комбинации в выявлении этих опухолей.

Материалы и методы

В настоящем исследовании проведен анализ данных диагностических исследований 268 пациентов, прошедших наблюдение и лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН за период от 2000 по 2013 г. Из них основную группу составили больные гастроинтестинальной стромальной опухолью (n=86) и контрольную группу – больные раком и лимфомой ЖКТ, неорганными забрюшинными опухолями (n=182). Основным критерием отбора больных было гистологическое подтверждение опухоли.

Всем пациентам проводились рентгенологическое исследование (РИ), эндоскопическое ис-

Адрес для корреспонденции
Цымжитова Н.Ц.
E-mail: natsym@yandex.ru

следование (ЭИ), эндоультрасонографическое исследование (ЭУС), ультразвуковая томография (УЗТ), рентгеновская компьютерная томография (РКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ангиографическое исследование (АГ) по стандартным методикам вне зависимости от локализации первичной опухоли (табл. 1).

Из табл. 2 видно, что наиболее высокие показатели чувствительности в выявлении ГИСО наблюдались при применении эндоскопического исследования с ЭУС (92,3%) против ЭИ без использования ЭУС (71%). Показатели чувствительности и специфичности РКТ и МРТ в выявлении ГИСО приблизительно одинаковые (76,4; 80,5% соответственно).

Таблица 1. Методы лучевой и эндоскопической диагностики основной и контрольной групп

Методы исс-ний / Группы	РИ	ЭИ	ЭУС	УЗТ	РКТ	МРТ	АГ
Основная группа (n=86)	54	62	26	59	72	36	19
Контрольная группа (n=182)	120	120	38	137	172	98	80
Всего	174	182	84	197	244	134	99

Для определения возможностей лучевых и эндоскопических методов в выявлении ГИСО (т. е. оценки морфологического типа опухоли) были проанализированы диагностические данные обеих групп. Полученные диагностические результаты мы сопоставили с морфологическими заключениями.

Наиболее полно задачам оценки диагностических возможностей вышеуказанных методов отвечают чувствительность и специфичность.

Чувствительность = ИП/(ИП+ЛО)×100%

Специфичность = ИО/(ИО+ЛП)×100%

Прогностичность положительного результата = ИП/ИП+ЛП

Прогностичность отрицательного результата = ИО/ИО+ЛО

Точность=(ИО+ИП)/(ИО+ЛО+ИП+ЛП)×100%

Результаты

На основании проведенного анализа получены данные возможностей каждого метода в выявлении ГИСО (табл. 2).

Учитывая полученные достаточно низкие показатели возможностей основных методов диагностики желудочно-кишечного тракта (РИ и ЭИ), очевидно, что применение только одного метода визуализации в дооперационной диагностике ГИСО недостаточно.

В связи с чем мы сочли корректным оценить возможности комбинации лучевых и эндоскопических методов. Анализ результатов был проведен на основании данных диагностических исследований основной группы пациентов (n=86) (табл. 3).

Из приведенной табл. 3 видно, что чувствительность комбинации из двух методов, где обязательным является РИ, уступает таковой с профилирующим ЭИ. При этом существенной разницы в комбинациях между ЭИ+РКТ и ЭИ+МРТ мы не получили. Основываясь на полученных результатах (чувствительность ЭИ+РКТ и ЭИ+МРТ составляет 96,2 и 96,3% соответственно) мы считаем оправданным использовать данную комбинацию как основную в диагностическом алгоритме в выявлении ГИСО. Остальные методы могут быть применены в качестве дополнительных.

В то же время комбинация из трех методов ЭИ+ЭУС+РКТ является наиболее оптимальной

Таблица 2. Возможности различных методов лучевой диагностики в выявлении гастроинтестинальной стромальной опухоли

Методы	РИ	ЭИ	ЭУС	УЗТ	РКТ	МРТ	АГ
Чувствительность, %	53,7	71	92,3	55	76,4	80,5	52,6
Специфичность, %	96,7	97,5	–	–	97,7	98	–
Прогностичность положительного результата, %	87,9	93,6	–	–	93,2	93,5	–
Прогностичность отрицательного результата, %	82,4	86,7	96,7	88,4	90,8	93,2	89,6
Общая точность	83,4	88,5	97,6	–	91,4	93,3	90,7

Примечание: «–» указывает на невозможность получения достоверных данных в связи с отсутствием ложноположительных результатов в контрольной группе пациентов.

Таблица 3. Возможности комбинации методов лучевой диагностики в выявлении ГИСО

Комбинации методов	РИ+ЭИ	РИ+УЗТ	РИ+РКТ	РИ+РКТ+МРТ	ЭИ+ЭУС	ЭИ+УЗТ	ЭИ+РКТ	ЭИ+МРТ	ЭИ+ЭУС+РКТ	ЭИ+РИ+РКТ	ЭИ+РКТ+УЗТ	ЭИ+РКТ+МРТ	ЭИ+РКТ+АГ
Кол-во иссл-ний	42	41	43	20	26	48	53	27	25	34	41	26	13
ИП	36	30	36	17	24	37	51	26	25	33	39	25	12
ЛО	6	11	7	3	2	11	2	1	0	1	2	1	1
Чув-ность, %	85,7	73,2	83,7	85	92,3	77	96,2	96,3	100	97	95,1	96,2	92,3

для диагностики данных новообразований (чувствительность 100%). Остальные комбинации из трех методов не оправданны, чувствительность которых не превышает таковой при комбинации из двух методов.

Заключение

ГИСО являются наиболее распространенными неэпителиальными опухолями ЖКТ. Тактика ведения таких больных предполагает комбинированный лечебный подход с использованием таргетных препаратов, что наиболее актуально при ГИСО высокого риска прогрессирования. В связи с этим своевременная и уточненная диагностика имеет особое значение при планировании лечебной тактики. Однако, учитывая морфологические особенности ГИСО (прежде всего макроскопические формы и подслизистый рост опухоли), возможности отдельных методов лучевой и эндоскопической визуализации достаточно низкие, что обусловливает комплексный подход в диагностике данных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Matteo R.P., Heinrich M.C., EL-Rifai W.M. Clinicai management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI- 57. Hum. Patho.1999, v. 30, p. 1213-1220.
2. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Hum. Patol. 2002, v. 33, p. 459-465.
3. Miettinem M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch. 2001, v. 438, p. 1-12.
4. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors (review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch. Pathol. Lab. Med. 2006, p. 130.
5. Lasota J., Jasinski M., Sarlomo-Rikala M. l. Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. Am. J. Pathol. 1999, v. 154, p. 53-60.
6. Gupta M., Sheppard B.C., Corless C.L. Outcome following surgical therapy for gastrointestinal stromal tumors. J. Gastrointest. Surg. 2006, p. 1099-1105.
7. Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D.N. Efficacy and safety of imatinibmesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. Engl. J. Med. 2002, v. 347, p. 472-480.
8. Eisenberg B.L., Harris J., Blanke C.D. et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumour (GIST): Early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. J. Surg. Oncol. 2009, v. 99, p. 42-47.
9. Ando N., Goto H., Niwa Y. et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. Gastrointest. Endosc. 2002, v. 55, p. 37-43.
10. Connolly E.M., Gaffney E., Reynolds J.V. Gastrointestinal stromal tumors. Br. J. Surg. 2003, v. 90, p. 1178-1186.

Статья поступила 09.02.2014 г., принята к печати 21.04.2014 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR. DIAGNOSTIC ADVANTAGES OF RADIOLOGY AND ENDOSCOPIC METHODS

Tsymzhitova N.T., Dolgushin B.I., Stilidi I.S., Medvedeva B.M., Filonenko D.A.
FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: **gastrointestinal stromal tumor, radiology and endoscopic methods**

Determination of the advantages (sensitivity, specificity) combining radiology imaging modalities and endoscopy studies in detection of gastrointestinal stromal tumor.

УДК: 616-006.8

Лечение лейомиосарком матки

А.А. Феденко, А.А. Конев, В.А. Горбунова

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

Ключевые слова: **лейомиосаркомы матки, химиотерапия, гормонотерапия**

Данная статья посвящена обзору лечения лейомиосарком матки. На основании данных различных исследований мы рекомендуем проводить следующие этапы лечения. Хирургическое лечение в объеме пангистерэктомии должно обязательно проводиться при местно-распространенном заболевании, далее возможно применение адъювантной химиотерапии, но решение должно приниматься индивидуально. Проведение адъювантной лучевой терапии не показано, так как это не увеличивает общую выживаемость. Основным методом лечения диссеминированных лейомиосарком матки является комбинированная химиотерапия. В I линию лечения мы рекомендуем применять комбинированные схемы лечения с включением ифосфамида, доксорубицина, дакарбазина и гемцитабина, доцетаксела. Монотерапия трабектедином, в виде 24-часовой инфузии, показала хороший процент длительных стабилизаций и может применяться во II и более линии лечения. Применение гормональной терапии возможно в качестве поддерживающего лечения при положительном статусе рецепторов стероидных гормонов в опухоли. Решение о хирургическом лечении диссеминированного процесса должно приниматься индивидуально.

Также представлены данные РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН по применению трабектедина в лечении больных с лейомиосаркомами матки. Эффективность и токсичность сравнима с результатами международного исследования STS-201. При редукции дозы до 1,3 мг/м² в виде 24-часовой инфузии значительно снижается токсичность при сохранении показателей эффективности, однако это требует дальнейшего изучения.

Саркомы матки – достаточно редкие злокачественные опухоли матки, которые составляют до 3% всех злокачественных новообразований матки [1, 3] и около 7% сарком мягких тканей. Выявляются с частотой один-два случая на 100 000 женского населения [1, 2]. Наиболее часто встречаются лейомиосаркомы (около 40% случаев), стромальные опухоли эндометрия, недифференцированные саркомы, карциносаркомы.

Лейомиосаркомы матки

Лейомиосаркомы матки составляют до 40% случаев всех сарком матки [3]. 5-летняя общая выживаемость колеблется от 18,8 до 65% для всех стадий и от 52 до 85% для первой стадии заболевания [4–6].

Лечение местно-распространенных лейомиосарком матки

Основной метод – хирургическое лечение в объеме пангистерэктомии [7–10]. У больных в пременопаузе или с ранней стадией заболевания возможно сохранение яичников, так как это не влияет на выживаемость [9, 11], однако вопрос до сих пор остается дискутабельным с учетом того, что в 30% случаев опухолевые клетки экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестеронов. Иссечение тазовых и парааортальных лимфатических узлов не целесообразно, так как их поражение наблюдается менее чем в 3% наблюдений [11]. Лейомиосаркомы матки метастазируют рано и преимущественно гематогенным путем, чаще всего в легкие.

Послеоперационная лучевая терапия (ЛТ) не увеличивает общую выживаемость [12]. В 2010 году были опубликованы результаты крупного исследования по изучению роли адъювантной лучевой терапии в лечении сарком матки. Было проанализировано 3650 случаев, в группе с местно-распространенными лейомиосаркомами матки 131 пациентке проводилась послеоперационная лучевая терапия и 398 пациенткам лучевое лечение не проводилось. Период наблюдения составил пять лет, при сравнении двух групп отмечалось снижение риска развития местного рецидива с 16 до 2% у пациенток, получивших адъювантную ЛТ, однако статистически значимой разницы в общей выживаемости получено не было [13]. В рандомизированном исследовании III фазы, проведенном European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), также изучалась роль адъювантной ЛТ в лечении сарком матки [14]. 224 ранее не леченные женщины с I и II стадиями заболевания были разделены на две

Адрес для корреспонденции
Феденко А.А.
E-mail: fedenko@eesg.ru

группы: группа ЛТ, которой после хирургического лечения проводилось облучение малого таза СОД 50,4 Гр в течение 5 нед, и контрольная группа с выполнением только хирургического этапа. Исследование продолжалось в течение 13 лет. Распределение по гистологическим подтипам было следующим: лейомиосаркомы – 103 наблюдения, карциносаркомы – 91 и стромальные опухоли эндометрия – 28. Оценено 219 пациенток, при этом безрецидивная выживаемость составила 53% в группе с ЛТ и 50% в контрольной группе. Общая выживаемость существенно не отличалась: 58 и 56% соответственно.

В 2008 году был проведен мета-анализ рандомизированных исследований по адъювантной химиотерапии локализованных сарком мягких тканей. Комбинированные схемы химиотерапии показали увеличение безрецидивной и общей выживаемости при сравнении с высокодозными режимами [15]. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) было проведено сравнение адъювантного применения пяти циклов доксорубицина и ифосфамида с контрольной группой. Включена 351 пациентка с промежуточной и высокой степенью злокачественности опухоли. Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость существенно не отличались [16]. Французской саркомной группой French Sarcoma Group (FSG) проведен ретроспективный анализ 1500 пациентов с саркомами мягких тканей, результаты которого показали значимое увеличение безрецидивной и общей выживаемости для группы больных с саркомами высокой степени злокачественности при использовании адъювантной химиотерапии [17].

В рандомизированном исследовании, проведенном Gynecologic Oncology Group (GOG), по оценке эффективности адриамицина в адъювантной химиотерапии сарком матки было отмечено снижение риска развития рецидива с 66 до 44%. Данные результаты были достигнуты только в небольшой группе больных с лейомиосаркомами и статистически не значимы [18].

В исследовании SARC005 проводилась оценка эффективности адъювантной химиотерапии с использованием комбинации гемцитабина и доцетаксела с последующим назначением доксорубицина у больных с лейомиосаркомами матки высокой степени злокачественности. Безрецидивная выживаемость в течение 2 лет составила 78%, в течение 3 лет – 50%. Полученные результаты показали значимое увеличение безрецидивной выживаемости в сравнении с группой исторического контроля (без адъювантной химиотерапии), что явилось предпосылкой для дальнейшего изучения данной схемы в III фазе рандомизированного исследования [19, 20].

Лечение распространенных лейомиосарком матки

Основные методы лечения – это системная химиотерапия, гормональная и таргетная терапии. Решение о проведении хирургического лечения должно приниматься индивидуально.

