



традиции • развитие • инновации
www.profort.ru

Synovasure®

Альфа-дефензин

Иммунохроматографический тест для
определения перипротезной инфекции

РЕЗУЛЬТАТ В ТЕЧЕНИЕ 10 МИНУТ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ДО 97 %
И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ДО 96 %
НА РЕЗУЛЬТАТ ТЕСТА НЕ ВЛИЯЮТ:

- АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ
- ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ПОСЕВ
НА ИНФЕКЦИЮ
- СИСТЕМНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ПРОЦЕССЫ



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИНФОРМАЦИЯ О ПОКАЗАНИЯХ,
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ И РИСКАХ НАХОДИТСЯ НА ВКЛАДЫШЕ
В УПАКОВКЕ И НА САЙТЕ WWW.CDDIAGNOSTICS.COM

DEIRMENGIAN ET AL. - COMBINED MEASUREMENT OF SYNOVIAL FLUID
ALPHA-DEFENSIN AND C-REACTIVE PROTEIN LEVELS: HIGHLY ACCURATE
FOR DIAGNOSING PERIPROSTHETIC JOINT INFECTION. J BONE JOINT
SURG AM. 2014;96:1439-45.

Реклама



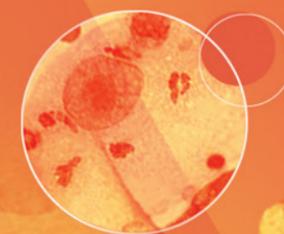
East-European Sarcoma Group

ISSN 2782-3687 (Print)

BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN

САРКОМЫ

костей, мягких тканей
и опухоли кожи



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

3 Том 13 / Vol. 13
2021

В номере:

Опыт хирургического лечения
пациентов с метастатическим
поражением костей в период
пандемии COVID-19

Частота востребованности
и варианты хирургического лечения
метастазов рака молочной железы
в длинные и плоские кости
в зависимости от морфологического
подтипа опухоли

Результаты неoadьювантной
терапии гигантоклеточной
опухоли кости деносумабом
в зависимости от локализации
заболевания и объема
хирургического лечения

САРКОМЫ

костей, мягких тканей и опухоли кожи

3

2021 • Том 13

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Алиев Мамед Джавадович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, советник генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (НМИЦ радиологии) Минздрава России, Президент Восточно-Европейской группы по изучению сарком (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Феденко Александр Александрович, д.м.н., заведующий отделом химиотерапии Московского научного исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена) – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Сушенцов Евгений Александрович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением № 14 (онкоортопедии) НИИ клинической онкологии (НИИ КО) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Софронов Денис Игоревич, к.м.н., научный сотрудник отделения вертебральной хирургии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКТОРЫ-КООРДИНАТОРЫ

Бохян Бениамин Юрикович, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей) отдела общей онкологии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Харатишвили Теймураз Кобаевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей) отдела общей онкологии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Учредитель

Восточно-Европейская группа
по изучению сарком

Издательство ООО «ИД «АБВ-пресс»

Генеральный директор Л.М. Наумов
Дизайн и верстка Е.В. Степанова
Редактор И.В. Пучкова
Корректор Р.В. Журавлева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС 77-37915 от 03.012.2009
выдано Министерством Российской
Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций.

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.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 13157

ISSN 2782-3687 (Print)
Саркомы костей, мягких тканей
и опухоли кожи
2021. Том 13. № 3. 1–76

©Восточно-Европейская группа
по изучению сарком, 2021
©ООО «Издательский дом
«АБВ-пресс», 2021

Сдано в печать 11.11.2021
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».
127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19

Тираж 2000 экз.
Цена свободная.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Анурова Ольга Александровна, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Бабалаев Алмазбек Алтынбаевич, к.м.н., врач-онколог Национального центра онкологии и гематологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (Бишкек, Кыргызская Республика)

Близнюков Олег Петрович, д.м.н., врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Богдаев Юрий Михайлович, к.м.н., заведующий отделением реконструктивно-восстановительной хирургии Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Минск, Республика Беларусь)

Богоутдинова Анна Владимировна, к.м.н., врач-онколог отделения общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томский НИМЦ РАН) (Томск, Россия)

Булычева Ирина Владиславовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, эксперт Восточно-Европейской группы по изучению сарком (Москва, Россия)

Бухаров Артем Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения онкоортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Бычкова Наталья Михайловна, к.м.н., врач-радиотерапевт, заведующая дневным стационаром МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Ваиев Аслан Камраддинович, к.м.н., заведующий отделом общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гафтон Георгий Иванович, д.м.н., профессор, заведующий научным отделением, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Дзампаев Аслан Зелимханович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №3 опухолей опорно-двигательного аппарата отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОГ) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Егоренков Виталий Викторович, к.м.н., заместитель директора по медицинской части ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Жеравин Александр Александрович, к.м.н., руководитель центра онкологии и радиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия)

Коновалов Николай Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением спинальной нейрохирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, Россия)

Корнюшенков Евгений Александрович, к.б.н., главный врач ветеринарной клиники «Биоконтроль», заведующий клиникой экспериментальной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Курильчик Александр Александрович, к.м.н., заведующий отделением комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Любченко Людмила Николаевна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Мачак Геннадий Николаевич, д.м.н., руководитель Центра компетенций онкологической ортопедии ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (Москва, Россия)

Микайлов Илкин Мугадасович, к.м.н., врач травматолог-ортопед ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мусаев Эльмар Расимович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры онкологии ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Неред Анастасия Сергеевна, к.м.н., врач-радиолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Нисиченко Дмитрий Васильевич, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения №3 опухолей опорно-двигательного аппарата отдела общей онкологии НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Полатова Джамиля Шагайратовна, д.м.н., научный руководитель отделения опухолей опорно-двигательного аппарата Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Республика Узбекистан)

Пташников Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделением патологии позвоночника и костной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Рубцова Наталья Алефтиновна, д.м.н., врач-радиолог, заведующая отделом лучевой диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Савелов Никита Александрович, заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (МГОБ №62 ДЗМ) (Москва, Россия)

Сафин Ильдар Рафаилович, к.м.н., хирург, дерматоонколог Научно-исследовательского лечебно-диагностического центра «АМ Медика», доцент кафедры онкологии и хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО) Минздрава России (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Серикбаев Гани Амангельдыевич, к.м.н., руководитель центра опухолей костей, мягких тканей и меланом Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (КазНИИОиР) (Алматы, Республика Казахстан)

Соколовский Владимир Александрович, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения №1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей) отдела общей онкологии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением ГБУЗ МГОБ №62 ДЗМ (Москва, Россия)

Тепляков Валерий Вячеславович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Федорова Александра Владимировна, к.м.н., научный сотрудник рентгенологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Хмелевский Евгений Витальевич, д.м.н., профессор, врач-радиотерапевт, заведующий отделом лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Азиз Джамиль оглы, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку, Азербайджанская Республика)

Амирасланов Ахлиман Тапдиг оглы, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Азербайджанского медицинского университета им. Н. Нариманова, директор онкологической клиники (Баку, Азербайджанская Республика)

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Вырва Олег Евгеньевич, д.м.н., врач высшей категории, руководитель отдела костной онкологии, главный врач Института патологии позвоночника и суставов им. профессора М.И. Ситенко НАМН Украины (Харьков, Украина)

Гафур-Ахунов Мирза-Али Алиярович, д.м.н., профессор, главный врач Ташкентского онкологического диспансера, заведующий кафедрой онкологии Ташкентского института усовершенствования врачей (Ташкент, Республика Узбекистан)

Дедков Анатолий Григорьевич, д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделением онкологической ортопедии Национального института рака Министерства здравоохранения Украины (Киев, Украина)

Демидов Лев Вадимович, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением №12 (онкодерматологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Зикирходжаев Дильшод Зухурович, д.м.н., профессор, экс-директор Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (Душанбе, Республика Таджикистан)

Кайдарова Диляра Радиковна, д.м.н., член-корреспондент НАН Республики Казахстан, директор КазНИИОиР (Алматы, Республика Казахстан)

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением – лаборатория клинической биохимии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Махсон Анатолий Нахимович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель онкологического направления АО «ГК «Объединенные медицинские системы» (Москва, Россия)

Моисеенко Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Тилляшайхов Мирзаголиб Нигматович, д.м.н., руководитель Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Республика Узбекистан)

Хасанов Рустем Шамильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ и Республики Татарстан, главный онколог Приволжского федерального округа и Республики Татарстан, директор КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член правления Ассоциации онкологов России (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Хусейнов Зафар Хабибуллоевич, д.м.н., директор Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (Душанбе, Республика Таджикистан)

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)

Luzzati Alessandro, директор онкологического центра ортопедической хирургии и реконструкции позвоночника при научно-исследовательском институте Галеацци (Милан, Италия)

Rainer Kotz I., д.м.н., медицинский директор Wiener Privatklinik (Вена, Австрия)

Tomita Katsuro, профессор кафедры ортопедической хирургии Университета Канадзавы (Канадзава, Япония)

Winkelman Winfried W., профессор, бывший руководитель клиники и поликлиники общей ортопедии при университетской больнице Мюнстера (Мюнстер, Германия)

BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN

3

2021 • Vol/ 13

EDITOR-IN-CHIEF

Aliev Mamed J., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Adviser to the General Director of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, President of the East-European Sarcoma Group (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITORS

Fedenko Alexander A., MD, PhD, Head of the Department of Chemotherapy, P.A. Hertenzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sushentsov Evgeniy A., PhD, Head of the Surgical Department No. 14 (Onco-orthopedics) of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Sofronov Denis I., PhD, Researcher of the Department of Vertebral Surgery of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORS-COORDINATORS

Bokhyan Benjamin Yu., PhD, Senior Researcher of the Surgical Department No. 1 (Tumors of the Skin, Bones, Soft Tissues) of the Department of General Oncology of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kharatishvili Teimuraz K., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Surgical Department No. 1 (Tumors of the Skin, Bones, Soft Tissues) of the Department of General Oncology of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Journal founders

East-European Sarcoma Group (EESG)

Publish House "ABV-Press"

Executive Director L.M. Naumov
Editor I.V. Puchkova
Proofreader R.V. Zhuravleva
Designer and maker-up E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Journal «Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin» was registered in Federal Service for supervision in the sphere of telecom, information technologies and mass communications, registration number PI No. FS 77-37915 from 03.012.2009

The journal is indexed in RSCI (Russian Science Citation Index)
https://elibrary.ru/title_about.asp?id=31931

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin".

The editorial board is not responsible for advertising content.

The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

Pressa Rossii catalogue index: 13157

ISSN 2782-3687(Print)

Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2021.

Vol. 13. No 3. 1–76

©East-European Sarcoma Group
©PH "ABV-Press", 2021

Submitted: 11.11.2021.

Printed at the Mediacolor LLC, 19, Signalnyy Proezd, Moscow, 127273. 2,000 copies. Free distribution.

EDITORIAL BOARD

Anurova Olga A., PhD, Pathologist of the Pathological Anatomy Department, P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Babalaev Almazbek A., PhD, Oncologist of the National Center of Oncology and Hematology, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (Bishkek, Kyrgyz Republic)

Bliznyukov Oleg P., MD, PhD, Pathologist, Head of the Pathological Anatomy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Bogdaev Yuriy M., PhD, Head of the Department of Reconstructive Surgery, N.N. Aleksandrov National Cancer Center of Belarus (Minsk, Republic of Belarus)

Bogoutdinova Anna V., PhD, Oncologist of the General Oncology Department of the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Bulycheva Irina V., MD, PhD, Leading Researcher of the Pathological Anatomy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, an Expert of the East-European Sarcoma Group (Moscow, Russia)

Bukharov Artem V., PhD, Senior Researcher of the Surgical Department of Onco-Orthopedics, P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Bychkova Natalya M., PhD, Radiotherapist, Head of the Outpatient Department, P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valiev Aslan K., PhD, Head of the Department of General Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gafton Georgy I., MD, PhD, Professor, Head of the Scientific Department, Leading Researcher of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Dzampaev Aslan Z., PhD, Head of the Surgical Department No. 3 of Tumors of the Musculoskeletal System of the Department of General Oncology of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Egorenkov Vitaly V., PhD, Deputy Director for the Medical Department of the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (Saint Petersburg, Russia)

Zheravin Alexander A., PhD, Head of the Center for Oncology and Radiotherapy, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia)

Kononov Nikolay A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Spinal Neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kornyushenkov Evgeny A., PhD, Chief Physician of the Biokontrol Veterinary Clinic, Head of the Clinic of Experimental Therapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kurilchik Aleksandr A., PhD, Head of the Department of Combined Treatment of Tumors of Bones, Soft Tissues and Skin, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Lyubchenko Lyudmila N., MD, PhD, Professor of Chair of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Machak Gennady N., MD, Head of the Competence Center of Oncological Orthopedics, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhailov Ilkin M., PhD, Traumatologist-orthopedist, R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Musaev Elmar R., MD, PhD, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor of Chair of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nered Anastasia S., PhD, Radiologist of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nisichenko Dmitry V., PhD, Senior Researcher of the Surgical Department No. 3 of Tumors of the Musculoskeletal System of the Department of General Oncology of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Polatova Jamilya Sh., MD, PhD, Scientific Director of the Department of Tumors of the Musculoskeletal System, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Ptashnikov Dmitry A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Spinal Pathology and Bone Oncology, R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Rubtsova Natalya A., MD, PhD, Radiologist, Head of the Department of Radiation Diagnostics, P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Savolov Nikita A., Pathologist of the Highest Category, Head of the Pathological Anatomy Department, Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Safin Ildar R., PhD, Surgeon, Skin oncologist of the AM Medica Research Medical and Diagnostic Center, Associate Professor of Chair of Oncology and Surgery, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia, Republic of Tatarstan)

Serikbayev Gani A., PhD, Head of the Center for Tumors of Bones, Soft Tissues and Melanomas Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Republic of Kazakhstan)

Sokolovsky Vladimir A., MD, PhD, Leading Researcher of the Surgical Department No. 1 (Tumors of the Skin, Bones, Soft Tissues) of the Department of General Oncology of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Stroyakovskiy Daniil L., PhD, Head of the Chemotherapy Department of the Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Tepliyakov Valery V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncological Orthopedics of Combined Treatment Methods, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Fedorova Alexandra V., PhD, Researcher of the X-ray Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Khmelevsky Evgeny V., MD, PhD, Professor, Radiotherapist, Head of the Department of Radiation Therapy, P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aliyev Aziz J., MD, PhD, Professor, Deputy General Director of the National Center of Oncology, Ministry of Health of the Azerbaijan Republic (Baku, Azerbaijan Republic)

Amiraslanov Akhliman T., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology of the Azerbaijan Medical University named after N. Narimanov, Director of the Oncology Clinic (Baku, Azerbaijan Republic)

Belyaev Aleksey M., MD, PhD, Professor, Director of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Vyrva Oleg E., MD, PhD, Doctor of the Highest Category, Head of the Department of Bone Oncology, Chief Physician of the Institute of Spine and Joint Pathology named after Professor M.I. Sitenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kharkov, Ukraine)

Gafur-Akhunov Mirza-Ali A., MD, PhD, Professor, Chief Physician of the Tashkent Oncological Dispensary, Head of the Department of Oncology, Tashkent Institute for Advanced Training of Doctors (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Dedkov Anatoly G., MD, PhD, Head of the Research Department of Oncological Orthopedics, National Cancer Institute, Ministry of Health of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Demidov Lev V., MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department No. 12 (Oncodermatology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Zikiryakhodzhaev Dilshod Z., MD, PhD, Professor, The Former Director of the Republican Cancer Research Center, Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan (Dushanbe, Republic of Tajikistan)

Kaidarova Dilyara R., MD, PhD, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Director of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Republic of Kazakhstan)

Kaprin Andrey D., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, General Director of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, Director of the P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kushlinsky Nikolay E., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Head of the Department Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Makhson Anatoly N., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Oncological Direction of the Integrated Medical Systems Group, JSC (Moscow, Russia)

Moiseenko Vladimir M., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (Saint Petersburg, Russia)

Tillyashaikhov Mirzagolib N., MD, PhD, Head of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Khasanov Rustem Sh., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation and the Republic of Tatarstan, Chief oncologist of the Volga Federal District and the Republic of Tatarstan; Director of the Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Member of the Board of the Russian Association of Oncologists (Kazan, Russia, Republic of Tatarstan)

Khuseynov Zafar Kh., MD, PhD, Director of the Republican Cancer Research Center, Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan (Dushanbe, Republic of Tajikistan)

Choinzonov Evgeniy L., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Director of the Research Institute of Oncology, Head of the Department of Head and Neck Tumors of the Research Institute of Oncology, Tomsk Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Oncology of the Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia)

Luzzati Alessandro, Director of the Oncologic Center for Orthopaedic Surgery and Reconstruction of the Spine at the Galeazzi Research Institute (Milan, Italy)

Rainer Kotz I., MD, PhD, Medical Director of Wiener Privatklinik (Vienna, Austria)

Tomita Katsuro, Professor of the Department of Orthopaedic Surgery of the Kanadzava University (Kanadzava, Japan)

Winkelman Winfried W., Professor, The Former Head of Clinic and Polyclinic of General Orthopedics of the Munster University Hospital (Munster, Germany)

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

А.В. Бухаров, В.А. Державин, А.В. Ядрина, Д.А. Ерин

Опыт хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей в период пандемии COVID-19..... 11

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.А. Феденко, А.А. Тарарыкова

Роль трабектедина в лечении сарком мягких тканей: обзор современных данных 16

САРКОМЫ КОСТЕЙ

А.А. Тарарыкова, А.А. Феденко, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, Д.И. Софронов, А.К. Валиев, К.А. Борзов, Р.М. Кабардаев, А.В. Соколовский

Результаты неoadьювантной терапии гигантоклеточной опухоли кости деносумабом в зависимости от локализации заболевания и объема хирургического лечения 28

А.А. Шапошников, А.В. Лазукин, А.П. Ухваркин, В.В. Тепляков

Частота востребованности и варианты хирургического лечения метастазов рака молочной железы в длинные и плоские кости в зависимости от гистологического подтипа опухоли 49

КУНСТКАМЕРА

М.А. Косимишоев, А.В. Евсюков, Ю.Е. Кубецкий, Е.К. Ужакова, Е.В. Амелина, В.С. Климов, Д.А. Рзаев

Прогностическая значимость шкалы Tokuhashi при выборе метода хирургического лечения метастатических поражений позвоночника 63

ДЛЯ АВТОРОВ..... 76

CONTENTS

EDITORIAL

A.V. Bukharov, V.A. Derzhavin, A.V. Yadrina, D.A. Erin

Surgical treatment of patients with metastatic bone lesions during the COVID-19 pandemic 11

SOFT TISSUE SARCOMAS

A.A. Fedenko, A.A. Tararykova

Trabectedin in the treatment of soft tissue sarcomas: up to date data 16

BONE SARCOMAS

A.A. Tararykova, A.A. Fedenko, E.R. Musaev, E.A. Sushentsov, D.I. Sofronov, A.K. Valiev, K.A. Borzov, R.M. Kabardaev, A.V. Sokolovskii

Results of neoadjuvant denosumab in giant cell tumor of the bone depending of the tumor location and the surgical grade 28

A.A. Shaposhnikov, A.V. Lazukin, A.P. Ukhvarkin, V.V. Teplyakov

The frequency of demand and options for surgical treatment of breast cancer metastases in long and flat bones, depending on the histological subtype of the tumor 49

REAL CLINICAL CASES

M.A. Kosimshoev, A.V. Evsyukov, Yu.E. Kubetskiy, E.K. Uzhakova, E.V. Amelina, V.S. Klimov, J.A. Rzaev

Prognostic value of the Tokuhashi scale when choosing a method of surgical treatment of metastatic lesions of the spine 63

FOR AUTHORS 76

Опыт хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей в период пандемии COVID-19

А.В. Бухаров, В.А. Державин, А.В. Ядрина, Д.А. Ерин

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Анна Викторовна Ядрина anna_16.06@mail.ru

Введение. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19. Появление и распространение новой инфекции усложнили работу системы здравоохранения во всем мире. Возникли временные ограничения, связанные с получением плановой медицинской помощи, которые коснулись и пациентов группы риска – онкологических больных, поскольку некоторые стационары были закрыты на карантин. Нарушение сроков прохождения системной лекарственной, лучевой терапии и хирургического лечения этих пациентов могло привести к прогрессированию опухолевого процесса и смерти. В связи со сложившейся ситуацией медицинским работникам пришлось оперативно менять тактику ведения онкологических больных и определять оптимальный подход к терапии в условиях нехватки точных данных.

Цель исследования – анализ риска заболеваемости COVID-19 пациентов с метастатическим поражением костей в период госпитализации для получения планового медицинского лечения основного заболевания и в течение 14 дней после выписки.

Материалы и методы. В статье описывается лечение 182 пациентов, имеющих метастатическое поражение костей и находящихся в отделении хирургического лечения опухолей костей и мягких тканей Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России в период пандемии – с 30 марта 2020 г. по 1 августа 2021 г.

Результаты. За период нахождения в стационаре у 11 пациентов выявлены признаки коронавирусной инфекции. По данным проведенного исследования, внутрибольничная заболеваемость COVID-19 составила 6 %. При своевременной диагностике и проведении специализированного лечения показатель выживаемости составил 100 %.

Заключение. В случае соблюдения эпидемиологических мер на всех этапах госпитализации пациентам со вторичным поражением костей можно проводить плановое хирургическое лечение. Однако при принятии решения о выполнении операции во время пандемии нужно использовать индивидуальный подход.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, онкология, пандемия, метастатическое поражение, пневмония, компьютерная томография, онкоортопедическая патология

Для цитирования: Бухаров А.В., Державин В.А., Ядрина А.В., Ерин Д.А. Опыт хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей в период пандемии COVID-19. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(3):11–5. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-11-15.

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC BONE LESIONS DURING THE COVID-19 PANDEMIC

A.V. Bukharov, V.A. Derzhavin, A.V. Yadrina, D.A. Erin

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Anna Viktorovna Yadrina anna_16.06@mail.ru

Introduction. In March 2020, the World Health Organization announced the COVID-19 as a pandemic. The emergence and spread of the new infection hit most healthcare systems globally. The pandemic caused temporary restrictions for elective medical care, which affected many patients at risk, including cancer patients, since some hospitals were closed for quarantine. Deferred pharmacotherapy, radiotherapy, and surgery in these individuals might have resulted in disease progression and even death. In this situation, healthcare professionals had to quickly adjust the management strategy for cancer patients and identify an optimal approach to therapy with the lack of accurate data.

Objective – to assess the risk of COVID-19 in patients with metastatic bone lesions during hospitalization for elective surgery and 14 days after their discharge from hospital.

Materials and methods. In this article, we describe treatment of 182 patients with metastatic bone lesions treated in the Department of Surgical Treatment for Bone and Soft Tissue Tumors, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia between March 30, 2020 and August 1, 2021.

Results. Eleven patients developed symptoms of coronavirus infection during their stay in the hospital. The incidence of nosocomial COVID-19 was 6 % according to the results of testing. Timely diagnosis and initiation of special treatment ensured the survival rate of 100 %.

Conclusion. Adherence to epidemiological measures at all stages of hospitalization minimizes the risk of COVID-19 in patients with secondary bone lesions, allowing timely elective surgery. However, a tailored approach should be used when deciding on surgery during the pandemic.

Key words: coronavirus infection, oncology, pandemic, metastatic lesion, pneumonia, computed tomography, orthopedic cancers

For citation: Bukharov A.V., Derzhavin V.A., Yadrina A.V., Erin D.A. Surgical treatment of patients with metastatic bone lesions during the COVID-19 pandemic. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas and Skin Tumors* 2021;13(3):11–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-11-15.

Введение

SARS-CoV-2 представляет собой РНК-содержащий бета-коронавирус семейства *Coronaviridae*, который был открыт в конце 2019 г. в Китае. Он способен вызывать у человека острое респираторное инфекционное заболевание COVID-19 (Coronavirus disease 2019).

С появлением и распространением новой инфекции SARS-CoV-2 отмечается беспрецедентное увеличение нагрузки на систему здравоохранения во всем мире. Из-за большого количества заболевших возникла необходимость перепрофилирования специализированных стационаров в инфекционные. Также для предотвращения распространения заболевания часть плановых больниц и центров были закрыты на карантин. В связи с этим осуществление плановой медицинской помощи, в том числе специализированной онкологической, пришлось изменить. С одной стороны, в условиях пандемии необходимо обезопасить онкологических больных от заражения COVID-19, а с другой – нужно вовремя оказать им медицинскую помощь, поскольку нарушение сроков прохождения системной лекарственной, лучевой терапии и хирургического лечения этих пациентов может привести к прогрессированию опухолевого процесса и смерти [1].

Цель исследования – анализ риска заболеваемости COVID-19 у пациентов с метастатическим поражением костей в течение госпитализации для получения планового медицинского лечения основного заболевания и 14 дней после выписки. Выявление возможности возникновения респираторных осложнений позволит в последующем своевременно скорректировать противовирусную терапию.

Материалы и методы

В период с 30 марта 2020 г. по 1 августа 2021 г. в отделении хирургического лечения опухолей костей и мягких тканей Национального медицинского

исследовательского радиологического центра Минздрава России на стационарном лечении по поводу метастатического поражения костей находились 182 пациента. Обязательными условиями для госпитализации в период пандемии были отрицательный тест на коронавирус (качественное определение РНК бета-коронавируса SARS-CoV-2 (возбудителя COVID-19) в соскобе клеток ротоглотки методом полимеразной цепной реакции), отсутствие признаков пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) легких (результаты исследования действительны в течение 3 дней) и острой респираторной вирусной инфекции.

Результаты

Всем пациентам проведено хирургическое лечение по поводу метастатического поражения костей с состоявшимся патологическим переломом или его угрозой. При локализации опухоли в длинных трубчатых костях выполнялось хирургическое вмешательство в объеме сегментарной резекции пораженной кости с эндопротезированием прилежащего сустава (47 пациентов). При метастатическом поражении позвоночника в 97 случаях проводили декомпрессионную ламинэктомию с транспедикулярной фиксацией, а в 38 случаях – вертебропластику.

Количество мужчин и женщин было практически равным: 87 и 95 соответственно. Средний возраст пациентов составил 51 год (от 32 до 78 лет).

Хирургическое лечение на фоне проведения системной лекарственной терапии было выполнено 148 пациентам, химиотерапия – 25, таргетная терапия – 55, гормональная терапия – 68.

В период пандемии в стационаре соблюдался особый санитарный режим, предполагающий разделение потоков пациентов, размещение в палатах по 1 человеку, запрет посещения родственниками и выхода больных за пределы отделения. Помимо перечисленных

мероприятий все сотрудники отделения каждые 2 нед проходили обязательное тестирование на наличие коронавирусной инфекции. Всем пациентам с гипертермией выше 37,5 °С выполняли КТ легких. При наличии признаков вирусной пневмонии больных переводили в профильные инфекционные стационары Москвы.

Согласно рентгенологической классификации выделено 4 степени тяжести вирусной пневмонии: КТ1 – поражение до 25 % паренхимы легких, КТ2 – до 25–50 %, КТ3 – до 50–75 %, КТ4 – больше 75 % [2].

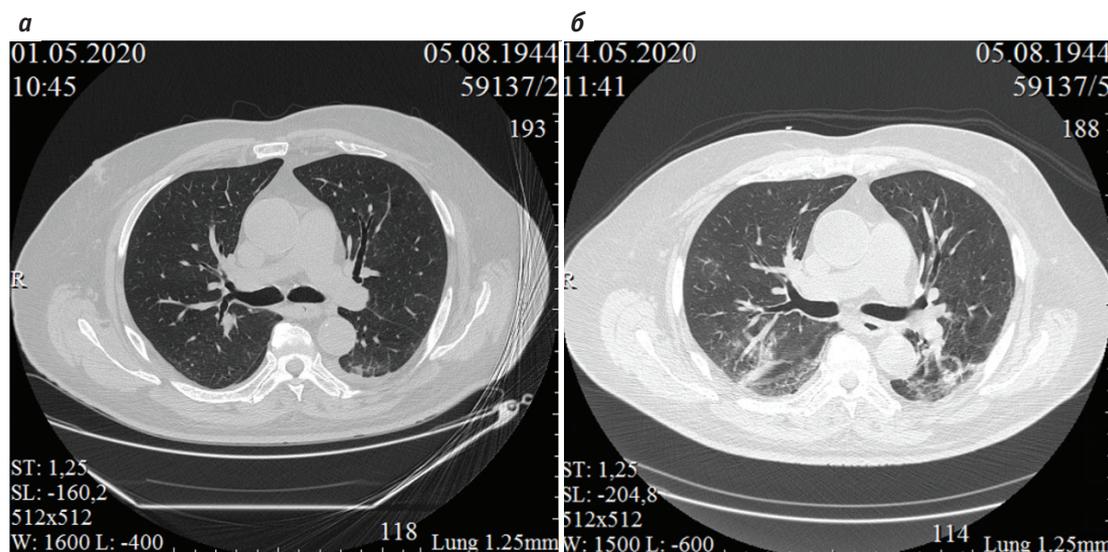
За период нахождения в стационаре у 11 пациентов выявлены признаки коронавирусной инфекции. У всех больных она диагностирована в послеоперационном периоде. Хирургическое лечение в объеме декомпрессивной ламинэктомии проведено 6 пациентам, онкологического эндопротезирования – 5 пациентам. Помимо хирургического лечения 7 больных получали системную лекарственную терапию. Средний возраст пациентов данной группы составил 53 года (от 35 до 73 лет). В основном инфекция выявлялась у мужчин (7 пациентов). У 1 больного помимо онкологического диагноза были выраженные сопутствующие патологии: сахарный диабет 2-го типа, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, гипертоническая болезнь III степени, ожирение I степени.

Во всех случаях заболевание манифестировало с гипертермии выше 38,0 °С, после чего было проведено КТ легких, по результатам которого диагностирована пневмония. Из 11 больных заболевание степени КТ1 наблюдалось у 6 пациентов, КТ2 –

у 4 и КТ3 – у 1. Также всем пациентам проведен экспресс-тест на коронавирус (качественное определение РНК бета-коронавируса SARS-CoV-2 в соскобе клеток ротоглотки методом полимеразной цепной реакции), по результатам которого был подтвержден диагноз. У 8 больных в период с 3-го по 7-й день от начала стационарного лечения появились признаки заболевания. У 2 пациентов гипертермия отмечена на 10-е сутки и у 1 – через 14 дней после госпитализации в отделение онкоортопедии.

На рисунке представлена КТ пациента Д., 75 лет, находившегося на лечении в отделении онкоортопедии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена по поводу метастатического поражения позвоночника. При поступлении в стационар больному проведено КТ легких. По его результатам не получено данных, свидетельствующих о наличии пневмонии. На 14-е сутки пребывания в медицинском учреждении отмечены гипертермия до 38,8 °С, кашель. Проведено повторное КТ-исследование легких, по результатам которого диагностирована вирусная пневмония степени тяжести КТ2.

В течение суток после постановки диагноза пациенты были переведены в профильные инфекционные стационары, где получали специализированное лечение. Никто из этих больных не умер. Все пациенты выписаны из инфекционных отделений через 15–25 сут стационарного лечения в удовлетворительном состоянии и после реабилитации продолжили получать противоопухолевую терапию.



Компьютерная томография пациента Д., 75 лет: а – при поступлении в стационар. Множественное метастатическое поражение легких, левосторонний плеврит; б – через 14 дней после поступления в стационар при появлении симптомов заболевания (гипертермия до 38,8 °С). Двусторонняя нижнедолевая пневмония средней тяжести (степень КТ2)
 Computed tomography scans of patient D., 75 years old: a – upon admission to the hospital. Single metastatic process with damage to (multiple) lungs, left-sided pleurisy; б – 14 days after admission to the hospital when symptoms of the disease appear (hyperthermia up to 38.8 °C). Bilateral lower lobe pneumonia of moderate severity (CT2 severity)

Обсуждение

В условиях пандемии COVID-19 врачам необходимо четко определять онкологические риски, связанные с задержкой лечения, и риск заражения пациента коронавирусом инфекцией.

В отделении онкологической ортопедии, как правило, проходят лечение пациенты с вторичным поражением костей, сопровождающимся патологическими переломами или компрессией спинного мозга при локализации опухоли в позвоночнике. С этим связаны неврологическая симптоматика и выраженный болевой синдром. Хирургическое лечение данной группы пациентов зачастую проводится по жизненным показаниям, поскольку нарастающая компрессия спинного мозга вызывает развитие пlegии. Наличие у больного патологического перелома длинных костей также является показанием к проведению экстренного оперативного вмешательства [3, 4].

В исследовании J.D. Stevenson и соавт. представлены данные о лечении 100 пациентов в отделении онкологии Королевской ортопедической больницы Бирмингема (Великобритания) в период пандемии COVID-19. Оценивалась заболеваемость SARS-CoV-2 в период госпитализации и в течение 14 дней после выписки. Тестирование на коронавирусную инфекцию не являлось обязательным условием приема в стационар, но в связи с появлением у 51 % пациентов, находящихся в нем, характерных симптомов (гипертермия,

кашель) они были протестированы. У 5 % из них диагностирован COVID-19. У 2 пациентов выявлена внутрибольничная вирусная пневмония, 1 пациент умер от развившейся дыхательной недостаточности [5].

В нашем исследовании новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 диагностирована у 6 % больных, госпитализированных в отделение онкологической ортопедии с метастатическим поражением костей. Во всех случаях заболевание сопровождалось гипертермией и пневмонией различной степени. Пациентам проведена специализированная терапия, которая имела положительный эффект. В ходе исследования выявлено, что больные с метастатическим поражением костей не были дополнительно подвержены значительному риску заражения коронавирусом во время пандемии SARS-CoV-2.

Заключение

По данным проведенного исследования, внутрибольничная заболеваемость COVID-19 составила 6 %. При своевременной диагностике и проведении специализированного лечения показатель выживаемости составил 100 %. Таким образом, при соблюдении эпидемиологических мер на всех этапах госпитализации пациентам с вторичным поражением костей можно проводить плановое хирургическое лечение. Однако при принятии решений о выполнении операции во время пандемии нужно применять индивидуальный подход.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National COVID-19 surveillance reports. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/national-covid-19-surveillance-reports>.
2. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet* 2020;396(10243):27–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31182-X.
3. Şahbat Y., Buyuktopcu O., Topkar O.M., Erol B. Management of orthopedic oncology patients during coronavirus pandemic. *J Surg Oncol* 2020;10:1002/jso.26092. DOI: 10.1002/jso.26092.
4. Royal College of Surgeons. Clinical guide to surgical prioritization during the coronavirus pandemic 2020; Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161>.
5. Stevenson J.D., Evans S., Morris G. et al. Mortality of high-risk orthopaedic oncology patients during the COVID-19 pandemic: a prospective cohort study. *J Surg Oncol* 2020;122(6). DOI: 10.1002/jso.26127.

Вклад авторов

А.В. Бухаров: разработка концепции научной работы, научное редактирование;

В.А. Державин: научное редактирование;

А.В. Ядрина: анализ публикаций по теме исследования, разработка концепции научной работы, статистическая обработка данных;

Е.Д. Ерин: анализ публикаций по теме исследования.

Authors' contributions

A.V. Bukharov: development of the concept of scientific work, scientific editing of the article;

V.A. Derzhavin: scientific editing of the article;

A.V. Yadrina: reviewing of publications of the article's theme, development of the concept of scientific work, statistical analysis;

D.A. Erin: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Бухаров / A.V. Bukharov: <https://orcid.org/0000-0002-2976-8895>

В.А. Державин / V.A. Derzhavin: <https://orcid.org/0000-0002-4385-9048>

А.В. Ядрина / A.V. Yadrina: <https://orcid.org/0000-0002-7944-3108>

Д.А. Ерин / D.A. Erin: <https://orcid.org/0000-0002-3501-036X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 11.08.2021. **Принята к публикации:** 17.09.2021.

Article submitted: 11.08.2021. **Accepted for publication:** 17.09.2021.

Роль трабектедина в лечении сарком мягких тканей: обзор современных данных

А.А. Феденко¹, А.А. Тарарыкова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Анастасия Алексеевна Тарарыкова anastasiatararykova@gmail.com

Саркомы мягких тканей – редкая гетерогенная группа злокачественных опухолей мезенхимального происхождения, которые составляют менее 1 % всех онкологических заболеваний. Актуальная проблема лекарственной терапии данной патологии, особенно при распространенном процессе, – низкая эффективность применяемых схем лечения. Трабектедин является одним из активных противоопухолевых агентов, одобренных для лечения сарком мягких тканей в случае неэффективности стандартной химиотерапии.

В данной статье представлен обзор публикаций по теме эффективности трабектедина и его роли в лечении пациентов с саркомами мягких тканей.

Ключевые слова: саркома мягких тканей, трабектедин, липосаркома, лейомиосаркома

Для цитирования: Феденко А.А., Тарарыкова А.А. Роль трабектедина в лечении сарком мягких тканей: обзор современных данных. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(3):16–27. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-16-27.

TRABECTEDIN IN THE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS: UP TO DATE DATA

A.A. Fedenko¹, A.A. Tararykova²

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Anastasia Alekseevna Tararykova anastasiatararykova@gmail.com

Soft tissue sarcomas are a rare heterogeneous group of malignant tumors with mesenchymal nature. Soft tissue sarcomas accounts for less than 1 % of all cancers. Low efficiency of chemotherapy for soft tissue sarcomas, especially in advanced disease, is a burning issue. Trabectedin is one of the active agents approved for the treatment of advanced soft tissue sarcomas after the failure of standard chemotherapy. The article provides a literature review of the latest world-wide data of the effectiveness and role of trabectedin in the modern approach of soft tissue sarcomas treatment.

Key words: soft tissue sarcoma, trabectedin, liposarcoma, leiomyosarcoma

For citation: Fedenko A.A., Tararykova A.A. Trabectedin in the treatment of soft tissue sarcomas: up to date data. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2021;13(3):16–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-16-27.

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) являются редкой группой злокачественных опухолей. В России в 2019 г. зарегистрировано более 3500 новых случаев данной патологии, что составляет около 0,6 % всех злокачественных новообразований [1]. Заболеваемость составляет 2,4 случая на 100 000 населения, прирост этого показателя – более 5 %. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с СМТ различных

стадий (вне зависимости от гистологического подтипа опухоли) достигает 64 %. По данным Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer) и Международного противоракового союза (International Union Against Cancer), показатели 5-летней выживаемости пациентов при СМТ I стадии составляют 99 %, II и III стадий – 82 и 52 % соответственно, IV стадии – не превышают 10 % [2]. Актуальной проблемой лекарственной терапии

данного заболевания является ее низкая эффективность. Попытки решения этой проблемы предпринимаются по нескольким направлениям: применение комбинированных режимов вместо монокимиотерапии, модификации дозовой интенсивности режимов, увеличение периода лечения, поиск новых препаратов и гистотипспецифическая терапия.

Существует и еще одна проблема: примерно в 30 % случаев СМТ возникают у пациентов старше 70 лет, которые могут иметь сопутствующие заболевания. Это ограничивает использование стандартной химиотерапии (ХТ), особенно антрациклинов. Более того, количество пожилых больных, которым поставлен диагноз «саркома», постоянно увеличивается в связи с общим старением населения [3].

При неэффективности стандартной ХТ или наличии противопоказаний к стандартной ХТ для лечения СМТ применяется трабектедин – противоопухолевый препарат морского происхождения [3–7]. Интерес к нему связан с его длительным контролем над заболеванием и хорошим профилем токсичности. Однако имеются определенные ограничения к использованию трабектедина, связанные с его гистотипспецифической эффективностью, особенностями введения и высокой стоимостью лечения.

Цель данной работы – обзор публикаций по теме эффективности трабектедина в условиях современного подхода к лечению пациентов с СМТ.

Эффективность трабектедина при диссеминированных саркомах мягких тканей

Механизм действия трабектедина основан на гибели клеток посредством нарушения механизма эксцизионной репарации нуклеотидов ДНК [8]. Первоначально препарат был получен из губки *Ecteinascidia turbinata* Карибского моря, но теперь он производится синтетическим путем. Трабектедин представляет собой уникальную форму молекулярно-направленной терапии, используемой особенно часто при миксоидных липосаркомах (ЛС) благодаря наличию уникального гибридного онкопротеина, который является результатом хромосомной транслокации в этом гистологическом подтипе. Данный препарат нарушает способность гибридного белка связываться с промоторными участками ДНК, что дает противоопухолевый эффект [9].

Препарат был одобрен в 2007 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в связи с его эффективностью, продемонстрированной в рандомизированном двухгрупповом исследовании фазы II STS-201 [10]. Результаты этого исследования показали, что введение трабектедина в дозе 1,5 мг/м² (24-часовая внутривенная инфузия каждые 3 нед) обеспечивает лучший контроль над заболеванием, чем его еженедельное введение

в дозе 0,58 мг/м² (3-часовая еженедельная инфузия). Медиана времени до прогрессирования (ВДП) составила 3,7 против 2,3 мес ($p = 0,03$), а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 3,3 против 2,3 мес ($p = 0,0418$). В ходе рандомизированного исследования фазы III SAR-3007 сравнивалась эффективность трабектедина и дакарбазина у 518 пациентов с распространенной ЛС и лейомиосаркомой (ЛМС) (так называемыми L-СМТ) [11]. Участвующие в нем больные ранее получали по крайней мере 1 линию ХТ, включавшую комбинацию антрациклина с ифосфамидом или антрациклина с одним или несколькими дополнительными режимами цитотоксической ХТ. Медиана ВБП составила 4,2 против 1,5 мес (отношение рисков (ОР) 0,55; $p < 0,001$) в пользу трабектедина. Результаты исследования SAR-3007 привели к одобрению данного препарата Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США в 2015 г., спустя 7 лет после его одобрения ЕМА.

В дальнейшем для оценки ОВ в данном исследовании были проанализированы 577 случаев ЛМС поздней стадии и ЛС с предшествующей терапией на основе антрациклинов [10, 11]. Примерно у 3/4 (423/577) пациентов была гистологически подтверждена ЛМС, а у 1/3 (154/577) – ЛС. После среднего периода наблюдения, который составил примерно 21 мес, показатели ВБП были выше при применении трабектедина, чем при использовании дакарбазина. Медиана ОВ в группе трабектедина составила 13,7 мес, в группе дакарбазина – 13,1 мес (ОР 0,93; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,75–1,15) [12]. После противоопухолевой терапии показатели ОВ могли измениться в обоих случаях. В связи с токсичностью трабектедина (III степень и выше) при его использовании развивались нейтропения, тромбоцитопения, анемия и временное повышение аминотрансфераз. Сообщалось о 9 случаях смерти, обусловленных лечением трабектедином (из-за возникновения инфекции, рабдомиолиза и почечной недостаточности).

В 2020 г. была опубликована большая статья о применении трабектедина в реальной клинической практике, основанная на анализе 4 крупных исследований: французской благотворительной программы (2013), Всемирной программы расширенного доступа (2013), ретроспективного исследования базы данных RetrospectYon (2015) и европейского проспективного исследования Y-image (2017) [7, 13–20]. Наиболее часто наблюдались такие нежелательные явления, как тошнота (29 %, по данным Всемирной программы расширенного доступа, и 31,2 %, по результатам европейского проспективного исследования), нейтропения (24 и 29,8 % соответственно), слабость (23 и 25,2 % соответственно), повышение уровня аланинаминотрансферазы (19 и 10,6 % соответственно), анемия

(18 и 19,7 % соответственно) и др. [14, 19]. Смерть из-за рабдомиолиза, тяжелой миелосупрессии, дыхательной и острой почечной недостаточности, связанной с лечением трабектедином, встречалась редко: 23 (<1 %) случая, по данным Всемирной программы расширенного доступа, и 4 (0,5 %) случая, по базе данных RetrospectYon [14, 17]. О кумулятивной токсичности этого препарата не сообщалось.

В ходе анализа 4 масштабных исследований авторы отметили, что с расширением опыта применения трабектедина в клинической практике наблюдается повышение показателей ВБП и ОВ. Данную тенденцию демонстрируют и крупные реальные исследования. Особенно это касается медианы ВБП: 3,6 мес, по данным французской благотворительной программы (2013), 4,4 мес, по базе данных RetrospectYon (2015) и 5,9 мес, по данным исследования Y-image (2017) [13, 17]. Это может быть связано с улучшением контроля токсичности препарата за счет снижения дозы или увеличения интервалов между его приемами.

Результаты анализа базы данных RetrospectYon продемонстрировали, что при более раннем назначении трабектедина наблюдается улучшение показателей ВБП и ОВ. При использовании данного препарата в качестве лечения 2-й линии медиана ВБП составила 4,8 мес, медиана ОВ — 12,9 мес, а при его применении в качестве 4-й линии терапии — 3,8 и 9,5 мес [17]. Возможно, это связано с уменьшением объема опухоли и улучшением общего состояния пациента на ранних стадиях лечения. Также, по данным RetrospectYon, продолжение терапии трабектедином после 6 циклов у пациентов с не прогрессирующим заболеванием было связано с улучшением показателей ВБП (11,7 мес) и ОВ (24,9 мес) по сравнению с ранним прекращением лечения (7,6 мес и 16,9 мес соответственно) [17]. Эти результаты были проспективно подтверждены в ходе рандомизированного исследования II фазы T-DIS, в котором после 6 циклов лечения данным препаратом пациенты без прогрессирования заболевания были рандомизированы на 2 группы: продолжения и прекращения терапии [21]. Прекращение лечения привело к быстрому прогрессированию опухоли у подавляющего большинства больных (22/26), которые достигли клинического эффекта после 6 циклов лечения. В группе продолжения терапии наблюдалось значительное улучшение показателей 6-месячной ВБП (48,2 %) по сравнению с группой прекращения терапии (19,2 %). Аналогичная тенденция отмечена в отношении показателей ОВ (26,0 мес против 14,9 мес), хотя статистическое различие не было достигнуто из-за небольшого количества рассматриваемых случаев ($p = 0,14$). При этом лечение переносилось больными в целом удовлетворительно. Это говорит о важности продолжения терапии до прогрессирования заболевания, возникновения непереносимости или отказа пациента.

Эффективность, безопасность трабектедина при длительной терапии и возможности лечения пожилых пациентов

При изучении профиля токсичности трабектедина в качестве терапии 2-й линии было подтверждено, что премедикация с использованием дексаметазона в дозе 20 мг позволяет контролировать возможные побочные эффекты. При этом большинство нежелательных явлений были I–II степени и, как правило, обратимы, зависимы от дозы препарата и продолжительности лечения, но не кумулятивны. Хороший профиль токсичности трабектедина, наблюдаемый в ходе клинических испытаний, был подтвержден реальной клинической практикой. Поскольку данное лекарственное средство выводится в основном через желчевыводящие пути и его почечный клиренс незначителен, оно может быть препаратом выбора для лечения пожилых пациентов, которые более склонны к нарушению функции почек. Несмотря на большую долю пожилых пациентов с саркомой, насколько известно, еще не проводились исследования, позволяющие охарактеризовать фармакокинетику данного лекарственного средства в этой популяции [22–24].

В литературе описан клинический случай продолжительной терапии трабектедином (59 введений) [25]. Пациентке, 47 лет, с забрюшинной дедифференцированной/хорошо дифференцированной ЛС по поводу очередного, но уже неоперабельного рецидива заболевания была назначена терапия данным препаратом после 1-й линии ХТ (гемцитабин и доцетаксел), которая оказалась неэффективной. Через 1 год (после 16 циклов лечения) опухоль регрессировала во всех измерениях (примерно на 20 %). Через 2 года (после 30 циклов) сохранялась стабилизация заболевания по сравнению с предыдущими исследованиями. Лечение было прервано после 32 циклов из-за эпизода обморока и падения, приведшего к перелому лодыжки, что потребовало фиксации и времени на реабилитацию. После 38 циклов, когда был удален один из растущих и симптоматических узлов, наблюдалась неоднозначная динамика. После операции пациентка возобновила терапию. Она принимала трабектедин в течение 6 мес (до 49-го цикла). Далее интервалы между курсами лечения были увеличены из-за личных обстоятельств пациентки и поэтапного удаления растущих и клинически значимых очагов. После 59-го введения препарата в качестве дальнейшего этапа планировалось выполнение лучевой терапии (ЛТ) на растущий очаг, поскольку хирургические методы лечения были исчерпаны. В представленном клиническом случае предполагалось продолжение терапии.

В другой работе представлен клинический случай лечения мужчины 73 лет с диссеминированной ЛМС мягких тканей нижней конечности. Через 26 мес терапии трабектедином были достигнуты полная ремиссия

метастазов в легких и стабилизация заболевания в других очагах [26]. Впоследствии пациент перешел на поддерживающее лечение, что привело к долгосрочной стабилизации опухоли. Суммарно проведено 94 цикла терапии трабектедином при сохранении приемлемого качества жизни.

Данные работы демонстрируют не только переносимость трабектедина при его продолжительном приеме, но и длительно сохраняющейся эффект терапии. Последний случай также показывает возможности лечения пациентов пожилого возраста.

Промежуточный анализ исследования Y-image с участием 75 пожилых пациентов показал, что больные в возрасте ≥ 65 лет получили в среднем 5 циклов трабектедина, тогда как пациенты >75 лет – 4 цикла [19]. Максимальное количество циклов на 1 пациента – 44 введения. Медиана ВБП составила 4,1 и 3,3 мес у пациентов в возрасте 65 и 75 лет соответственно. Нейтропения III–IV степени была наиболее частым побочным эффектом: у 12,9 % пациентов ≥ 65 лет и младше и у 15,4 % пациентов ≥ 75 лет. Согласно результатам промежуточного анализа, трабектедин с профилем токсичности, сравнимым с профилем, наблюдаемым в общей популяции пациентов, хорошо переносится пожилыми больными. Кроме того, исследование Y-image показало, что большинство пожилых пациентов получали трабектедин в качестве терапии 1-й линии (16,1 %) по сравнению с более молодыми пациентами (7,7 %) [27]. Это свидетельствует о том, что среди больных, не являющихся кандидатами на проведение стандартной ХТ, больше пожилых людей и трабектедин может быть препаратом выбора при лечении данной категории пациентов с распространенной СМТ.

Гистотипспецифическая эффективность трабектедина

Специфическая эффективность трабектедина для лечения ЛМС, ЛС и сарком, связанных с транслокациями, была проанализирована в рандомизированных исследованиях II–III фазы [5, 6, 28–31]. Останемся на этих гистологических подтипах.

Лейомиосаркома. В ходе исследования III фазы SAR-3007, включавшего пациентов с ЛМС, которым ранее проводилась лекарственная терапия, была проанализирована эффективность трабектедина по сравнению с дакарбазином [11, 12]. Показатели ОВ при применении этих препаратов были сходными. Лучшие показатели ВБП наблюдались в группе трабектедина. Медиана ОВ при использовании трабектедина и дакарбазина составила 14,1 и 13,6 мес соответственно (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,69–1,15), медиана ВБП – 4,3 и 1,6 мес соответственно (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,42–0,73). Были проанализированы результаты лечения пациентов с ЛМС в зависимости от локализации

опухоли. При приеме трабектедина отмечены лучшие показатели ВБП при внематочных локализациях заболевания и при ЛМС матки. При внематочной локализации опухоли медиана ВБП в группах трабектедина и дакарбазина составила 4,9 и 1,6 мес соответственно (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,37–0,92), при ЛМС матки – 4,0 и 1,5 мес соответственно (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,41–0,81).

Отмечалось улучшение показателей эффективности лечения по оценке RECIST 1.1. Контроль роста заболевания (частота объективного ответа и стабилизации заболевания (С3)) составил 37 и 20 % соответственно. Для пациентов с ЛМС была предложена комбинация трабектедина с доксорубицином, которая, согласно стартовому наблюдательному исследованию с включением пациентов, ранее не получавших лечение, предполагала достижение высоких показателей объективного ответа и контроля роста заболевания с переносимым профилем токсичности. Однако последующее рандомизированное исследование II фазы не подтвердило заявленных преимуществ добавления доксорубицина к трабектедину у 115 пациентов с распространенными СМТ различных гистологических подтипов [32, 33]. При анализе результатов в соответствии с гистологическими подтипами у больных ЛМС (примерно 1/3 исследуемой популяции), получавших трабектедин, отмечались более высокие значения медианы ВБП и ОВ (7 и 3,9 мес и 24,2 и 10,3 мес соответственно) [33].

Полученные данные послужили основанием для проведения многоцентрового исследования II фазы (LMS-02), в ходе которого изучалась эффективность применения доксорубицина в сочетании с трабектедином в качестве лечения 1-й линии при метастатической, местно-распространенной ЛМС матки и ЛМС мягких тканей [34]. Поскольку в некоторых исследованиях II фазы сообщалось, что ЛМС матки может быть более химиочувствительной, чем ЛМС других локализаций, авторы выполнили стратификацию по первичной локализации или метастатическому поражению. Исследование считалось положительным, если уровень контроля заболевания составлял не менее 70 % для когорты пациентов с ЛМС матки и 60 % для когорты пациентов с ЛМС мягких тканей.

В 2010–2013 гг. в исследование были включены 109 пациентов, данные 108 из них подлежали оценке. У 82,4 % пациентов выявлены метастазы заболевания, из них у 20 (18,5 %) после ХТ были удалены метастазы. Окончательный анализ включал 47 больных ЛМС матки и 61 больного ЛМС мягких тканей. В общей сложности 32 (68 %) пациента с ЛМС матки и 45 (74 %) пациентов с ЛМС мягких тканей прошли все 6 курсов лечения. Больным вводили внутривенно доксорубицин в дозе 60 мг/м² в 1-й день с последующей 3-часовой инфузией трабектедина в дозе 1,1 мг/м² каждые 3 нед и пэгфилграстим в дозе 6 мг на 2-й день. Изменение

или снижение дозы потребовалось в 76 (14 %) из 557 проведенных циклов и у 55 (51 %) из 108 пациентов. Оценку заболевания проводили каждые 2 цикла. Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов, у которых был достигнут контроль над заболеванием. Это пациенты, достигшие полного/частичного ответа на терапию или стабилизации заболевания с учетом стратификации по его локализациям. Вторичными конечными точками были показатели ОВ и ВБП.

При среднем периоде наблюдения 7,2 г медиана ВБП составила в целом 10,1 мес (95 % ДИ 8,5–12,6), в когорте пациентов с ЛМС матки – 8,3 мес (95 % ДИ 7,4–10,3) и в когорте пациентов с ЛМС мягких тканей – 12,9 мес (95 % ДИ 9,2–14,1). Медиана ОВ в целом была равна 34,4 мес (95 % ДИ 26,9–42,7), в группе больных ЛМС матки – 27,5 мес (95 % ДИ 17,9–38,2 мес), в группе больных ЛМС мягких тканей – 38,7 мес (95 % ДИ 31,0–52,9). Также авторы оценили возможность выполнения полной хирургической резекции метастазов после завершения ХТ. Операция была выполнена после окончания 6 циклов ХТ у 20 % пациентов (у 8 из 46 больных ЛМС матки и у 12 из 61 больного ЛМС мягких тканей). В 6 случаях наблюдались полные клинические ответы, подтвержденные полными гистологическими ответами: у 2 пациентов с ЛМС матки и у 4 пациентов с ЛМС мягких тканей. Показатели ВБП и ОВ были лучше у больных с олигометастатическим заболеванием, которым можно было выполнить хирургическое удаление всех метастазов. Медиана ВБП у пациентов, которым не проводилась операция, составила 8,8 мес (95 % ДИ 8,0–10,8), у пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству, – 18,2 мес (95 % ДИ 9,5–54,5).

Это исследование подтверждает данные некоторых авторов о том, что, несмотря на более высокую частоту ответа, диссеминированные ЛМС матки имеют худший прогноз, чем ЛМС мягких тканей. Этот результат может стать еще одним стратифицирующим фактором для будущих исследований. Влияние хирургического вмешательства после ответа на лекарственное лечение или стабилизации заболевания кажется положительным, поскольку способствует повышению показателей ВБП. Однако к данному выводу следует относиться критически, поскольку были проанализированы данные небольшого количества пациентов, а также в связи с тем, что больные с олигометастатическим поражением в целом могут иметь лучший прогноз. Сильными сторонами этого исследования являются однородность популяции и акцент на локализации заболевания.

На конгрессе ESMO (European Society for Medical Oncology, Европейское общество медицинской онкологии) в 2021 г. были представлены первые результаты рандомизированного исследования III фазы LMS-04 той же популяции, которые, возможно, изменят стандарт 1-й линии терапии диссеминированных ЛМС [35]. С 2017 по 2019 г. в него вошли 150 пациентов с ЛМС

(с ЛМС матки – 67 больных из 150, с ЛМС мягких тканей – 83 больных из 150), у 90 % из которых были метастазы опухоли. Среднее время наблюдения составило 37 мес. Все случаи были рандомизированы в 2 группы. В 1-й группе (группе контроля) пациенты получали доксорубин в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед (суммарно до 6 циклов). Во 2-й группе больным назначали доксорубин в дозе 60 мг/м² + трабектедин в дозе 1,1 мг/м² каждые 3 нед (суммарно до 6 циклов) и далее – поддерживающую терапию трабектедином (до 17 циклов). Согласно дизайну исследования, после 6 циклов у пациентов обеих групп можно выполнить хирургическое удаление резидуальной опухоли. Стратификация проводилась на основе данных о локализации опухоли (ЛМС матки или мягких тканей). Во 2-й группе 74 % пациентов получили по крайней мере 1 цикл трабектедина в качестве поддерживающей терапии.

По результатам исследования отмечалось значительное повышение медианы ВБП: 13,5 мес во 2-й группе (95 % ДИ 11,3–16,7) и 7,3 мес в группе контроля (95 % ДИ 6,2–8,3), скорректированный ОР – 0,384 (0,27; 0,55), $p < 0,0001$. Общая частота ответов составила 13 % (у 10 из 76 пациентов – частичный ответ (ЧО)) в 1-й группе и 38 % (у 4 из 74 пациентов – полный ответ (ПО), у 24 из 74 – ЧО) во 2-й группе. Общий контроль над заболеванием (ПО + ЧО + СЗ) в группе контроля составил 79 %, во 2-й группе – 92 %, средняя продолжительность ответа на терапию – 5,6 мес и 12,5 мес соответственно. После завершения 6 циклов лечения 6 (8 %) из 76 пациентов группы контроля и 14 (19 %) из 74 пациентов 2-й группы были прооперированы. Медиана ОВ в первом случае составила 24,1 мес, а во втором – 30,5 мес (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,49–1,12).

Стоит отметить, что частота нежелательных явлений III степени или выше была больше во 2-й группе (81 %), чем в 1-й (46 %), однако в группе контроля зарегистрирован 1 случай смерти из-за инфекционных осложнений. Нежелательные явления в основном представлены гематологической токсичностью и тошнотой/рвотой. Таким образом, были получены результаты, подтверждающие значительную эффективность комбинации доксорубина и трабектедина в терапии распространенной ЛМС 1-й линии по сравнению с монотерапией доксорубином. Несомненно, это отразится на клинических рекомендациях. Однако стоит обратить внимание на то, что стандартом терапии 1-й линии распространенных сарком является проведение двухкомпонентного режима (при отсутствии противопоказаний). Покажет ли комбинация доксорубина и трабектедина свою эффективность по сравнению с другими двухкомпонентными режимами ХТ, остается вопросом для будущих исследований. В настоящее время ожидается официальная публикация полных данных для оценки результатов в подгруппах соответственно локализации заболевания (матка и мягкие ткани).

Липосаркома. Трабектедин обладает клинической эффективностью при лечении ЛС, особенно миксоидных/круглоклеточных гистологических подтипов [9, 11, 12, 36]. В ходе исследования III фазы SAR-3007 было проведено сравнение результативности применения трабектедина и дакарбазина у пациентов с ЛС и предшествующим лечением [11, 12]. Были отмечены сходные показатели ОВ, но лучшие показатели ВБП. Медиана ОВ составила 13,1 и 12,6 мес соответственно (ОР 1,05; 95 % ДИ 0,69–1,60), медиана ВБП – 3,0 и 1,5 мес соответственно (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,34–0,87).

При анализе результатов применения трабектедина и дакарбазина в зависимости от гистотипа опухоли было отмечено, что у пациентов с миксоидной/круглоклеточной ЛС медиана ВБП составила 5,6 и 1,5 мес соответственно (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,17–0,98), а у пациентов с недифференцированной и плеоморфной ЛС – 2,2 и 1,9 мес (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,37–1,25), и 1,5 и 1,4 мес соответственно (ОР 0,33; 95 % ДИ 0,07–1,64). Частота эффективности была выше, но не статистически значима (28 и 15 %).

Саркомы, связанные с транслокациями. Трабектедин продемонстрировал активность при лечении сарком, связанных с транслокациями, включая миксоидные/круглоклеточные ЛС, которые их имеют [30, 37]. В открытом исследовании II фазы 76 пациентов с распространенной СМТ (включая миксоидную/круглоклеточную ЛС и синовиальную саркому), ассоциированной с транслокацией, которые преимущественно ранее получали лечение, были разделены на 2 группы: трабектедина (в дозе 1,2 мг/м² в течение 24 ч в 1-й день с интервалом в 21 день) и наилучшей поддерживающей терапии [30]. После среднего периода наблюдения в течение примерно 9 мес в группе трабектедина отмечались лучшие показатели ВБП по сравнению с группой наилучшей поддерживающей терапии: 5,6 и 0,9 мес соответственно (ОР 0,07; 95 % ДИ 0,03–0,16). Наиболее частыми нежелательными явлениями \geq III степени в группе трабектедина были тошнота (9 %), снижение аппетита (8 %), фебрильная нейтропения (11 %) и повышение уровня аланинаминотрансферазы (47 %). В целом пациенты перенесли лечение удовлетворительно [5, 6, 28–30].

Использование трабектедина при других гистологических типах сарком мягких тканей

Большинство авторов рекомендуют применять трабектедин только при лечении ЛС, ЛМС или сарком, ассоциированных с транслокациями. В 2015 г. были опубликованы ретроспективные результаты лечения 72 пациентов с распространенными СМТ, ранее получавших антрациклины. Отмечена некоторая эффективность применения трабектедина при других типах сарком [18]. Проведено в среднем 3 цикла (от 1 до 17) трабектедина (в дозе 1,5 мг/м² в сут каждые 3 нед в виде непрерывной 24-часовой инфузии). Оценке

подлежали 69 (95,8 %) из 72 пациентов: 9 (13 %) больных достигли ЧО, 26 (37,7 %) – СЗ. Клинический эффект (ЧО + СЗ) был отмечен при синовиальной саркоме ($n = 5$), забрюшинной ЛС ($n = 10$), миксоидной ЛС ($n = 5$), ЛМС ($n = 8$), недифференцированной плеоморфной саркоме ($n = 5$), саркоме Юинга/периферической примитивной нейроэктодермальной опухоли ($n = 1$) и злокачественной опухоли из оболочки периферических нервов ($n = 1$). При среднем сроке наблюдения 11 мес (от 2 до 23 мес) медианы ВБП и ОВ для всей когорты составили 2,97 и 16,5 мес соответственно. Результаты исследования подтвердили эффективность препарата при L-саркомах, но также показали чувствительность к лечению синовиальной и недифференцированной плеоморфной сарком.