Монохимиотерапия

Несмотря на множество исследований, включая исследования II фазы, количество препаратов с активностью более 15–20% весьма ограничено – антрациклины (доксорубицин и эпирубицин), ифосфамид, гемцитабин, дакарбазин и темозоломид.

Всего несколько рандомизированных исследований показывают сопоставимую эффективность доксорубицина и эпирубицина [21, 22], доксорубицина и ифосфамида [23], превосходство ифосфамида над циклофосфамидом [24] и отсутствие эффективности доцетаксела как в первой, так и во второй линиях лечения [25]. Гемцитабин эффективен у пациенток с лейомиосаркомами матки в 21% [26]. Темозоломид применялся у 26 больных с распространенными саркомами мягких тканей. Ответ на лечение наблюдался только у пациенток с лейомиосаркомами различного происхождения и составил 18% [27].

Трабектедин – новый цитостатик, который взаимодействует с системой репарации нуклеотидов, подавляя транскрипцию. Препарат связывается с малой бороздкой ДНК, в результате чего спираль ДНК изгибается в сторону большой бороздки. Это запускает каскад процессов, влияющих на факторы транскрипции ДНК, белки, связывающиеся с ДНК, и механизмы репарации ДНК, что в конечном итоге приводит к нарушению клеточного цикла. В лечении лейомиосарком матки с использованием трабектедина стабилизация может быть достигнута в 56% [28]. При использовании 24-часовой инфузии препарата раз в 3 нед медиана выживаемости без прогрессирования выше (3,3 мес) по сравнению с еженедельной инфузией (2,3 мес) [29]. Ретроспективный анализ 66 случаев лечения лейомиосарком матки трабектедином показал высокую частоту объективных ответов: в 16% наблюдений был получен частичный ответ и в 35% наблюдений – стабилизация. Выживаемость без прогрессирования в течение 6 мес составила 33% [30].

Эрибулин (Eribulin – новый ингибитор микротубулинов) изучался во II фазе исследования EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) при диссеминированных саркомах мягких тканей. В исследование были включены 128 пациентов. Медиана времени до прогрессирования составила 12 нед. Ответ на лечение составил 32% при лейомиосаркомах и 47% при липосаркомах [31]. Сравнение эффективности эрибулина и дакарбазина у пациентов с лейомиосаркомами и липосаркомами в настоящее время находится на III фазе рандомизированного исследования [32].

Комбинированная химиотерапия

Эффективность современной комбинированной химиотерапии составляет от 40 до 50% для пациентов с распространенными саркомами мягких тканей [33].

Исследования по эффективности комбинации доксорубицина с дакарбазином в лечении сарком матки демонстрируют противоречивые результаты. В исследовании Omura и соавторов не было получено увеличения частоты объективных ответов, времени до прогрессирования и общей выживаемости при сравнении данной комбинации с доксорубицином в монорежиме, однако в исследовании Borden и соавторов доксорубицин с дакарбазином показали значимое увеличение частоты объективных ответов при сравнении только с доксорубицином (30 и 18% соответственно), общая выживаемость не имела статистической значимой разницы для обеих групп [34, 35].

Первое рандомизированное исследование эффективности доксорубицина в монорежиме (80 мг/м²), доксорубицина (60 мг/м²) в комбинации с ифосфамидом (7,5 г/м²) и доксорубицина (40 мг/м²) в комбинации с митомицином (8 мг/м²) и цисплатином (60 мг/м²) в лечении сарком мягких тканей было проведено Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). В группе получавших доксорубицин с ифосфамидом частота объективных ответов составила 34% против 20% в группе доксорубицина в монорежиме. Также отмечалась тенденция к увеличению общей выживаемости при применении доксорубицина с ифосфамидом по сравнению с использованием доксорубицина в монорежиме, однако статистическая достоверность не достигнута [36]. Далее EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) провела исследование по изучению эффективности доксорубицина в монорежиме (75 мг/м²), доксорубицина (50 мг/м²) в комбинации с ифосфамидом (5 г/м²) и комбинации циклофосфамида, винкристина, адриамицина и дакарбазина (CyVADIC). Частота объективных ответов составила 23–28%. Ни один из режимов не показал преимущества в непосредственных и отдаленных результатах лечения [37]. Другое исследование, проведенное Southwest Oncology Group (SWOG) and Cancer and Leukemia Group B (CALGB), оценивало эффективность доксорубицина и дакарбазина в комбинации с ифосфамидом или без него. Применялись дозы 60 мг/м² доксорубицина, 1000 мг/м² дакарбазина и 7,5 г/м² ифосфамида. В ходе исследования доза ифосфамида редуцирована до 6 г/м² в связи с выраженной миелосупрессией. Комбинация с ифосфамидом показала статистически значимое увеличение числа объективных ответов и времени до прогрессирования [38]. Однако увеличение общей выживаемости не было достигнуто, что, возможно, обусловлено применением ифосфамида во второй линии лечения.

Крупное исследование EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) сравнивало эффективность доксорубицина в монорежиме и комбинации доксорубицина с ифосфамидом. Ранее нелеченные пациентки с местно-распространенными и диссеминированными саркомами мягких тканей, в возрасте 18–60 лет, были рандомизированы на группу с доксорубицином 75 мг/м² в виде 72-часовой внутривенной инфузии и группу комбинации доксорубицина 25 мг/м² в 1–3-й дни с ифосфамидом 10 г/м² в виде 96-часовой внутривенной инфузии на фоне месны с последующей поддержкой ГКСФ. В первой группе оценены 228 пациенток, во второй – 227. Медиана наблюдения составила 56 и 59 мес соответственно. В группе больных с комбинацией доксорубицина и ифосфамида медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,4 мес, что существенно превышало данный показатель в группе с доксорубицином (4,6 мес). Однако достоверного увеличения общей выживаемости достигнуто не было. Медиана общей выживаемости составила 14,3 мес в группе комбинации доксорубицина с ифосфамидом и 12,8 мес в группе монотерапии доксорубицином [39].

Комбинация гемцитабина и доцетаксела изучалась как в первой линии лечения сарком мягких тканей, так и при рецидивах.

В исследовании II фазы применение данной комбинации у 34 пациентов нерезектабельными лейомиосаркомами показало высокую частоту объективных ответов (53%), медиана времени до прогрессирования составила 5,6 мес [40]. В другом исследовании частота объективных ответов составила 36% в первой линии лечения и 27% во второй. Включены 48 пациенток с лейомиосаркомами матки. Медиана общей выживаемости составила более 16 мес [41, 42].

В рандомизированном исследовании SARC проводилось сравнение эффективности монотерапии гемцитабином с комбинацией гемцитабина и доцетаксела при диссеминированных саркомах мягких тканей. Включены сто двадцать два пациента, 119 из них оценены. В группе комбинированной химиотерапии отмечалось увеличение частоты ответов на лечение (16 и 8% соответственно), выживаемости без прогрессирования (6,2 и 3,0 мес соответственно) и общей выживаемости (17,9 и 11,5 мес соответственно) [43]. В настоящее время проводится рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность комбинации гемцитабина и доцетаксела с ифосфамидом и доксорубицином при распространенных саркомах мягких тканей [44].

Гормонотерапия

Тамоксифен неэффективен при лейомиосаркомах матки. При положительной экспрессии рецеп-

торов стероидных гормонов в опухоли возможно применение ингибиторов ароматазы [45]. Из-за отсутствия данных рандомизированных исследований гормональную терапию не рекомендовано проводить в качестве основной терапии при распространенных лейомиосаркомах матки.

Таргетная терапия

Сунитиниб проявляет ингибирующую активность в отношении многих киназ (>80 киназ), является мощным ингибитором рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFRα и PDGRFβ), рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия (VEGRF1, VEGRF2 и VEGRF3), рецептора фактора стволовых клеток (KIT), рецептора Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT), рецептора колониестимулирующего фактора (CSF-IR) и рецептора нейротрофического глиального фактора (RET). Эффективность сунитиниба при лейомиосаркомах матки изучалась в исследовании II фазы [46]. Ответ на лечение наблюдался только у 2 пациенток из 23. У 4 пациенток время до прогрессирования составило 6 мес.

Сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (c-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-l, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β). В исследовании II фазы у пациентов с диссеминированными саркомами мягких тканей терапия сунитинибом не показала значимой эффективности, ответ на лечение отмечался только в одном наблюдении [47].

Пазопаниб является мультитаргетным ингибитором рецепторов сосудистых эндотелиальных факторов роста-1, -2, -3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), рецептора фактора роста тромбоцитов альфа и бета (PDGFR-α и PDGFR-β), рецептора фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1, -3) и др. Эффективность пазопаниба у пациентов с диссеминированными саркомами мягких тканей изучалась в исследовании II фазы. Включены 142 пациента. В группе с лейомиосаркомами частота случаев без прогрессирования заболевания через 12 нед составила 44%. У одного пациента отмечен частичный ответ на лечение [48]. Рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое исследование III фазы PALETTE доказало эффективность пазопаниба по сравнению с плацебо у пациентов с распространенными саркомами мягких тканей (исключая GIST и липосаркомы), которые ранее получали химиотерапию. В исследование были включены 369 пациентов, получавших ранее химиотерапию, рандомизация проводилась по принципу 2:1 на группу пациентов, получающих пазопаниб 800 мг в сут (n=246) либо плацебо (n=123). В группе с пазопанибом по сравнению с плацебо отмечалось трехкратное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (4,6 против 1,6 мес). Общая выживаемость существенно не отличалась (12,5 против 10,7 мес) [49]. В апреле 2012 года FDA одобрил применение пазопаниба для лечения сарком мягких тканей, которые ранее получали химиотерапию.

Ридафоролимус – ингибитор mTOR, изучен в крупном рандомизированном исследовании III фазы при распространенных саркомах мягких тканей и костей. 711 пациентов со стабилизацией заболевания после химиотерапии в первой, второй или третьей линии были рандомизированы на группы ридафоролимуса или плацебо в качестве поддерживающего лечения до прогрессирования заболевания. Отмечалось увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания в группе с ридафоролимусом (17,7 против 14,6 нед) [50], однако препарат не был одобрен FDA, и необходимо его дальнейшее изучение.

Добавление бевацизумаба к комбинации гемцитабина и доцетаксела изучено в IB фазе исследования у 38 пациентов с саркомами мягких тканей. Ответ на лечение выявлен у 31% пациентов, однако отмечалось значительное увеличение токсичности. Преимущества комбинации с бевацизумабом сомнительны [51]. Gynecologic Oncology Group (GOG) в настоящее время проводит рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности гемцитабина и доцетаксела с бевацизумабом/плацебо у пациентов с распространенными или рецидивирующими лейомиосаркомами матки [52].

Клинические аспекты применения трабектедина в лечении диссеминированных лейомиосарком матки. Опыт РОНЦ им. Н.Н. Блохина

В Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина за период с апреля 2007 по декабрь 2013 г. проходили лечение 24 пациентки с лейомиосаркомами матки. Во всех случаях гистологический диагноз подтверждался в РОНЦ им. Н.Н. Блохина при биопсии или при пересмотре готовых гистологических препаратов. В качестве 2-й или более линий химиотерапии трабектедин применялся в виде 24-часовой непрерывной внутривенной инфузии. У 15 пациенток доза препарата составила 1,5 мг/м^2 и у 9 пациенток – 1,3 мг/м^2.

Эффективность применения трабектедина оценена у 24 больных: полных регрессий не достигнуто, частичная регрессия – 3 пациентки (13%), стабилизация процесса – 12 пациенток (50%), прогрессирование – 9 пациенток (37%). Таким образом, контроль роста опухоли (объективный эффект и стабилизация) составил 63% (табл. 1).

Таблица 1. Оценка эффективности трабектедина в зависимости от степени злокачественности опухоли

	Количество оцененных больных	CR	PR	SD	PD
G1	–	–	–	–	–
G2	10	–	2	5	3
G3	10	–	0	5	5

* Оценены 20 пациенток.

Медиана времени до прогрессирования при применении трабектедина в качестве второй и более линии химиотерапии составила 5,1 мес. Оценены 24 пациентки (см. рисунок).

Нежелательные явления

Гематологическая токсичность встречалась в 37,5%. Более подробные данные представлены в табл. 2.

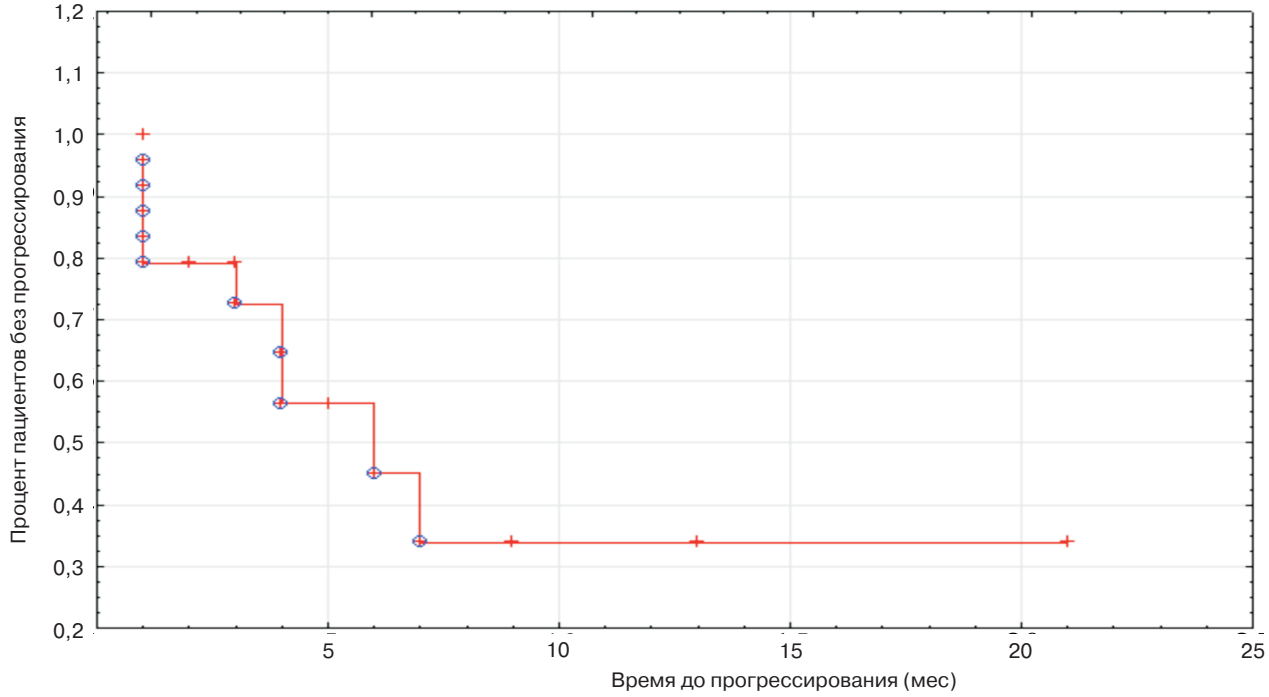


Рисунок. Медиана времени до прогрессирования при применении трабектедина в качестве второй и более линии химиотерапии

Во второй линии химиотерапии трабектедин применяли у 11 пациенток. Медиана времени до прогрессирования не достигнута. В третьей линии трабектедин применялся у 9 пациенток, и медиана времени до прогрессирования составила 3,3 мес. В четвертой и более линиях лечения трабектедин применялся у 4 пациенток. Медиана времени до прогрессирования не достигнута.

Медиана общей выживаемости не достигнута. Одногодичная выживаемость составила 50%.

Гепатотоксичность выявлена у 5 из 24 (21%) пациенток. Отмечалось транзиторное повышение уровня АЛТ, АСТ, ЛДГ до 1–2-й степени с нормализацией показателей к началу следующего цикла. В литературе описаны случаи рабдомиолиза, однако их частота не превышает 1%.

Рабдомиолиз – синдром, развивающийся вследствие повреждения поперечно-полосатой мускулатуры, что приводит к высвобождению продуктов распада миоцитов и появлению в системном кро-

Таблица 2. Гематологическая токсичность при применении трабектедина

Степень тяжести	1-я	2-я	3-я	4-я
Лейкопения	1 (4,2%)	2 (8,4%)	3 (12,6%)	1 (4,2%)
Нейтропения	1 (4,2%)	3 (12,6%)	3 (12,6%)	2 (8,4%)
Анемия	0	4 (16,8%)	0	0
Тромбоцитопения	0	1 (4,2%)	3 (12,6%)	0

вотоке свободного миоглобина (миоглобинемия). Миоглобин крови фильтруется клубочковой системой почек и появляется в моче (миоглобинурия), что может привести к развитию острой почечной недостаточности ОПН. В нашем исследовании случаев рабдомиолиза не отмечено.

Частота развития нежелательных явлений коррелирует с дозой препарата. Из 15 пациенток, получавших трабектедин в дозе 1,5 мг/м^2, троим была произведена редукция дозы до 1,3 мг/м^2 в связи с развитием стойкой гематологической токсичности. Девяти пациенткам, начинавшим лечение трабектедином в дозе 1,3 мг/м^2, редукция не производилась. При применении 2-го режима лейкопения 2-й ст. и нейтропения 2-й ст. возникла только у одной пациентки.

Выводы

Золотого стандарта лечения лейомиосарком матки не существует. Это связано с достаточно редкой встречаемостью заболевания и небольшим количеством исследований. Лечение местно-распространенного заболевания должно обязательно включать в себя этап хирургического лечения в объеме пангистерэктомии. Проведение адъювантной лучевой терапии не рекомендовано, так как это не увеличивает общую выживаемость. Роль адъювантной химиотерапии изучалась во многих клинических исследованиях. Тем не менее решение о назначении адъювантной химиотерапии должно приниматься индивидуально. Основным методом лечения распространенных лейомиосарком матки является комбинированная химиотерапия. Преимуществом обладают комбинированные схемы лечения на основе ифосфамида и доксорубицина, гемцитабина и доцетаксела. Монотерапия трабектедином показала хороший процент стабилизаций. Применение гормональной терапии возможно в качестве поддерживающего лечения при положительном статусе рецепторов стероидных гормонов в опухоли и не рекомендовано в качестве основной терапии при распространенных лейомиосаркомах матки. Учитывая данные исследований II фазы, применение сунитиниба и сорафениба в качестве монотерапии нецелесообразно. Пазопаниб показал трехкратное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования и может быть использован для лечения этой группы больных. Решение о хирургическом лечении диссеминированного процесса должно приниматься индивидуально и только на фоне длительной стабилизации опухолевого процесса. На основе наших данных мы рекомендуем применять трабектедин в виде 24-часовой непрерывной внутривенной инфузии с интервалом в три недели во вторую и более линии химиотерапии в дозе 1,3 мг/м^2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф. Саркомы матки. СПб.: Гиппократ. 1996, 128 с.
2. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза). Автореферат диссертации д-ра мед. наук. М., 2003, 46 с.
3. D'angelo E., Prat J. Uterine sarcomas: a review. Gynecol Oncol. 2010, v. 116, p. 131-139.
4. Gillet D. Leiomyosarcoma of the uterus in a woman taking adjuvant tamoxifen therapy. Med. J. Aust. 1995, v. 163, p. 160Y1.
5. Cantisani V., Mortele K.J., Kalantari B.N. et al. Vaginal metastasis from uterine leiomyosarcoma. Magnetic resonance imaging features with pathological correlation. J. Comput. Assist. Tomogr. 2003, v. 27, p. 805-809.
6. Esposito N.N., Hunt J.L., Bakker A. et al. Analysis of allelic loss as an adjuvant tool in evaluation of malignancy in uterine smooth muscle tumors. Am. J. Surg. Pathol. 2006, v. 30, p. 97-103.
7. Papadimitriou C.A., Zorzou M.P, Markaki S., Rodolakis A., Voulgaris Z., Bozas G., Kastritis E., Bamias A., Gika D., Dimopoulos M.A. Anthracycline-based adjuvant chemotherapy in early-stage uterine sarcomas: long-term results of a single institution experience. Eur. J. Gynaecol Oncol. 2007, v. 28, p. 109-116.
8. Ramondetta L., Bodurka D., Deavers M., Jhingran A. Uterine Sarcomas. In M. D. Anderson Cancer Care Series, Gynecologic Cancer. Edited by Eifel P.J., Gershenson D.M., Kavanagh J.J., Silva E.G. Springer. New York. 2006, p. 125-147.
9. Gadducci A., Cosio S., Romanini A., Genazzani A.R. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2008, v. 65, p. 129-142.
10. Zelmanowicz A., Hildesheim A., Sherman M.E., Sturgeon S.R, Kurman R.J., Barrett R.J., Berman M.L., Mortel R., Twiggs L.B., Wilbanks G.D., Brinton L.A. Evidence for a common etiology for endometrial carcinomas and malignant mixed mullerian tumors. Gynecol. Oncol. 1998, v. 69, p. 253-257.
11. Giuntoli R.L. 2nd, Metzinger D.S., DiMarco C.S. et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. Gynecol. Oncol. 2003, v. 89, p. 460-469.
12. Mahdavi A., Monk B.J., Ragazzo J. et al. Pelvic radiation improves local control after hysterectomy for uterine leiomyosarcoma: a 20-year experience. Int. J. Gynecol. Cancer. 2009, v. 19, p. 1080-1084.
13. Sampath S., Schultheiss T.E., Ryu J.K. et al. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010, v. 76, p. 728-734.
14. Reed N.S., Mangioni C., Malmström H. et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). Eur. J. Cancer. 2008, v. 44, p. 808-818.
15. Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhyar F. et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer. 2008, v. 113, p. 573-581.
16. Woll P.J., van Glabbeke M., Hohenberger P. et al. Adjuvant chemotherapy (CT) with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma (STS): interim analysis of a randomised phase III trial. ASCO Ann. Meet. Proc. Part I. J. Clin. Oncol. 2007, v. 25, p. 10008.
17. Italiano A, Delva F., Mathoulin-Pelissier S. et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft

tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. Ann. Oncol. 2010, v. 12, p. 2436-2441.
18. Omura G.A., Blessing J.A., Major F. et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. J. Clin. Oncol. 1985, v. 3, p. 1240-1245.
19. Hensley M.L., Wathen K., Maki R.G. et al. 3-year follow-up of SaRC005: adjuvant treatment of high risk primary uterine leiomyosarcoma with gemcitabine/docetaxel, followed by doxorubicin. #78. Connective Tissue Oncology Society annual Meeting 2011, poster #78. Nov. 2011. Chicago, poster.
20. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01533207 (18 May 2012, date last accessed).
21. Mouridsen H.T., Bastholt L., Somers R. et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. a randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1987, v. 23, p. 1477-1483.
22. Nielsen O.S., Dombernowsky P., Mouridsen H. et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Br. J. Cancer. 1999, v. 78, p. 1634-1639.
23. Lorigan P., Verweij J., Papai Z. et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. J. Clin. Oncol. 2007, v. 25, p. 3144-3150.
24. Bramwell V.H.C., Mouridsen H.T., Santoro A. et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1987, v. 23, p. 311-321.
25. Verweij J., Lee S.M., Ruka W. et al. Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the European organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group. J. Clin. Oncol. 2000, v. 18, p. 2081-2086.
26. Look K.Y., Sandler A., Blessing J.A. et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. Gynecol. Oncol. 2004, v. 92, p. 644-647.
27. Talbot S.M., Keohan M.L., Hesdorffer M. et al. A phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. Cancer. 2003, v. 98, p. 1942-1946.
28. Le Cesne A., Blay J.Y., Judson I. et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. J. Clin. Oncol. 2005, v. 23, p. 576-584.
29. Demetri G.D., Chawla S.P., von Mehren M. et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. J. Clin. Oncol. 2009, v. 27, p. 4188-4196.
30. Sanfilippo R., Grosso F., Jones R.L. et al. Trabectedin in advanced uterine leiomyosarcomas: a retrospective case series analysis from two reference centers. Gynecol. Oncol. 2011, v. 123, p. 553-556.
31. Schöffski P., Ray-Coquard I.L., Cioffi A. et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. Lancet Oncol. 2011, v. 12, p. 1045-1052.
32. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01327885 (18 May 2012, date last accessed).
33. Reichardt P., Tilgner J., Hohenberger P. et al. Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. J. Clin. Oncol. 1998, v. 16, p. 1438-1443.
34. Omura G.A., Major F.J., Blessing J.A., et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. Cancer. 1983, v. 52, p. 626-632.
35. Borden E.C., Amato D.A., Rosenbaum C. et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. J. Clin. Oncol. 1987, v. 5, p. 840-850.
36. Edmonson J.H., Ryan L.M., Blum R.H. et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. J. Clin. Oncol. 1993, v. 11, p. 1269-1275.
37. Santoro A., Tursz T., Mouridsen H. et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J. Clin. Oncol. 1995, v. 13, p. 1537-1545.
38. Antman K., Crowley J., Balcerzak S.P. et al. An Intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbacine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J. Clin. Oncol. 1993, v. 11, p. 1276-1285.
39. Judson I., Verwei J., Gelderblom H. et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Mar 4. pii: S1470-2045(14)70063-4.
40. Hensley M.L., Maki R., Venkatraman E. et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. J. Clin. Oncol. 2002, v. 20, p. 2824-2831.
41. Hensley M.L., Blessing J.A., Degeest K. et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. Gynecol. Oncol. 2008, v. 109, p. 323-328.
42. Hensley M.L., Blessing J.A., Mannel R. et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. Gynecol Oncol. 2008, v. 109, p. 329-334.
43. Maki R.G., Wathen J.K., Patel S.R. et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J. Clin. Oncol. 2007, v. 25, p. 2755-2763.
44. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00189137 (18 May 2012, date last accessed).
45. O'Cearbhaill R., Zhou Q., Iasonos A. et al. Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. Gynecol Oncol. 2010, v. 116, p. 424-429.
46. Hensley M.L., Sill M.W., Scribner D.R. Jr. et al. Sunitinib malate in the treatment of recurrent or persistent uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. Gynecol. Oncol. 2009, v. 115, p. 460-465.
47. Maki R.G., D'Adamo D.R., Keohan M.L. et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. J. Clin. Oncol. 2009, v. 27, p. 3133-3140.
48. Sleijfer S., Ray-Coquard I., Papai Z. et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). J. Clin. Oncol. 2009, v. 27, p. 3126-3132.

49. Van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P. et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2012, v. 379, p. 1879-1886.
50. Chawla S.P., Blay J., Ray-Coquard I.L. et al. Results of the phase III, placebo-controlled trial (SUCCEED) evaluating the mTOR inhibitor ridaforolimus (R) as maintenance therapy in advanced sarcoma patients (pts) following clinical benefit from prior standard cytotoxic chemotherapy (CT). J. Clin. Oncol. 2011, v. 29 (Suppl.) (abstr 10005).
51. Verschraegen C.F., Arias-Pulido H., Lee S.J. et al. Phase IB study of the combination of docetaxel, gemcitabine, and bevacizumab in patients with advanced or recurrent soft tissue sarcoma: the axtell regimen. Ann. Oncol. 2012, v. 23, p. 785-790.
52. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01012297 (18 May 2012, date last accessed).

Статья поступила 11.04.2014 г., принята к печати 21.04.2014 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Бохяном

TREATMENT OF UTERINE LEIOMYOSARCOMA

Fedenko A.A., Konev A.A., Gorbunova V.A.