Согласно результатам анализа базы данных RetrospectYon, длительные медианы ВБП наблюдались почти при всех гистологических подтипах сарком, включая солитарную фиброзную опухоль, хондросаркому, фибросаркому, эпителиоидную, синовиальную саркому, и значительно превосходили пороговое значение 3-месячной ВБП в 40 % (см. таблицу) [17]. Единственное исключение составили пациенты с ангиосаркомой, у которых 3-месячная ВБП составила 25 %.

Однако в недавнем французском исследовании III фазы T-SAR эффективность трабектедина в отношении L-СМТ и ассоциированных с транслокациями сарком не подтвердилась [3]. В его ходе 103 пациента с распространенными СМТ, которые не отвечали на предыдущую ХТ или лечение которых было прервано в связи с серьезными побочными эффектами, были случайным образом определены в группы трабектедина и лучшей поддерживающей терапии. У 60 % больных были ЛС и ЛМС. У пациентов с опухолью гистологических типов, не относящихся к ЛС и ЛМС, не отмечалось достоверных, объективных ответов на трабектедин по сравнению с группой L-СМТ, а показатели ВБП были такими же, как в группе контроля. Медиана ВБП составила 1,8 и 1,5 мес соответственно. Напротив, у пациентов с L-СМТ использование данного препарата способствовало улучшению показателей ВБП по сравнению с контрольной группой. Медиана ВБП составила в среднем 5,1 и 1,4 мес соответственно. Разницы в показателях ОВ между этими группами в общей популяции и при анализе сарком по гистологическому типу не наблюдалось. Авторы признают, что исследование было недостаточно мощным для оценки ОВ. Его протокол позволял пациентам перейти из группы ЛПТ в группу трабектедина при прогрессировании заболевания.

Предикторы эффективности трабектедина

В отношении трабектедина, как и любого другого препарата, изучаются возможные предикторы ответа на терапию [38]. Несмотря на то что это лекарственное

Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от гистологического типа саркомы [17]
 Progression-free survival and overall survival depending on the histological type of sarcoma [17]

Гистологический тип саркомы Histological type of sarcoma	Число пациентов Number of patients	Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months	Трехмесячная выживаемость без прогрессирования, % Three-month progression-free survival, %	Общая выживаемость, мес Three-month progression-free survival, %
Солидарная фиброзная опухоль Solitary fibrous tumor	13	7,6	69	14,3
Хондросаркома Chondrosarcoma	13	6,3	57	21,4
Липосаркома Liposarcoma	161	6,1	64	15,0
Лейомиосаркома Leiomyosarcoma	321	5,5	69	15,1
Фибросаркома Fibrosarcoma	10	5,4	70	13,7
Эпителиоидная саркома Epithelioid sarcoma	10	4,6	70	12,0
Синовиальная саркома Synovial sarcoma	101	3,9	53	9,9
Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль Desmoplastic small-round cell tumor	5	3,4	60	14,0
Миксофибросаркома Mixerfibrosarcoma	20	2,8	47	8,1
Стромальные саркомы Stromal sarcomas	14	2,8	43	12,8
Рабдомиосаркома Rhabdomyosarcoma	15	2,6	47	5,4
Органоспецифическая саркома Non organ specific sarcomas	82	2,4	42	6,4
Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов Malignant tumor of peripheral nerve membranes	19	2,4	42	7,8
Другое Other	89	2,3	46	7,9
Остеосаркома Osteosarcoma	3	1,9	33	6,4
Ангиосаркома Angiosarcoma	9	0,9	22	6,6

средство одобрено для лечения СМТ, клинические критерии отбора пациентов, для которых оно будет наиболее полезным, однозначно не определены. Так, например, в испанском ретроспективном исследовании авторы из 19 клинических центров проанализировали 357 больных с различными гистологическими типами сарком, которые получали трабектедин в 2-ю или последующую линию. После оценки клинических факторов прогноза были выбраны те из них, которые могли дать лучший индекс модуляции роста (growth modulation index, GMI >1,33), а также разработана шкала GEISTRA – простой в создании и клиническом использовании инструмент, который может оптимизировать применение трабектедина в лечении пациентов с диссеминированной СМТ с учетом показателей ВДП заболевания и ОВ.

Чтобы разработать новую шкалу, все пациенты были разделены на 2 группы: экспериментальную и контрольную. На основе данных контрольной группы была разработана новая шкала. В 1998 г. D. Von Hoff описал подход, основанный на использовании в каждом конкретном случае заболевания сравнения последовательных интервалов ВДП, где пара «опухоль – пациент» является фактором прогноза заболевания [12]. Автор определил GMI как отношение ВДП к определенной линии лечения (ВДПn) (n – длительность интервала), разделенное на ВБП предыдущей линии лечения (ВДПn-1). Поскольку последовательные интервалы ВДП имеют тенденцию быть короче в последующих линиях терапии, было высказано предположение, что GMI >1,33 является порогом, который определяет исследуемое лекарство как препарат с превосходящей эффективностью [39].

Основываясь на результатах предварительного анализа данных 198 пациентов с СМТ, получавших трабектедин (экспериментальная группа), авторы определили новую шкалу GEISTRA, в которой различные критерии – L-СМТ, интервал без метастазов (free-interval, MFI) (на основании первоначального диагноза), общее состояние пациента по шкале Карновского – были определены как независимо прогностические факторы, связанные с высоким GMI (>1,33). В следующей части исследования ретроспективно проанализированы данные 2-й группы (191/357) с целью проверки эффективности шкалы GEISTRA. Дополнительно была выделена еще одна переменная шкалы, а именно – ответ на предыдущую системную терапию. Авторы присвоили 1 балл каждому неблагоприятно воздействующему фактору. Шкала GEISTRA работает в диапазоне от 0 до 4 баллов и основана на значении интервала отсутствия метастазов (metastasis free-interval, MFI ≤9,7 мес), показателях общего состояния пациента по шкале Карновского (<80 %), гистологического типа опухоли, не относящегося к L-саркомам, и лучшего ответа на предыдущую системную терапию.

Среднее значение порогового GMI составило 0,82 (0–69). При этом у 101 (52,9 %) пациента этот индекс был <1,22, у 22 (11,5 %) – равен 1–1,33, и у 68 (35,6 %) – выше порогового значения (>1,33). Самому низкому баллу по шкале GEISTRA соответствовали средние показатели ВБП и ОВ – 5,7 и 19,5 мес соответственно, тогда как 4 баллам – 1,8 и 3,1 мес соответственно. Этот прогностический инструмент может способствовать лучшему отбору пациентов с СМТ для терапии трабектедином. Одним из важных ограничений данной шкалы и подхода является то, что лечение данным препаратом пациентов с пороговым значением GMI от 1 до 1,33, которые не были включены в анализ, также может давать результаты. Следующим этапом после разработки клинических критериев может быть изучение уровня клеток (например, Т- и В-лимфоцитов) крови (что в рутинной практике выполнимо в любых условиях) и молекулярных и генетических биомаркеров (например, *p53* и *FAS*).

Синергетический эффект трабектедина в комбинации с другими методами

Все чаще в новых исследованиях отмечается тенденция к комбинированию различных методов лечения, что усиливает эффект терапии. На конференции ASCO (American Society of Clinical Oncology, Американское общество клинической онкологии) в 2020 г. были представлены первые данные об эффективности комбинации трабектедина и ЛТ, синергетический эффект которых показан на доклинических исследованиях [40]. Авторы стремились изучить безопасность, осуществимость и эффективность одновременного предоперационного применения этого препарата и ЛТ у пациентов с локализованной операбельной миксоидной ЛС. В этом исследовании больным были назначены 3 цикла ХТ с использованием трабектедина в сочетании с ЛТ (45 Гр) в 25 фракциях (разовая доза 1,8 Гр). Дозы препарата подбирались согласно классическому дизайну для эскалации доз 3 + 3: 1,1 мг/м², 1,3 мг/м² и 1,5 мг/м². Первая фаза исследования завершена, а II фаза еще продолжается. В 2015–2016 гг. в исследование были включены 14 пациентов. Средний размер опухоли составил 12,5 см (7–17 см). Все пациенты завершили ЛТ. Согласно критериям RECIST 1.1, 5 (36 %) больных достигли ЧО на лечение, 8 (57 %) – С3. Прогрессирование заболевания наблюдалось в 1 (7 %) случае. В то же время, по критериям Choi, у 12 (86 %) пациентов был отмечен ЧО, у 1 – С3 (7 %) и у 1 (7 %) – прогрессирование заболевания. Хирургическое лечение было выполнено в 12 случаях. Средний процент жизнеспособной остаточной опухоли составил 5 % (0–60 %). Для дальнейшего исследования II фазы рекомендована доза трабектедина 1,5 мг/м². Оно еще не закончено, но уже продемонстрировало безопасность предоперационного комбинированного

применения данного препарата и ЛТ. Тем не менее остается еще много вопросов. Необходимо провести рандомизированное исследование и сравнить результативность использования ЛТ и данной комбинации. Поскольку миксоидная ЛС является радиочувствительной опухолью, неясно, за счет чего в ходе данной работы получен эффект от терапии и хорошие результаты операции.

В другой работе был применен несколько иной подход. Оценивалась эффективность сочетания трабектедина и паллиативной ЛТ (30 Гр у 70 % пациентов) у пациентов с метастатической саркомой, которые ранее получали лечение [41]. Общая частота ответа по RECIST 1.1 составила 32,5 %, а медианы ВВП и ОВ – 7,5 и 23,5 мес соответственно. Лучшие результаты получены при лечении ЛМС матки и миксоидной ЛС. Ценностью данной работы является возможность проведения дополнительной терапии на фоне непрерывной ХТ у больных с умеренным ответом на терапию, что важно при наличии симптоматических очагов.

Заключение

Лекарственное лечение 1-й линии распространенной саркомы за полвека почти не изменилось, поскольку оно основано на применении только антрациклинов или их комбинации с ифосфамидом и/или дакарбазином. Учитывая, что доля больных раком в возрасте >65 лет постоянно увеличивается,

выбор правильной терапии для этой особой группы пациентов имеет решающее значение. Стандартная ХТ 1-й линии имеет высокий профиль токсичности, поэтому ее назначение пожилым пациентам, особенно при распространенном заболевании, может быть необоснованным. В этом контексте чрезвычайно актуально использование альтернативных препаратов со значительной эффективностью и хорошей переносимостью.

Трабектедин продемонстрировал устойчивый контроль над заболеванием и управляемый профиль токсичности. Это доказывает, что он является подходящим препаратом выбора для длительного лечения и обеспечения хорошего качества жизни. Гистологический тип СМТ служит решающим фактором для определения наилучшего терапевтического варианта при распространенном заболевании. В этом аспекте трабектедин продемонстрировал эффективность при L-СМТ. Однако открытыми остаются вопросы эффективности данного препарата при других гистологических подтипах сарком. Для улучшения результатов необходима коллаборация крупных референтных центров с целью проведения масштабных проспективных исследований с включением широкого спектра гистологических типов СМТ. Немаловажным является и планирование дизайна исследований, поскольку для ультраредких сарком их проведение и включение в них до 50 случаев также может быть крупномасштабным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadov. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p.]
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta Am Cancer Soc 2017. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>.
3. Le Cesne A., Blay J.-Y., Cupissol D. et al. A randomized phase III trial comparing trabectedin to best supportive care in patients with pre-treated soft tissue sarcoma: T-SAR, a French Sarcoma Group trial. *Ann Oncol* 2021;32(8):1034–44. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.04.014.
4. Delaloge S., Yovine A., Taamma A. et al. Ecteinascidin-743: a marine-derived compound in advanced, pretreated sarcoma patients – preliminary evidence of activity. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1248–55. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.5.1248.
5. Yovine A., Riofrio M., Blay J.Y. et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2004;22(5):890–9. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.210.
6. Garcia-Carbonero R., Supko J.G., Manola J. et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1480–90. DOI: 10.1200/JCO.2004.02.098.
7. Blay J.Y., Italiano A., Ray-Coquard I. et al. Long-term outcome and effect of maintenance therapy in patients with advanced sarcoma treated with trabectedin: an analysis of 181 patients of the French ATU compassionate use program. *BMC Cancer* 2013;13:1–8. DOI: 10.1186/1471-2407-13-64.
8. Herrero A.B., Martín-Castellanos C., Marco E. et al. Cross-talk between nucleotide excision and homologous recombination DNA repair pathways in the mechanism of action of antitumor trabectedin. *Cancer Res* 2006;66(16):8155–62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0179.
9. Grosso F., Jones R.L., Demetri G.D. et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007;8(7):595–602. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70175-4.
10. Demetri G.D., Chawla S.P., Mehren M. von 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;27(25):4188–96. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.0088.
11. Demetri G.D., Chawla S.P., Mehren M. von et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III

- randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2015;34(8):786–93. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4734.
12. Patel S., Mehren M., Reedet D.R. et al. Overall survival and histology-specific subgroup analyses from a phase 3, randomized controlled study of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma. *Cancer* 2019;125(15):2610–20. DOI: 10.1002/cncr.32117.
 13. De Sande González L.M., Martin-Broto J., Kasper B. et al. Real-world evidence of the efficacy and tolerability of trabectedin in patients with advanced soft-tissue sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020;20(11):957–63. DOI: 10.1080/14737140.2020.1822744.
 14. Samuels B.L., Chawla S., Patel S. et al. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. *Ann Oncol* 2013;24(6):1703–9. DOI: 10.1093/annonc/mds659.
 15. Ploner F., Lamm W., Schur S. et al. The Austrian experience with trabectedin in non-selected patients with metastatic soft tissue sarcoma (STS). *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(8):1337–42. DOI: 10.1007/s00432-013-1447-8.
 16. Gounaris I., Hatcher H.M., Davidson D. et al. Trabectedin for advanced soft tissue sarcomas: A single institution experience. *Futur Oncol* 2014;10(11):1843–51. DOI: 10.2217/FON.14.10.
 17. Le Cesne A., Ray-Coquard I., Duffaud F. et al. Trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma: a retrospective national analysis of the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2015;51(6):742–50. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.01.006.
 18. De Sanctis R., Marrari A., Marchetti S. et al. Efficacy of trabectedin in advanced soft tissue sarcoma: beyond lipo- and leiomyosarcoma. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5785–91. DOI: 10.2147/DDDT.S92395.
 19. Buonadonna A., Benson C., Casanova J. et al. A noninterventional, multicenter, prospective phase IV study of trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma. *Anticancer Drugs* 2017;28(10):1157–65. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000560.
 20. Shamai S., Merimsky O. Trabectedin for advanced soft tissue sarcoma: ten year real-life perspective. *Isr Med Assoc J* 2018;20(10):599–603. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.11060.
 21. Kotecki N., Cesne A.L., Tresch-Bruneel E. et al. Update of the T-DIS randomized phase II trial: trabectedin rechallenge *versus* continuation in patients (pts) with advanced soft tissue sarcoma (ASTS). *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6):vi486. DOI: 10.1093/annonc/mdw388.12.
 22. Paz-Ares L., López-Pousa A., Poveda A. et al. Trabectedin in pre-treated patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a phase II study evaluating co-treatment with dexamethasone. *Invest New Drugs* 2012;30(2):729–40. DOI: 10.1007/s10637-010-9561-9.
 23. Jordan K., Jahn F., Jordan B. et al. Trabectedin: Supportive care strategies and safety profile. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94(3):279–90. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.02.012.
 24. Shewach D.S., Lawrence T.S. Recognition of a new chemotherapeutic vesicant: trabectedin (ecteinascidin-743) extravasation with skin and soft tissue damage. *J Clin Oncol* 2008;27(33):198–200. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6473.
 25. Reuben D.Y. A prolonged response and characteristics of trabectedin treatment of metastatic soft tissue sarcoma. *J Med Cases* 2021;12(4):160–3. DOI: 10.14740/jmc3655.
 26. Cordeiro M., Casan J.M., Rodrigues J. et al. Long-term response after 94 cycles of trabectedin in a patient with metastatic leiomyosarcoma of the lower extremity. *Case Rep Oncol* 2020;13(1):113–9. DOI: 10.1159/000505393.
 27. Cesne A.L., Judson I., Maki R. et al. Trabectedin is a feasible treatment for soft tissue sarcoma patients regardless of patient age: a retrospective pooled analysis of five phase II trials. *Br J Cancer* 2013;109(7):1717–24. DOI: 10.1038/bjc.2013.524.
 28. Blay J.Y., 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;23(3):576–84. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.180.
 29. Garcia-Carbonero R., Supko J.G., Maki R.G. et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5484–92. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.028.
 30. Kawai A., Hartzell T.L., Sinha I. et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy *versus* best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):406–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70098-7.
 31. Grosso F., D'Ambrosio L., Zucchetti M. et al. Pharmacokinetics, safety, and activity of trabectedin as first-line treatment in elderly patients who are affected by advanced sarcoma and are unfit to receive standard chemotherapy: a phase 2 study (TRIUS study) from the Italian Sarcoma Group. *Cancer* 2020;126(21):4726–34. DOI: 10.1002/cncr.33120.
 32. Pautier P., Floquet A., Chevreau C. et al. Trabectedin in combination with doxorubicin for first-line treatment of advanced uterine or soft-tissue leiomyosarcoma (LMS-02): a non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):457–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70070-7.
 33. Martin-Broto J., Pousa A.L., Peñas Las de R. et al. Randomized phase II study of trabectedin and doxorubicin compared with doxorubicin alone as first-line treatment in patients with advanced soft tissue sarcomas: a Spanish group for research on sarcoma study. *J Clin Oncol* 2016;34(19):2294–302. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.3329.
 34. Pautier P., Floquet A., Chevreau C. et al. A single-arm multicentre phase II trial of doxorubicin in combination with trabectedin in the first-line treatment for leiomyosarcoma with long-term follow-up and impact of cytoreductive surgery. *ESMO Open*;2021;6(4):100209. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100209.
 35. Pautier P., Italiano A., Piperno-Neumann S. et al. LMS-04 study: a randomised, multicenter, phase III study comparing doxorubicin alone *versus* doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin in non-progressive patients as first-line therapy, in patients with metastatic or unresectable leiomyosarcoma. *Ann Oncol* 2021;32(5):S1283–346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741.
 36. Grosso F., Sanfilippo R., Virdis E. et al. Trabectedin in myxoid liposarcomas (MLS): a long-term analysis of a single-institution series. *Ann Oncol* 2009;20(8):1439–44. DOI: 10.1093/annonc/mdp004.
 37. Takahashi M., Takahashi S., Araki N. et al. Efficacy of trabectedin in patients with advanced translocation related sarcomas: pooled analysis of two phase II studies. *Oncologist* 2017;22(8):979–88. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0064.
 38. Martínez-Trufero J., Sande-González de L.M., Luna P. et al. A growth modulation index-based GEISTRA SCORE as a new prognostic tool for trabectedin efficacy in patients with advanced soft tissue sarcomas: a Spanish group for sarcoma research (GEIS) retrospective study. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):1–15. DOI: 10.3390/cancers13040792.
 39. Von Hoff D.D. There are no bad anticancer agents, only bad clinical trial designs—twenty-first Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Clin Cancer Res* 1998;4(5):1079–86.
 40. Gronchi A., Hindi N., Cruz J. et al. Trabectedin and radiotherapy in soft tissue sarcoma (trasts): results of a phase I study in myxoid liposarcoma from Spanish (GEIS), Italian (ISG), French (FSG) Sarcoma Groups. *Clinical Medicine* 2019;9:35–43. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.03.007.
 41. Hindi N., García I.C., Sánchez-Camacho A. et al. Trabectedin plus radiotherapy for advanced soft-tissue sarcoma: experience in forty patients treated at a sarcoma reference center. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3740. DOI: 10.3390/cancers12123740.

Вклад авторов

А.А. Феденко: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;

А.А. Тарарыкова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.A. Fedenko: research concept and design, text editing;

A.A. Tararykova: research concept and design, material collection and processing, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

А.А. Тарарыкова / A.A. Tararykova: <https://orcid.org/0000-0002-5548-3295>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 19.09.2021. **Принята к публикации:** 18.10.2021.

Article submitted: 19.09.2021. **Accepted for publication:** 18.10.2021.



ОРИГИНАЛЬНАЯ КОНСТРУКЦИЯ УПРОЩАЕТ РАБОТУ.

Уникальная система AutoLog IQ позволяет сделать сложный процесс возврата эритромаcсы высокого качества пациенту простым, последовательным и надежным.

Система малых размеров, легкая и маневренная, с ней удобно работать даже в тесных помещениях. Она не требует большого внимания медицинского персонала и позволяет сосредоточиться на других аспектах операции. Наличие емкости только одного размера упрощает заказ и хранение системы AutoLog IQ.



Система аутотрансфузионная AutoLog IQ имеет функцию Dynamic Cell Salvage/динамической концентрации эритроцитов, основанную на принципиально новой технологии.

С помощью алгоритмизованного интеллектуального детектирования параметров крови (Intelligent Blood Sensing) система позволяет получить максимальный гематокрит и удалить максимальное количество гепарина.

Система для аутотрансфузии входит в Стандарт оснащения операционной (операционного блока)* и Стандарт оснащения онкологических отделений хирургических методов лечения онкологического диспансера.**

*Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 922н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «хирургия».

** Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология».



ООО «ЭКСПАНКО-медикал» –
официальный дистрибьютор Medtronic в России

105082, Россия, Москва,
ул. Большая Почтовая, 55/59, стр. 1

+7 (495) 925-88-64
www.expanco.ru
info@expanco.ru

Компания с 2008 г. находится в Федеральном реестре добросовестных поставщиков, получены сертификаты соответствия требованиям Государственного стандарта поставки.

Для медицинских специалистов
Регистрационное удостоверение
№ РЗН 2013/680 от 31 мая 2019 года
Система аутотрансфузионная Autolog IQ

Результаты неoadъювантной терапии гигантоклеточной опухоли кости деносуабом в зависимости от локализации заболевания и объема хирургического лечения

А.А. Тарарыкова¹, А.А. Феденко², Э.Р. Мусаев¹, Е.А. Сушенцов¹, Д.И. Софронов¹, А.К. Валиев¹, К.А. Борзов¹, Р.М. Кабардаев¹, А.В. Соколовский¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Анастасия Алексеевна Тарарыкова anastasiatararykova@gmail.com

Введение. Стандартом лечения гигантоклеточной опухоли кости является хирургическое вмешательство, проведенное в радикальном объеме. Однако в связи с определенной локализацией и/или распространенностью новообразования операция не всегда выполнима или может привести к неудовлетворительным функциональным результатам. В настоящее время предпочтение отдается комбинированному подходу, предполагающему проведение предоперационной терапии деносуабом с последующим хирургическим лечением. Это позволяет сохранить и улучшить качество жизни пациентов. Снижение частоты местного рецидива при комбинированной терапии гигантоклеточной опухоли кости является предметом многих исследований.

Цель исследования – анализ результатов лечения пациентов с гигантоклеточной опухолью кости, в том числе с применением комбинированного метода, включающего предоперационную терапию деносуабом и последующее хирургическое вмешательство.

Материалы и методы. В исследование включены 277 пациентов с гигантоклеточной опухолью, проходившие лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина в 2005–2020 гг. Средний срок наблюдения составил 56 мес. Были проанализированы 2 группы больных. В 1-ю группу вошли пациенты, которым проводилось только хирургическое лечение ($n = 212$), а во 2-ю – пациенты, получавшие комбинированную терапию ($n = 65$). Неoadъювантная терапия с использованием деносуаба проводилась по схеме: 120 мг подкожно в 1, 8, 15 и 28-й дни 1-го месяца и далее 1 раз в 28 дней до стабилизации эффекта. Хирургическое лечение выполнялось в 2 вариантах: радикальном (удаление единым блоком или сегментарная резекция с замещением дефекта, с фиксацией или без нее) и нерадикальном (экскохлеация или краевая резекция с замещением дефекта, с фиксацией или без нее).

Результаты. На фоне лечения во 2-й группе выявлено значительное снижение болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале боли и шкале Watkins ($p < 0,001$) по сравнению с 1-й группой. Частота местного рецидива при радикальном объеме операции в 1-й группе составила 12 %, во 2-й – 0 %. Снижение частоты местного рецидива во 2-й группе статистически значимо ($p < 0,05$). Большую роль в развитии рецидива заболевания играют локализация заболевания и объем оперативного вмешательства ($p < 0,05$). Частота осложнений после радикального хирургического лечения в 1-й группе составила 36,9 %, во 2-й – 12,5 %. Снижение частоты осложнений во 2-й группе статистически значимо ($p < 0,05$). Также неoadъювантная терапия с использованием деносуаба значительно влияет на сокращение времени операции и объема кровопотери при анатомически сложных локализациях опухоли ($p < 0,05$).

Заключение. Комбинированное лечение гигантоклеточной опухоли, включающее неoadъювантную терапию с использованием деносуаба, позволяет снизить риск рецидива заболевания, а также сократить время операции, объем кровопотери и уменьшить риск послеоперационных осложнений. Однако нужно учитывать локализацию новообразования и объем возможного хирургического вмешательства. В связи с редкостью заболевания необходимо дальнейшее изучение отдаленных результатов эффективности и безопасности комбинированных методов лечения гигантоклеточной опухоли, в том числе при редких и анатомически сложных ее локализациях.

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль, деносуаб, опухоль кости, RANKL, RANK, местный рецидив, время операции, кровопотеря

Для цитирования: Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. и др. Результаты неoadъювантной терапии гигантоклеточной опухоли кости деносуабом в зависимости от локализации заболевания и объема хирургического лечения. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(3):28–48. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-28-48.

RESULTS OF NEOADJUVANT DENOSUMAB IN GIANT CELL TUMOR OF THE BONE DEPENDING OF THE TUMOR LOCATION AND THE SURGICAL GRADE

A.A. Tararykova¹, A.A. Fedenko², E.R. Musaev¹, E.A. Sushentcov¹, D.I. Sofronov¹, A.K. Valiev¹, K.A. Borzov¹, R.M. Kabardaev¹, A.V. Sokolovskii¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Anastasia Alekseevna Tararykova anastasiatararykova@gmail.com

Background. The standard treatment for giant-cell tumors of the bone includes radical surgery. However, specific anatomical location of the tumor and/or its spread may hinder its complete excision or result in poor functional outcomes. Currently, combination treatment that includes preoperative denosumab and surgery is preferable. It saves patients' lives and improves their quality of life. Reduction of local recurrence rate by combination therapy for giant-cell tumors of the bone is being actively studied now.

Objective – to analyze treatment outcomes of patients with giant-cell tumors of the bone, including those who received combination treatment that included preoperative therapy with denosumab followed by surgery.

Materials and methods. This study included 277 patients with giant-cell tumors treated in N.N. Blokhin National Cancer Research Center between 2005 and 2020. The mean duration of follow-up was 56 months. Study participants were divided into two groups. Group 1 included patients who received surgical treatment alone ($n = 212$), whereas Group 2 comprised patients who received combination treatment ($n = 65$). Neoadjuvant therapy included subcutaneous denosumab 120 mg on days 1, 8, 15, and 28, then every 4 weeks until stable effect. There were two variants of surgical treatment: radical (removal by a single block or segmental resection with defect replacement, with or without fixation) and non-radical (excochleation or marginal resection with defect replacement, with or without fixation).

Results. During treatment, patients in Group 2 had a significantly milder pain syndrome (assessed both using the visual analog scale for pain and Watkins scale) compared to Group 1. In case of radical surgery, the incidence of local recurrence was 12 % and 0 % in Groups 1 and 2, respectively; the difference was significant ($p < 0.05$). Tumor location and volume of surgery played an important role in disease recurrence ($p < 0.05$). The incidence of complications after radical surgery was 36.9 % and 12.5 % in Groups 1 and 2, respectively; the difference was significant ($p < 0.05$). In addition to that, neoadjuvant therapy with denosumab substantially reduced the duration of surgery and blood loss in patients with challenging anatomical location of the tumor ($p < 0.05$).

Conclusion. Combination treatment for giant-cell tumors that includes neoadjuvant therapy with denosumab reduces the risk of recurrence, duration of surgery, blood loss, and the risk of postoperative complications. However, it is important to consider tumor location and the volume of surgery. Since the disease is quite rare, further study of long-term efficacy and safety of combination treatment for giant-cell tumors, including rare ones and those with challenging anatomical location, is necessary.

Key words: giant cell tumor, denosumab, bone tumor, RANKL, RANK, local recurrence, surgery time, blood loss

For citation: Tararykova A.A., Fedenko A.A., Musaev E.R. et al. Results of neoadjuvant denosumab in giant cell tumor of the bone depending of the tumor location and the surgical grade. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2021;13(3):28–48. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-28-48.

Введение

Гигантоклеточная опухоль (ГКО) представляет собой доброкачественное новообразование, которое имеет местно-агрессивный характер и вызывает деструкцию костей. Поскольку данная опухоль чаще всего локализуется в эпифизарной/метафизарной области длинных трубчатых костей, могут возникать серьезные осложнения, связанные с вовлечением в процесс суставов. Однако ГКО способна поражать любую кость, включая кости таза и позвоночник, что иногда приводит к серьезным неврологическим нарушениям. Заболевание встречается относительно редко. В США на долю ГКО приходится примерно от 3 до 5 % всех первичных опухолей костей и от 15 до 20 % всех доброкачественных новообразований костей [1, 2].

Существуют разные подходы к лечению ГКО, при этом хирургическое вмешательство является предпочтительным. В связи с высоким риском развития местного рецидива, который может достигать 10–75 %, с переменным успехом применяются различные методы обработки участка поражения. Однако проблема снижения и контроля риска развития местного рецидива по-прежнему остается актуальной [3]. При выборе хирургического вмешательства необходимо учитывать, что при каждом последующем случае рецидива его объем становится все более ограниченным, а операция – все более травмирующей.

С появлением деносуаба, который блокирует открытый в 1997 г. RANKL от активации его единственного рецептора RANK на поверхности остеокластов

и их предшественников и таким образом ингибирует образование, функцию и выживаемость остеокластов, и, соответственно, процесс резорбции костной ткани, расширились возможности ведения пациентов с ГКО, особенно в случае неоперабельных вариантов поражения или при наличии отдаленных признаков заболевания [4]. Основой для регистрации показаний к применению этого лекарственного средства стали результаты 2 клинических исследований II фазы с участием 282 пациентов с неоперабельной ГКО, а также больных, у которых после операции могли возникнуть серьезные осложнения [5]. Использование деносуаба в неoadьювантном режиме основано на нескольких клинических исследованиях, в том числе II фазы, и других наблюдательных исследованиях, которые показали, что такое применение данного препарата приводит к уменьшению опухолевой массы и позволяет выполнять более точные и менее травмирующие хирургические вмешательства [5–9]. Открытыми остаются вопросы о том, приводит ли применение деносуаба в таком режиме к снижению частоты рецидива заболевания, и какие особенности необходимо учитывать при планировании комбинированного лечения ГКО кости.