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

Key words: **uterine leiomyosarcomas, chemotherapy, hormonotherapy**

This article is a review of uterine leiomyosarcomas treatment options. Based on the data from different trials we recommend the following treatment strategy. Surgery: total hysterectomy must be done in localized disease, further adjuvant chemotherapy is possible, but the decision should be taken individually. Adjuvant radiation therapy is not recommended due to low influence on overall survival. Advanced uterine leiomyosarcomas should be treated by combined chemotherapy. As a first line we recommend combined regimens including doxorubicin, dacarbazine, ifosfamide and gemcitabine, docetaxel. Trabectedin monotherapy as a 24-hour infusion showed good result in long-term SD and can be used as a second or further lines of treatment. Hormone therapy is possible as supportive treatment if status of steroid hormone receptors in the tumor is positive. The decision on second look surgery in advanced disease should be discussed individually. Also our data of trabectedin use in pts with uterine leiomyosarcomas is fully discussed. We got the same treatment and toxicity results as in STS-201. After the dose reduction till 1,3 mg/m^2 we got more favorable toxicity profile with the same efficacy but further investigation is needed.

УДК: 615.456

Возможность применения лекарственных контейнеров с основой из наноалмазного композита для проведения локальной химиотерапии. Экспериментальные данные

А.А. Курильчик[1], В.В. Южаков[1], А.Г. Коноплянников[1], Л.Н. Бандурко[1], Л.Е. Севанькаева[1], М.В. Филимонова[1], С.Б. Корчагина[2], С.К. Гордеев[2], О.И. Киселёв[3], А.Ф. Цыб[1]

[1] ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск
[2] ОАО «Центральный научно-исследовательский институт материалов», г. Санкт-Петербург
[3] ФГБУ «НИИ гриппа Минздрава России», г. Санкт-Петербург

Ключевые слова: **наноалмазный лекарственный контейнер, локальная химиотерапия опухолей, доксорубицин, саркома М-1, иммуногистохимия, PCNA**

Цель работы. **Изучить влияние доксорубицина, иммобилизованного в углеродные наноструктурные лекарственные контейнеры, на патоморфологию экспериментальной перевивной опухоли.**
Материалы и методы. **Эксперименты выполнены на крысах с привитой под кожу голени саркомой М-1. Для доставки противоопухолевого препарата в паренхиму новообразований использовали углеродные контейнеры, изготовленные на основе наноалмазного композита и предварительно инкубированные в 0,01 и 0,1% растворе доксорубицина. Методы исследования включали иммуноокрашивание гистологических срезов саркомы М-1 на PCNA.**
Результаты. **При изучении гистологических препаратов вокруг контейнеров, пропитанных 0,01% раствором доксорубицина, визуализировались узкие зоны шириной от 0,1 до 0,35 мм деструкции опухолевой ткани с отсутствием положительной реакции ядер клеток на PCNA. При увеличении концентрации доксорубицина в 10 раз зоны индуцированного повреждения саркомы М-1 были в 3–4 раза шире. В опухолевой ткани, прилегающей к зонам полной деструкции клеточных элементов, отмечался отек стромы, диссоциация опухолевых клеток, а также их гибель в фазе митоза.**
Заключение. **Имплантированные в зону роста новообразований углеродные контейнеры с доксорубицином оказывают локальное альтеративно-деструктивное действие на экспериментальную соединительнотканную опухоль. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения наноалмазных композитов для селективной доставки препаратов в опухоль.**

Введение

Большинство схем комбинированного лечения злокачественных новообразований включает цитостатики, обладающие наряду с высокой эффективностью и широким спектром противоопухолевого действия высокой системной токсичностью [1]. Считается, что для повышения эффективности химиотерапии необходимо добиться повышения концентрации и постоянного присутствия лекарственного препарата в опухоли [2, 3]. Использование локо-регионарной химиотерапии делает возможным создание высоких доз противоопухолевого препарата в очаге поражения. К перспективным подходам для контроля солидных новообразований можно отнести такие методы, как изолированная регионарная химиотерапевтическая перфузия, химиоэмболизация с применением масляных суспензий и микросфер, а также аппликационная химиотерапия с использованием биорастворимых лекарственных пленок [2–6].

Одним из направлений в терапии злокачественных новообразований является создание иммобилизованных лекарственных форм, обеспечивающих органоспецифичность и снижение общей токсичности химиотерапевтических агентов [5, 6].

В качестве лекарственного контейнера мы использовали углеродно-алмазный композит, созданный на основе наночастиц углерода и разработанный

Адрес для корреспонденции
Курильчик А.А.
E-mail: Aleksandrkurilchik@yandex.ru

совместно в ОАО «Центральный научно-исследовательский институт материалов» (г. Санкт-Петербург), ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России и ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

Наноалмазы – это трехмерно упорядоченные алмазные частицы, полученные при взрыве в замкнутом пространстве. Наноалмазные частицы имеют размеры 4–6 нм. Их удельная поверхность составляет 250–400 м^2/г.

Из наноалмазного порошка получен наноалмазный композит (НАК), в котором частицы связаны между собой тончайшим слоем углеродной неалмазной матрицы (рис. 1).

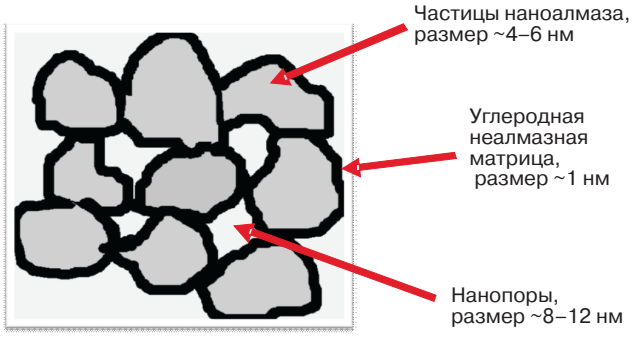


Рис. 1. Структура наноалмазного композита

Композиты углерод-наноалмаз обладают высокой пористостью, которая может быть использована для поглощения, хранения и пролонгированного выделения лекарственных препаратов. Важно, что нанопористая структура композита обеспечивает процессы физической адсорбции лекарств и их удержание в силовом поле нанопор. Проведенные нами предварительные исследования адсорбции и десорбции из водных растворов левофлоксацина показали, что композиционный материал углерод-наноалмаз может быть насыщен лекарственным

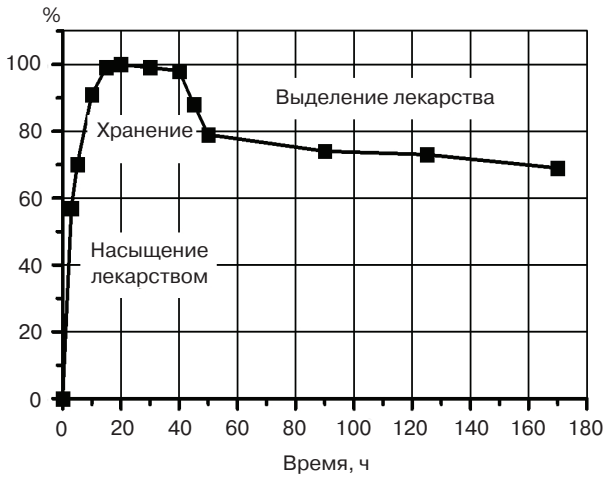
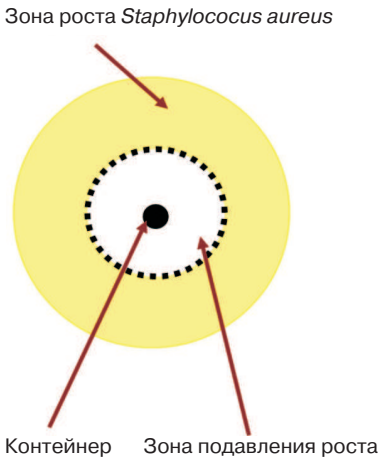


Рис. 2. Динамика изменения содержания левофлоксацина в НАК

веществом. Тем самым получены лекарственные контейнеры НАК/лекарство.

Сохранение биологической активности лекарства после выделения из контейнера было подтверждено микробиологическими тестами по подавлению роста колоний золотистого стафилококка. Так, лекарственный контейнер из композиционного материала наноалмаз-углерод, наполненный левофлоксацином, активно подавлял рост *Staphylococus aureus* (рис. 3). При этом НАК-левофлоксацин сохранял свою активность при многократном использовании без снижения способности подавлять рост бактерий. Это свидетельствует о пролонгированной десорбции левофлоксацина из контейнера в бактерицидных концентрациях.



Подавление роста *Staphylococus aureus*

Контейнер	Диаметр зоны подавления роста, мм		
	1-й этап (24 ч)	2-й этап (24 ч)	3-й этап (24 ч)
НАК-20+ L-флоксацин	17,8	17,6	17,5
Стандарт-тест	15,2	–	–

Рис. 3. Биологическая активность лекарственного контейнера на основе НАК

Цель настоящей работы – изучение влияния доксорубицина, иммобилизованного в углеродные наноструктурные лекарственные контейнеры на экспериментальную перевивную опухоль.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на самцах белых беспородных крыс в возрасте 3 мес с привитой по ранее описанной нами методике [7] под кожу правой голени саркомой М-1 (рис. 4).

Для направленной доставки противоопухолевого препарата в паренхиму новообразований использовали углеродные контейнеры диаметром 1 мм и длиной 3 мм (рис. 5), предварительно про-

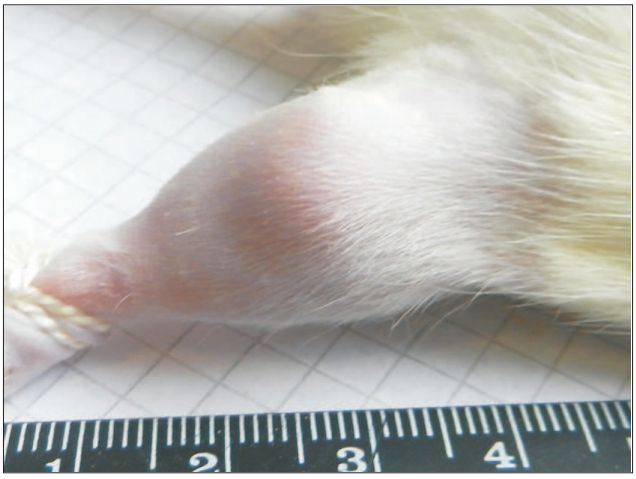


Рис. 4. Саркома М-1, привитая под кожу голени крысы

питанные в течение 3 сут в 0,01% и 0,1% растворе доксорубицина.

С помощью троакара носители доксорубицина имплантировали в периферическую зону опухолевых узлов размером 0,8–1,2 см^3.

Рис. 5. Лекарственные контейнеры

Животных-опухоленосителей выводили из опыта через 1 сут после имплантации углеродных носителей доксорубицина. Опухолевые узлы, выделенные под тиопенталовым наркозом, фиксировали 24 ч в кислой жидкости Буэна. Крыс подвергали лекарственной эвтаназии введением раствора нембутала (50 мг/кг массы тела) t с последующей декапитацией. После отмывки материала в 70% этаноле ткань опухолей вырезали в виде блоков, обезвоживали и заливали в Гистомикс с ориентацией для получения поперечных срезов контейнеров, введенных в паренхиму саркомы М-1.

Для гистологического исследования микротомные срезы опухолей толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Для иммуноокрашивания пролиферирующих клеток использовали мышиные моноклональные антитела к PCNA (*Proliferating Cell Nuclear Antigen*) в разведении 1:400 (PC10, «DAKO»), биотинилированные лошадиные антитела к мышиным IgG (BA-2000, «Vector Lab.», 1:250) и стрептавидин-пероксидазный комплекс (SA-5004, «Vector Lab.», 1:250) [8]. Растворы для иммуногистохимии готовили на фосфатно-солевом буфере (ФСБ), pH 7,4. Эндогенную пероксидазу блокировали в 3% перекиси водорода. В блокирующий буфер добавляли 2% нормальной сыворотки животных-доноров вторых антител, 1% бычьего сывороточного альбумина и 0,1% Тритона X-100. В растворе первых антител препараты инкубировали в течение ночи во влажной камере при 4 °С. После отмывки в ФСБ материал обрабатывали вторичными антителами. Для снижения уровня неспецифических реакций при выявлении антител к PCNA в раствор биотинилированных антител к мышиным Ig добавляли 2% нормальной крысиной сыворотки. Субстратный фермент (пероксидазу) проявляли диаминобензидином (Liquid DAB+, «DAKO»). Гистологические препараты изучали в микроскопе «Olympus CX41» с микрофотосъемкой на цифровую камеру INFINITY «Lumenera corp.».

Результаты

Вне зоны имплантации НАК саркома М-1 представляла опухоль из полиморфных клеток с явлениями тканевой и клеточной атипии (рис. 6 а). В участках солидного строения опухолевые клетки плотно прилегали друг к другу, тесно контактируя между собой. При микроскопическом исследовании в полях зрения видны относительно многочисленные фигуры митоза и единичные опухолевые клетки, погибающие путем апоптоза. Микроциркуляторное русло состояло из тонкостенных сосудов капиллярного и синусоидного типа. На препаратах, иммуноокрашенных на PCNA (рис. 6 б), пролиферирующие клетки располагались в периферических участках опухолей с тенденцией концентрироваться вокруг сосудов. Интенсивную реакцию на PCNA давали ядра эндотелиальных клеток. Центральные отделы опухолевых узлов представлены участками спонтанного некроза, которые занимали от 10 до 30% поверхности среза.

При изучении гистологических препаратов саркомы М-1 вокруг контейнеров, пропитанных 0,01% раствором доксорубицина, визуализировались узкие зоны шириной от 0,1 до 0,35 мм однотипных изменений паренхимы с выраженными признаками дистрофии и гибели опухолевых клеток (рис. 7 а, б). В сохранившейся опухолевой ткани, прилегающей к зонам локальной деструкции клеточных элементов, отмечался отек стромы и диссоциация опухолевых клеток, а также их гибель в фазе митоза (рис. 7 б).

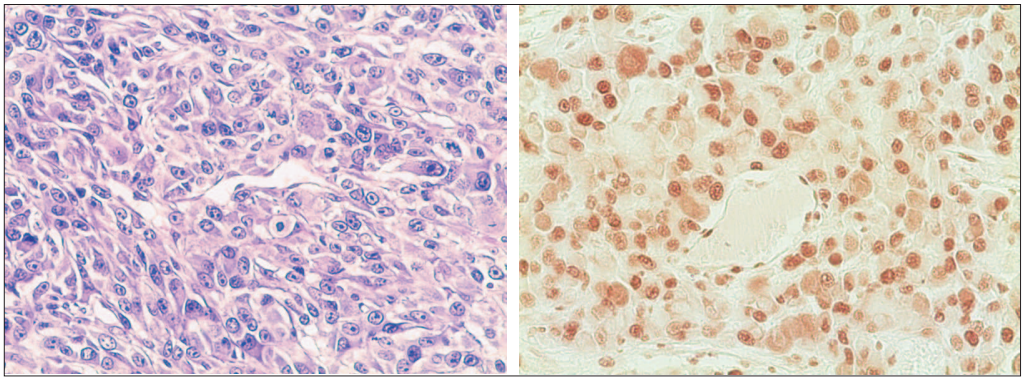


Рис. 6. Гистологическая картина саркомы М-1 вне зоны имплантации лекарственного контейнера. а – окрашивание гематоксилином и эозином; б – иммуноокрашивание на PCNA. Ув. × 240

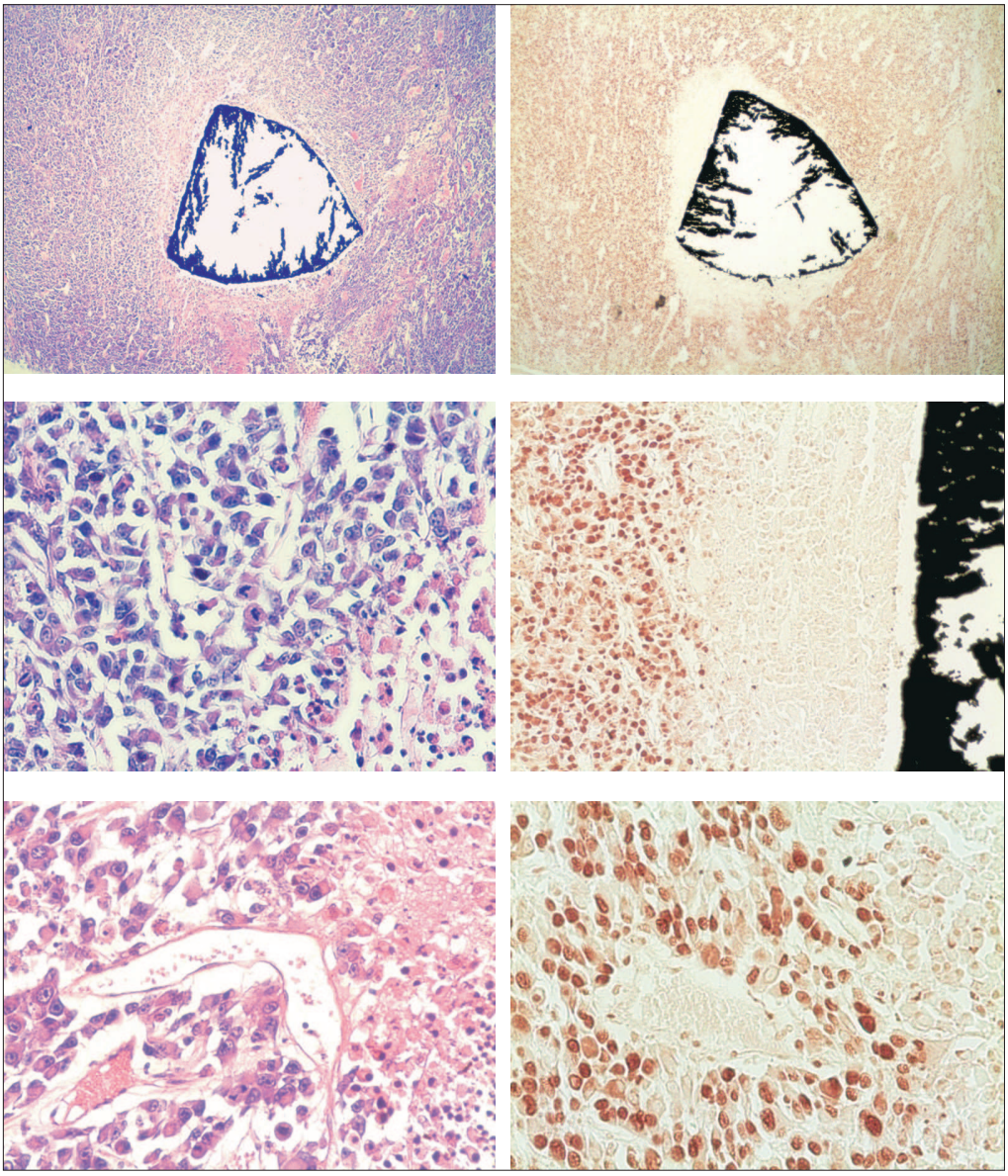


Рис. 7. Действие лекарственного контейнера, насыщенного 0,01% раствором доксорубицина (20 мкг в контейнере), на саркому М-1: а–в – окрашивание гематоксилином и эозином; г–е – иммуноокрашивание на PCNA. Ув.: а, г – ×24; б, в, е – ×240; д – ×120

На иммуноокрашенных препаратах зона альтеративно-деструктивных изменений вокруг контейнеров отчетливо контурировалась за счет практически полного отсутствия положительной реакции ядер клеток на PCNA (рис. 7 г, д). По периферии зон гибели опухолевых клеток видна деструкция стенки сосудов с десквамацией эндотелиальных клеток в их просвет (рис. 7 в), изменение формы ядер эндотелия и снижение интенсивности их окрашивания на маркер пролиферации (рис. 7 е). На основании этих наблюдений можно полагать, что токсический эффект лекарственного контейнера реализуется не только путем прямого действия доксорубицина на опухолевые клетки, но и опосредованно через сосудистое русло.

На гистологических срезах саркомы М-1 с углеродными контейнерами, заполненными 0,1% раствором доксорубицина, зоны индуцированного повреждения опухолевой паренхимы были в 3–4 раза шире. При этом поля деструктивных изменений распространялись в стороны от стенок НАК в виде тяжей разной ширины и протяженности и сливались с оксифильными участками спонтанного некроза (рис. 8).

сителей для селективной доставки препаратов в опухоль.

Учитывая, что углеродно-алмазные композиты разного размера и конфигурации могут быть легко адаптированы практически для любого препарата, в том числе и гидрофобного, а его воздействие осуществляется за счет медленной диффузии и длительной десорбции, есть основание полагать, что углеродные контейнеры можно использовать для локальной пролонгированной химиотерапии с адресной доставкой лекарственных средств непосредственно к компрометированным областям в необходимой дозировке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М., Пратическая медицина. 2011, 512 с.
2. Харатишвили Т.Л., Мартынков Д.В., Бохян Б.Ю., Феденко А.А., Николаев А.П., Алиев М.Д. Изолированная химиотерапевтическая перфузия в лечении местно-распространенных опухолей таза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 4, с. 30-34.

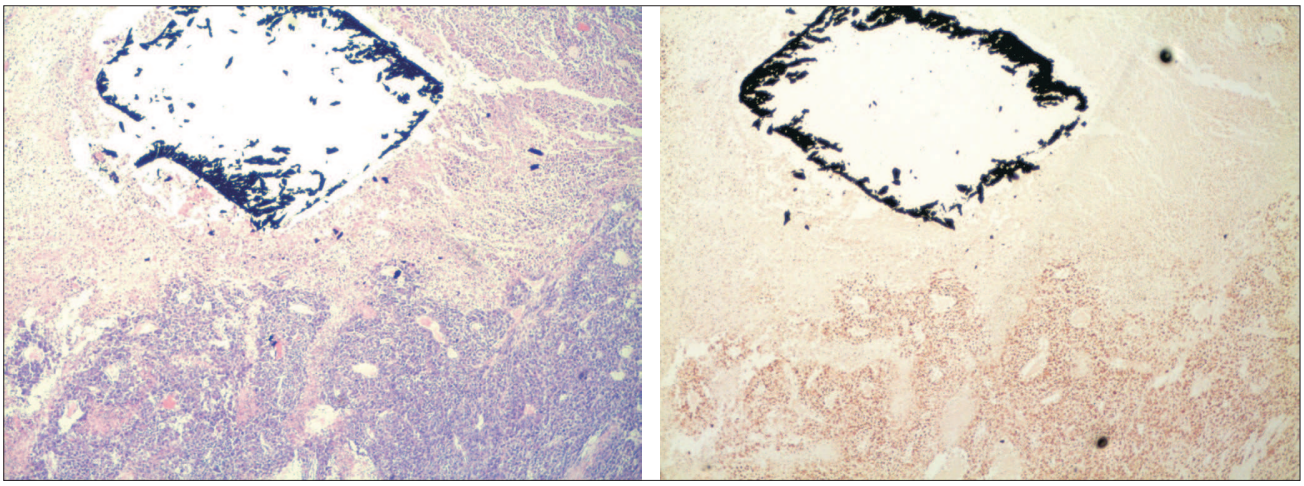


Рис. 8. Действие лекарственного контейнера, насыщенного 0,1% раствором доксорубицина (200 мкг в контейнере), на саркому М-1: а – окрашивание гематоксилином и эозином; б – иммуноокрашивание на PCNA. Ув. ×24

Заключение

Результаты выполненной работы показали, что имплантированные в зону роста новообразований углеродные контейнеры с доксорубицином оказывают локальное альтеративно-деструктивное действие на экспериментальную соединительнотканную опухоль. Эффективность цитотоксического действия лечебного композита на опухолевые клетки зависит от концентрации накопленного в носителе противоопухолевого препарата.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения углеродных но-

3. Lans T.E., Wilt J.H.W. de, van Geel A.N., Eggermant A.M.M. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for nonresectable Stewart-Treves lymphangiosarcoma. Ann. Surg. Oncol. 2002, v. 9, p. 1004-1009.
4. Лиходед В.А., Зайнуллин Ф.Ш., Ишмуратова Р.Ш. и соавт. Локальная химиотерапия – от эксперимента в клинику. Креативная хирургия и онкология. 2009, № 2, с. 37-38.
5. Зайнуллин Ф.Ш., Шикова Ю.В. Оценка противоопухолевой активности пролонгированной лекарственной формы с 5-фторурацилом на перевивных опухолях [Электронный ресурс]. Креативная онкология и хирургия. 2012, № 3 (17.07.12).

6. Карпенко Е.Н. Разработка иммобилизированных лекарственных форм доксорубицина и методик его анализа. Автореферат диссертации канд. фармацевт. наук. Курск, 2004, 22 с.
7. Южаков В.В., Хавинсон В.Х., Кветной И.М. и соавт. Кинетика роста и функциональная морфология саркомы М-1 у интактных крыс и после гамма-облучения. Вопросы онкологии. 2001, т. 47. № 3, с. 328-334.
8. Южаков В.В., Севанькаева Л.Е., Ульяненко С.Е. и соавт. Эффективность фракционированного воздействия γ-излучения и быстрых нейтронов на саркому М-1. Радиационная биология. Радиоэкология. 2013, т. 53, № 3, с. 267-279.

Статья поступила 20.02.2014 г., принята к печати 21.04.2014 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

POSSIBILIES OF APPLICATION NANODIAMOND-BASED DRUG CARIERS FOR LOCAL CHEMOTHERAPY. EXPERIMENTAL DATA

Kurilchik A.A.[1], Yuzhakov V.V.[1], Konoplyannikov A.G.[1], Bandurko L.N.[1], Sevankaeva L.E.[1], Filimonova M.V.[1], Korchagina S.B.[2], Gordeev S.K.[2], Kiselev O.I.[3], Tsyb A.F.[1]

[1] Federal State Budget Institution «Medical Radiological Research Center» of the Russian Ministry of Health, Obninsk
[2] Central Research Institute of Materials, Open Joint-Stock Company, St. Petersburg
[3] Federal State Budget Institution «Research Institute of Influenza» of the Russian Ministry of Health, St. Petersburg

Key words: **nanodiamond drug carier, local chemotherapy of tumors, doxorubicin, sarcoma M-1, immunohistochemistry, PCNA**

Purpose. **To study the effect of doxorubicin immobilized onto carbon nanostructured drug reservoirs on pathological morphology of experimental transplanted tumors.**
Materials and methods. **Experiments were performed on rats inoculated subcutaneously with sarcoma M-1 in the leg area. For anticancer drug delivery to the parenchyma of neoplasms we applied carbon reservoirs that had been fabricated on the basis of the nanodiamond composite and incubated in 0,01% and 0,1% doxorubicin solution. Immunohistochemical staining of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) was performed in histological sections of sarcoma M-1.**
Results. **Histological examination revealed that around the drug reservoirs impregnated with 0,01% doxorubicin solution, there were narrow zones (0,1–0,35 mm wide) of tumor tissue destruction without the PCNA-positive reaction of cell nuclei. When the doxorubicin concentration increased by 10 times, the zones of the induced damage of M1 sarcoma appeared to be 3–4 times wider. In the tumor tissue adjoining to the areas of total destruction of cellular elements, a stromal edema, dissociation of tumor cells and their death in the mitotic phase were noted.**
Conclusion. **Doxorubicin-loaded carbon reservoirs implanted into the site of tumor growth produce a local alterative-and-destructive effect on experimental connective tissue tumors. The obtained results suggest that nanodiamond composites are promising for a selective delivery of chemotherapeutic agents to tumors.**

УДК: 616.091.8

Ювенильная оссифицирующая фиброма у детей. Особенности дифференциальной диагностики

Д.В. Рогожин, И.В. Булычева

Российская детская клиническая больница ФГБУ «РДКБ» Минздравсоцразвития России, г. Москва

Ключевые слова: **ювенильная оссифицирующая фиброма, фиброзная дисплазия, менингиома**

Ювенильная оссифицирующая фиброма (ЮОФ) объединяет группу гетерогенных доброкачественных костно-фиброзных опухолей челюстно-лицевого скелета у детей и подростков. Соответственно классификации ВОЗ выделяются два основных гистологических варианта строения опухоли: трабекулярный и псаммоматоидный. Диагноз оссифицирующей фибромы может быть поставлен на основании четкого очертания очага поражения, что отражается на рентгенологических снимках и проявляется во время операции. Характер костеобразования при псаммоматоидном варианте опухоли имеет ряд диагностических особенностей. Дополнительные иммуногистохимические методы не позволяют достоверно различить ювенильную оссифицирующую фиброму от псаммоматоидной менингиомы и фиброзной дисплазии. Диагноз устанавливается при сопоставлении клинических и рентгенологических данных в сочетании с гистопатологическими характеристиками опухоли.