В данном исследовании рассмотрены результаты сравнения использования хирургического и комбинированного методов лечения ГКО кости на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина в эпоху появления деносуаба.

Материалы и методы

В исследование включены 277 операбельных пациентов с ГКО кости, проходивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина в 2005–2020 гг. Среднее время наблюдения составило $56,0 \pm 52,2$ мес (от 2 до 312 мес).

В 1-ю группу (набрана в основном ретроспективно в период с 2005 по 2020 г.) вошли 212 пациентов с операбельной ГКО кости, получавшие только хирургическое лечение. Во 2-ю группу (набрана проспективно в период с 2016 по 2020 г.) были включены 65 пациентов с операбельной ГКО кости, которым на 1-м этапе лечения назначали неoadьювантную терапию деносуабом, а на 2-м этапе выполняли хирургическое лечение. В данной работе мы проанализировали радикальный (удаление единым блоком, сегментарная резекция с замещением дефекта ауто- и аллотрансплантатами или эндопротезом, с фиксацией или без нее) и нерадикальный (экскохлеация или краевая резекция с замещением дефекта ауто- и аллотрансплантатами, с фиксацией или без нее) объемы хирургического вмешательства.

Введение деносуаба выполнялось по месту жительства пациентов по схеме: 120 мг подкожно в 1-й, 8-й, 15-й и 28-й дни 1-го месяца, далее 1 раз в 28 дней. Минимальное количество введений составило 6 инъекций (3 мес терапии). Затем выполняли 1-е контрольное

обследование. Во всех случаях при положительной клинической и рентгенологической картинах лечение продолжалось до 2 контрольных исследований, подтверждающих стабилизацию эффекта. Также учитывался объем запланированного хирургического лечения, который определялся при первичном обращении пациента. При анатомически сложных локализациях опухоли выполняли как минимум 15 введений препарата, что составило 1 год неoadьювантной терапии. В случае продолжающегося эффекта лечение могло быть продолжено.

Во всех случаях была определена стадия заболевания по классификации М. Самранасси и соавт., в основе которой лежат данные компьютерной (КТ) и магнито-резонансной томографии (МРТ), полученные при первичном обращении, и результаты макроскопического описания послеоперационного материала [10]. В 2 случаях сведений для определения стадии заболевания было недостаточно. У 62,7 % пациентов было заболевание III стадии, у 34,6 % – II стадии и у 2 % – I стадии.

В 23,7 % случаев в анамнезе имелись предшествующее лечение, в основном хирургическое (91,4 %), а также лучевая и лекарственная терапия.

При первичном обращении и на этапе предоперационной подготовки проводились КТ и МРТ первичного очага. На этапе неoadьювантной терапии с использованием деносуаба их выполняли 1 раз в 3 мес. При последующем наблюдении рентгенологическое исследование, КТ и/или МРТ первичного очага проводили 1 раз в 3 мес в течение 1 года, далее – 1 раз в 6 мес в течение 2 лет и далее 1 раз в 12 мес до последнего визита.

Для подтверждения диагноза в обязательном порядке проводили трепанобиопсию опухоли под визуальным контролем/КТ-наведением или открытую биопсию. Биопсию могли выполнять по месту жительства пациента, но затем взятый материал пересматривали в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. В случае подозрения на рецидив опухоли, ее злокачественную трансформацию или появление метастазов проводили повторную биопсию.

Степень клинических проявлений заболевания и общее состояние пациентов при первичном осмотре и последующем наблюдении оценивали по шкале Карновского, дающей достаточно объективные сведения, визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) и шкале Watkins. Для определения безопасности лекарственной терапии использовали Систему оценки осложнений и побочных действий противоопухолевой химиотерапии версии 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). Всем пациентам был назначен ежедневный профилактический прием препаратов кальция (1000 мг) и витамина D (400 МЕ).

Согласно поставленной в исследовании задаче было выделено несколько факторов, влияющих на появление рецидива заболевания.

- Пол пациентов.
- Возраст пациентов.
- Локализация опухоли: в верхних конечностях (длинные и короткие трубчатые кости, кости пояса верхних конечностей), нижних конечностях (длинные трубчатые и губчатые кости), осевом скелете (таз, позвоночник, крестец, кости черепа).
- Сложность анатомической локализации. В работе представлен широкий спектр анатомических локализаций, при которых выполнение радикальной операции не всегда возможно и может привести к ухудшению качества жизни. Поэтому был введен термин «анатомически сложная локализация». К анатомически сложным локализациям отнесены кости черепа, крестец, таз, позвоночник, дистальные отделы большеберцовой и плечевой костей, лучевая и локтевая кости, кости кисти и стопы, ключица, ребро, а к стандартным – бедренная и малоберцовая кости, проксимальные отделы большеберцовой и плечевой костей, лопатка, надколенник.
- Наличие и угроза патологического перелома.
- Первичное заболевание. Учитывалось, обратился пациент с рецидивом или продолженным ростом опухоли после лечения, выполненного по месту жительства.
- Радикальный или нерадикальный объем операций.
- Стадия заболевания по классификации M. Campanacci и соавт.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Расчет статистической значимости частоты развития рецидива заболевания и осложнений осуществлен с помощью таблицы сопряженности и методов непараметрической статистики (таблицы частот (2×2): статистики Хи/В/Фи-квадрат, Макнемара, точный критерий Фишера).

Результаты

Анализ результатов хирургического лечения в 1-й группе.

Были проанализированы ретроспективные данные о результатах хирургического лечения пациентов с операбельной ГКО кости. Клинический эффект проведенных операций определялся по шкале Карновского, а изменение степени болевого синдрома оценивалось по шкалам ВАШ и Watkins (табл. 1). Отмечается как снижение болевого синдрома, так и улучшение общего состояния пациентов. Различия в результатах до и после лечения по шкалам Карновского, ВАШ и Watkins статистически значимо ($p < 0,001$).

В 1-й группе среднее время операции составило $174,74 \pm 79,3$ мин (от 40 до 480 мин), а средний объем кровопотери – $756,41 \pm 1051,01$ мл (от 0 до 7500 мл). Данные о наиболее частых локализациях заболевания и объеме операции пациентов этой группы представлены в табл. 2 и 3.

Хирургическое вмешательство выполнялось в радикальном и нерадикальном объемах. Частота местного рецидива в 1-й группе независимо от объема операции составила 18,1 % (35/193), а среднее время до развития рецидива – $31,4 \pm 36,6$ мес (от 1 до 144 мес). С учетом поставленных задач для оценки роли исследуемых факторов в возникновении рецидива заболевания мы использовали метод логистической регрессии. При этом было проанализировано влияние конкретного фактора и проведено сравнение его воздействия с воздействием других факторов.

При однофакторном анализе выявлено, что на возникновение рецидива заболевания при хирургическом лечении ГКО кости в 1-й группе влияют анатомически сложная локализация опухоли ($p = 0,0164$) и нерадикальный объем хирургического лечения ($p = 0,0001$). Многофакторный анализ показал, что сохраняется влияние только объема операции, тогда как анатомически сложная локализация является незначимой, но поскольку $p = 0,0567$, т.е. немного выше значения 0,05, то на воздействие этого фактора в развитии рецидива заболевания все-таки стоит обратить внимание.

Таблица 1. Результаты хирургического лечения пациентов 1-й группы

Table 1. Outcomes of surgical treatment in Group 1

Шкала Scale	До лечения, среднее значение \pm стандартное отклонение Pretreatment mean \pm standard deviation	После лечения, среднее значение \pm стандартное отклонение Posttreatment mean \pm standard deviation	<i>p</i>
Карновского Karnofsky	$68 \pm 8,8$	$92,8 \pm 9,4$	$<0,001$
Визуально-аналоговая шкала боли Visual analog scale for pain	$6,1 \pm 1,6$	$3,5 \pm 2,1$	$<0,001$
Watkins	$1,7 \pm 0,9$	$0,7 \pm 0,6$	$<0,001$

Таблица 2. Данные о времени операции и объеме кровопотери у пациентов 1-й группы при радикальном объеме операции**Table 2.** Duration of surgery and blood loss in patients form Group 1 who had radical surgery

Локализация Location	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
Осевой скелет (n = 3) Axial skeleton (n = 3)	192,0 ± 102,5	180	± 10,9	192,0 ± 102,5	180	± 1020,5
Верхние конечности (n = 9) Upper extremities (n = 9)	117,8 ± 22,8	120	± 14,9	117,8 ± 22,8	120	± 125,6
Бедренная кость (n = 62) Femur (n = 62)	160,2 ± 43,8	150	± 10,9	160,2 ± 43,8	150	± 165,2
Берцовые кости (n = 43) Shin bones (n = 43)	197,8 ± 71,1	180	± 21,2	197,8 ± 71,1	180	± 106,5

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Таблица 3. Данные о времени операции и объеме кровопотери у пациентов 1-й группы при нерадикальном объеме операции**Table 3.** Duration of surgery and blood loss in patients form Group 1 who had non-radical surgery

Локализация Location	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
Осевой скелет (n = 5) Axial skeleton (n = 5)	304,0 ± 125,2	360	± 109,8	2500,0 ± 2017,4	2000	± 1768,3
Верхние конечности (n = 2) Upper extremities (n = 2)	105,0 ± 7,1	105	± 9,8	125,0 ± 106,1	125	± 147,0
Бедренная кость (n = 3) Femur (n = 3)	80,0 ± 43,6	60	± 39,2	166,7 ± 288,7	0	± 70,0
Берцовые кости (n = 7) Shin bones (n = 7)	130,7 ± 116,7	70	± 86,5	161,4 ± 177,2	100	± 131,3

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Результаты однофакторного и многофакторного анализа возникновения рецидива в 1-й группе представлены в табл. 4.

Влияние факторов на время появления рецидива заболевания в 1-й группе оценивалось при помощи регрессии Кокса. Результаты однофакторного и многофакторного анализа этого показателя представлены в табл. 5. В ходе однофакторного анализа было выявлено, что на время развития рецидива заболевания при хирургическом лечении ГКО кости влияют анатомически

сложная локализация опухоли ($p = 0,0166$), локализация новообразования в верхних конечностях ($p = 0,0494823$) и нерадикальный объем хирургического лечения ($p = 0,00001$). Однако многофакторный анализ показал, что в возникновении рецидива играет роль только объем операции.

Частота развития метастазов заболевания после хирургического лечения в 1-й группе составила 6,2 % (12/193), а среднее время их возникновения – 24,6 ± 24,0 мес (от 4 до 84 мес).

Таблица 4. Результаты однофакторного и многофакторного анализа возникновения рецидива заболевания в 1-й группе**Table 4.** Univariate and multivariate analysis of the disease recurrence risk in Group 1

Фактор Factor	Результаты однофакторного анализа Results of univariate analysis		Результаты многофакторного анализа Results of multivariate analysis	
	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio
Анатомически сложная локализация опухоли Tumor located in a challenging anatomical region	0,0164	2,7356	0,0567	1,5181
Объем операции Surgery volume	0,0001	0,1352	0,0001	0,13906

Таблица 5. Результаты однофакторного и многофакторного анализа времени появления рецидива заболевания в 1-й группе**Table 5.** Univariate and multivariate analysis of time to relapse in Group 1

Фактор Factor	Результаты однофакторного анализа Results of univariate analysis		Результаты многофакторного анализа Results of multivariate analysis	
	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio
Анатомически сложная локализация опухоли Tumor located in a challenging anatomical region	0,0166	2,3116	0,6444	1,2076
Объем операции Surgery volume	0,00001	0,1715	0,00001	0,1742
Локализация опухоли в верхней конечности Tumor located in the upper extremity	0,0494823	1,9692	0,099735	1,9604

Важной частью нашей работы была оценка послеоперационных осложнений, особенно после радикального лечения. С учетом ретроспективных данных к ним были отнесены все случаи, требующие повторного хирургического вмешательства: нестабильность эндопротеза, инфицирование раны или 2-й этап реконструкции. Частота осложнений после хирургического лечения составила 32,1 % (62/193), среднее время до их появления в 1-й группе – $53,7 \pm 43,9$ мес (от 3 до 166 мес). Для оценки влияния различных факторов на развитие послеоперационных осложнений мы также использовали метод логистической регрессии.

В ходе однофакторного анализа было выявлено, что на появление осложнений после хирургического лечения ГКО кости влияют анатомически сложная локализация опухоли ($p = 0,0202$), локализация новообразования в верхних ($p = 0,0008$) или нижних ($p = 0,0001$) конечностях и радикальный объем операции ($p = 0,00003$) (табл. 6).

Однако многофакторный анализ показал, что осложнения возникают чаще только после операций, выполненных в радикальном объеме, и при локализации опухоли в верхних или нижних конечностях (см. табл. 6).

Анатомически сложная локализация ГКО является незначимой, но поскольку $p = 0,0576$, т.е. немного больше значения 0,05, то на влияние этого фактора в развитии осложнений все-таки стоит обратить внимание. Таким образом, согласно полученным данным, выполнение операции в радикальном объеме при анатомически сложных локализациях новообразования (в верхних и нижних конечностях) сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений.

В 14,2 % (30/212) случаев с учетом локализации опухоли и объема поражения было выполнено хирургическое лечение в нерадикальном объеме. Потеряны из наблюдения 2 пациента. Среднее время операции составило $163,9 \pm 126,5$ мин (от 20 до 360 мин), средний объем кровопотери – $896,32 \pm 1421,9$ мл (от 0 до 6000 мл). Частота местного рецидива при нерадикальном хирургическом лечении в 1-й группе составила 53,6 % (15/28), медиана времени до развития местного рецидива при нерадикальном хирургическом лечении – 23 мес (95 % доверительный интервал 17,5–28,5) (рис. 1). Из 28 пациентов, которым была проведена операция в нерадикальном объеме, 5 (17,9 %) больным суммарно выполнено более 2 хирургических вмешательств.

Таблица 6. Результаты однофакторного и многофакторного анализа появления осложнений после хирургического лечения в 1-й группе**Table 6.** Univariate and multivariate analysis of the risk of postoperative complications in Group 1

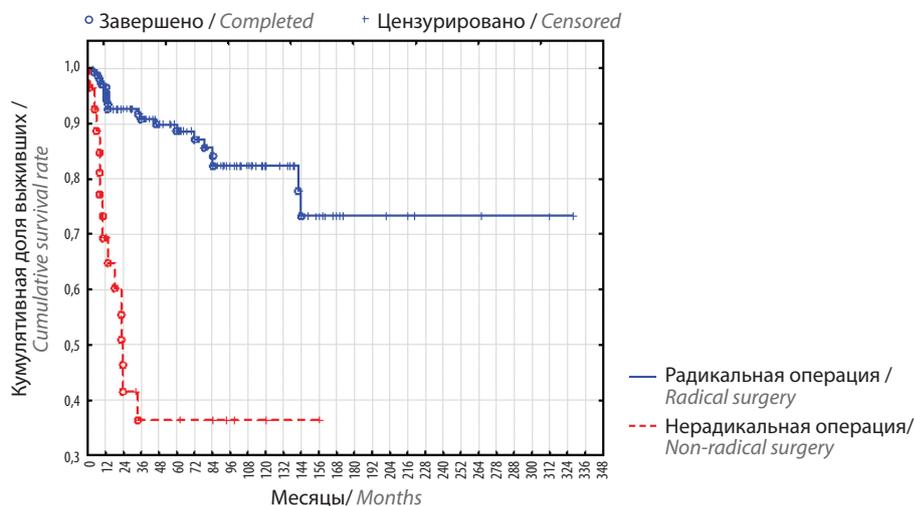
Фактор Factor	Результаты однофакторного анализа Results of univariate analysis		Результаты многофакторного анализа Results of multivariate analysis	
	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio
Анатомически сложная локализация опухоли Tumor located in a challenging anatomical region	0,0202	0,3762	0,0576	0,6090
Объем операции Surgery volume	0,00003	16,6868	0,00002	17,3206
Локализация опухоли в верхней конечности Tumor located in the upper extremity	0,0008	0,6621	0,00118	0,1357
Локализация опухоли в нижней конечности Tumor located in the lower extremity	0,0001	4,321	0,0035	2,03496

Частота развития метастазов в легкие при нерадикальном хирургическом лечении в 1-й группе составила 7,1 % (2/28). При этом местного рецидива заболевания выявлено не было. Среднее время до развития метастазов в легкие составило $14 \pm 2,8$ мес.

В 83,5 % (177/212) случаев с учетом локализации опухоли, объема поражения, наличия или угрозы патологического перелома было выполнено хирургическое лечение в радикальном объеме. Потеряны из наблюдения 17 пациентов. Среднее время операции составило $176,1 \pm 70,9$ мин (от 45 до 480 мин), средний объем кровопотери — $743,3 \pm 1009,8$ мл (от 0 до 7500 мл). Частота местного рецидива при радикальном хирургическом лечении составила 12,5 % (20/160). Медиана

времени до развития местного рецидива в 1-й группе не достигнута (см. рис. 1). Среднее время составило $44,2 \pm 43,9$ мес (от 4 до 144 мес). Полученные данные аналогичны результатам, представленным в мировой литературе. Чаще всего местные рецидивы при выполнении радикального хирургического лечения представляли собой мягкотканые отсевы опухоли в области послеоперационного рубца.

Частота развития осложнений после радикального хирургического лечения в 1-й группе составила 36,9 % (59/160), среднее время до развития осложнения — $56,3 \pm 44,1$ мес (от 3 до 166 мес). У 20,3 % (12/59) пациентов наблюдалось инфекционное осложнение, у 54,3 % (32/59) — асептическая нестабильность эндопротеза, у 5,1 %

**Рис. 1.** Сравнение показателей безрецидивной выживаемости в 1-й группе в зависимости от объема операции**Fig. 1.** Comparison of relapse-free survival in Group 1 depending on the volume of surgery

(3/59) – перелом большеберцовой ножки эндопротеза, у 20,3 % (12/59) – другое осложнение. При дальнейшем наблюдении в 93,2 % (55/59) случаев было выполнено очередное хирургическое вмешательство после предыдущей операции, частота развития осложнений после которого составила 36,4 % (20/55). В 7,3 % (4/55) случаев повторная операция была частью 2-го этапа реэндопротезирования. В 20 случаях при дальнейшем наблюдении частота очередного хирургического вмешательства в связи с послеоперационным осложнением составила 40 % (8/20). Таким образом, у 140 пациентов 1-й группы, не имеющих признаков рецидива заболевания, после радикального хирургического лечения в 14,2 % (20/140) случаев суммарно было выполнено более 2 операций, не связанных с рецидивом заболевания, что не может не повлиять на качество жизни.

Частота развития метастазов в легкие при радикальном хирургическом лечении в 1-й группе составила 6,25 % (10/160). При этом в 2 случаях выявление метастазов сопровождалось развитием местного рецидива заболевания. Среднее время до возникновения метастазов в легкие составило $26,4 \pm 25,6$ мес (от 4 до 84 мес).

Результаты комбинированного лечения во 2-й группе.

Среднее количество введений деносуаба в неoadьювантном режиме составило $14,7 \pm 7,8$ (от 6 до 50). Согласно рентгенологическим и клиническим данным стабилизация заболевания наступала в среднем на $10,7 \pm 5,3$ введения (от 6-го до 39-го введения). У 2 (3 %) из 65 пациентов выявлен остеонекроз нижней челюсти. Длительность терапии деносуабом в 1-м случае составила 21 введение, во 2-м случае – 50 введений. В обоих случаях лечение этим препаратом было приостановлено до разрешения осложнения. Пациенты получили консультации стоматологов и челюстно-лицевых хирургов и наблюдались в течение 1 мес после возобновления терапии. Других осложнений или жалоб на фоне лечения не отмечалось. На 2-м этапе лечения выполняли операцию в радикальном или нерадикальном объеме.

Так же как и у пациентов 1-й группы при первичном осмотре до начала неoadьювантной терапии с использованием деносуаба, состояние всех больных было оценено по шкалам Карновского, ВАШ и Watkins. Повторно его анализировали при выписке пациентов из стационара после хирургического лечения. Клиническая эффективность комбинированного лечения во 2-й группе представлена в табл. 7. Отмечается как значительное снижение болевого синдрома, так и улучшение общего состояния пациентов по шкале Карновского. Различия в результатах до и после лечения по шкалам Карновского, ВАШ и Watkins статистически значимо ($p < 0,001$).

Во 2-й группе наблюдались лучшие результаты по шкалам Карновского, ВАШ и Watkins по сравнению с 1-й группой (табл. 8). Однако статистически значимое различие выявлено только при сравнении показателей по шкалам ВАШ и Watkins.

Во 2-й группе среднее время операции составило $148,3 \pm 115,1$ мин (от 35 до 600 мин), средний объем кровопотери – $420,8 \pm 895,8$ мл (от 0 до 5000 мл). Данные о времени операции и объеме кровопотери при различных локализациях опухоли у пациентов 2-й группы представлены в табл. 9 и 10. В целом отмечается снижение как времени операции, так и объема кровопотери, особенно при хирургическом лечении в нерадикальном объеме.

Различия во времени операции и объеме кровопотери при анатомически сложной локализации опухоли статистически значимы при сравнении результатов в 1-й группе (только хирургическое лечение) и во 2-й группе (комбинированное лечение) ($p < 0,05$) (рис. 2, 3). Это свидетельствует о том, что применение деносуаба способствует сокращению времени операции и уменьшению объема кровопотери при анатомически сложных локализациях опухоли. При стандартных локализациях ГКО статистически значимо различие только в объеме кровопотери ($p < 0,05$) (рис. 4), что также может говорить о положительном влиянии деносуаба.

Таблица 7. Результаты комбинированного лечения пациентов 2-й группы

Table 7. Outcomes of combination treatment in Group 2

Шкала Scale	До лечения, среднее значение \pm стандартное отклонение Pretreatment mean \pm standard deviation	После лечения, среднее значение \pm стандартное отклонение Posttreatment mean \pm standard deviation	<i>p</i>
Карновского Karnofsky	$70,5 \pm 6,2$	$95,7 \pm 6,2$	$<0,001$
Визуально-аналоговая шкала боли Visual analog scale for pain	$5,6 \pm 1,5$	$1,5 \pm 1,7$	$<0,001$
Watkins	$1,9 \pm 0,7$	$0,2 \pm 0,4$	$<0,001$

Таблица 8. Результаты лечения пациентов 1-й и 2-й групп**Table 8.** Outcomes of treatment in Group 1 and 2

Шкала Scale	После лечения в 1-й группе, среднее значение \pm стандартное отклонение Posttreatment mean \pm standard deviation in Group 1	После лечения во 2-й группе, среднее значение \pm стандартное отклонение Posttreatment mean \pm standard deviation in Group 2	<i>p</i>
Карновского Karnofsky	92,8 \pm 9,4	95,7 \pm 6,2	0,241334
Визуально-аналоговая шкала боли Visual analog scale for pain	3,5 \pm 2,1	1,5 \pm 1,7	<0,001
Watkins	0,7 \pm 0,6	0,2 \pm 0,4	<0,001

Таблица 9. Данные о времени операции и объеме кровопотери у пациентов 2-й группы при радикальном объеме операции**Table 9.** Duration of surgery and blood loss in patients form Group 2 who had radical surgery

Локализация Location	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение \pm стандартное отклонение Mean \pm standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение \pm стандартное отклонение Mean \pm standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
Осевой скелет (<i>n</i> = 2) Axial skeleton (<i>n</i> = 2)	445,00 \pm 219,20	445	\pm 303,79	2000,00 \pm 707,11	2000	\pm 979,98
Верхние конечности (<i>n</i> = 9) Upper extremities (<i>n</i> = 9)	120,00 \pm 45,48	120	\pm 29,72	83,33 \pm 132,29	0	\pm 86,43
Бедренная кость (<i>n</i> = 3) Femur (<i>n</i> = 3)	174,00 \pm 51,26	180	\pm 58,01	400,00 \pm 100,00	400	\pm 113,16
Берцовые кости (<i>n</i> = 8) Shin bones (<i>n</i> = 8)	191,50 \pm 56,39	180	\pm 39,07	362,50 \pm 226,38	300	\pm 156,87

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Таблица 10. Данные о времени операции и объеме кровопотери у пациентов 2-й группы при нерадикальном объеме операции**Table 10.** Duration of surgery and blood loss in patients form Group 2 who had non-radical surgery

Локализация Location	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение \pm стандартное отклонение Mean \pm standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение \pm стандартное отклонение Mean \pm standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
Осевой скелет (<i>n</i> = 9) Axial skeleton (<i>n</i> = 9)	207,78 \pm 163,54	150	\pm 106,84	1177,78 \pm 1288,44	400	\pm 841,76
Верхние конечности (<i>n</i> = 7) Upper extremities (<i>n</i> = 7)	74,86 \pm 31,15	60	\pm 23,07	0,00 \pm 0,00	0	0,00
Бедренная кость (<i>n</i> = 6) Femur (<i>n</i> = 6)	116,67 \pm 42,74	120	\pm 34,20	150,00 \pm 197,48	50	\pm 158,02
Берцовые кости (<i>n</i> = 7) Shin bones (<i>n</i> = 7)	69,29 \pm 21,30	60	\pm 15,78	0,00 \pm 0,00	0	0,00

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

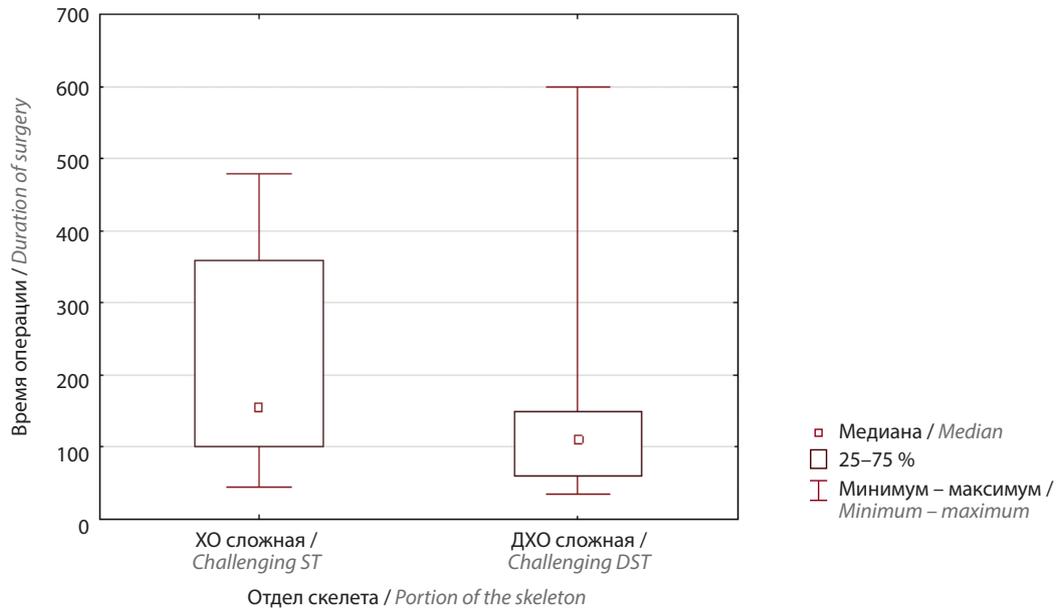


Рис. 2. Сравнение времени операции в 1-й и 2-й группах при анатомически сложной локализации опухоли; $p = 0,01353$. ХО сложная – хирургическая операция при сложной локализации опухоли, ДХО сложная – применение деносумаба и хирургическая операция при сложной локализации опухоли

Fig. 2. Comparison of the duration of surgery between Groups 1 and 2 in case of challenging tumor location; $p = 0.01353$. Challenging ST – challenging tumor location/surgical treatment alone; challenging DST – challenging tumor location/surgical treatment + denosumab

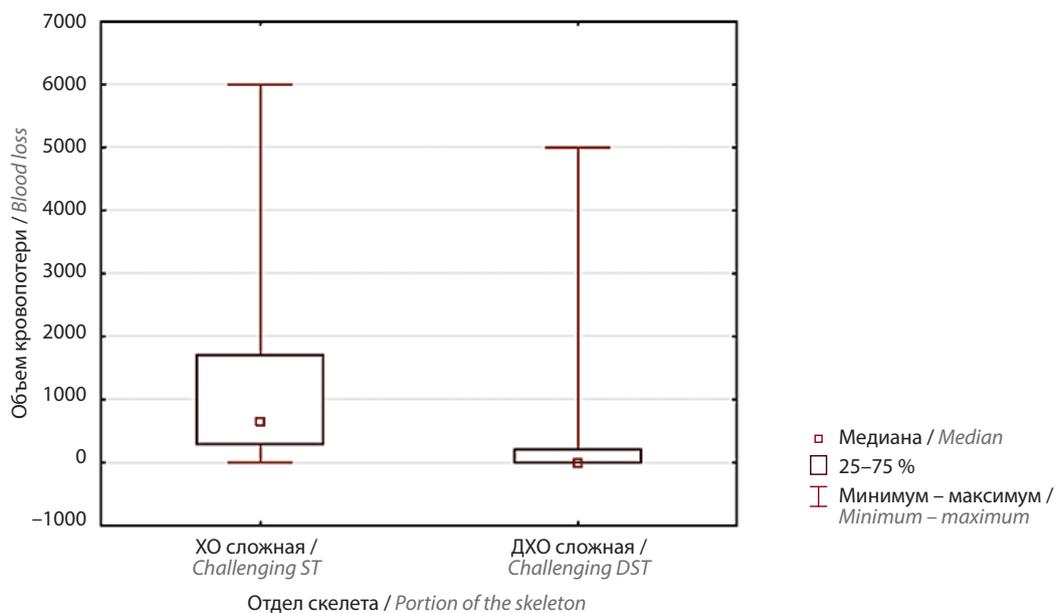


Рис. 3. Сравнение объема кровопотери в 1-й и 2-й группах при анатомически сложной локализации опухоли; $p = 0,0085$. ХО сложная – хирургическая операция при сложной локализации опухоли, ДХО сложная – применение деносумаба и хирургическая операция при сложной локализации опухоли

Fig. 3. Comparison of blood loss between Groups 1 and 2 in case of challenging tumor location; $p = 0.0085$. Challenging ST – challenging tumor location/surgical treatment alone; challenging DST – challenging tumor location/surgical treatment + denosumab

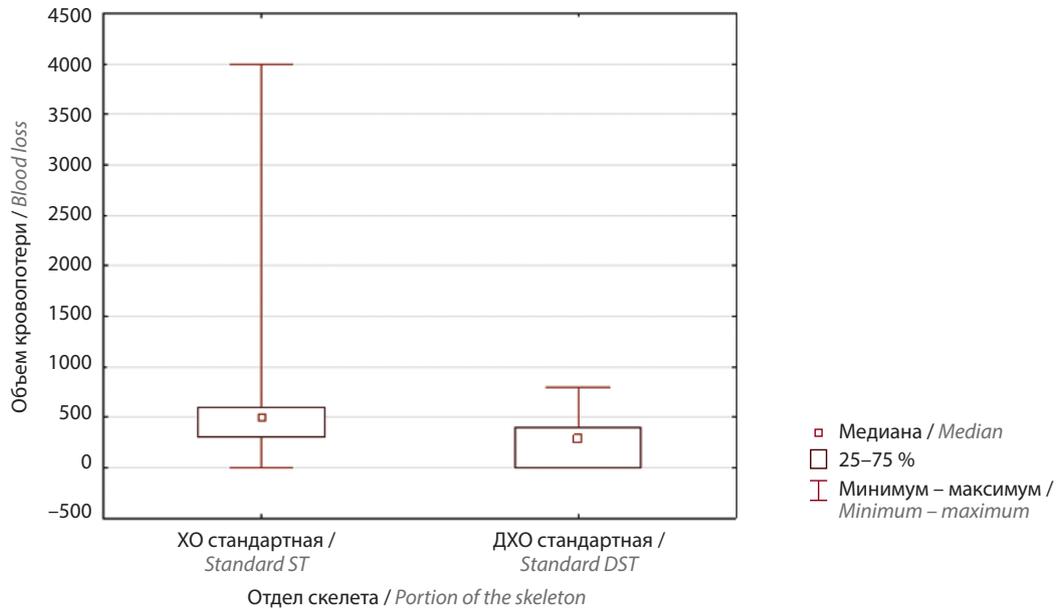


Рис. 4. Сравнение объема кровопотери в 1-й и 2-й группах при стандартной локализации опухоли; $p = 0,0001$. ХО стандартная – хирургическая операция, ДХО стандартная – применение деносумаба и хирургическая операция при стандартной локализации опухоли
Fig. 4. Comparison of blood loss between Groups 1 and 2 in case of standard tumor location; $p = 0.0001$. Standard ST – standard tumor location/surgical treatment alone; standard DST – standard tumor location/surgical treatment + denosumab

Частота местного рецидива при комбинированной терапии независимо от объема операции составила 29,2 % (19/65), что при сравнении с результатами хирургического лечения больше (18,1 %). Среднее время до развития местного рецидива во 2-й группе составило $10,3 \pm 2,6$ мес (от 2 до 53 мес), тогда как в 1-й группе – $31,4 \pm 36,6$ мес (от 1 до 144 мес).

Расчет статистической значимости частоты возникновения рецидива при хирургическом и комбинированном лечении был проведен с помощью таблицы сопряженности и методов непараметрической статистики (таблицы частот (2×2): статистики Хи/V/Фи-квадрат, Макнемара, точный критерий Фишера). Сравнение частоты рецидива заболевания при хирургическом и комбинированном лечении вне зависимости от объема операции представлено в табл. 11.

Различие частоты возникновения рецидива ГКО при хирургическом и комбинированном лечении по критерию Хи-квадрат ($p > 0,05$) и двустороннему критерию Фишера ($p > 0,05$) статистически незначимо, хотя при одностороннем критерии Фишера такое различие есть. Поскольку значения p очень близки к 0,05, следует признать, что при увеличении объема выборок оно, скорее всего, будет наблюдаться. Другая причина отсутствия различия может скрываться в сдвиге соотношения пациентов в сторону анатомически сложных локализаций во 2-й группе (например, отмечается большее количество случаев хирургического лечения ГКО крестца: 2 случая за 15 лет в 1-й группе и 5 случаев за 4 года во 2-й группе) и, соответственно, в сторону нерадикального хирургического лечения. Для подтверждения данной гипотезы был проведен анализ

Таблица 11. Сравнение частоты рецидива заболевания при хирургическом и комбинированном лечении вне зависимости от объема операции
Table 11. Comparison of recurrence rates between patients who had surgery alone and those who had combination treatment regardless of surgery volume

Группа Group	Наличие рецидива Recurrence	Отсутствие рецидива No recurrence	Всего Total
1-я	19	46	65
2-я	35	158	193

статистической значимости частоты возникновения рецидива заболевания в зависимости от объема операции в обеих группах.

Расчет статистической значимости частоты возникновения рецидива при операции в радикальном объеме в 1-й и 2-й группах был проведен также с помощью таблицы сопряженности и методов непараметрической статистики (таблицы частот (2×2): статистики Хи/В/Фи-квадрат, Макнемара, точный критерий Фишера). Сравнение частоты рецидива заболевания после радикального объема операции при хирургическом и комбинированном лечении представлено в табл. 12.

Различие частоты развития рецидива ГКО после радикального объема операции при хирургическом и комбинированном лечении по критерию Хи-квадрат ($p < 0,05$) и двустороннему критерию Фишера ($p < 0,05$) статистически значимо. Расчет статистической значимости частоты развития рецидива опухоли при нерадикальном объеме операции в 1-й и 2-й группах также был выполнен с помощью таблицы сопряженности и методов непараметрической статистики (таблицы частот (2×2): статистики Хи/В/Фи-квадрат, Макнемара, точный критерий Фишера). Сравнение частоты рецидива заболевания после нерадикального объема операции при хирургическом и комбинированном лечении представлено в табл. 13.

Статистически значимого различия частоты развития рецидива ГКО после нерадикального объема операции по критерию Хи-квадрат ($p > 0,1$) и двустороннему/одностороннему критерию Фишера ($p > 0,1$) в 1-й и 2-й группах не наблюдается.

Также мы проанализировали роль объема операции в развитии рецидива во 2-й группе и значимость других факторов при помощи логистической регрессии. В ходе однофакторного и многофакторного анализа выявлено, что на развитие рецидива заболевания при комбинированном лечении ГКО кости влияет хирургическое лечение в нерадикальном объеме ($p < 0,01$).

Такие же результаты выявлены в ходе анализа влияния факторов, представленных в материалах и методах, на время развития рецидива при комбинированном лечении, где нерадикальный объем операции является достоверно значимым фактором ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о необходимости более детального анализа результатов комбинированной терапии ГКО с использованием различного объема хирургического лечения.

В 50,8 % (33/65) случаев в связи с анатомической локализацией опухоли, объемом поражения и необходимостью щадящего хирургического лечения с соблюдением принципов абластики после неoadьювантной терапии деносумабом были выполнены хирургические вмешательства в нерадикальном объеме. Среднее время операции составило $99,1 \pm 50,8$ мин (от 35 до 270 мин), средний объем кровопотери – $193,8 \pm 528,7$ мл (от 0 до 2700 мл).

В случае выполнения нерадикальных операций в 1-й и 2-й группах выявлено статистически значимое снижение объема кровопотери во 2-й группе ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что деносумаб способствует уменьшению объема кровопотери при хирургическом лечении ГКО кости в нерадикальном объеме (рис. 5).

Таблица 12. Сравнение частоты рецидива заболевания после радикального хирургического вмешательства при хирургическом и комбинированном лечении

Table 12. Comparison of recurrence rates after radical surgery between patients who had surgery alone and those who had combination treatment

Группа Group	Наличие рецидива Recurrence	Отсутствие рецидива No recurrence	Всего Total
1-я	20	140	160
2-я	0	32	32

Таблица 13. Сравнение частоты рецидива заболевания после нерадикального хирургического вмешательства при хирургическом и комбинированном лечении

Table 13. Comparison of recurrence rates after non-radical surgery between patients who had surgery alone and those who had combination treatment

Группа Group	Наличие рецидива Recurrence	Отсутствие рецидива No recurrence	Всего Total
1-я	15	13	28
2-я	19	14	33

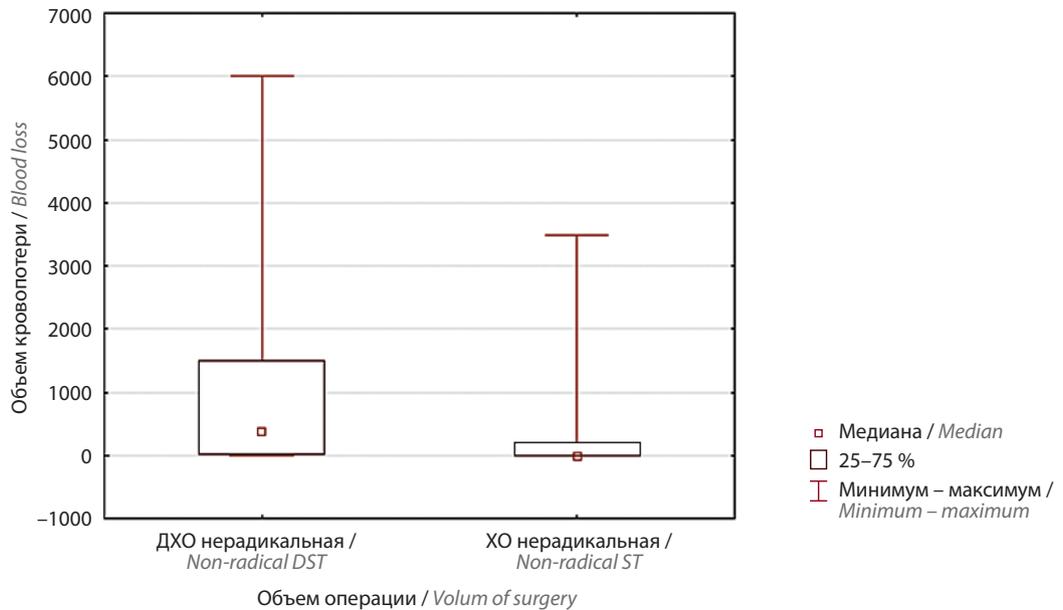


Рис. 5. Сравнение объема кровопотери в 1-й и 2-й группах при выполнении не радикального хирургического лечения; $p = 0,006537$. ХО не радикальная – хирургическая операция в не радикальном объеме; ДХО не радикальная – применение деносумага и хирургическая операция в не радикальном объеме

Fig. 5. Comparison of blood loss between Groups 1 and 2 in case of non-radical surgery; $p = 0.006537$. Non-radical ST – non-radical surgical treatment alone; non-radical DST – non-radical surgical treatment + denosumab

Частота местного рецидива при не радикальном хирургическом лечении во 2-й группе составила 57,6 % (19/33), медиана времени до развития местного рецидива при данном лечении – 12 мес (95 % доверительный интервал 7,5–16,5) (рис. 6).

При не радикальном хирургическом лечении повторных хирургических вмешательств по поводу осложнения операции не выявлено. Случаев развития метастазов в легкие при не радикальном хирургическом лечении во второй группе также не выявлено.

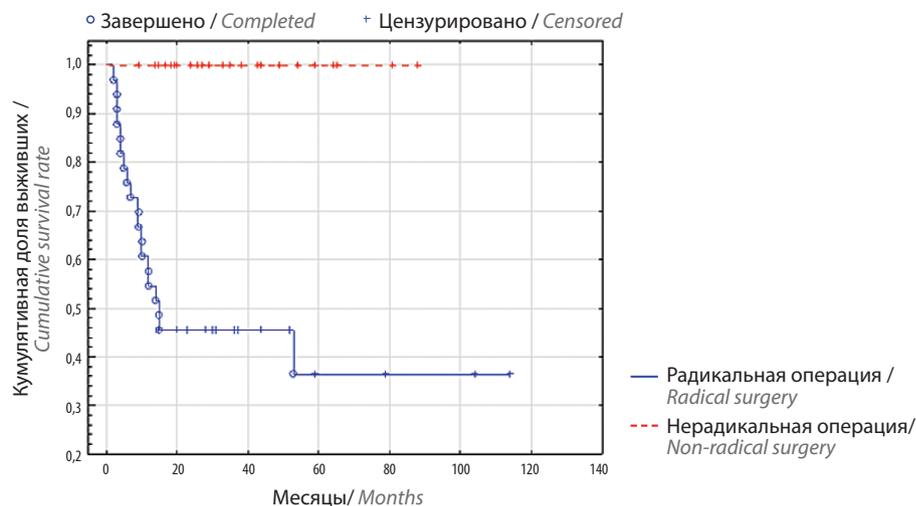


Рис. 6. Сравнение показателей безрецидивной выживаемости во 2-й группе в зависимости от объема операции

Fig. 6. Comparison of relapse-free survival in Group 2 depending on the volume of surgery

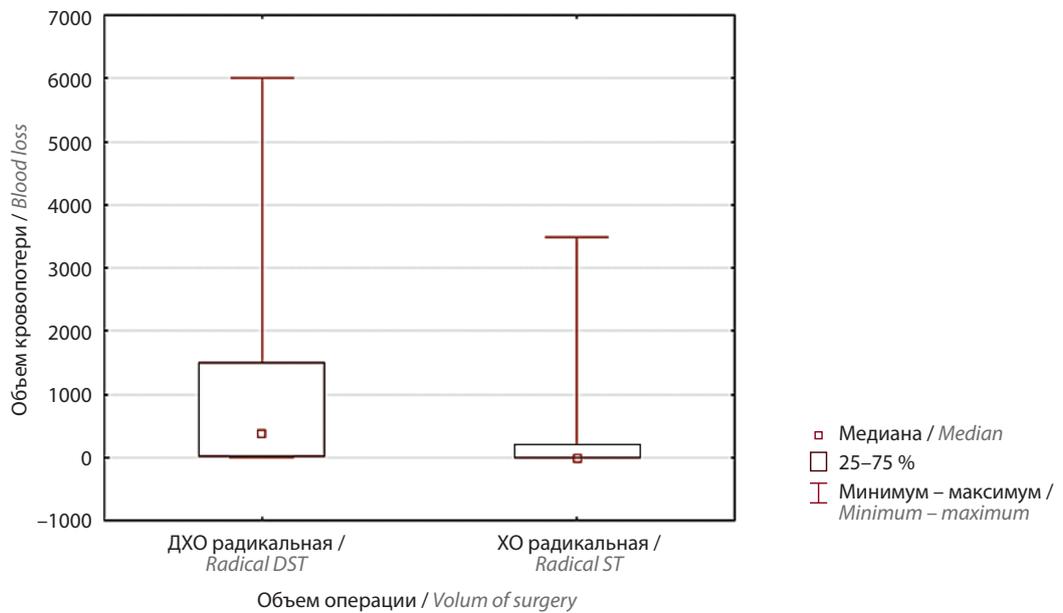


Рис. 7. Сравнение объема кровопотери в 1-й и 2-й группах при выполнении радикального хирургического лечения; $p = 0,00034$. ХО радикальная – хирургическая операция в радикальном объеме; ДХО радикальная – применение деносуаба и хирургическая операция в радикальном объеме

Fig. 7. Comparison of blood loss between Groups 1 and 2 in case of radical surgery; $p = 0.00034$. Radical ST – radical surgical treatment alone; radical DST – radical surgical treatment + denosumab

В 49,2 % (32/65) случаев в связи с анатомической локализацией опухоли, объемом поражения, наличием или угрозой патологического перелома было выполнено хирургическое лечение в радикальном объеме. Среднее время операции составило $195,9 \pm 138,6$ мин (от 40 до 600 мин), средний объем кровопотери – $640,9 \pm 1110,3$ мл (от 0 до 5000 мл).

При сравнении объема кровопотери в 1-й и 2-й группах в случае выполнения радикального хирургического лечения, так же как и при нерадикальной операции, выявлено статистически значимое снижение объема кровопотери во 2-й группе ($p < 0,05$). Это свидетельствует о положительном влиянии деносуаба на уменьшение объема кровопотери при проведении хирургического вмешательства в радикальном объеме (рис. 7).

Случаев возникновения рецидива заболевания при радикальном хирургическом лечении во 2-й группе не выявлено, как и случаев развития метастазов заболевания.

Стоит отметить результаты лечения тех пациентов, у которых после радикальной операции не было признаков заболевания, но которым выполнено хирургическое лечение осложнения предыдущего вмешательства. Частота развития осложнений после радикального хирургического лечения во 2-й группе составила 12,5 % (4/32), среднее время до развития осложнений после операции в радикальном объеме – $23,3 \pm 4,8$ мес (от 17 до 27 мес). В 3 случаях повторное хирургическое вмешательство проведено по поводу нестабильности эндопротеза. В 1 случае выполнена отсроченная реконструкция с пластикой дефекта аутотрансплантатом. Частота возникновения осложнений после хирургического вмешательства при комбинированном лечении составила 6,2 % (4/65).

При оценке влияния факторов, представленных в материалах и методах, на развитие осложнения в группе комбинированного лечения был использован метод логистической регрессии. При однофакторном

Таблица 14. Сравнение частоты осложнений после радикальной операции при хирургическом и комбинированном лечении

Table 14. Comparison of the incidence of complications after radical surgery between patients who had surgery alone and those who had combination treatment

Группа Group	Наличие рецидива Recurrence	Отсутствие рецидива No recurrence	Всего Total
1-я	59	101	160
2-я	4	28	32

и многофакторном анализе выявлено, что на развитие осложнения после хирургического лечения ГКО кости во 2-й группе влияет объем операции ($p < 0,05$). С учетом значительной разницы в частоте хирургических осложнений после радикального хирургического лечения в 1-й и 2-й группах (36,9 и 12,5 % соответственно) был проведен расчет статистической значимости этого показателя (табл. 14).

По всем критериям (Фишера, Хи-квадрат) отмечается статистически значимое различие частоты возникновения осложнений при хирургическом и комбинированном лечении ($p < 0,05$).

Обсуждение

Согласно рекомендациям, в том числе Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), радикальное хирургическое вмешательство является предпочтительным методом лечения пациентов с ГКО с поражением костей [11, 12]. Около 80 % больных с первичной ГКО можно выполнять операции [13]. Однако в ряде случаев хирургическое лечение оказывает негативное влияние на функциональные результаты. При поражении костей таза и позвоночника выполнить радикальное хирургическое вмешательство технически сложнее. Нередко такие операции приводят к ухудшению качества жизни и необратимым неврологическим нарушениям. Также при выборе хирургического вмешательства необходимо учитывать высокий риск возникновения рецидива и то, что при каждом последующем случае рецидива возможности хирургического лечения значительно ограничиваются. Частота развития рецидивов колеблется от 10 до 75 % в зависимости от объема, локализации поражения и типа операции. Наиболее часто рецидивы возникают в осевом скелете [13].

С учетом общей тенденции к улучшению функциональных результатов после операции в настоящее время при планировании хирургического лечения предпочтение отдается менее обширным вмешательствам. Однако такой выбор связан с риском местного рецидива. По данным ретроспективных исследований, местные рецидивы при эксскохлеации опухоли возникают чаще, чем при более обширных операциях. Это подтверждают и результаты исследований с долгосрочным наблюдением [10, 14–16]. Согласно многочисленным данным, даже при применении местного адьюванта и выполнении расширенной эксскохлеации риск возникновения рецидива выше, чем при использовании агрессивных методов резекции [14]. В настоящее время в связи с появлением деносумаба объектом изучения многих исследований, в том числе нашего, является определение эффективности использования этого препарата в предоперационном режиме при лечении резектабельной ГКО кости.

По мнению ряда авторов, в большинстве случаев первичных или рецидивных внутрикостных поражений (например, I и II степени по классификации М. Сампанасси и соавт.) предпочтительнее выполнять расширенную внутриочаговую эксскохлеацию, при которой хирургические границы расширяются при применении местного адьюванта. Таким образом, осуществляется контроль за микроскопическими локальными отсевами заболевания на несколько миллиметров за пределами области эксскохлеации [17]. Применение расширенной эксскохлеации внутри очага поражения может привести к большому дефекту кости в зависимости от размера опухоли, что вызовет необходимость дополнительной фиксации. Выполнение только эксскохлеации приводит к частому возникновению местных рецидивов, поэтому использования одного этого подхода обычно недостаточно для локального контроля заболевания.

Резекция единым блоком или сегментарная резекция с реконструкцией или без нее обычно выполняются в случаях внекостного распространения опухоли и наличия патологического перелома (III стадия по классификации М. Сампанасси). Частота возникновения рецидивов при их использовании составляет менее 20 % [18]. Для пациентов с поражением проксимального отдела бедренной кости предпочтительно проводить резекцию единым блоком из-за высокого риска перелома после эксскохлеации и развития асептического некроза. Тем не менее в индивидуальном порядке можно выполнять эксскохлеацию опухоли с применением местного адьюванта, если такой подход может улучшить послеоперационные функциональные результаты и пациенты будут проинформированы о потенциально более высоком риске развития рецидива.

Патологический перелом сам по себе не является противопоказанием к эксскохлеации опухоли. Например в ходе метаанализа, проведенного в 2015 г., были проанализированы результаты лечения 3215 пациентов с ГКО, из которых у 580 (18 %) больных на момент постановки диагноза был патологический перелом. Исследование не показало различий в частоте возникновения рецидивов при резекции и эксскохлеации [19].

При поражениях проксимального отдела малоберцовой кости или дистального отдела локтевой кости, резекция которых не влияет на функциональные результаты, традиционно выполняют удаление единым блоком, поскольку после него если и требуется реконструктивный этап, то только в виде пластики мягких тканей.

В одном ретроспективном исследовании показано, что частота возникновения рецидивов при выполнении только эксскохлеации у пациентов с интракорткальным поражением низкая, но этот показатель выше у пациентов с внекостным распространением новообразования (7 и 29 % соответственно) [19]. По данным ряда авторов, при проведении эксскохлеации частота

развития рецидивов у больных с внекостным распространением достигала 36 % и могла быть выше при определенных локализациях поражения (например, дистальный отдел лучевой кости и проксимальный отдел бедренной кости) [10, 16, 20–23]. Однако с учетом доброкачественного характера ГКО выполнение эксскохлеации с применением местного адьюванта в отдельных случаях возможно, например при внекостном поражении, если данным объемом хирургического лечения способен улучшить послеоперационные функциональные результаты и пациент информирован о потенциально более высоком риске возникновения рецидива [14, 21, 22, 24–26].

Три четверти всех местных рецидивов развиваются в течение 2 лет, а остальные – в течение 5 лет [13, 15, 27, 28]. При каждом последующем хирургическом лечении объем операции увеличивается, а тактика лечения может стать более агрессивной.

В данной работе при анализе результатов только хирургического лечения в нерадикальном объеме в 1-й группе отмечается значительное уменьшение медианы времени до развития рецидива по сравнению с данным показателем после нерадикального хирургического лечения, выполненного по месту жительства. Она составляет 8 мес. Это может говорить о важности лечения редких нозологий в специализированных центрах. Частота возникновения рецидива после нерадикального хирургического лечения в 1-й группе составляет 53,6 %. Аналогичные данные представлены в мировой литературе. В этой группе были проведены эксскохлеации и краевые резекции с различным замещением дефекта и наблюдались разные локализации заболевания.

Результаты нашего исследования, как и данные других авторов, показывают, что важным фактором возникновения рецидива является анатомически сложная локализация опухоли вне зависимости от отдела скелета (это относится и к локализации новообразования в осевом скелете). Данный факт можно объяснить редкой встречаемостью сложной локализации опухоли и предпочтением других методов лечения. С развитием новых методик по замещению дефекта у пациентов, например, с поражением верхних конечностей (дистального отдела лучевой кости) стало возможным хирургическое лечение. Однако его использование как самостоятельного метода является недостаточным и неэффективным.

Применение деносуаба в неoadьювантном режиме основано на нескольких клинических исследованиях II фазы и других наблюдательных исследованиях, которые показали, что использование этого препарата в данном режиме приводит к уменьшению опухолевой массы и позволяет выполнять более точные и менее травмирующие хирургические вмешательства [5–9].

К недостаткам применения деносуаба в неoadьювантном режиме относится сложность определения

границ резекции, что очень важно при выборе хирургического доступа и тактики лечения, а также осложняет этот выбор [29]. По данным серии исследований С. Егган и соавт., неoadьювантное лечение деносуабом было фактором риска возникновения местного рецидива ($p < 0,0001$) на основании оценки результатов лечения 25 пациентов, которым были назначены предоперационное введение этого препарата и эксскохлеация опухоли [30]. Медиана наблюдения составила 42,1 мес, частота рецидивов – 60 % (15/25 пациентов) по сравнению с контрольной группой (16 % (36/222)), не получавшей деносуаба. В группе деносуаба были зарегистрированы большее число рецидивов заболевания ($p < 0,0001$) и более высокая стадия заболевания по классификации М. Сампасси и соавт. ($p = 0,053$). Также ложе опухоли меньшее количество раз обрабатывалось фенолом ($p < 0,0001$). Вышесказанное могло повлиять на результаты исследования в пользу группы хирургического лечения.

С одной стороны, новый костный матрикс опухоли и утолщение кортикального слоя, которые развиваются на фоне лечения деносуабом, не позволяют хирургам определить истинный размер новообразования и могут увеличить риск возникновения местного рецидива при выполнении эксскохлеации (в пределах ложа опухоли) [31, 32]. С другой стороны, резекция единым блоком после применения деносуаба, по видимому, не приводит к увеличению риска местного рецидива. Таким образом, комбинированная терапия, включающая деносуаб и хирургическое вмешательство в расширенном объеме, скорее всего, приводит к лучшим онкологическим результатам [32, 33].

При анализе результатов лечения во 2-й группе (комбинированной терапии ГКО), предполагающего использование деносуаба в неoadьювантном режиме, отмечаются статистически лучшие результаты по шкалам ВАШ и Watkins по сравнению с результатами лечения в 1-й группе. Эти данные подтверждают эффективность комбинированного метода в снижении болевого синдрома.

Частота возникновения местного рецидива при комбинированном лечении вне зависимости от объема операции составила 29,2 %. Этот показатель выше, чем в 1-й группе. В ходе анализа было выявлено, что различие показателей частоты развития рецидива ГКО в 1-й и 2-й группах статистически незначимо. Это может быть связано с тем, что во 2-й группе было больше пациентов с анатомически сложной локализацией опухоли и чаще применялось хирургическое лечение в нерадикальном объеме. Поэтому был проведен дополнительный анализ статистической значимости рецидива в обеих группах в соответствии с объемом операции. Мы выявили, что при нерадикальном хирургическом лечении увеличение частоты возникновения местного рецидива во 2-й группе на 4 % статистически незначимо,

а снижение этого показателя при радикальном хирургическом вмешательстве во 2-й группе статистически значимо и составляет 0 %. Таким образом, можно предположить, что применение комбинированного метода лечения ГКО кости способствует снижению риска развития местного рецидива заболевания с учетом объема операции. В дальнейшем мы планируем проанализировать влияние длительности неoadьювантной терапии деносумабом на риск развития рецидива ГКО.

В ходе исследования было выявлено, что на возникновение рецидива заболевания при использовании только хирургического лечения ГКО кости влияют анатомически сложная локализация опухоли и нерадикальный объем операции. Также обнаружено, что на развитие рецидива во 2-й группе влияет только объем хирургического лечения ($p < 0,05$). Это подтверждает предположение о том, что во 2-й группе было больше пациентов с анатомически сложной локализацией опухоли. Во 2-й группе, в отличие от 1-й, не наблюдалось развития метастазов в легкие, что является хорошим результатом.

Важной частью нашей работы была оценка осложнений после хирургического лечения, в частности радикального. Выявлено статистически значимое снижение частоты осложнений (практически в 3 раза) после радикальной операции во 2-й группе по сравнению с 1-й группой. Было определено, что на развитие осложнений в 1-й группе влияют анатомически сложная локализация ГКО (в верхних или нижних конечностях) и хирургическое лечение в радикальном объеме. Согласно представленным данным, выполнение только хирургического вмешательства в радикальном объеме при анатомически сложных локализациях опухоли сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений. В ходе анализа результатов во 2-й группе выявлено, что на развитие осложнений после комбинированного лечения ГКО кости влияет только объем операции ($p < 0,05$). Полученные результаты заставляют задуматься о предпочтительности не только выбора комбинированной терапии при анатомически сложных локализациях опухоли (в том числе в верхних и нижних конечностях), но и более щадящего объема операции. Стоит отметить, что осложнений после нерадикального хирургического лечения во 2-й группе не выявлено, что может косвенно свидетельствовать о лучших функциональных результатах комбинированного метода лечения, а также сохранении качества жизни пациентов. К сожалению, в связи с недостаточностью ретроспективных данных об осложнениях после нерадикального хирургического вмешательства в 1-й группе сравнить показатели частоты возникновения осложнений после нерадикальной операции в 1-й и во 2-й группах не представляется возможным.

Стоит отметить, что время до развития рецидива или осложнения в 1-й группе больше, чем во 2-й группе.

Эти результаты связаны не только с выбором более щадящего объема хирургического лечения во 2-й группе ($p < 0,05$), но и с особенностями ретро- и проспективного сбора данных. Иными словами, во 2-й группе, набранной проспективно, проведение контрольных обследований после завершения лечения соблюдалось строго согласно дизайну исследования, тогда как в 1-й группе, набранной ретроспективно, отмечалось некоторое несоблюдение графика обследований (более редкие визиты пациентов).

Мы также проанализировали влияние комбинированного лечения на продолжительность операции и объем кровопотери. При локализации ГКО в осевом скелете выполнение как радикальной, так и нерадикальной операции связано с большей кровопотерей, чем при других локализациях. В 1-й группе в случае расположения опухоли в осевом скелете при нерадикальном хирургическом лечении кровопотеря была в 2 раза больше, чем при радикальном хирургическом вмешательстве. Такие результаты могут быть объяснены тем, что ГКО представляет собой богато васкуляризированное новообразование и состоит из кист с геморрагическим содержанием, поэтому при выполнении экссколеации или краевой резекции опухоли, локализованной в осевом скелете, кровопотеря может быть больше, чем при удалении опухоли единым блоком. Во 2-й группе, напротив, при данной локализации ГКО и нерадикальном хирургическом лечении кровопотеря была меньше. Это может быть связано с терапией деносумабом, которая снижает кровоснабжение опухоли и, соответственно, уменьшает кровопотерю.

Мы проанализировали данное предположение следующим образом. В соответствии с наиболее часто используемым количеством введений деносумаба в неoadьювантном режиме все пациенты 2-й группы были разделены на 3 основные подгруппы: использование до 9 введений деносумаба, от 9 до 15 введений и более 15 введений. Также все больные были распределены в зависимости от сложности анатомической локализации и объема операции. Согласно данным, представленным в табл. 15–18, в случае анатомически сложной локализации ГКО при увеличении количества введений деносумаба отмечается уменьшение времени и объема кровопотери, при этом количество выполненных операций значительно больше по сравнению с 1-й группой (12 и 5 соответственно при более 15 введений деносумаба).

Наименьшие время операции и объем кровопотери представлены при применении от 9 до 15 введений деносумаба. Увеличение данных показателей при большем количестве введений препарата может быть объяснено двумя сложными случаями с самыми максимальными во 2-й группе временем операции и объемом кровопотери. Обе локализации связаны с поражением позвонков. При этом максимальная кровопотеря

Таблица 15. Время операции и объем кровопотери в зависимости от количества введенных деносуаба при стандартной анатомической локализации опухоли и радикальном объеме операции

Table 15. Duration of surgery and blood loss depending on the number of denosumab injections and standart anatomical tumor location in case of radical surgery

Количество введенных деносуаба Number of denosumab injections	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
<9 (n = 7)	194,2 ± 70,3	180	±52,0	528,6 ± 205,9	300	152,5
9–15 (n = 4)	186,8 ± 45,9	180	±44,9	300,0 ± 216,1	225	211,7
>15 (n = 3)	200,0 ± 62,5	180	±70,7	333,3 ± 57,7	285	65,3

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Таблица 16. Время операции и объем кровопотери в зависимости от количества введенных деносуаба при сложной анатомической локализации опухоли и радикальном объеме операции

Table 16. Duration of surgery and blood loss depending on the number of denosumab injections and challenging anatomical tumor location in case of radical surgery

Количество введенных деносуаба Number of denosumab injections	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
<9 (n = 4)	131,3 ± 108,9	87,5	±106,8	400,0 ± 734,9	80	720,1
9–15 (n = 8)	118,8 ± 51,0	117,5	±35,4	68,8 ± 143,8	90	99,6
>15 (n = 5)	283,2 ± 247,9	120	±217,3	1520,0 ± 2219,7	111	1945,6

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Таблица 17. Время операции и объем кровопотери в зависимости от количества введенных деносуаба при стандартной анатомической локализации опухоли и нерадикальном объеме операции

Table 17. Duration of surgery and blood loss depending on the number of denosumab injections and standart anatomical tumor location in case of non-radical surgery

Количество введенных деносуаба Number of denosumab injections	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
<9 (n = 2)	75,0 ± 21,2	75	±29,4	0,0 ± 0,0	30	–
9–15 (n = 4)	98,0 ± 17,2	96	±16,9	50,0 ± 57,74	95	56,6
>15 (n = 7)	118,3 ± 47,1	120	±34,9	128,6 ± 188,9	95	140,0

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Таблица 18. Время операции и объем кровопотери в зависимости от количества введенных деносуаба при анатомически сложной локализации опухоли и нерадикальном объеме операции**Table 18.** Duration of surgery and blood loss depending on the number of denosumab injections and challenging anatomical tumor location in case of non-radical surgery

Количество введенных деносуаба Number of denosumab injections	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
<9 (n = 3)	131,7 ± 122,9	90	±139,1	916,7 ± 1544,6	70	1747,9
9–15 (n = 6)	175,0 ± 211,6	90	±169,3	641,7 ± 1403,0	90	1122,6
>15 (n = 12)	102,0 ± 71,2	60	±40,3	333,3 ± 666,7	60	377,2

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

во 2-й группе составила 5000 мл, тогда как в 1-й группе – 7500 мл при такой же локализации ГКО.