Вводное слово

Термин «ювенильная осифицирующая фиброма» (ЮОФ) встречается в литературе в различной интерпретации и объединяет гетерогенную группу костных веретеноклеточных новообразований челюстно-лицевой области у молодых пациентов. Наиболее распространенным является термин «ювенильная активная оссифицирующая фиброма». Описаны два основных гистологических варианта строения опухоли: псаммоматоидный (ЮПОФ) и трабекулярный (ЮТОФ), реже возможно сочетание обоих вариантов строения в одной опухоли. Дифференциальная диагностика данного новообразования может вызвать ряд затруднений, необходимо дифференцировать опухоль с фиброзной дисплазией (ФД), центральной цементо-оссифицирующей фибромой (ЦОФ), а также в ряде случаев с псаммоматоидной менингиомой (ПМ). В статье представлены клинические, рентгенологические, морфологические аспекты проблемы дифференциальной диагностики ювенильной оссифицирующей фибромы у детей и подростков.

Диагностика опухолей костей, которые встречаются редко и могут быть как доброкачественными, так и злокачественными, является сложной задачей для морфолога. Значительный процент агрессивных низкодифференцированных сарком встречается у детей и подростков. Большинство патологоанатомов не имеют достаточного практического опыта в диагностике костных опухолей и опухолеподобных процессов в костях. Тем не менее морфологический диагноз является ключевым в решении вопроса о выборе тактики лечения и непосредственно влияет на прогноз заболевания. Диагностический аспект, расширение критериев и методов, используемых в диагностике, в настоящее время являются основополагающими в костной патологии.

Ювенильная оссифицирующая фиброма выделена в отдельную нозологическую единицу из группы фиброзно-костных новообразований черепно-лицевой зоны на основании возраста пациентов, локализации и особенностей клинических проявлений, а также возможной специфической генетической поломки в Xq26 и 2q33 с транслокацией (X;2). До настоящего времени нет данных о различии в генетических изменениях между трабекулярным (ЮТОФ) и псаммоматоидным (ЮПОФ) вариантами ювенильной оссифицирующей фибромы. Наиболее вероятно, что это различные формы заболевания, что, возможно, будет подтверждено генетическими методами в ближайшем будущем [2].

Проанализировано 57 случаев опухолей и опухолеподобных новообразований челюстно-лицевой области у детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет. Ювенильная оссифицирующая фиброма диа-

Адрес для корреспонденции
Рогожин Д.В.
E-mail: pathol.777@mail.ru

гностирована в 7 наблюдениях (3 пациента мужского пола и 4 женского в возрасте от 4 до 15 лет), при этом псаммоматоидный вариант отмечен в 5 наблюдениях, трабекулярный – в одном и комбинация обоих вариантов в одном наблюдении.

Клинические данные

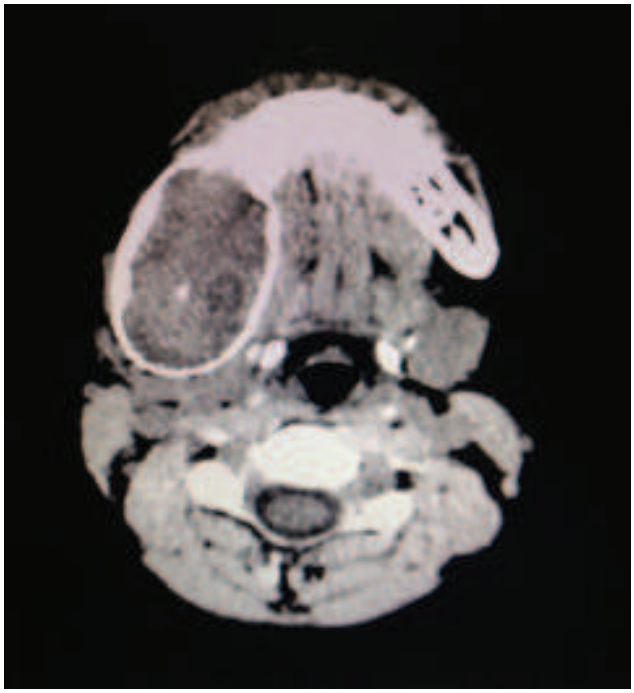
Большинство литературных данных указывают на быстрый рост опухоли, предрасположенность к поражению пациентов женского пола, деформацию лицевого скелета при больших размерах новообразования. Трабекулярный вариант встречается чаще у детей; средний возраст в группе обследованных пациентов в возрасте от 6 мес до 70 лет составил 11 лет. Медиана возраста для ЮПОФ составила 22 года [4]. Псаммоматоидный вариант реже встречается в челюстях, более 70% наблюдений описано в зоне орбиты, в лобной кости и параназальных синусах. Трабекулярный вариант чаще наблюдается в верхней челюсти. Распространение опухоли на структуры черепа отмечается при локализации опухоли в решетчатом лабиринте, при этом описаны случаи развития менингита [1]. При агрессивном росте опухоли в раннем детском возрасте и локализации в верхней челюсти характерны кистозные изменения по типу вторичной аневризмальной костной кисты. Основные вторичные осложнения связаны с повреждением или вовлечением в процесс прилежащих к опухоли анатомических структур. Опухоль, расположенная в носовых синусах, при прогрессивном росте неизбежно вовлекает в процесс орбиту, полость носа и полость черепа, что клинически проявляется заложенностью носа, экзофтальмом или птозом, в редких случаях может сопровождаться слепотой [3].

Рентгенологические данные

В большинстве случаев опухоль растет быстро, четко ограничена и не имеет выраженной связи с прилежащей костью. Как правило, на рентгенограммах новообразование проявляет себя четким округлым очагом с возможным центральным более выраженным облаковидным фокусом, возможен симптом «матового стекла» или симулирование признаков синусита.

Макроскопические данные

Характерной особенностью ювенильной оссифицирующей фибромы является наличие четко очерченного очага, легко «вылущивающегося» при хирургическом вмешательстве. Тем самым, мнение хирурга о наличии подобного очага является важным фактором при проведении дифференциальной диагностики ювенильной оссифицирующей фибромы с другими новообразованиями челюсти, к примеру, с фиброзной дисплазией, при которой границы очага поражения не столь отчетливы.



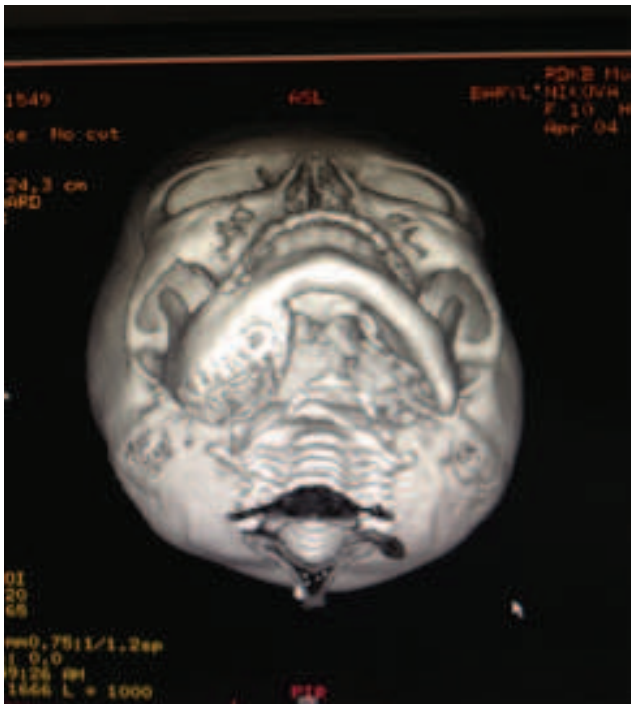


Рис. 1, 2. Ювенильная оссифицирующая фиброма нижней челюсти у девочки 10 лет. Четкие очертания опухоли, деформация кости с истончением кортикальной пластинки. Изображение в режиме 3D и СТ

Морфологические данные

Ювенильная оссифицирующая фиброма в классификации ВОЗ рассматривается в разделе одонтогенных опухолей с поражением костей. В опухоли чередуются участки фиброзной ткани различной

Рис. 3. Макроскопическая картина при ЮОФ. Деформация челюстной кости с истончением кортикальной пластинки

степени клеточности с очагами миксоматоза. Минерализованный компонент может быть представлен волокнистой или пластинчатой костью, а также содержать бесклеточные фокусы, содержащие цемент, откуда и происходит название «цементо-оссифицирующая фиброма».

Трабекулярный вариант оссифицирующей ювенильной фибромы представлен клеточной фиброзной тканью с расположенными в ней структурами остеоида как с остеобластическим ободком, так и без него. Митозы не многочисленны, в большей степени характерны для клеточных участков с выраженными пролиферирующими пухлыми остеобластами, выстилающими трабекулы волокнистой кости. Встречаются очаги с дегенеративными изменениями, гемосидерином в зоне старых кровоизлияний, а также скопления гигантских клеток [4].

Псаммоматоидный вариант ювенильной оссифицирующей фибромы характеризуется фибробластической стромой с включениями отдельных псаммоматоидных телец или их конгломератов. Строма варьирует от рыхлой малоклеточной до гиперклеточной за счет веретеновидных клеток с минимальным количеством межуточного коллагена. Псаммоматоидные тельца при ЮПОФ отличаются от обычных отложений цемента при оссифицирующей фиброме, где частички имеют округлый контур

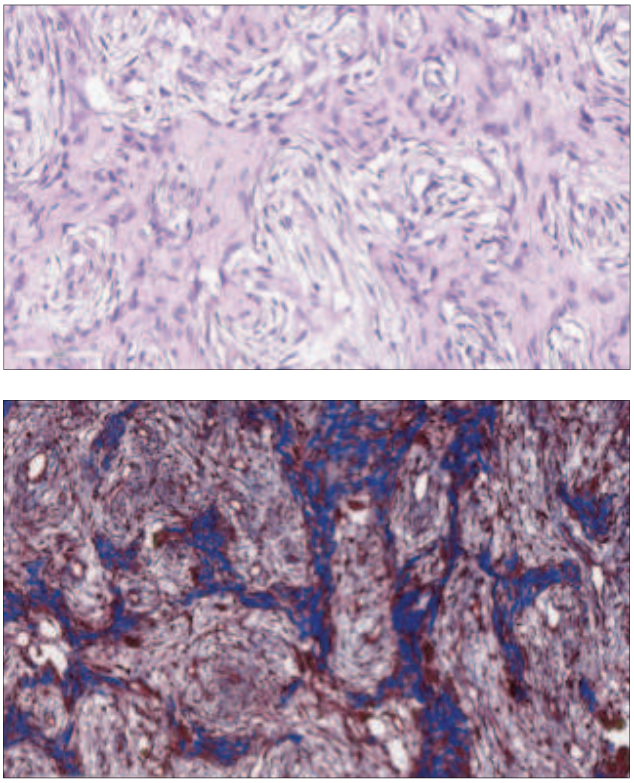


Рис. 4, 5. Трабекулярный вариант ювенильной оссифицирующей фибромы. Трабекулы клеточной волокнистой кости расположены в фиброзной строме, выражен остеобластический «ободок». Окраска гематоксилином и эозином, трихром

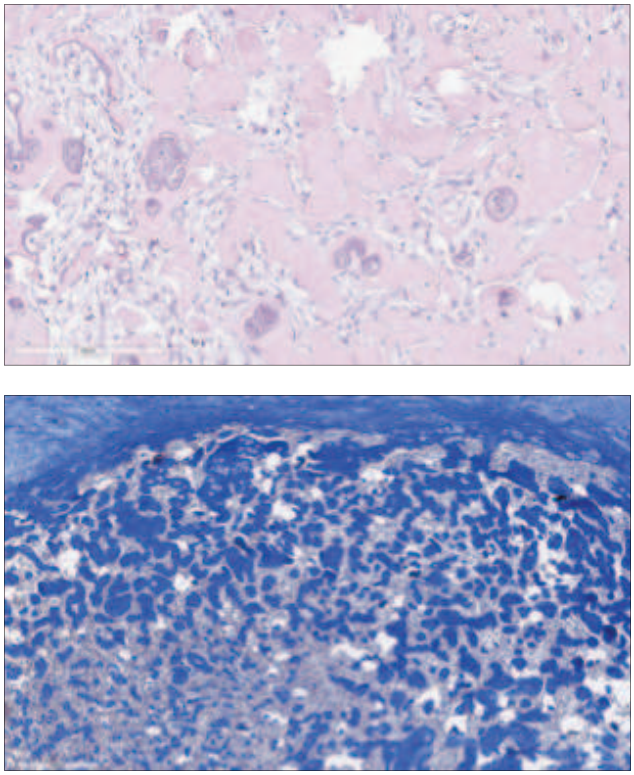


Рис. 6, 7. Псаммоматоидный вариант ювенильной оссифицирующей фибромы кости. Отдельно расположенные и сливающиеся в агрегаты псаммомные тельца. Окраска гематоксилином и эозином, трихром

или радиально расходящийся ободок из волокон коллагена. Псаммоматоидные островки при ЮПОФ имеют фестончатый, плотный коллагеновый контур, могут сливаться в более крупные структуры и обладать линиями оссификации [2].

Обсуждение

В классификации ВОЗ оссифицирующая фиброма (ОФ) имеет ряд синонимов: цементирующая фиброма, цементо-оссифицирующая фиброма, ювенильная (агрессивная/активная) оссифицирующая фиброма. Подразумевается существование двух гистологических вариантов оссифицирующей фибромы: трабекулярный (ЮТОФ) и псаммоматоидный (ЮПОФ). Трабекулярный вариант оссифицирующей фибромы необходимо прежде всего дифференцировать с фиброзной дисплазией [6]. Основным различительным признаком является отсутствие при фиброзной дисплазии демаркационной разграничительной зоны от здоровой прилежащей кости. Данный признак, как правило, определяется хирургом во время оперативного вмешательства. Псаммоматоидный вариант необходимо дифференцировать с псаммоматоидной менингиомой. Некоторые гистологические признаки, как, например, отсутствие гигантских клеток, остеобластического римминга трабекул, а также хаотичное расположение псаммомных телец, помогают в дифференциальной диагностике.

Псаммоматоидная менингиома, как правило, проявляет иммунореактивность к EMA и S-100 Protein, в то время как оссифицирующая фиброма не экспрессирует данных маркеров, чаще позитивна к SMA и CD10.

Таким образом, лишь иммуногистохимическое исследование не является основополагающим в дифференциальной диагностике данных новообразований, и окончательное заключение оценивается комплексно с учетом клинических, морфологических и рентгенологических данных [5].

Лечение ювенильной оссифицирующей фибромы подразумевает радикальное хирургическое удаление опухоли. При больших опухолях и разрушении кортикального слоя показана резекция кости и возможное заполнение дефекта аморфным материалом. Рецидивы после адекватно проведенного хирургического лечения описаны редко.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kawai T., Hiranuma H., Kishino M. et al. Cemento-osseous dysplasia of the jaws in 54 patients: a radiographic study. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. 1999, v. 87, p. 107-114.
2. El-Mofty S. Psammomatoid and trabecular juvenile ossifying fibroma of the craniofacial skeleton: two distinct clinicopathologic entities. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. 2002, v. 93, p. 296-304.
3. Williams H.K., Mangham C., Speight P.M. Juvenile ossifying fibroma. An analysis of eight cases and comparison with other fibro-osseous lesions. J. Oral. Pathol. Med. 2000, v. 29, p. 13-18.
4. Brannon R.B., Fowler C.B. Benign fibro-osseous lesions: a review of current concepts. Adv. Anat. Pathol. 2001, v. 8, p. 126-143.
5. Slootweg P.J. Maxillofacial fibro-osseous lesions: classification and differential diagnosis. Semin. Diagn. Pathol. 1996, v. 13, p. 103-112.
6. Slootweg P.J., Panders A.K., Koopmans R., Nikkels P.G. Juvenile ossifying fibroma. An analysis of 33 cases with emphasis on histopathological aspects. J. Oral. Pathol. Med.1998, v. 23, p. 385-388.

Статья поступила 20.02.2014 г., принята к печати 21.04.2014 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

JUVENILE OSSIFYING FIBROMA IN CHILDREN. PROBLEMS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Rogozhin D.V., Boulytcheva I.V.

Federal State Budget Institution Russian Children's Clinical Hospital

Key words: **juvenile ossifying fibroma, fibrous dysplasia, meningioma**

Juvenile ossifying fibroma (JOF) is a group of heterogeneous benign fibro-osseous tumors of the craniofacial skeleton in young people. According to the WHO, JOF may present as one of two histologic variants: juvenile psammomatoid ossifying fibroma (JPOF) and juvenile trabecular ossifying fibroma (JTOF). Radiographycally, JOF presents as a well defined, unilocular or multilocular, expansive radiolucency with cortical thinning. The definitive diagnosis of JOF should be based on clinical and radiographic findings, in conjunction with the histopathologic characteristics of the lesion.

Новое слово в терапии злокачественных опухолей кожи

11 апреля в отеле «Золотое кольцо», г. Москва, при поддержке Общероссийского союза общественных объединений «Ассоциация онкологов России» и Некоммерческого партнерства «Равное право на жизнь» при участии ООО «Центр персонализированной медицины» состоялась Всероссийская конференция, посвященная актуальным вопросам диагностики и лечения злокачественных опухолей кожи в России, таких как меланома и базальноклеточная карцинома. В конференции приняли участие ведущие эксперты, а также свыше 160 специалистов здравоохранения (медицинских онкологов, онкологов-хирургов, лучевых терапевтов и дерматологов) из разных уголков России, что подчеркивает высокий интерес к данной тематике.

Прошедшая конференция состояла из двух секций. Первая включала в себя две сессии и проводилась под председательством эксперта Международного комитета Global Melanoma Task Force профессора Л.В. Демидова и главного онколога г. Санкт-Петербурга профессора Г.М. Манихаса (первая сессия), а также главного онколога Приволжского федерального округа Р.Ш. Хасанова и профессора Т.К. Харатишвили (вторая сессия)

Работа конференции была начата с приветственного слова председателей первой секции и доклада проф. Л.В. Демидова на тему «Меланома кожи в России: в чем проблема?». Первая секция конференции была посвящена этой опухоли и включала в себя детальное рассмотрение вопросов и проблем диагностики и лечения меланомы кожи в России, обсуждение результатов первой Всероссийской скрининговой программы по изучению проблемы поздних стадий заболевания, вопросов

Участники конференции

Выступлнение Г.М. Манихаса

молекулярно-генетической гетерогенности опухоли (профессор Е.Н. Имянитов, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова). Также обсуждались практические рекомендации по лечению меланомы в РФ, сходства и отличия от международных стандартов, современные возможности терапии метастатической меланомы кожи (к.м.н., ведущий научный сотрудник РОНЦ им. Н.Н. Блохина Г.Ю. Харкевич). До недавнего времени лечение метастатических форм меланомы кожи включало системную терапию алкилирующими агентами, производными имидазолкарбоксамида (дакарбазин, темодал), производными нитрозомочевины (ломустин, фотемустин), препаратами платины (цисплатин и карбоплатин), а также таксанами (паклитаксел) или их комбинациями. Однако, несмотря на некоторое улучшение выживаемости без прогрессирования, ни одному из режимов химиотерапии не удавалось увеличить общую продолжительность жизни пациентов.

Благодаря развитию и успехам молекулярной биологии появился новый класс лекарственных препаратов: BRAF-ингибиторы, которые изменили представление о терапии метастатической меланомы за счет значительного увеличения частоты

Председатели первой секции конференции. Слева направо: Т.К. Харатишвили, Р.Ш. Хасанов, Л.В. Демидов

Выступление Л.В. Демидова

Выступление Г.Ю. Харкевич

объективного ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Один из представителей данного класса препаратов, Зелбораф® (вемурафениб), одобрен для использования на территории РФ. В ходе конференции специалисты из разных регионов России представили собственный опыт применения препарата Зелбораф®, осветив вопросы эффективности и безопасности, а также проиллюстрировав свои сообщения рядом клинических примеров. Выступления С.А. Проценко, д.м.н., НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, и Н.Ю. Антимоник, ГКОД, г. Санкт-Петербург, вызвали живой отклик аудитории: докладчики поделились практическими рекомендациями по применению препарата Зелбораф®. Также были рассмотрены вопросы регионарной перфузии при ограниченных метастазах меланомы кожи (профессор Т.К. Харатишвили, РОНЦ им. Н.Н. Блохина). В заключительной части первой секции состоялась дискуссия о необходимости совершенствования существующих стандартов терапии меланомы кожи в России, где выступили ведущие эксперты в данной области.

Председатели второй секции конференции. Слева направо: В.А. Соболевский, М.А.Кропотов, А.Н. Махсон

Показания к применению: неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов в виде монотерапии. **Противопоказания**: повышенная чувствительность к вемурафенибу и к другим компонентам препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). Не поддающиеся коррекции нарушения электролитного баланса (в том числе магния). Тяжелые нарушения функции почек и печени. **С осторожностью**: одновременный прием с варфарином, мощными ингибиторами и индукторами CYP3A4, глюкуронирования и/или транспортных белков (включая P-гликопротеин), лекарственными препаратами, являющимися субстратами CYP1A2. **Побочное действие**: наиболее частыми нежелательными реакциями (>30%) при применении препарата Зелбораф® были артралгия, утомляемость, сыпь, реакция фотосенсибилизации, тошнота, диарея, алопеция, зуд и папиллома кожи. **Следующие нежелательные реакции возникали у ≥10% пациентов:** *доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* плоскоклеточная карцинома кожи, себорейный кератоз, папиллома кожи. *Нарушения со стороны обмена веществ:* снижение аппетита, снижение массы тела. *Нарушения со стороны нервной системы:* головная боль, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), периферическая нейропатия. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* кашель. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, рвота, тошнота, запор. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* реакция фотосенсибилизации, актинический кератоз, сыпь, зуд, гиперкератоз, сухость кожи, алопеция, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* артралгия, миалгия, боли в конечностях, костно-мышечная боль, боли в спине, артрит. *Прочие:* утомляемость, лихорадка, периферические отеки, астения. *Лабораторные и инструментальные данные:* повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы 3 или 4 степени.

Регистрационное удостоверение: ЛП-002271 от 04.10.2013
Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Зелбораф®.

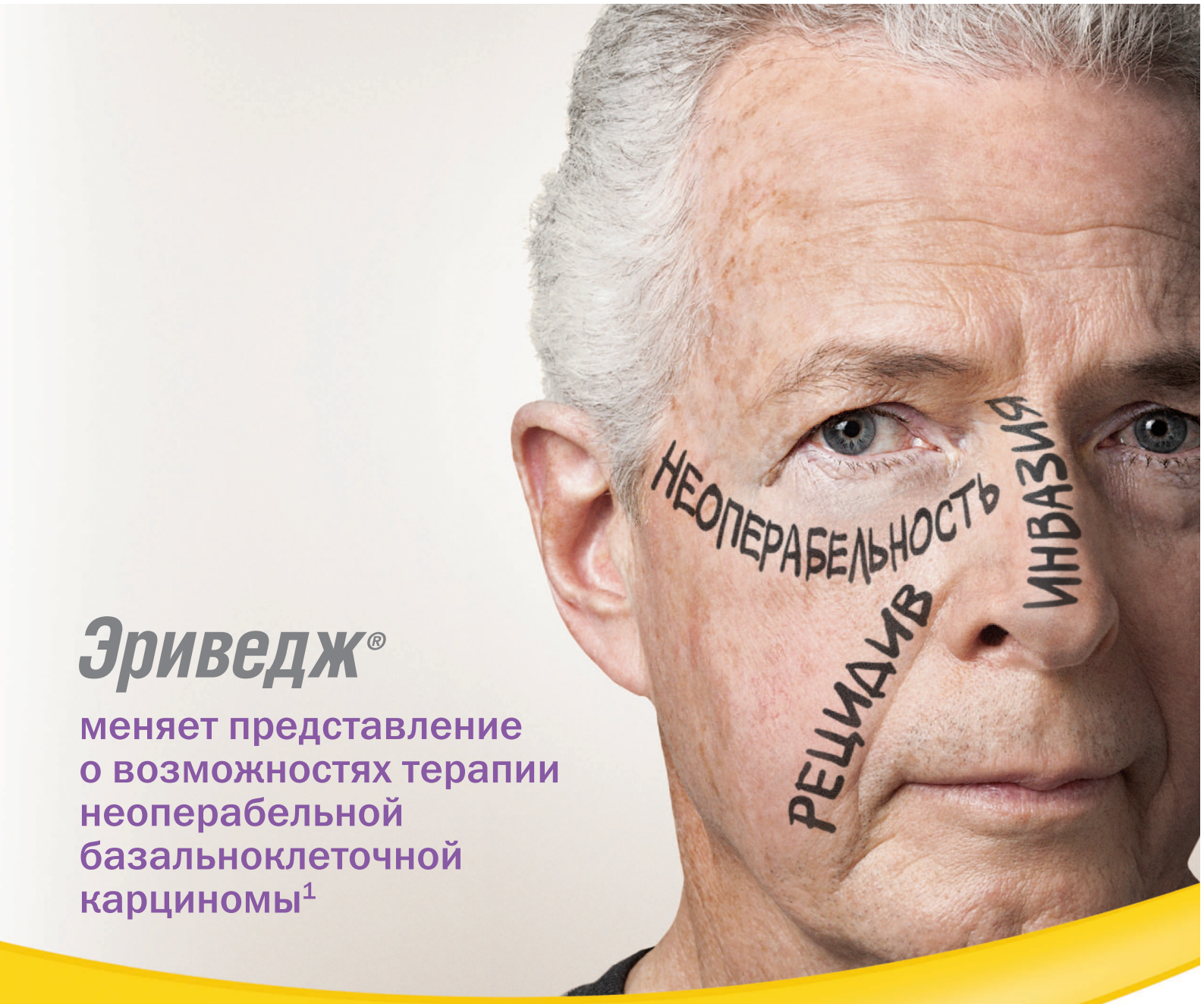
2014-0805, февраль 2014

1. Chapman P.B. et al. J Clin Oncol 30: 2012 (suppl; abstr 8502)
2. Roche Investor Update от 29 ноября 2012. Доступен по ссылке http://www.roche.com/investors/ir_update/inv-update-2012-11-29.htm

Зелбораф®
вемурафениб
Эффективность. Доказательства. Опыт.

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

Roche



Эриведж®

меняет представление о возможностях терапии неоперабельной базальноклеточной карциномы[1]

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.