При анатомически стандартных локализациях ГКО и проведении радикальных операций меньшие время и объем кровопотери отмечались при использовании от 9 до 15 введенных деносуаба. При этом больше пролеченных случаев наблюдалось в подгруппе с использованием до 9 введенных препарата. Это объясняется тем, что при поражении дистального отдела бедренной кости и планировании радикального хирургического вмешательства при первых признаках стабилизации эффекта пациентам выполнялся 2-й этап лечения – операция.

При нерадикальном хирургическом лечении, несмотря на то что средние значения времени и объема кровопотери при длительности терапии деносуабом более 15 введенных больше, чем при меньшем введении препарата, стандартное отклонение каждого среднего значения говорит о значительной вариабельности этих значений. Таким образом, тенденцию к снижению объема кровопотери при большем количестве введенных деносуаба можно проследить в каждой из подгрупп.

Заключение

Гигантоклеточная опухоль – агрессивное доброкачественное новообразование кости, которое обычно возникает в 3-й и 4-й декадах жизни и встречается чаще у женщин. Для этого заболевания характерны высокая частота развития рецидивов и потенциальная инвалидность в связи с деструкцией кости и поражением крупных суставов. Таким образом, ГКО часто встречается у молодых пациентов, в том числе у женщин репродуктивного возраста. Этим больным

проводится неоднократное хирургическое вмешательство, снижающее качество жизни и нередко приводящее к инвалидизации.

Появление и использование деносуаба расширяют возможности ведения пациентов с ГКО. В группе комбинированного лечения отмечаются статистически значимо лучшие результаты терапии. Особенно это характерно при выполнении операций в радикальном объеме, который нередко требует замещения дефекта и приводит к функциональным нарушениям и осложнениям. При комбинированном лечении риск их возникновения снижается. Такие результаты могут косвенно свидетельствовать о лучшем качестве жизни пациентов с операбельной ГКО кости. Однако необходимо учитывать локализацию опухоли. Даже при комбинированном лечении операция в радикальном объеме в случае анатомически сложной локализации ГКО не всегда возможна. При этом риск развития осложнений или ухудшения качества жизни пациентов сохраняется.

Таким образом, необходимо продолжать изучение влияния длительности неoadъювантной терапии деносуабом на снижение риска развития рецидива ГКО. С учетом редкости поражения анатомически сложных отделов костей скелета нужно продолжать набор пациентов для исследования эффективности хирургического метода лечения как в сочетании с деносуабом, так и без него, а также проводить долгосрочное наблюдение в случаях длительного или пожизненного применения деносуаба при невозможности выполнения операции. Увеличить число наблюдений можно за счет создания единой информационной базы и анализа данных крупных онкологических, ортопедических и нейрохирургических клиник.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Rockberg J., Bach B.A., Amelio J. et al. Incidence trends in the diagnosis of giant cell. *J Bone Jt Surg* 2015;97(21):1756–66. DOI: 10.2106/JBJS.O.00156.
- Amelio J.M., Rockberg J., Hernandez R.K. et al. Population-based study of giant cell tumor of bone in Sweden (1983–2011). *Cancer Epidemiol* 2016;42:82–9. DOI: 10.1016/j.canep.2016.03.014.
- Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2012;4:3–10. [Aliyev M.D., Sushentsov E.A. Modern oncoortopedia. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2012;4:3–10. (In Russ.)].
- Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89(2):309–19. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80209-3.
- Chawla S., Henshaw R., Seeger L. et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(9):901–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8.
- Rutkowski P., Gaston L., Borkowska A. et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone – multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(9):1384–90. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.03.020.
- Thomas D., Henshaw R., Skubitz K. et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11(3):275–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70010-3.
- Ueda T., Morioka H., Nishida Y. et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26(10):2149–54. DOI: 10.1093/annonc/mdv307.
- Chawla S., Blay J.-Y., Rutkowski P. et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1719–29. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1.
- Casali P.G., Bielack S., Abecassis N. et al. Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:79–95. DOI: 10.1093/annonc/mdy310.
- Bone Cancer. Version 1. 2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *Bone Cancer* 2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf.
- Balke M., Ahrens H., Streitbueger A. et al. Treatment options for recurrent giant cell tumors of bone. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(1):149–58. DOI: 10.1007/s00432-008-0427-x.
- Campanacci M., Baldini N., Boriani S., Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Jt Surg Am* 1987;69(1):106–14.
- Klenke F.M., Wenger D.E., Inwards C.Y. et al. Giant cell tumor of bone: Risk factors for recurrence. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(2):591–9. DOI: 10.1007/s11999-010-1501-7.
- Kivioja A.H., Blomqvist C., Hietaniemi K. et al. Cement is recommended in intralesional surgery of giant cell tumors: a Scandinavian Sarcoma Group study of 294 patients followed for a median time of 5 years. *Acta Orthop* 2008;79(1):86–93. DOI: 10.1080/17453670710014815.
- Becker W.T., Dohle J., Bernd L. et al. Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy. *J Bone Jt Surg* 2008;90(5):1060–7. DOI: 10.2106/JBJS.D.02771.
- Mankin H.J., Hornicek F.J. Treatment of giant cell tumors with allograft transplants: a 30-year study. *Clin Orthop Relat Res* 2005;439:144–50. DOI: 10.1097/01.blo.0000174684.85250.b5.
- Labs K., Perka C., Schmidt R.G. Treatment of stages 2 and 3 giant-cell tumor. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001;121(1–2):83–6. DOI: 10.1007/s004020000158.
- Salunke A.A., Chen Y., Chen X. et al. Does pathological fracture affect the rate of local recurrence in patients with a giant cell tumour of bone? A meta-analysis. *Bone Jt J* 2015;97–B(11):1566–71. DOI: 10.1302/0301-620X.97B11.35326.
- Oliveira V.C., Heijden L. van der, Geestl I. C.M. van der et al. Giant cell tumours of the small bones of the hands and feet: Long-term results of 30 patients and a systematic literature review. *Bone Jt J* 2013;95–B(6):838–45. DOI: 10.1302/0301-620X.95B6.30876.
- Tsakamoto S., Mavrogenis A.F., Tanzi P. et al. Similar local recurrence but better function with curettage versus resection for bone giant cell tumor and pathological fracture at presentation. *J Surg Oncol* 2019;119(7):864–72. DOI: 10.1002/jso.25391.
- Klenke F.M., Wenger D.E., Inwards C.Y. et al. Recurrent giant cell tumor of long bones: Analysis of surgical management. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(4):1181–7. DOI: 10.1007/s11999-010-1560-9.
- Errani C., Ruggieri P., Asenzio M.A.N. et al. Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution. *Cancer Treat Rev* 2010;36(1):1–7. DOI: 10.1016/j.ctrv.2009.09.002.
- Wang H.C., Chien S.H., Lin G.T. Management of grade III giant cell tumors of bones. *J Surg Oncol* 2005;92(1):46–51. DOI: 10.1002/jso.20338.
- Lackman R.D., Hosalkar H.S., Ogilvie C.M. et al. Intralesional curettage for grades II and III giant cell tumors of bone. *Clin Orthop Relat Res* 2005;438:123–7. DOI: 10.1097/01.blo.0000180051.27961.c3.
- Lackman R.D., Crawford E.A., King J.J., Ogilvie C.M. Conservative treatment of campanacci grade III proximal humerus giant cell tumors. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467(5):1355–9. DOI: 10.1007/s11999-008-0583-y.
- Haskell A., Wodowoz O., Johnston J.O. Metachronous multicentric giant cell tumor: A case report and literature review. *Clin Orthop Relat Res* 2003;412:162–8. DOI: 10.1097/01.blo.0000068770.86536.e1.
- Ghert M.A., Rizzo M., Harrelson J.M., Scully S.P. Giant-cell tumor of the appendicular skeleton. *Clin Orthop Relat Res* 2002;400:201–10. DOI: 10.1097/00003086-200207000-00025.
- Errani C., Tsukamoto S., Mavrogenis A.F. How safe and effective is denosumab for bone giant cell tumour? *Int Orthop* 2017;41(11):2397–400. DOI: 10.1007/s00264-017-3536-9.
- Errani C., Tsukamoto S., Leone G. et al. Denosumab may increase the risk of local. *J Bone Jt Surg Am* 2018;100(6):496–504. DOI: 10.2106/JBJS.17.00057.
- Traub F., Singh J., Dickson B.C. et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone. *Eur J Cancer* 2016;59:1–12. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.006.
- Müller D.A., Beltrami G., Scoccianti G. et al. Risks and benefits of combining denosumab and surgery in giant cell tumor of bone—a case series. *World J Surg Oncol* 2016;14(1):1–7. DOI: 10.1186/s12957-016-1034-y.
- Goldschlager T., Dea N., Boyd M. et al. Giant cell tumors of the spine: has denosumab changed the treatment paradigm? *J Neurosurg Spine* 2015;22(5):526–33. DOI: 10.3171/2014.10.SPINE13937.

Вклад авторов

А.А. Тарарыкова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.А. Феденко: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;

Э.Р. Мусаев, А.К. Валиев: проведение операций, разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;

Е.А. Сушенцов, Д.И. Софронов: проведение операций, сбор и обработка материала;

Р.М. Кабардаев, А.В. Соколовский: проведение операций, сбор и обработка материала.

Authors' contributions

A.A. Tararykova: research concept and design, material collection and processing, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.A. Fedenko: research concept and design, editing;

E.R. Musaev, A.K. Valiev: performing operations, research concept and design, editing;

E.A. Sushentsov, D.I. Sofronov: performing operations, material collection and processing;

R.M. Kabardaev, A.V. Sokolovskii: performing operations, material collection and processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Тарарыкова / A.A. Tararykova: <https://orcid.org/0000-0002-5548-3295>

А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Э.Р. Мусаев / E.R. Musaev: <https://orcid.org/0000-0002-1241-3019>

Д.И. Софронов / D.I. Sofronov: <https://orcid.org/0000-0001-9557-3685>

А.К. Валиев / A.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3729>

Р.М. Кабардаев / R.M. Kabardaev: <https://orcid.org/0000-0001-9482-2504>

А.В. Соколовский / A.V. Sokolovskii: <https://orcid.org/0000-0002-8181-019X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 14.08.2021. **Принята к публикации:** 15.09.2021.

Article submitted: 14.08.2021. **Accepted for publication:** 15.09.2021.

Частота востребованности и варианты хирургического лечения метастазов рака молочной железы в длинные и плоские кости в зависимости от гистологического подтипа опухоли

А.А. Шапошников, А.В. Лазукин, А.П. Ухваркин, В.В. Тепляков

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117485 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Анатолий Александрович Шапошников tolex_89@mail.ru

Введение. Костные метастазы увеличивают риск развития патологического перелома, компрессии спинного мозга, болевого синдрома и требуют проведения паллиативной, лучевой терапии и онкоортопедических операций. Появление данных метастазов и вышеуказанных осложнений связано с неблагоприятным прогнозом и негативно влияет на качество жизни больных.

Цель работы – проанализировать результаты хирургического лечения пациентов с метастазами рака молочной железы в длинные и плоские кости и определить тактику выбора онкоортопедического пособия в зависимости от гистологического подтипа опухоли.

Материалы и методы. За период с апреля 2015 г. по апрель 2021 г. в поликлинике и отделениях Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России был проконсультирован 731 пациент с раком молочной железы с метастатическим поражением скелета. Показания для выполнения онкоортопедического пособия имели 230 (31,5 %) пациентов. В исследование вошли 78 больных с метастазами рака молочной железы в длинные и плоские кости. Из них метастазы только в кости были у 50 пациентов, их сочетание с метастазами в висцеральные органы – у 28 больных. Люминальный подтип А рака молочной железы диагностирован у 27 (34,6 %) пациентов, люминальный подтип В – у 40 (51,2 %), HER2-позитивный подтип – у 10 (12,8 %), трижды негативный – у 1 (1,3 %).

Результаты. Онкологическое эндопротезирование было выполнено 18 пациентам с метастатическим поражением длинных костей, интрамедуллярный остеосинтез с остеопластикой – 17 пациентам и накостный остеосинтез с прямой остеопластикой – 1 пациенту. 42 больным с метастатическим поражением плоских костей проведены 39 остеопластик подвздошной кости, 3 – грудины. Однолетняя выживаемость при люминальных подтипах А, В, HER2-позитивном и трижды негативном подтипах рака молочной железы составила 95, 84, 87 и 100 % соответственно; 3-летняя – 83, 64, 23 и 0 % соответственно; 5-летняя – 66, 32, 23 и 0 % соответственно. Выбыл из наблюдения в сроки от 0 до 46 мес 31 пациент, умерли в сроки от 1 до 58 мес 18 больных.

Заключение. При люминальных подтипах А и В рака молочной железы с угрозой патологического перелома целесообразно выполнение интрамедуллярного/накостного остеосинтеза, а при состоявшемся патологическом переломе с предполагаемой продолжительностью жизни более 1 мес независимо от иммуногистохимического подтипа опухоли – проведение онкологического эндопротезирования. Более благоприятные прогноз, функциональный статус и высокие показатели выживаемости отмечаются у пациентов с угрозой патологического перелома, чем у больных с его наличием: 1-летняя выживаемость составила 90 и 87 %, 3-летняя – 67 и 58 % и 5-летняя – 54 и 0 % соответственно. Лучевая терапия повышает риск развития патологических переломов, но не является противопоказанием для выполнения онкоортопедического пособия.

Ключевые слова: метастазы рака молочной железы в кости, люминальные подтипы А и В рака молочной железы, HER2-позитивный подтип рака молочной железы, трижды негативный подтип рака молочной железы, интрамедуллярный/накостный остеосинтез, эндопротезирование, выживаемость

Для цитирования: Шапошников А.А., Лазукин А.В., Ухваркин А.П., Тепляков В.В. Частота востребованности и варианты хирургического лечения метастазов рака молочной железы в длинные и плоские кости в зависимости от гистологического подтипа опухоли. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(3):49–62. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-49-62.

THE FREQUENCY OF DEMAND AND OPTIONS FOR SURGICAL TREATMENT OF BREAST CANCER METASTASES IN LONG AND FLAT BONES, DEPENDING ON THE HISTOLOGICAL SUBTYPE OF THE TUMOR

A.A. Shaposhnikov, A.V. Lazukin, A.P. Ukhvarkin, V.V. Teplyakov

Russian Scientific Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117485 Russia

Contacts: Anatoly Alexandrovich Shaposhnikov tolex_89@mail.ru

Introduction. Bone metastases increase the risk of developing a pathological fracture, spinal cord compression, pain syndrome and require palliative, radiation therapy and oncoorthopedic operations. The appearance of these metastases and the above complications is associated with an unfavorable prognosis and negatively affects the quality of life of patients.

Objective – to analyze the outcomes of surgical treatment in patients with breast cancer metastases to long and flat bones and to identify an optimal surgical tactics depending on the morphological subtype of the tumor.

Materials and methods. Between April 2015 and April 2021, a total of 731 patients with breast cancer and bone metastases were consulted in the departments of the Russian Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia. Two hundred and thirty patients (31.5 %) had indications for orthopedic surgery. This study included 78 patients with breast cancer metastases to long or flat bones. Of them, 50 individuals had metastases to bones only, whereas 28 participants additionally had metastases to other organs. Luminal A and B breast cancer was diagnosed in 27 patients (34.6 %) and 40 patients (51.2 %), respectively. Ten participants (12.8 %) were found to have HER2-positive tumors, whereas one patient (1.3 %) had triple-negative cancer.

Results. Eighteen patients with metastatic lesions in long bones have undergone bone grafting; 17 patients had intramedullary internal fixation with osteoplasty; and 1 patient had extramedullary internal fixation with osteoplasty. Forty two patients with metastatic lesions in the flat bones have undergone 39 osteoplasty surgeries of the iliac bone, while 3 patients had osteoplasty surgeries of the sternum. The survival rates of patients with luminal A, luminal B, HER2-positive, and triple-negative breast cancer were as follows: 1-year survival – 95, 84, 87 and 100 %, respectively; 3-year survival – 83, 64, 23 and 0 %, respectively; 5-year survival – 66, 32, 23 and 0 %, respectively. Thirty-one patients were lost to follow-up between month 0 and month 46. Eighteen patients died between month 1 and month 58.

Conclusion. Patients with luminal A and B breast cancer and threatened pathologic fracture should undergo intramedullary/extramedullary internal fixation, while for patients who already developed pathologic fracture and their estimated life expectancy does not exceed 1 months, it is recommended to perform bone grafting regardless of the tumor immunohistochemical type. Patients with threatened pathologic fractures demonstrated a more favorable prognosis, better functional status, and higher survival rates than patients with pathologic fractures: 1-year survival was 90 and 87 %, respectively; 3-year survival was 67 and 58 %, respectively, and 5-year survival was 54 and 0 %, respectively. Radiation therapy increases the risk of pathological fractures, but is not a contraindication for orthopedic surgery.

Key words: bone metastases from breast cancer, luminal A and B breast cancer, HER2-positive breast cancer, triple-negative breast cancer, intramedullary/extramedullary internal fixation, endoprosthesis, survival

For citation: Shaposhnikov A.A., Lazukin A.V., Ukhvarkin A.P., Teplyakov V.V. The frequency of demand and options for surgical treatment of breast cancer metastases in long and flat bones, depending on the histological subtype of the tumor. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2021;13(3):49–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-49-62.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто диагностируемое злокачественное новообразование у женщин, занимающее 1-е место среди опухолей других локализаций [1, 2]. Злокачественные клетки РМЖ метастазируют в кости, легкие и печень, при этом у 75 % пациентов с заболеванием IV стадии чаще всего метастазы локализуются в костях [3].

По частоте локализации отдаленное метастазирование в кости занимает 3-е место после метастатического поражения легких и печени. Метастазы в кости встречаются в 30 % всех злокачественных опухолей. Метастатическое поражение костей наблюдается

при любом подтипе рака, но наиболее часто – у пациентов с раком груди, простаты и легких [4]. R.E. Coleman и O.C. Vuonoпо и соавт. показали, что 1-е место по частоте метастатического поражения скелета занимает РМЖ (70 и 67 % соответственно) [5, 6].

Востребованность и варианты хирургического компонента, выживаемость больных после онкоортопедических пособий при метастазах рака молочной железы в кости

Исследование R. Wedin и соавт. показывает, что хирургическое лечение пациентов с метастатическим поражением скелета при РМЖ необходимо в 17 %

случаев [7]. По данным В.В. Теплякова и соавт., онко-ортопедическое пособие, включая малоинвазивные методы (вертебропластику и остеопластику (ОП)), выполнено у 35 % пациентов с метастатическим поражением скелета и у 9 % с метастазами исключительно в длинные кости [8, 9]. По результатам исследования К. Steinauer и соавт., включавшего 237 пациентов, данное пособие было выполнено 37 (15,6 %) из них [10]. По данным М. Kuchuk и соавт., 83 % операций проводятся при поражении позвоночного столба [11]. Показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости составляют 45–59 %, 27–36 % и 8–13 % соответственно [12].

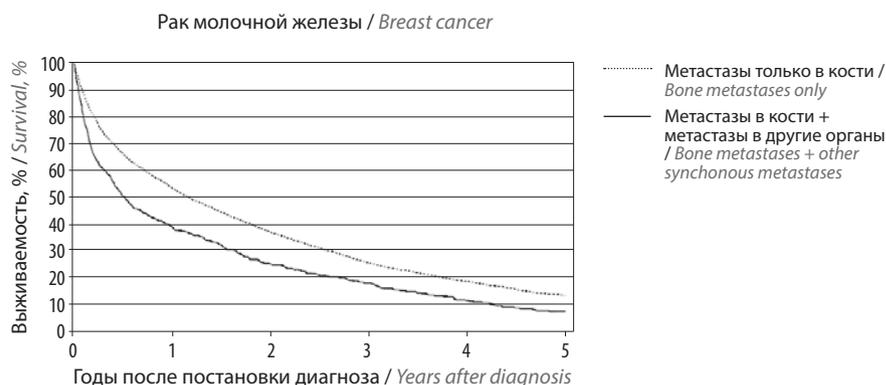
М. Yong и соавт. проанализировали данные 35 912 пациентов с впервые выявленным РМЖ с 1 января 1999 г. по 31 декабря 2007 г., зарегистрированные в Датском национальном реестре пациентов (DNPR), и наблюдали за этими больными до 1 апреля 2008 г. Для оценки показателей выживаемости использовали метод Каплана – Майера. Пятилетняя выживаемость больных РМЖ без метастазов в кости составила 75,8 %, с метастазами в кости – 8,3 %, с метастазами в кости и состоявшимся патологическим переломом (ПП) – 2,5 % [13].

В ходе исследования Е. Svensson и соавт., с 1994 по 2010 г. были проанализированы 69 009 пациентов с РМЖ, из которых у 3789 (5,5 %) при первичном обращении имелись метастазы в кости. Однолетняя выживаемость при метастатическом поражении костей составила 51 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 50–53 %), 3-летняя варьировала в пределах 25 % (95 % ДИ 23–26 %), 5-летняя – более 13 % (95 % ДИ 11–14 %). Исследование также показало, что у 3268 (86 %) из 3789 пациентов

метастазы локализовались исключительно в костях, а у 521 (14 %) пациента сочетались с метастатическими поражениями висцеральных органов. У больных с метастазами и в костях, и в висцеральных органах показатели смертности были выше, чем у больных только с костными метастазами. У больных с солитарным и множественным поражением костей 1-летняя выживаемость составила 55 %, 3-летняя – 27 %, 5-летняя – 14 %, а у пациентов с поражением костей и висцеральных органов – 40, 18 и 8 % соответственно (рис. 1) [14].

Выживаемость пациентов с метастазами рака молочной железы в кости в зависимости от гистологического подтипа опухоли

В исследование Z. Wang и соавт., проведенное в 2010–2016 гг., вошли 5860 пациентов с РМЖ и метастатическим поражением костей на момент обращения. В 65,5 % случаев наблюдался люминальный А подтип РМЖ, в 18,2 % – люминальный В подтип, в 6,7 % – HER2-позитивный и в 9,6 % – трижды негативный подтипы рака. Почти 50 % пациентов получили лучевую терапию ($n = 2483$; 42,4 %). Около 1/3 больных получили хирургическое лечение ($n = 2131$; 36,4 %). Примерно 2/3 пациентов проведена химиотерапия ($n = 3650$; 62,3 %). У 3520 (60,1 %) больных были метастазы только в кости, у 1684 (28,7 %) – метастазы в кости и 1 висцеральный метастаз, у 656 (11,2 %) – костные и множественные висцеральные метастазы. При анализе показателей выживаемости использовалась прогностическая номограмма, которая проста в применении (рис. 2) [14].



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Только КМ / BM only	3268	1661	1081	696	464	310
КМ + другое / BM + other	521	189	113	76	43	28

Рис. 1. Показатели выживаемости пациентов с метастазами только в кости и с метастазами в кости и висцеральные органы (адаптировано из [14]). КМ – метастазы только в кости; КМ + другое – метастазы в кости + метастазы в другие органы
Fig. 1. Survival of patients with bone metastases only and metastases to bones and visceral organs (adapted from [14]). BM – bone metastases only; BM + other – bone metastases + metastases to other organs

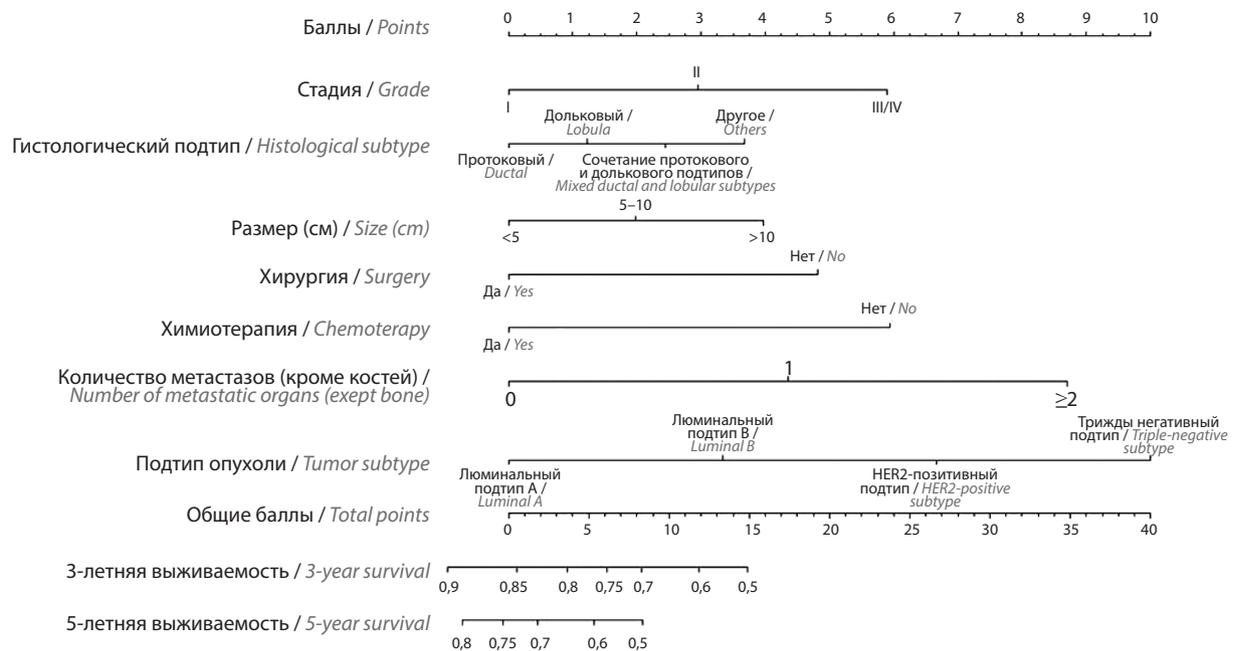


Рис. 2. Прогностическая номограмма выживаемости пациентов с раком молочной железы и метастазами [14]
Fig. 2. Prognostic nomogram demonstrating survival of patients with breast cancer and metastases [14]

Учитывали 7 независимых факторов. Чтобы определить прогноз выживаемости, от значения каждого из них на номограмме нужно провести вертикальную линию вверх до шкалы баллов. Точка пересечения является числовым значением фактора. Затем баллы суммируются. Чтобы определить прогноз 3- и 5-летней выживаемости, необходимо провести вертикальную линию от общего количества баллов вниз. Для более удобного подсчета результатов можно использовать балльные оценки, присвоенные каждому показателю, которые отражены в табл. 1 [14].

Общая 3-летняя выживаемость пациентов с РМЖ и метастатическим поражением костей составила 51,7 %, 5-летняя – 31,4 % [14].

По данным М.К. Abdelhakem и соавт., 3-летняя выживаемость больных РМЖ с метастатическим поражением костей любых локализаций после комплексного лечения с включением хирургического компонента и учетом гистологического подтипа опухоли при люминальном подтипе А составила 47 %, при люминальном подтипе В – 39,2 %, при HER2-позитивном подтипе – 28,1 % и при трижды негативном подтипе – 8,3 %.

По результатам исследования Скандинавской группы по изучению сарком (Scandinavian Sarcoma Group, SSG), в которое вошли 1107 пациентов разных нозологических групп – с РМЖ (31 %), раком предстательной железы (17 %), раком почки (12 %), легкого (11 %), множественной миеломой (8 %) – с метастатическим поражением длинных костей, в 1999–2009 гг. были выполнены 1195 операций в объеме сегментарной

резекции с эндопротезированием (46,6 % случаев; 556/1195) и накостного или интрамедуллярного остеосинтеза (ОС) (46,4 % случая; 554/1195) [15].

В исследованиях А.В. Жилева и соавт. показано, что с 2005 по 2017 г. проведены 98 хирургических вмешательств по поводу ПП 84 пациентам с костными метастазами в длинные трубчатые кости. У 66 (78,6 %) больных ПП локализовался в бедренной кости, у 15 (17,8 %) – в плечевой, у 3 (3,6 %) – в большой берцовой. Резекция пораженного участка кости с замещением дефекта эндопротезом выполнена в 46 (46,9 %) случаях, аллотрансплантатом – в 9 (9,2 %) случаях. В 37 (37,8 %) наблюдениях проведен ОС, в 4 (4,1 %) осуществлена ампутация конечности [16]. По результатам анализа В.В. Теплякова и соавт. за 2006–2010 гг., по поводу метастатического поражения длинных костей оперативное лечение выполнено 37 пациентам. Угроза патологического перелома (УПП) была у 17 (46 %) больных, состоявшийся ПП диагностирован у 20 (54 %) больных. Сегментарные резекции с эндопротезированием выполнены в 14 (38 %) случаях, погружной (интрамедуллярный и накостный) ОС – в 23 (62 %) случаях [17].

Цель исследования – проанализировать результаты хирургического лечения больных РМЖ с метастазами в длинные и плоские кости и определить тактику выбора онкоортопедического пособия в зависимости от гистологического подтипа опухоли (люминальный подтип А, люминальный подтип В, HER2-позитивный, трижды негативный подтипы).

Таблица 1. Балльные оценки по показателям прогностической номограммы выживаемости пациентов [14]**Table 1.** Scores on indicators of prognostic nomogram of patient survival [14]

Показатель Parameter	Баллы Points
Стадия Stage	
I	0
II	2,9
III/IV	5,9
Гистологический подтип Histological subtype	
Протоковый Ductal	0
Дольковый Lobular	1,2
Сочетание протокового и долькового подтипов Mixed ductal and lobular subtypes	2,4
Другие Others	3,7
Размер опухоли, см Tumors size, cm	
<5	0
5–10	2
>10	4
Подтип рака Tumors subtype	
Люминальный А Luminal A	0
Люминальный В Luminal B	3,3
HER2-позитивный HER2-positive subtype	6,7
Трижды негативный Triple-negative	10
Хирургическое лечение Surgical treatment	
Да Yes	0
Нет No	4,8
Химиотерапия Chemotherapy	
0	0
1	4,4
≥2	8,7

Материалы и методы

С апреля 2015 г. по апрель 2021 г. в поликлинике и отделениях Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России мы проконсультировали 731 пациента с РМЖ и метастатическим поражением скелета. Из них 230 (31,5 %) больных имели показания для выполнения онкоортопедического пособия. Метастатический процесс чаще всего локализовался в позвоночнике (у 152 (66 %) пациентов), длинных (у 36 (16 %) пациентов) и плоских костях (у 42 (18 %) пациентов).

В наше исследование вошли 78 больных РМЖ с метастазами в длинные и плоские кости, находившихся на лечении в отделении онкологической ортопедии Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России в 2015–2021 гг. На момент хирургического лечения метастазы только в кости были у 50 больных, в кости и висцеральных органах – у 28 больных. Люминальный подтип А РМЖ диагностирован у 27 (34,6 %) пациентов, люминальный подтип В – у 40 (51,2 %), HER2-позитивный подтип – у 10 (12,8 %), трижды негативный подтип – у 1 (1,3 %).

В 1-ю группу вошли 36 пациентов с метастазами в длинные кости: бедренную ($n = 33$), плечевую ($n = 2$) и большую берцовую ($n = 1$). У 8 (22,2 %) больных метастазы имели солитарный характер. Множественное поражение наблюдалось у 14 (38,9 %) пациентов, сочетание метастазов в длинные кости и метастазов в висцеральных органах – у 14 (38,9 %). В 20 (55,5 %) случаях рентгенологически определялся ПП, в 16 (44,5 %) случаях существовала УПП. Поскольку предшествующая лучевая терапия влияет на процессы регенерации и репарации тканей, мы учитывали и этот фактор. Так, лучевую терапию в дозах от 12 до 40 Гр получили 10 (28 %) больных. Из них у 5 пациентов на момент хирургического лечения была УПП (выполнены 2 эндопротезирования и 3 ОС), у 5 имелся состоявшийся ПП (выполнены 2 эндопротезирования и 3 ОС). Оценка качества жизни больных, болевого синдрома, неврологического дефицита и функционального статуса до и после операции проводилась по шкалам Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score) и визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

У 36 пациентов, которые вошли в 1-ю группу, было выполнено 18 онкологических эндопротезирований, 17 погружных и 1 накостный ОС с ОП (табл. 2).

Для анализа результатов определен иммуногистохимический подтип РМЖ, который сопоставлен с выполненным хирургическим лечением. При люминальном подтипе А ($n = 16$; ПП – 8 случаев, УПП – 8 случаев) выполнены 9 эндопротезирований и 7 ОС, при люминальном подтипе В ($n = 17$; ПП – 11 случаев, УПП – 6 случаев) – 7 эндопротезирований и 10 ОС, при HER2-положительном подтипе ($n = 3$; ПП – 1 случай,

Таблица 2. Варианты хирургического лечения метастазов в длинных костях при раке молочной железы**Table 2.** Variants of surgeries for metastases in long bones from breast cancer

Тип операции Type of surgery	Подтип рака молочной железы Breast cancer subtype			
	Люминальный А (n = 16) Luminal A (n = 16)	Люминальный В (n = 17) Luminal B (n = 17)	HER2-позитивный (n = 3) HER2-positive (n = 3)	Трижды негативный (n = 0) Triple-negative (n = 0)
Эндопротезирование (n = 18) Endoprosthesis (n = 18)	9	7	2	0
Интрамедуллярный/накостный остеосинтез (n = 18) Intramedullary/extramedullary internal fixation (n = 18)	7	10	1	0

УПП – 2 случая) – 2 эндопротезирования и 1 ОС. Трижды негативный подтип выявлен не был.

В группе с ОС у 15 пациентов метастаз локализовался в проксимальном отделе бедренной кости, у 2 – в проксимальном отделе и диафизе плечевой кости. У 1 пациента наблюдалось поражение метадиафиза большеберцовой кости. У 7 пациентов был состоявшийся ПП, а его угроза наблюдалась у 9 пациентов. В 17 случаях выполнен погружной блокируемый ОС с чрескожной ОП зон литической деструкции и шеечных винтов (см. клиническое наблюдение 1). Внутрикостная резекция правой большеберцовой кости, пораженной метастатической опухолью, ОП и накостный ОС проведены 1 пациенту с поражением метадиафиза

большеберцовой кости (см. клиническое наблюдение 2). Объем введенного цемента составил от 6 до 12 мл (медиана 9 мл), а средний объем заполнения очага литической деструкции – 80 %.

В предоперационном/послеоперационном периоде средняя оценка по шкале ВАШ всех больных этой группы составила 7 баллов (6–9 баллов)/4 балла (1–5 баллов), по шкале ECOG – 2 балла (0–4 балла)/2 балла (1–2 балла) и по шкале MSTs – 48 % (7–86 %)/70 % (53–90 %). Оценка по шкале MSTs проводилась до операции и в динамике, спустя 3 мес после оперативного вмешательства. Осложнений не было. Результаты интрамедуллярного/накостного ОС представлены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты проведения интрамедуллярного/накостного остеосинтеза с остеопластикой (n = 18)**Table 3.** Results of intramedullary/bone osteosynthesis with osteoplasty (n = 18)

Локализация метастазов Location of metastasis	Объем цемента, мл Volume of cement, mL	Объем заполнения, % Filling volume, %	Оценка качества жизни больных, болевого синдрома, неврологического дефицита и функционального статуса Assessment of patients' quality of life, pain syndrome, neurological deficit and functional status							
			ВАШ VAS		Watkins		ECOG		MSTs	
			До операции Preoperative	После операции Postoperative	До операции Preoperative	После операции Postoperative	До операции Preoperative	После операции Postoperative	До операции Preoperative	После операции Postoperative
Бедренная кость (n = 15) Femur (n = 15)	8	80	7	3	8	4	2	2	32	66
Плечевая кость (n = 2) Humerus (n = 2)	9	85	8	5	9	5	3	2	26	60

Окончание табл. 3

End of table 3

Локализация метастазов Location of metastasis	Объем цемента, мл Volume of cement, mL	Объем заполнения, % Filling volume, %	Оценка качества жизни больных, болевого синдрома, неврологического дефицита и функционального статуса Assessment of patients' quality of life, pain syndrome, neurological deficit and functional status							
			ВАШ VAS		Watkins		ECOG		MSTS	
			До операции Preoperative	После операции Postoperative	До операции Preoperative	После операции Postoperative	До операции Preoperative	После операции Postoperative	До операции Preoperative	После операции Postoperative
Большая берцовая кость (n = 1) Tibia (n = 1)	12	100	6	4	7	4	2	2	86	96

Примечание. ECOG – шкала Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group); MSTS – шкала Musculoskeletal Tumor Society Score; ВАШ – визуально-аналоговая шкала.

Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; MSTS – Musculoskeletal Tumor Society Score; VAS – visual analog scale.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Ж., 56 лет, находилась на стационарном лечении в Российском научном центре рентгенодиагностики Минздрава России. Диагноз: рак правой молочной железы. Состояние после комбинированного лечения (2013 г.). В 2016 г. отмечено прогрессирование заболевания: метастатическое поражение скелета. Анамнез: в 2013 г. был диагностирован рак правой молочной железы (люминальный подтип В), по поводу чего проведено комбинированное лечение (радикальная мастэктомия по Маддену слева + 6 курсов полихимиотерапии). Далее пациентка проходила гормонотерапию. В 2016 г. появилась боль в области левого тазобедренного сустава. По данным компьютерной томографии (КТ) выявлен очаг литической деструкции в проксимальном отделе левой бедренной кости с ПП ее шейки

(рис. 3а). С учетом гистологического подтипа опухоли выполнен интрамедуллярный погружной блокируемый ОС левой бедренной кости с ОП (рис. 3б). Пациентка активизирована на 5-е сутки после операции, что связано с эпидуральным обезболиванием.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Оценка до/после лечения: по шкале Watkins – 9/3, ВАШ – 7/3, ECOG – 3/2, MSTS – 36/77. После операции пациентка могла передвигаться самостоятельно, без средств дополнительной опоры. Болевой синдром не наблюдался. По данным рентгенографии через 12 мес после операции выявлено нарастание склеротического компонента в проксимальном отделе бедренной кости с признаками консолидации перелома (рис. 3в). Срок наблюдения составил 38 мес. Пациентка умерла от прогрессирования заболевания.

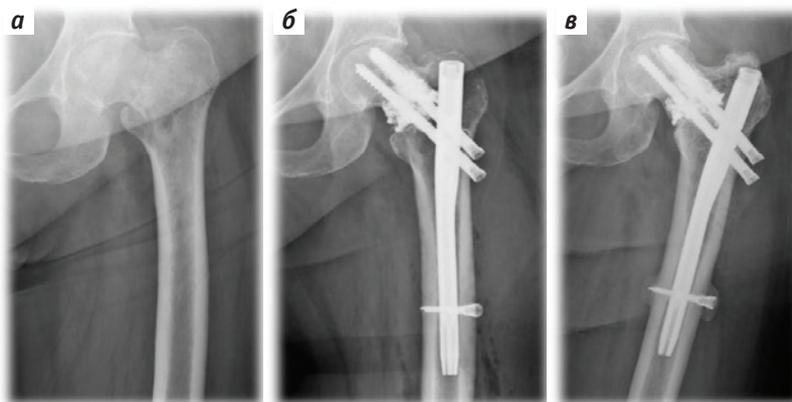


Рис. 3. Рентгенограммы пациентки Ж.: а – до операции; б – после операции; в – через 12 мес после операции

Fig. 3. Radiographs of patient Zh.: a – before surgery; б – after surgery; в – 12 months postoperatively

Клиническое наблюдение 2

Пациент М., 56 лет, находился на стационарном лечении в Российском научном центре рентгенорадиологии Минздрава России. Диагноз: рак левой грудной железы. Состояние после комбинированного лечения (2009 г.). В 2015 г. отмечено прогрессирование заболевания: метастатическое поражение скелета. Анамнез: в 2009 г. был диагностирован рак левой грудной железы (люминальный подтип А), по поводу чего проведено комбинированное лечение (мастэктомия по Маддену слева + 5 курсов полихимиотерапии). Находился под динамическим наблюдением. В январе 2015 г. появились боли в правой голени. Выявлены патологические очаги в правой большеберцовой и левой подвздошной костях. Выполнена биопсия очага правой большеберцовой кости. По данным гистологического исследования: метастаз инфильтративно-протокового рака. При поступлении: жалобы на боли в правой голени и области левого тазобедренного сустава. Локально определяется умеренная болезненность по переднемедиальной поверхности правой голени. Опухоль не пальпируется, кожа не изменена. Пациент передвигался без средств дополнительной опоры. По данным рентгенографии и КТ от 17.08.2015 на границе верхней и средней трети диафиза большеберцовой кости справа по медиальной поверхности выявлен краевой остеолитический очаг овальной формы размерами 36 × 8 мм (рис. 4).

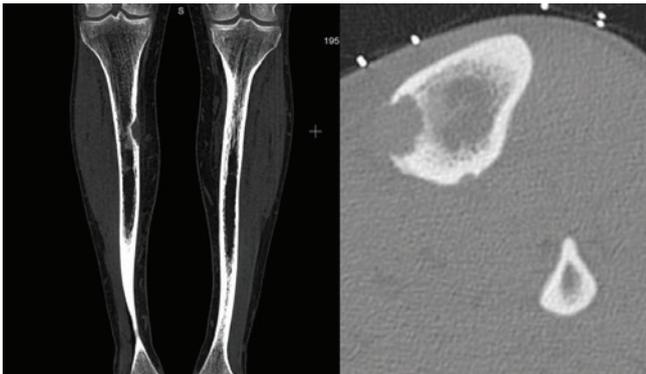


Рис. 4. Компьютерная томография большеберцовых костей пациента М. до операции

Fig. 4. Preoperative computed tomography of the tibia of patient M.

15.09.2015 выполнены внутрикостная резекция правой большеберцовой кости с метастатической опухолью, ОП и на костный металлостеосинтез (рис. 5). Пациент активизирован на 6-е сутки после операции. По данным гистологического исследования (№ 20625–34/15) выявлены комплексы клеток инфильтративного протокового РМЖ; в краях резекции опухолевые клетки не обнаружены.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Оценка до/после лечения: по шкале Watkins – 7/2, ВАШ – 5/1, ECOG – 2/2, MSTS – 86/96. Срок наблюдения составил 67 мес. Пациент мог передвигаться самостоятельно, без средств дополнительной опоры. Болевого

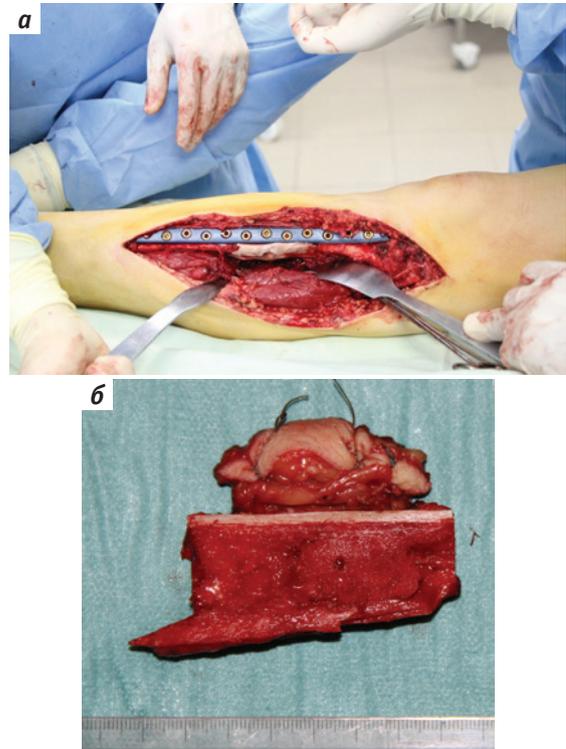


Рис. 5. Вид раны (а) и макропрепарат (б) после внутрикостной резекции правой большеберцовой кости с опухолью и иссечения зоны трепанобиопсии, остеопластики и на костного металлостеосинтеза

Fig. 5. Surgical wound (a) and gross specimen (б) after intramedullary resection of the right tibia with tumor and excised area trepan biopsy, osteoplasty, and internal fixation

синдрома не было. По данным рентгенографии от 16.09.2016 визуализируется правильное положение металлической пластины, установленной в верхней и средней третях диафиза большеберцовой кости с медиальной стороны и фиксированной винтами; в губчатом веществе этого же уровня обнаружен высокоинтенсивный участок костной ткани (костный цемент) протяженностью 8 см (рис. 6).

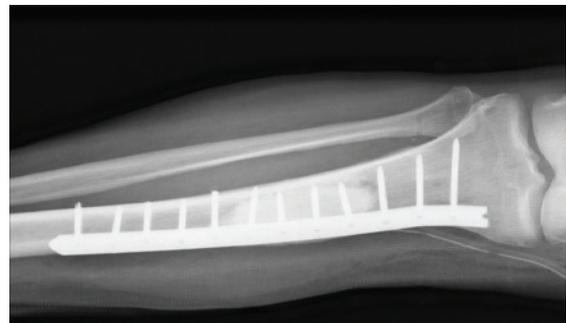


Рис. 6. Рентгенография большеберцовой кости пациента М. после операции

Fig. 6. Postoperative X-ray of the tibia of patient M.

В группу онкологического эндопротезирования вошли 18 пациентов. У всех больных метастатический процесс локализовался в проксимальном отделе бедренной кости. У 13 (72 %) пациентов был состоявшийся ПП, а его угроза наблюдалась у 5 (28 %) пациентов. Протяженность резекции составила от 8 до 22 см. Всем больным установлены цементные ножки эндопротеза. Костномозговой канал полностью заполнен костным цементом. В предоперационном/послеоперационном периоде средняя оценка составила: по шкале ВАШ – 6 баллов (6–9 баллов)/2 балла (1–5 баллов), ECOG – 3 балла (0–4 балла)/2 балла (1–2 балла), MSTS – 43 % (7–86 %)/63 % (53–90 %). Оценка по шкале MSTS проводилась до операции и в динамике, спустя 3 мес после выполненного оперативного вмешательства. У 4 (22,5 %) пациентов диагностированы осложнения: вывих головки эндопротеза ($n = 3$), кровотечение ($n = 1$), у 2 больных вывихи вправлены, а 2 потребовались ревизионные операции.

У пациентов с солитарными и множественными поражениями костей 1-летняя выживаемость составила 91 %, 3-летняя – 74 %, 5-летняя – 55 % (рис. 7). В сроки от 4 до 70 мес жив 21 пациент, от 1 до 36 мес – потерян из наблюдения 21 пациент, от 4 до 58 мес – умерли 8 больных (табл. 4).

У пациентов с сочетанным метастатическим поражением длинных костей и висцеральных органов 1-летняя выживаемость составила 85 %, 3-летняя – 50 %, 5-летняя – 0 % (рис. 7). В сроки от 4 до 70 мес жив 21 пациент, от 0 до 46 мес – потеряны из наблюдения 10 больных, от 1 до 58 мес – умерли 10 пациентов (см. табл. 4).

У пациентов с УПП ($n = 16$) 1-летняя выживаемость составила 90 %, 3-летняя – 67 %, 5-летняя – 54 % (см. рис. 7). В сроки от 7 до 55 мес живы 5 пациентов, от 1 до 46 мес – потеряны из наблюдения 9 больных, от 25 до 58 мес – умерли 2 пациента (см. табл. 4).

У пациентов с состоявшимся ПП ($n = 20$) 1-летняя выживаемость составила 87 %, 3-летняя – 58 %, 5-летняя – 0 % (см. рис. 7). В сроки от 7 до 43 мес живы 4 пациента, от 1 до 27 мес – потеряны из наблюдения 10 больных, от 10 до 54 мес – умерли 6 пациентов (см. табл. 4).

Таким образом, наибольшая продолжительность жизни наблюдается у пациентов с метастазами только в кости и с УПП, нежели у пациентов с состоявшимся ПП и висцеральными метастазами.

Во 2-ю группу вошли больные с метастазами РМЖ в плоские кости ($n = 42$): подвздошную ($n = 39$) и грудную ($n = 3$). Угроза патологического перелома наблюдалась у 34 (80,5 %) пациентов, ПП (нарушение кортикальной пластинки) – у 8 (19,5 %). У всех больных были множественные метастазы. Люминальный подтип А выявлен у 11 (26 %) пациентов, люминальный подтип В – у 23 (55 %), HER2-положительный – у 7 (16,5 %), трижды негативный – у 1 (0,5 %).

Всем больным была выполнена транскутанная ОП. Объем введенного цемента зависел от размеров очага литической деструкции и составил от 3 до 14 мл (в среднем 7 мл), а средний объем заполнения очагов литической деструкции – 78 %. Осложнений не было. На фоне проведенного лечения у 35 (84 %) из 42 больных отмечены снижение или полное купирование

Таблица 4. Показатели выживаемости пациентов в зависимости от локализации метастазов и наличия патологического перелома
Table 4. Survival of patients depending on the location of metastases and presence of pathologic fracture

Показатель Parameter	Однолетняя выживаемость, % One-year survival rate, %	Трехлетняя выживаемость, % Three-year survival rate, %	Пятилетняя выживаемость, % Five-year survival rate, %	Потерины из наблюдения, абс. Lost to follow-up, abs.	Умерли, абс. Died, abs.
Локализация метастазов: Location of metastases:					
кости bones	91	74	55	21	8
кости + висцеральные органы bones + visceral organs	85	50	0	10	10
Наличие патологического перелома: Pathologic fracture:					
угроза патологического перелома threatened pathologic fracture	90	67	54	9	2
состоявшийся патологический перелом pathologic fracture (developed)	87	58	0	10	6

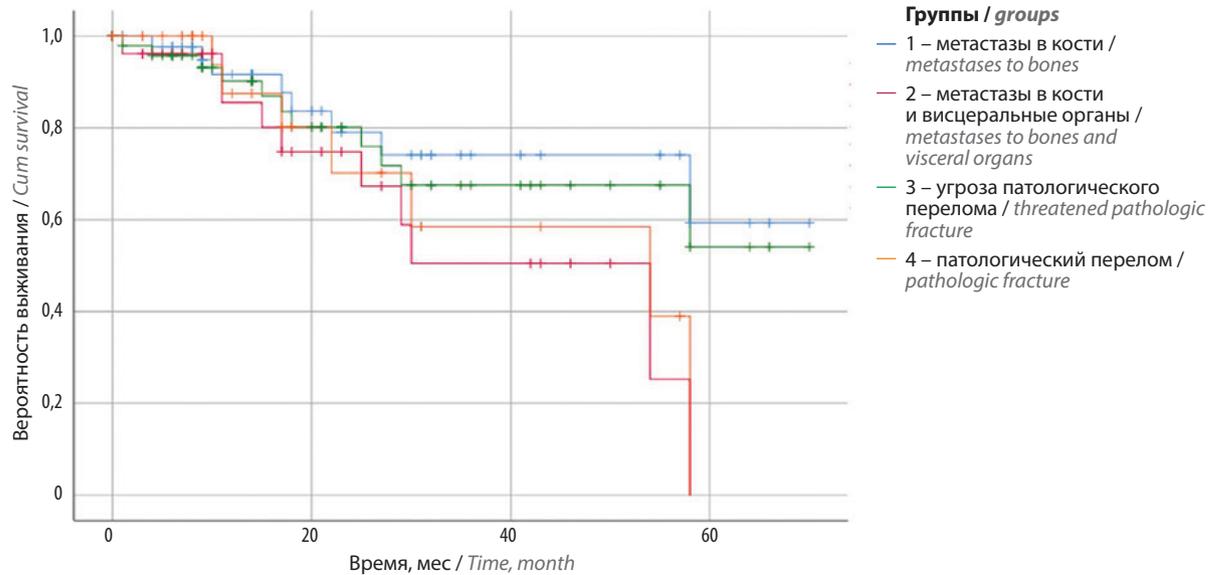


Рис. 7. Показатели выживаемости пациентов в зависимости от распространенности метастазов и наличия патологического перелома или его угрозы

Fig. 7. Patients' survival depending on the prevalence of metastases and the presence of a pathologic fracture or its threat

болевого синдрома, улучшение функционального статуса. В предоперационном/послеоперационном периоде средняя оценка составила: по шкале ВАШ – 6 баллов (3–8 баллов)/2 балла (0–4 балла), по шкале Watkins – 7 баллов (5–10 баллов)/4 балла (2–8 баллов), по шкале ECOG – 2 балла (1–3 балла)/1 балл (1–3 балла).

Мы понимаем, что выполнение ОП не влияет на показатели общей выживаемости. Однако согласно

анализу отдаленных результатов у пациентов, которым была проведена ОП по поводу метастазов РМЖ в кости, 1-летняя выживаемость составила 88 %, 3-летняя – 65 %, 5-летняя – 48 %. В сроки от 0 до 36 мес из наблюдения потеряны 12 больных. В срок от 1 до 58 мес умерли 10 пациентов.

Результаты малоинвазивных операций (вертебропластика и ОП) у пациентов с метастазами РМЖ в кости представлены в табл. 5.

Таблица 5. Результаты малоинвазивных операций (вертебро- и остеопластики) у пациентов с метастазами рака молочной железы в кости

Table 5. Results of minimally invasive operations (vertebro- and osteoplasty) in patients with metastases of breast cancer in the bone

Локализация метастазов Location of metastasis	Объем цемента, мл Volume of cement, mL	Объем заполнения, % Filling volume, %	Оценка качества жизни больных, болевого синдрома, неврологического дефицита и функционального статуса Assessment of patients' quality of life, pain syndrome, neurological deficit and functional status					
			ВАШ VAS		Watkins		ECOG	
			До операции Preoperative	После операции Postoperative	До операции Preoperative	После операции Postoperative	До операции Preoperative	После операции Postoperative
Подвздошная кость (n = 29) Iliac bone (n = 29)	7	78	8	3	7	4	3	2
Грудина (n = 3) Breastbone (n = 3)	6,5	85	7	2	5	3	1	1

Примечание. ECOG – шкала Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group); ВАШ – визуально-аналоговая шкала.

Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; VAS – visual analog scale.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка Ф., 63 лет, находилась на стационарном лечении в Российском научном центре рентгенорадиологии Минздрава России. Диагноз: рак правой молочной железы, T2N1M1, множественные метастазы в кости. Состояние после локальной лучевой терапии на область правой подвздошной кости (суммарная очаговая доза 40 Гр). Получала гормонотерапию. Угроза патологического протрузионного перелома крыши правой вертлужной впадины. Анамнез: в 2015 г. диагностирован рак правой молочной железы со множественным метастатическим поражением костей, в том числе правой подвздошной кости, по поводу чего в апреле 2015 г. проведены локальная дистанционная лучевая терапия на эту зону (суммарная очаговая доза 40 Гр) и 2 курса бисфосфонатов. На фоне лечения пациентка отметила усиление болевого синдрома. При поступлении: жалобы на боли в правой паховой области с иррадиацией в правое бедро. Передвигается, используя трость, прихрамывает на правую ногу. Неврологического дефицита нет. По данным КТ структура правых подвздошной, лонной и седалищной

костей перестроена по патологическому смешанному типу (11,2 × 5,3 × 4,2 см) с преобладанием остеолитического компонента и угрозой патологического протрузионного перелома крыши вертлужной впадины справа (рис. 8). 25.06.2015 выполнена ОП правой подвздошной кости из переднего доступа под лучевым контролем.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Отмечено снижение интенсивности болевого синдрома: до лечения по шкале Watkins — 7 баллов, по шкале ВАШ — 8 баллов; после лечения по шкале Watkins — 3 балла, по ВАШ — 2 балла. По данным контрольной КТ определяется костный цемент в правой подвздошной кости, на 90 % заполняющий очаг литической деструкции (рис. 9). Срок наблюдения — 70 мес. На фоне специального лечения, учитывающего гистологический подтип опухоли, у пациентки отмечаются стабилизация процесса и положительная динамика в виде нарастания склеротического компонента в костях скелета (рис. 10). В настоящее время больная передвигается самостоятельно, без средств дополнительной опоры, болевого синдрома нет.

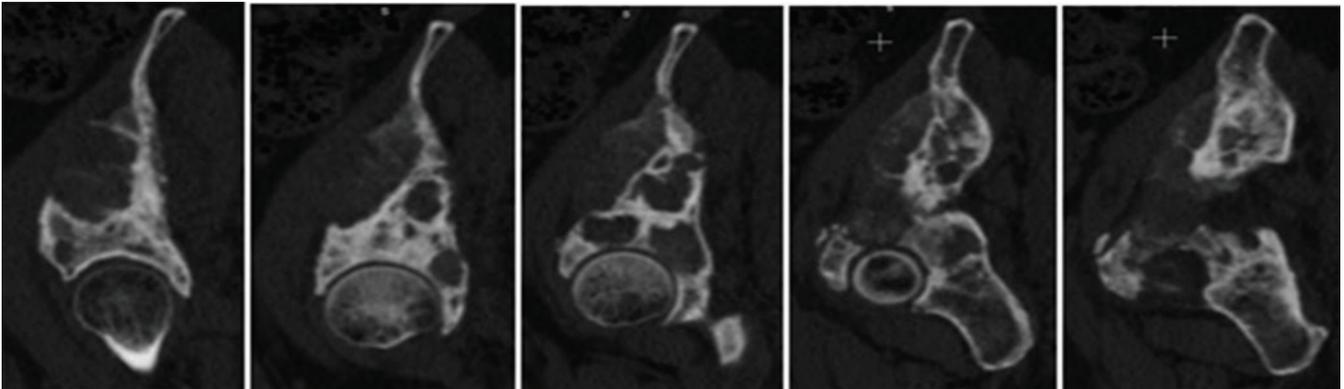


Рис. 8. Компьютерная томография пациентки Ф. до операции. Остеолитическое поражение крыши вертлужной впадины, переходящее на крыло правой подвздошной кости с неравномерной деструкцией кортикальной пластины и угрозой протрузионного патологического перелома

Fig. 8. Preoperative computed tomography of patient F. Osteolytic lesion of the roof of the acetabulum spreading to the right iliac wing with irregular destruction of the cortical plate and threatened protrusion pathologic fracture

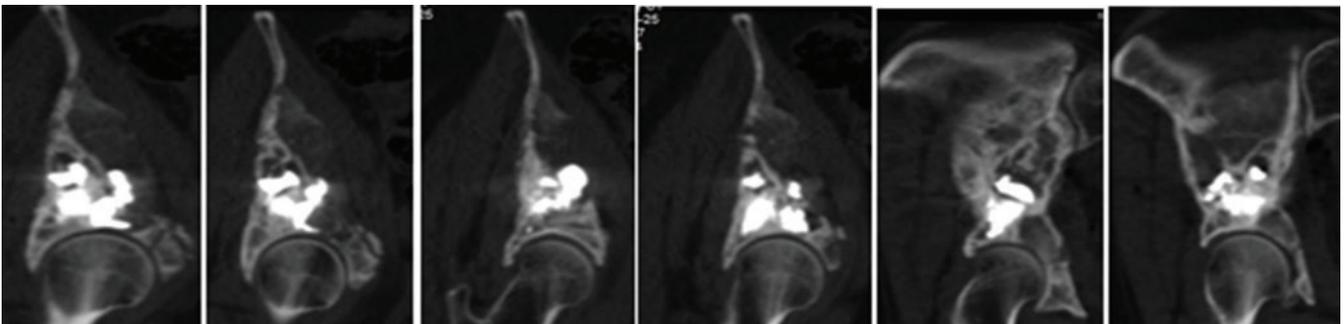


Рис. 9. Компьютерная томография пациентки Ф. после операции. Отмечается практически полное (90 %) заполнение костным цементом очага литической деструкции в крыше правой вертлужной впадины

Fig. 9. Postoperative computed tomography of patient F. The area of lytic destruction in the roof of the right acetabulum is almost completely (90%) filled with bone cement

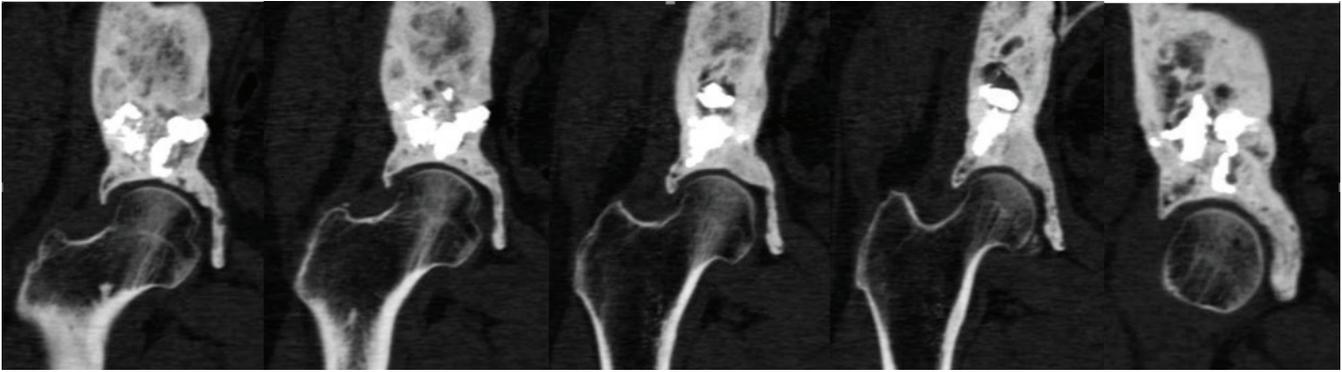


Рис. 10. Компьютерная томография пациентки Ф. через 18 мес после операции. На фоне специального лечения отмечаются стабилизация процесса и положительная динамика в виде нарастания склеротического компонента

Fig. 10. Computed tomography of patient F. 18 months postoperatively. Special treatment ensured stabilization and positive dynamics (increasing sclerotic component)

Результаты

После операций на нижних конечностях при УПП пациенты вертикализировались на 2-е сутки, при состоявшемся ПП – на 3–4-е сутки. После малоинвазивных операций больные были активизированы через 2 ч. Частота послеоперационных осложнений по классификации Henderson составила 6,4 %. Вывих головки эндопротеза наблюдался в 4 случаях, кровотечение – в 1 случае, что потребовало выполнения ревизионных операций. Летальных исходов не было. На следующем этапе согласно гистологическому подтипу РМЖ и рекомендациям онкологического консилиума всем пациентам проводилось специальное лечение.