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

2014-0806, февраль 2014

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

Roche

Выступление Б.Ю. Бохяна

Вторая секция конференции была посвящена неоперабельной и метастатической базальноклеточной карциноме. Заседание проходило под председательством таких ведущих специалистов, как главный онколог г. Москва профессор А.Н. Махсон, зав. отд. опухолей черепно-челюстно-лицевой области РОНЦ им. Н.Н. Блохина, профессор М.А. Кропотов, руководитель отделения реконструктивной и пластической хирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина профессор В.А. Соболевский, зав. отд. биотерапии опухолей, профессор Л.В. Демидов.

Выступление Е.Н. Имянитова

Данную секцию конференции можно без преувеличения назвать особенной. Предмет обсуждения – терапия неоперабельной и метастатической базальноклеточной карциномы (БКК) – объединил дерматологов, медицинских онкологов, хирургов-онкологов, реконструктивных и пластических хирургов, лучевых терапевтов. Впервые были представлены данные, меняющие представление о подходах к терапии этого заболевания, которое до недавних пор считалось неизлечимым. Первый доклад, посвященный вопросам эпидемиологии и статистики БКК в России и мире, распространенности поздних стадий БКК, представил к.м.н., старший научный сотрудник отдела общей онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина Б.Ю. Бохян, оратор подчеркнул актуальность и сложность данной темы. Далее был заслушан доклад д.м.н., профессора кафедры кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Е.С. Снарской, описывающий дерматологические подходы к диагностике и терапии БКК. Профессор М.А. Кропотов осветил возможности хирургического лечения БКК, акцентировав внимание аудитории на понятии и характеристиках неоперабельной БКК. В докладе профессора В.А. Соболевского была подчеркнута роль реконструктивно-пластической хирургии в лечении местно-распространенной БКК. В ходе выступлений были представлены клинические примеры часто «калечащих» операций ввиду обширной местной распространенности опухолевого процесса и отсутствия альтернативных путей лечения до недавнего времени. Особый интерес вызвали доклады руководителя отдела биологии опухолевого роста НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова профессора Е.Н. Имянитова, который был посвящен роли сигнального пути Хэджхог в развитии БКК и молекулярно-направленной терапии неоперабельной и метастатической БКК, а также доклад профессора Л.В. Демидова о современных возможностях терапии неоперабельной и метастатической БКК. Повышенный интерес к обсуждению данной тематики обусловлен регистрацией для использования в РФ препарата Эриведж® (висмодегиб) – первого и единственного в мире представителя класса ингибиторов сигнального пути Хэджхог. Были обсуждены вопросы эффективности и безопасности его использования в клинической практике. Д.Л. Строяковский, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии ГКОБ № 62, З.А. Раджабова, к.м.н., зав. хирургическим отд. опухолей головы и шеи НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Н.Н. Халаимова, радиотерапевт ГКОД, г. Санкт-Петербург, подробно остановились на практических аспектах применения препарата Эриведж®, что нашло свое отражение в представленных клинических

Комментарий Д.Л. Строяковского

примерах. Необходимо еще раз подчеркнуть, что до недавнего времени неоперабельная и метастатическая БКК считалась неизлечимым заболеванием, но с появлением и регистрацией препарата Эриведж® пациенты получили шанс и возможность лечения. Завершением сессии стала дискуссия о необходимости совершенствования существующих рекомендаций по лечению неоперабельной и метастатической БКК в России.

В заключительной части конференции выступил директор Автономной некоммерческой организации «Центр социальной экономики» Д.В. Мелик-Гусейнов с докладом, посвященным высокотехнологичным методикам лечения в онкологии на территории РФ: от теории к практике.

На протяжении всей конференции вплоть до заключительного доклада аудитория была вовлечена в работу научного форума: специалисты в зале активно участвовали в дискуссии, задавали интересующие вопросы, что подчеркивает высокую значимость и актуальность обсуждаемых тем.

Орлова К.В.

Конгрессы, конференции, форумы

2014

EMSOS 2014 – 27th Annual Meeting of the European Musculo-Skeletal Oncology Society
May 22–24
Vienna, Austria
www.emsos2014.eu

ASCO 50th Annual Meeting
May 30 – June 3 2014
Chicago, USA
www.asco.org

Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи Конференция и Экспертный совет EESG
26–28 июня 2014 г.
Москва, Россия
www.eesg.ru

ESMO 2014
Sep 26–30 2014
Madrid, Spain
www.esmo.org

EuroSpine Meeting 2014,
October 1–3 2014
Lyon, France
www.eurospine.org

2014 CTOS Annual Meeting
October 15–18
Berlin, Germany

SICOT 2014
November 19–22 2014
Rio de Janeiro, Brazil
www.sicot.org

XVIII РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС
11–13 ноября 2014,
Москва, Россия
www.rosoncoweb.ru

Поздравляем с Днем Рождения!

Р.М. Хасанов
8 марта

Г.А. Серикбаев
12 марта

Д.А. Алиев
20 марта

К.Ш. Нургазиев
30 марта

В.А. Соболевский
4 апреля

М.Д. Алиев
8 апреля

З.Г. Кадагидзе
9 апреля

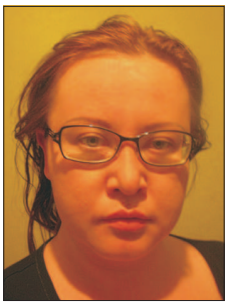
Д.З. Закиряходжяев
10 апреля

Л.В. Демидов
11 апреля

Ю.Н. Соловьев
17 апреля

О.А. Анурова
25 апреля

Б.Е. Полоцкий
27 апреля



Е.В. Степанова
4 мая

И.Р. Сафин
17 мая

А.Н. Махсон
15 июня

Э.Р. Мусаев
20 июня

События и даты

90 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА А.А. КОРЖА (1924–2010)

А.А. Корж родился 23 апреля 1924 г. в с. Оболонь Полтавской области в семье служащего. В июне 1941 г. с отличием окончил харьковскую среднюю школу и поступил в медицинский институт. Во время Великой отечественной войны А.А. Коржа призывают в ряды действующей армии Первого белорусского фронта. После демобилизации в 1945 г. он восстанавливается студентом Харьковского медицинского института. Окончив с отличием институт в 1951 г., пришел работать врачом ортопедом-травматологом в Харьковский НИИ ортопедии и травматологии. В 1952 г. был переведен на должность научного сотрудника, а через год – старшего научного сотрудника. В 1955 г. А.А. Коржа пригласили в Украинский институт усовершенствования врачей на должность ассистента кафедры ортопедии и травматологии. Защитив в 1956 г. кандидатскую диссертацию на тему «Некоторые морфологические изменения при застарелых вывихах предплечья в эксперименте и клинике», он стал доцентом кафедры. В 1962 г. А.А. Корж защитил докторскую диссертацию на тему «Геротопические посттравматические оссификаты», в 1962–1965 гг. работал в должности профессора кафедры ортопедии и травматологии УИУВ. В 1964 г. Алексей Александрович получил звание профессора. В 1965 г. он назначен директором института им. проф. М.И. Ситенко, который он возглавлял до 1996 г. Одновременно в 1966–1987 гг. он руководил кафедрой ортопедии и травматологии УИУВ. В течение 32 лет возглавлял Харьковское медицинское общество и с 2002 г. был его почетным президентом.

Академик А.А. Корж – один из ученых старшей генерации, отличающихся широким диапазоном научных и профессионально-практических интересов. Нет, наверное, таких разделов ортопедии и травматологии, к которым он не проявил бы интереса и в которые не внес бы вклад как ученый, врач, хирург и организатор.

Под руководством академика А.А. Коржа был разработан и внедрен ряд хирургических вмешательств, таких как реконструкция грудной стенки при тяжелой стадии сколиоза, передний спондилодез при запущенном спондилолистезе, трансплантация головки бедренной кости, реконструкция тазобедренного сустава при врожденном вывихе бедра и деформирующем коксартрозе, способ соединения костного трансплантата с костью реципиента, реконструкция надвертлужной области с использованием костных и керамических аллотрансплантатов. Впервые в СССР Алексеем Александровичем было предложено и внедрено протезирование на операционном столе после ампутации конечности (экспресс-протезирование) как одно из важных мероприятий медицинской реабилитации и ранней социальной адаптации больных и инвалидов.

В 1977 г. за обоснование, разработку и внедрение в практику методики пересадки крупных костных аллотрансплантатов ему была присуждена Государственная премия СССР.

По инициативе академика А.А. Коржа основаны и значительно развиты такие научные направления, как вертебрология, ортопедическая артрология, костная онкология, заместительная и реконструктивная хирургия опорно-двигательной системы. Под его руководством была выполнена программа по созданию и широкому внедрению в хирургическую практику керамических материалов. Широко известны его работы по реконструктивно-восстановительной хирургии при костно-суставном туберкулезе, по проблеме регенерации костной ткани, хирургии таза, проблемам протезирования и ортезирования.

А.А. Корж является автором свыше 600 опубликованных научных работ, из них 18 монографий и 46 авторских свидетельств и патентов на изобретения. Под руководством академика А.А. Коржа было защищено 37 докторских и 27 кандидатских диссертаций.

С 1967 по 2004 г. академик А.А. Корж был главным редактором старейшего специализированного журнала «Ортопедия, травматология и протезирование».

Заслуги академика А.А. Коржа были высоко оценены государством, он награжден орденами Ленина (1971), «Знак почета» (1976), Отечественной войны II степени, «За мужество» III степени, неоднократно удостаивался правительственных наград.

Профессиональный путь Алексея Александровича Коржа является примером для всех молодых врачей, посвятивших себя травматологии и ортопедии.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

Правила для авторов

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

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

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

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

При оформлении рукописи следует придерживаться следующих общих требований:

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

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

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

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

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

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

Сокращения без расшифровки (кроме общепринятых) не допускаются. Допускается не более 5 сокращений словосочетаний. Условные обозначения специальных терминов при первом упоминании приводятся полностью. Сокращения иностранных словосочетаний приводятся по первым буквам русскоязычного эквивалента с указанием оригинального варианта. Единицы измерения должны быть приведены в системе СИ. Следует избегать использования сносок, при крайней необходимости их нужно пронумеровать и расположить внизу соответствующей страницы. По ходу текста на полях должны быть указаны последовательно номера таблиц и рисунков в квадратных скобках. Химические и математические формулы, названия химических соединений и лекарств, цитаты визируются авторами на полях рукописи, ***а в электронном виде – на полях значком «визирую» , что означает отсутствие в них ошибок или опечаток.***

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

Таблицы и иллюстрации

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

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

Литература

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

Оригинальные статьи

Статьи представляются в объеме до 15 страниц, включая резюме на русском и английском языках (см. пункт 3 настоящих правил), ключевые слова на русском и английском языках, дополнительно название и Ф.И.О. авторов на английском языке, подписи к рисункам, список литературы, таблицы. Текст должен содержать следующие разделы, выделенные полужирным шрифтом: Резюме, Введение, Материалы и методы, Результаты и обсуждение, Выводы, Литература. В разделе «Введение» должны быть четко сформулированы задачи исследования. В разделе «Материалы и методы» следует:

1) Описать дизайн исследования:

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

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

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

– Разъяснить способ разбиения выборки на группы.

– В случае применения рандомизации назвать ее метод.

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

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

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

В разделе «Результаты» следует:

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

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

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

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

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

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

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

Раздел «Выводы» должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в

результате статистического анализа данных. Выводы должны соответствовать сформулированным задачам работы.

В списке литературы желательно указывать не более 15 источников.

Обзоры

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

Лекции

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

Описание случаев из практики

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

Письма в редакцию, относящиеся к опубликованным в журнале материалам, не должны превышать одной печатной страницы, включая не более одной таблицы или рисунка.

Параметры электронных версий

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

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

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

Формат электронной версии текста:

MS Word 97/98/2000/XP.

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

Адрес для отправки материалов:

Ответственному секретарю редакции
Сушенцову Евгению Александровичу

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

Пример оформления работ

Молекулярно-биологические маркеры в сыворотке крови больных первичными опухолями костей

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

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

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

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

Kushlinsky N.E., Babkina I.V., Soloviev Yu.N., Buli-cheva I.V., Machak G.N., Aliev M.D.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Bodo M., Lilli C., Bellucci C. et al. Basic fibroblast growth factor autocrine loop controls human osteosarcoma phenotyping and differentiation. Molecular Medicine. 2002, v. 8, No. 7, p. 393-404.

2. Powers C.J., McLeskey S.W., Wellstein A. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. Endocrine-Related Cancer. 2000, v. 11, p. 165-197.

3. Valta M.P., Hentunen T., Qu Q. et al. Regulation of osteoblast differentiation: a novel function for fibroblast growth factor 8. Endocrinology. 2006, v. 147, No. 5, p. 2171-2182.

10. Киселев С.М., Луценко С.В., Северин С.Е., Северин Е.С. Ингибиторы опухолевого ангиогенеза. Биохимия. 2003, т. 68, № 5, с. 611-631.

11. Луценко С.В., Киселев С.М., Фельдман Н.Б., Северин С.Е. Молекулярные механизмы ангиогенеза в физиологических и патологических процесса. В кн.: «Введение в молекулярную медицину» Под ред. М.А. Пальцева. М., «Медицина». 2004, с. 446-495.

ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКАЯ ГРУППА ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ

EAST-EUROPEAN SARCOMA GROUP

Цели:

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

Задачи:

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

Руководство группы

Президент – академик РАН и РАМН М.Д. Алиев

Вице-президент – профессор В.А. Горбунова

Вице-президент – профессор А.Н. Махсон

Координатор – Б.Ю. Бохян

Координатор – А.А. Феденко

Московский офис

Адрес: 115478, Москва,
Каширское шоссе, 23, офис 708
тел.: +7 (499) 324-93-60
факс: +7 (499) 324-23-55
E-mail: info@eesg.ru

Следите за дальнейшей информацией о развитии программы на сайте

WWW.EESG.RU

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

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Оформить подписку на 1-е полугодие 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: .....

СБЕРБАНК РОССИИ

Извещение

ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»
117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 69
ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,
р/с 40702810438110108377, к/с 30101810400000000225,
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

Кассир

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

СБЕРБАНК РОССИИ

Квитанция

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

Кассир

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.