Для оценки функционального результата после оперативного вмешательства использовалась между-

народная шкала MSTS. При онкологическом эндопротезировании наихудший результат по шкале был 56 %, наилучший – 93 %, а при интрамедуллярном/накостном ОС наихудший результат – 63 %, наилучший – 96 %. Повторных переломов в зоне операции не наблюдалось. Местные рецидивы возникли в 2 случаях, что потребовало проведения лучевой терапии.

Однолетняя выживаемость при люминальных подтипах А, В, HER2-позитивном и трижды негативном подтипах РМЖ составила 95, 84, 87 и 100 % соответственно, 3-летняя – 83, 64, 23 и 0 % соответственно; 5-летняя – 66, 32, 23 и 0 % соответственно (рис. 11). В сроки от 0 до 46 мес потерян из наблюдения 31 пациент, от 1 до 58 мес – умерли 18 пациентов.

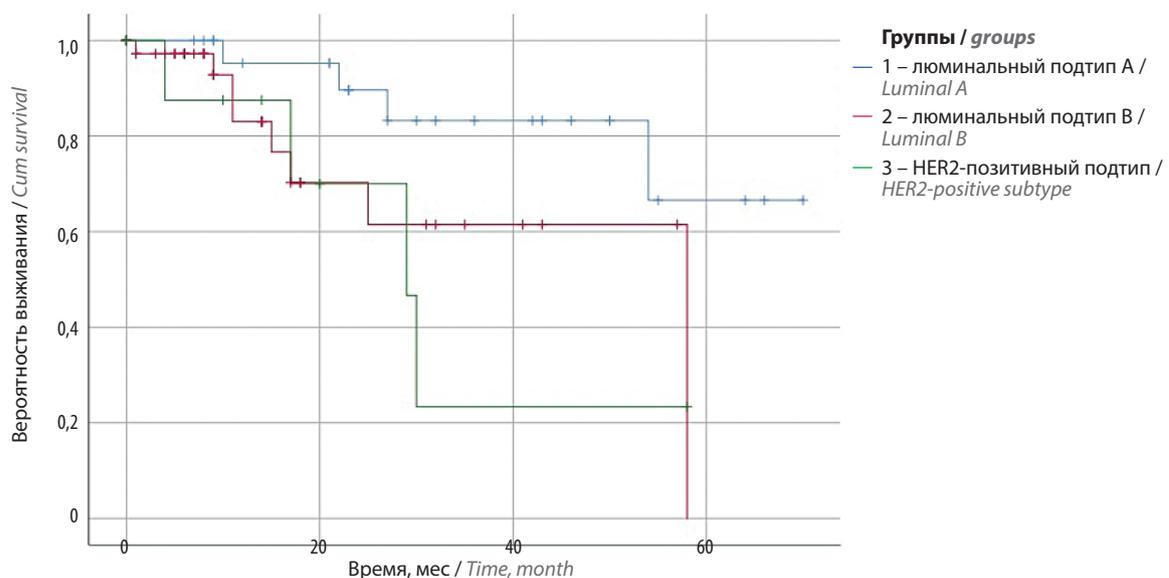


Рис. 11. Показатели выживаемости в зависимости от гистологического подтипа опухоли
Fig. 11. Survival of patients depending on the histological subtype of tumor

Заключение

С учетом благоприятного прогноза при люминальных подтипах А и В РМЖ, а также высоких шансов нарастания остеосклеротического компонента, что приведет к консолидации перелома на фоне специализированного лечения, целесообразно выполнять интрамедуллярный/накостный ОС. В случае невозможности его проведения при состоявшемся ПП и предполагаемой продолжительности жизни более 1 мес независимо от гистологического подтипа РМЖ показано онкологическое эндопротезирование.

Анализ результатов лечения 36 больных с метастатическим поражением длинных костей показал, что более благоприятные прогноз, функциональный статус и показатели выживаемости отмечены у пациентов с УПП, нежели у пациентов с состоявшимся ПП. Так, при УПП ($n = 16$) и ПП ($n = 20$) 1-летняя выживаемость составила 90 и 87 % соответственно, 3-летняя – 67 и 58 % соответственно, 5-летняя – 54 и 0 % соответственно.

При солитарном или множественном метастатическом поражении костей без его распространения в висцеральные органы 1-летняя выживаемость составила 91 %, 3-летняя – 74 %, 5-летняя – 55 %, в то время как при сочетании костных и висцеральных метастазов 1-летняя выживаемость составила 85 %, 3-летняя – 50 % и 5-летняя – 0 %.

При онкологическом эндопротезировании наилучший функциональный результат по шкале MSTs равен 56 %, наилучший – 93 %, при интрамедуллярном/накостном ОС наилучший – 63 %, наилучший – 96 %.

Лучевая терапия при метастатическом поражении длинных костей повышает риски развития ПП, вследствие чего целесообразнее проводить онкологическое эндопротезирование. Предшествующая лучевая терапия не является противопоказанием для выполнения онкоортопедического пособия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350(16):1655–64. DOI: 10.1056/NEJMra030831.
- Monne M., Piras G., Fancello P. et al. Identification of a founder *BRCA2* mutation in Sardinian breast cancer families. *Fam Cancer* 2007;6(1):73–9. DOI: 10.1007/s10689-006-9107-7.
- Kuchuk I., Hutton B., Moretto P. et al. Incidence, consequences and treatment of bone metastases in breast cancer patients—Experience from a single cancer centre. *J Bone Oncol* 2013;2:137–44. DOI: 10.1016/j.jbo.2013.09.001.
- Ibrahim T., Mercatali L., Amadori D. Bone and cancer: the osteoncology. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2013;10(2):121–3.
- Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;15;12(20 Pt 2):6243s–9s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0931.
- Buonomo O.C., Caredda E., Portarena I. et al. New insights into the metastatic behavior after breast cancer surgery, according to well-established clinicopathological variables and molecular subtypes. *PLoS One* 2017;12(9):e0184680. DOI: 10.1371/journal.pone.0184680.
- Wedin R., Bauer H.C., Rutqvist L.E. Surgical treatment for skeletal breast cancer metastases. *Cancer* 2001;92(2):257–62. DOI: 10.1002/1097-0142(20010715)92:2<257::aid-cnrc1317>3.0.co;2-g.
- Алиев М.Д., Тепляков В.В., Каллистов В.Е. и др. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости. Практическая онкология: избранные лекции. Под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр ТОММ, 2004. С. 738–748. [Aliiev M.D., Teplyakov V.V., Kallistov V.E. et al. Modern approaches to surgical treatment of metastases of malignant tumors in the bone. Practical oncology: selected lectures. Ed. by S.A. Tyulyandin, V.M. Moiseenko. St. Petersburg: TOMM Center, 2004. Pp. 738–748. (In Russ.)].
- Тепляков В.В., Шапошников А.А., Лазукин А.В. и др. Частота востребованности хирургического компонента в комплексном лечении метастатического поражения костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2016;1:16–28. [Teplyakov V.V., Shaposhnikov A.A., Lazukin A.V. et al. The frequency of the demand for the surgical component in the complex treatment of metastatic bone lesions. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholij kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2016;1:16–28. (In Russ.)].
- Steinuer K., Huang D.J., Eppenberger-Castori S. et al. Bone metastases in breast cancer: frequency, metastatic pattern and non-systemic locoregional therapy. *J Bone Oncol* 2014;3(2):54–60. DOI: 10.1016/j.jbo.2014.05.001.
- Kuchuk M., Addison C.L., Clemons M. et al. Incidence and consequences of bone metastases in lung cancer patients. *J Bone Oncol* 2013;2(1):22–9. DOI: 10.1016/j.jbo.2012.12.004.
- Kirkinis M.N., Lyne C.J., Wilson M.D., Choong P.F.M. Metastatic bone disease: a review of survival, prognostic factors and outcomes following surgical treatment of the appendicular skeleton. *Europ J Surg Oncol* 2016;42(12):1787–97. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.03.036.
- Yong M., Jensen A.O., Jacobsen J.B. et al. Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129(2):495–503. DOI: 10.1007/s10549-011-1475-5.
- Wang Z., Cheng Y., Chen S. et al. Novel prognostic nomograms for female patients with breast cancer and bone metastasis at presentation. *Ann Transl Med* 2020;8(5):197. DOI: 10.21037/atm.2020.01.37.
- Ratasvuori M., Wedin R., Keller J. et al. Insight opinion to surgically treated metastatic bone disease: Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis. *Surg Oncol* 2013;22(2):132–8. DOI: 10.1016/j.suronc.2013.02.008.
- Жилиев А.В., Жуковец А.Г., Богдаев Ю.М., Радченко А.И. Результаты хирургического лечения пациентов с метастазами в длинных трубчатых костях, осложненных развитием патологических переломов. Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018». Тезисы. Доступно по: http://scirate.lspbmgmu.ru/SciRateSMUWeb/attachments/7893/SciProduct/16668/Sbornik_tezisov_belye_nochi.pdf. [Zhilyaev A.V., Zhukovets A.G., Bogdanov Yu.M., Radchenko A.I. Results of surgical treatment of patients with metastases in long tubular bones complicated by the development of pathological fractures. Materials of the IV St. Petersburg

International Cancer Forum “White Nights 2018”. Theses. Available at: http://scirate.lspbgmu.ru/SciRateSMUWeb/attachments/7893/SciProduct/16668/Sbornik_tezisov_belye_nochi.pdf. (In Russ.).

17. Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Бухаров А.В. и др. Результаты хирургического лечения пациентов с метастазами в длинные трубчатые кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2010;3:10–5. [Tepliyakov V.V., Karpenko V.Yu., Bukharov A.V. et al. Results of surgical treatment of patients with metastases in long tubular bones. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2010;3:10–5. (In Russ.).]

Bukharov A.V. et al. Results of surgical treatment of patients with metastases in long tubular bones. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2010;3:10–5. (In Russ.).

Вклад авторов

А.А. Шапошников: проведение операций, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 А.В. Лазукин: проведение операций, сбор и обработка материала;
 А.П. Ухваркин: сбор и обработка материала;
 В.В. Тепляков: проведение операций, разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи.

Authors' contributions

A.A. Shaposhnikov: performing operations, material collection and processing, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 A.V. Lazukin: performing operations, material collection and processing;
 A.P. Ukhvarkin: material collection and processing;
 V.V. Tepliyakov: performing operations, research concept and design, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Шапошников / A.A. Shaposhnikov: <https://orcid.org/0000-0001-7441-1150>
 А.В. Лазукин / A.V. Lazukin: <https://orcid.org/0000-0002-0430-0719>
 А.П. Ухваркин / A.P. Ukhvarkin: <https://orcid.org/0000-0001-7659-2557>
 В.В. Тепляков / V.V. Tepliyakov: <https://orcid.org/0000-0002-8063-8797>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Scientific Center of Radiology, Ministry of Health of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 14.08.2021. **Принята к публикации:** 15.09.2021.

Article submitted: 14.08.2021. **Accepted for publication:** 15.09.2021.

Прогностическая значимость шкалы Tokuhashi при выборе метода хирургического лечения метастатических поражений позвоночника

М.А. Косимшов¹, А.В. Евсюков¹, Ю.Е. Кубецкий¹, Е.К. Ужакова¹, Е.В. Амелина², В.С. Климов³, Д.А. Рзаев¹, А.К. Валиев⁴

¹ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России; Россия, Новосибирск 630087, ул. Немiroвича-Данченко, 132/1;

²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; Россия, Новосибирск 630090, ул. Пирогова, 2;

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Муроджон Азамович Косимшов m_kosimshoev@neuronsk.ru

Введение. Метастатическое поражение позвоночника остается одной из сложнейших проблем современной медицины. Целями лечения пациентов с данной патологией являются уменьшение болевого синдрома, улучшение качества жизни, восстановление стабильности в пораженном сегменте, предупреждение или уменьшение неврологического дефицита. Для того чтобы выбрать правильную тактику терапии, необходимо до лечения определить прогноз жизни пациента с метастазами в позвоночник.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость шкалы Tokuhashi у пациентов с метастатическим поражением позвоночника.

Материалы и методы. В исследование включены 124 пациента с метастатическим поражением позвоночника, которым выполнена операция в спинальном отделении Федерального центра нейрохирургии Новосибирска в период с марта 2013 г. по июль 2019 г. (64 (52 %) мужчины и 60 (48 %) женщин). Средний возраст больных составил 59 лет и колебался от 18 до 78 лет. Катамнез включал данные за период от 1 мес до 6 лет. Опухоли позвоночника радикально удалены у 6 (5 %) пациентов, паллиативная операция проведена 77 (62 %) пациентам. В 41 (33 %) случае выполнена вертебропластика. Обязательный диагностический протокол предоперационного обследования включал онкологический статус и клинично-неврологическое исследование. Функциональный статус пациента оценивали по шкале Карновского (Karnofsky Performance Status), ожидаемую продолжительность жизни – по шкале Tokuhashi (2005). В качестве предоперационного обследования пациентам выполняли компьютерную томографию с внутривенным контрастированием 3 зон (грудной, брюшной полостей и области малого таза) для определения степени диссеминации процесса и (в ряде случаев) для выявления первичного очага. В настоящее время оптимальным методом исследования на предоперационном этапе является позитронная эмиссионная томография. Однако она доступна не во всех клиниках, поэтому выполнение компьютерной томографии 3 зон в настоящий момент является «золотым стандартом» обследования данной категории пациентов.

Результаты. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов была рассчитана индивидуально с использованием шкалы Tokuhashi. Анализ показателей выживаемости проводился с помощью кривых Каплана–Майера в разрезе прогностических групп Tokuhashi. Медиана выживаемости по шкале Tokuhashi составила >3 лет для группы 12–15 баллов (ожидаемая продолжительность жизни >1 года), 14 мес – для группы 9–11 баллов (ожидаемая продолжительность жизни от 6 до 12 мес) и 7 мес – для группы 1–8 баллов (ожидаемая продолжительность жизни <6 мес). Для выявления факторов, связанных с выживаемостью, применялась модель Кокса.

Заключение. Определение тактики хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника является сложным и многоаспектным вопросом, на который нет однозначного ответа. Мультидисциплинарный консилиум в настоящий момент является наиболее адекватным и достоверным способом выбора стратегии терапии этой категории больных. Применение прогностической шкалы Tokuhashi является дополнительным эффективным инструментом, позволяющим определить ожидаемую продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением позвоночника, а в ряде случаев – и наиболее подходящую тактику их хирургического лечения.

Ключевые слова: выживаемость, метастазы, шкала Tokuhashi

Для цитирования: Косимшов М.А., Евсюков А.В., Кубецкий Ю.Е. и др. Прогностическая значимость шкалы Tokuhashi при выборе метода хирургического лечения метастатических поражений позвоночника. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(3):63–75. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-63-75.

PROGNOSTIC VALUE OF THE TOKUHASHI SCALE WHEN CHOOSING A METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF METASTATIC LESIONS OF THE SPINE

M.A. Kosimshoev¹, A.V. Evsyukov¹, Yu.E. Kubetskiy¹, E.K. Uzhakova¹, E.V. Amelina², V.S. Klimov³, J.A. Rzaev¹, A.K. Valiev⁴

¹Federal Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 132/1 Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia;

²Novosibirsk State University, Novosibirsk 630090, Pirogova St., 2;

³Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasny Prospect, Novosibirsk 630091, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Murodjon Azamovich Kosimshoev m_kosimshoev@neuronsk.ru

Introduction. Metastatic spinal lesion remains one of the most difficult problems of modern medicine. The purpose of treatment of patients with metastatic spinal lesion is to reduce pain, improve the quality of life, restore stability in the affected segment, prevent or reduce neurological deficits. In order to build the right treatment tactics, it is necessary to evaluate the prognosis of the life of a patient with spinal metastases before treatment.

The study objective is to evaluate the prognostic significance of the Tokuhashi scale in patients with metastatic spinal lesion.

Materials and methods. The study included 124 patients with metastatic spinal lesion operated in the spinal department in the period from March 2013 to July 2019 (64 (52 %) men and 60 (48%) women). The average age was 59 years and ranged from 18 to 78 years. The catamnesis ranged from 1 month to 6 years. 6 (5 %) spinal tumors were radically removed, palliative removal was performed in 77 (62 %) cases. In the remaining cases, 41 (33 %) underwent vertebroplasty. The mandatory diagnostic protocol of the preoperative examination included oncological status, clinical and neurological examination. The functional status of the patient was assessed on the Karnofski scale, life expectancy – on the Tokuhashi scale. In terms of preoperative examination, patients underwent computed tomography examination with intravenous contrast of three zones: the thoracic, abdominal cavities and pelvic region to determine the degree of dissemination of the process and, in some cases, to identify the primary focus. Currently, positron emission tomography is the optimal method of investigation at the preoperative stage. However, this method is not yet available in all clinics, so performing computed tomography scans of three zones is currently the optimal “gold standard” for examining this category of patients.

Results. The life expectancy estimate was calculated for each patient according to the Tokuhashi scale (2005). Survival analysis was performed using Kaplan-Meier curves within the Tokuhashi prognostic groups.

The median survival within the Tokuhashi groups was more than 3 years for the group of 12–15 points (life expectancy over a year), 14 months for the group of 9–11 points (life expectancy 6 to 12 months) and 7 months for the group of 1–8 points (life expectancy less than 6 months). The Cox model was used to identify factors related to survival.

Conclusion. Determining the tactics of surgical treatment of a patient with a metastatic lesion of the spine is a complex and multicomponent question to which there is no unambiguous answer. A multidisciplinary consultation is currently the most adequate and reliable way to determine the treatment strategy for this category of patients. The use of the Tokuhashi prognostic scale is an additional effective tool for determining the life expectancy of patients with spinal metastases, and thus, in some cases, serve as the tool with which it is possible to determine the tactics of surgical treatment of patients.

Key words: survival, metastasis, Tokuhashi scale

For citation: Kosimshoev M.A., Evsyukov A.V., Kubetskiy Yu.E. et al. Prognostic value of the Tokuhashi scale when choosing a method of surgical treatment of metastatic lesions of the spine. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2021;13(3):63–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-63-75.

Введение

Метастатическое поражение позвоночника остается одной из сложнейших проблем современной медицины. Высокая смертность, грубая инвалидизация, значительные финансовые затраты на лечение и реабилитацию, вопросы, связанные с уходом и социальным обеспечением пациентов, обуславливают социальную и экономическую значимость этой проблемы [1–4]. У 70 % онкологических больных наблюдается метастазирование в позвоночник. В 10 % случаев оно приводит к компрессии спинного мозга [1]. Большинство (90 %) пациентов беспокоит боль в спине [5]. Более 98 % спинальных метастазов локализируются экстрадурально,

поскольку твердая мозговая оболочка создает барьер для инфильтративного роста опухоли [6].

В последние годы выявление и лечение онкологических пациентов с первичными опухолями в основном проводятся довольно успешно. В связи с этим увеличивается количество больных с распространением метастатического процесса в позвоночник [7], которым требуется помощь вертебрологов.

Основными целями лечения больных с метастатическими поражениями позвоночника являются уменьшение болевого синдрома, улучшение качества жизни, осуществление локального контроля над опухолевым ростом, восстановление стабильности в пораженном

сегменте, предупреждение или уменьшение неврологического дефицита [8, 9]. Нестабильность в пораженном позвоночно-двигательном сегменте и/или компрессия невралжных структур с прогрессирующим неврологическим дефицитом служат показаниями к проведению хирургического лечения у больных с метастазами в позвоночнике, но объем хирургического вмешательства должен основываться на ожидаемом прогнозе жизни больных и возможных перспективах дальнейшего лекарственного лечения [6, 10].

Для того чтобы выстроить правильную тактику лечения пациента с метастазами в позвоночнике, до начала терапии необходимо оценить прогноз жизни. Наиболее важным прогностическим предиктором выживаемости больных с метастатическим поражением позвоночника является исходный функциональный результат [3, 11, 12]. Основным специфическим предиктором прогноза, связанным с типом опухоли, выступает онкологический статус. Затем принимается во внимание функциональный статус, который является важным неспецифическим предиктором прогноза.

Во избежание нерационального, агрессивного вмешательства используются различные прогностические шкалы, позволяющие определить объем оптимального хирургического вмешательства [7, 9, 13].

В 1989 г. Y. Tokuhashi и соавт. разработали прогностическую шкалу, используемую при метастазах позвоночника. В 2005 г. авторы ее модифицировали [14, 15]. Данная шкала включает 6 групп признаков: общее состояние; количество костных метастазов (не в позвоночнике); количество метастазов в позвоночнике; количество висцеральных метастазов; тип первичной опухоли; наличие или отсутствие неврологического дефицита. При определении ожидаемой продолжительности жизни пациентов учитываются все факторы. По модифицированной версии шкалы Tokuhashi при сумме баллов от 0 до 8 ожидаемая продолжительность жизни составляет <6 мес, при сумме баллов от 9 до 11 — >6 мес, при сумме баллов >12 — >1 года [15].

По данным H. Chen и соавт., при сравнительном анализе 4 прогностических шкал — Tokuhashi (модифицированная версия), Tomita, Bauer и Van der Linden — шкала Tokuhashi оказалась наиболее точной [6]. Однако ряд других авторов пришли к выводу, что она неэффективна при некоторых типах опухолей [16, 17], что подтверждается исследованиями Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России [3].

В настоящее время есть ряд проблем при определении показаний и адекватного объема хирургического вмешательства для лечения метастатического поражения позвоночника. Важным фактором является ожидаемая продолжительность жизни пациента. Кроме того, существует множество прогностических переменных, специфических как для каждого больного, так

и для конкретной нозологической формы новообразования, которая может включать подвиды опухолей как с благоприятным, так и с неблагоприятным прогнозом. Данные переменные не всегда можно выявить на предоперационном этапе, если речь идет о срочных показаниях к оперативному лечению и о выборе объема вмешательства. Особенно это затруднено, когда пациент поступает без онкологического анамнеза и у него наблюдается грубая неврологическая симптоматика.

В то же время при определении факторов прогноза у пациентов с метастатическим поражением позвоночника для выработки тактики и оценки адекватного объема требуемого локального лечения специалисты нередко не учитывают возможности системной терапии и ее влияние на прогноз [18].

Исходя из вышесказанного становится ясно, что хирургу-вертебрологу сложно точно определить адекватную степень хирургической агрессии и спрогнозировать выживаемость. **Цель исследования** — оценить прогностическую значимость шкалы Tokuhashi для предоперационного планирования объема и радикальности хирургического вмешательства.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое были включены 124 пациента с метастатическим поражением позвоночника, прооперированные в период с марта 2013 по июль 2019 г. (64 (52 %) мужчины и 60 (48 %) женщин). Возраст пациентов колебался от 18 до 78 лет. Его среднее значение и медиана составили 59 и 60 лет соответственно (интерквартильный размах — 54; 67). У 62 (50 %) пациентов опухолевые поражения располагались в грудном отделе, у 37 (29,8 %) — в поясничном отделе, у 25 (20,2 %) — в шейном отделе позвоночника. В 29 (23,4 %) случаях метастазы локализовались в нескольких позвонках.

Обязательный диагностический протокол предоперационного обследования включал онкологический статус, клинично-неврологическое исследование, оценку функционального статуса пациента по шкале Карновского и прогноза выживаемости по шкале Tokuhashi [14]. Мы рассчитали значение баллов по модифицированной шкале Tokuhashi для всех пациентов и определили истинный показатель выживаемости, чтобы выявить возможность использования этой шкалы. Также оценивали влияние дополнительной специфической терапии на выживаемость больных. Состояние позвоночника оценивали по шкале неопластической нестабильности позвоночника (Spine Instability Neoplastic Score, SINS) [18]. С ее помощью можно выявить основные критерии, определяющие стабильность позвоночника: боль, тип повреждения кости, рентгенологические признаки нарушения кривизны позвоночника, снижение высоты тела позвонка, вовлечение в патологический процесс задних опорных

структур. Сумма полученных баллов позволяет определить степень нарушения опороспособности пораженного отдела позвоночника и необходимость использования фиксирующих систем. Для стандартизации изменения неврологического статуса у пациентов с метастатическим поражением позвоночника мы использовали шкалу тяжести повреждений спинного мозга, разработанную Американской ассоциацией спинальной травмы (American Spinal Injury Association, ASIA) [19]. Для статистической обработки результатов применялся следующий вариант цифровизации показателей шкалы: степень повреждения А – 1 балл, В – 2 балла, С – 3 балла, D – 4 балла, E – 5 баллов.

С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) до операции оценивали наличие мягкотканного компонента опухоли и его распространение в костных и паравертебральных структурах, наличие или отсутствие конфликта с нервными и сосудистыми структурами. Активность накопления контрастного препарата в совокупности с другими данными позволила предположить вероятную степень кровоснабжения опухоли.

С помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) до операции оценивали характер поражения костной ткани (литическое, бластное или смешанное), а также распространение метастазов по позвоночнику.

При наличии большого мягкотканного экстравертебрального компонента опухоли с высоким риском кровопотери или в случае интенсивно кровоснабжаемой опухоли выполняли МСКТ-ангиографию ее сосудов. Наличие признаков гиперваскуляризированной опухоли являлось показанием для селективной ангиографии с последующей предоперационной эмболизацией сосудов (при возможности ее выполнения). Степень кровоснабжения новообразования оценивали по данным селективной ангиографии (по классификации S. Nair и соавт.) [18].

Объем хирургического вмешательства планировали в зависимости от вида опухоли, ее локализации, чувствительности к специфической терапии, клинических проявлений, возраста, соматического состояния и ожидаемой продолжительности жизни пациента. В ходе оперативного лечения решали задачи удаления опухоли, декомпрессии спинного мозга, восстановления опороспособности позвоночного столба. У всех пациентов оценивали длительность и тип операции, объем кровопотери и сроки пребывания в стационаре. В раннем послеоперационном периоде по данным МРТ уточняли степень удаления компонента опухоли в зоне оперативного вмешательства и его размер для дальнейшего динамического наблюдения.

После хирургического вмешательства все пациенты были выписаны из стационара под наблюдение онкологов для продолжения лечения в соответствии

с морфологической структурой опухоли. При этом учитывали проведенную специальную лекарственную терапию. Сроки наблюдения в анамнезе составили в среднем (медиана) 19 (13) мес (интерквартильный размах – 6; 31) и находились в пределах от 1 до 73 мес.

Отдельная часть работы была посвящена оценке возможности использования шкалы Tokuhashi в условиях отсутствия данных о морфологической структуре опухоли. Исследование проводилось в группе пациентов с неизвестной гистологической структурой новообразования, которые по разным причинам поступали в стационар для оперативного лечения. Для описания данных использовались среднее значение, медиана и квартильный размах (1-й, 3-й квартили).

При оценке выживаемости, в том числе с применением шкалы Tokuhashi, использовали кривые Каплана–Майера и модель пропорциональных рисков Кокса. Сравнение кривых выживаемости проводили с помощью логрангового критерия. Гипотезу независимости ковариат от времени (гипотезу пропорциональности рисков) для моделей Кокса проверяли с помощью метода Шенфельда. Для сравнения моделей использовали тест отношения правдоподобия. Расчеты производили с помощью программного обеспечения R версии 3.4.1 (пакет Survival) [20].

Результаты

Хирургическое вмешательство для каждого пациента планировали исходя из совокупности значений показателей шкал, неврологического и соматического статусов и гистологической структуры опухоли. Всего выполнено 124 оперативных вмешательства. Во всех наблюдениях диагноз в итоге был морфологически верифицирован: в 34 случаях выявлен метастаз низкодифференцированной аденокарциномы без первичного очага, в 31 – рака молочной железы, в 24 – рака почки, в 12 – рака легкого, в 6 – рака предстательной железы, в 5 – рака щитовидной железы, в 5 – аденокарциномы желудочно-кишечного тракта, в 2 – гепатоцеллюлярного рака, в 2 – меланомы кожи, в 1 – рака мочевого пузыря, в 1 – рака поджелудочной железы, в 1 – рака матки.

В 14 случаях была выполнена селективная ангиография, в ходе которой верифицированы признаки интенсивной васкуляризации: раннее артериовенозное шунтирование, более 2 афферентных сосудов (что соответствовало III степени кровоснабжения опухоли по классификации S. Nair и соавт.) [21]. Этим пациентам провели трансартериальную эмболизацию сосудов опухоли чрезбедренным доступом под общим наркозом. В качестве основного эмболизирующего агента использовали жидкую адгезивную клеевую композицию цианакрилат (n-BCA). Хирургическое лечение выполнили в течение 24–72 ч после интервенционного вмешательства, в соответствии с рекомендациями S. Nair и соавт. [21].

Вмешательства проводили в зависимости от объема поражения сегмента и его нестабильности. По классификации опухолевого поражения позвоночника GSTSG (Global Spine Tumour Study Group) [22], радикальная операция выполнена 6 пациентам. В 77 случаях проведен 1 вариант паллиативного хирургического вмешательства. На этапе диагностики 41 пациенту выполнена трепанобиопсия для повторного гистологического исследования структуры опухоли и проведения иммуногистохимического анализа. 12 больным проведены биопсия и вертебропластика пораженного позвонка, 2 больным с известной гистологической структурой опухоли – только вертебропластика.

Предоперационное планирование включало оценку стабильности пораженного сегмента с помощью шкалы SINS [13]. Виды вмешательства в зависимости от значения показателей шкалы приведены в табл. 1.

Согласно данным табл. 1, метастатическое поражение позвоночника не всегда приводит к нестабильности. Выбор вида вмешательства определялся не только на основании ее оценки. Безусловно, при выраженной нестабильности позвоночника оперативное лечение выполняли с максимально возможной в каждом конкретном случае стабилизацией, но решение по поводу выполнения фиксации зависело как от состояния пациента, так и от оценки возможности его реабилитации после соответствующего вмешательства.

Оценка ожидаемой продолжительности жизни пациентов была рассчитана для каждого пациента по данным

шкалы Tokuhashi. Затем больных распределили на 3 группы в соответствии с периодом ожидаемой продолжительности жизни (в зависимости от количества баллов по шкале) (табл. 2).

Объем хирургического вмешательства выбирали в зависимости от типа опухоли, ее локализации, специфической терапии, клинических проявлений, возраста, соматического состояния и онкологического статуса пациента. В 1-ю группу вошли 27 (21,8 %) пациентов, набравших 12–15 баллов по шкале Tokuhashi, с показателем ожидаемой продолжительности жизни >12 мес. Степень повреждения спинного мозга А по шкале ASIA наблюдалась в 1 случае, С – в 3, D – в 3, E – в 20 случаях. По шкале Карновского 30–40 баллов было у 4 пациентов, 50–70 баллов – у 23 пациентов.

В данной группе 2 пациентам было выполнено радикальное удаление опухоли, 12 – паллиативная операция. С целью верификации диагноза в 13 случаях проведена биопсия опухоли. Во всех наблюдениях диагноз был морфологически верифицирован. У 17 пациентов был метастаз рака молочной железы, у 4 – рака почки, у 3 – рака щитовидной железы, у 2 – низкодифференцированной аденокарциномы без первичного очага, у 1 – рака предстательной железы.

Во 2-ю группу вошли 48 (38,7 %) больных, набравших 9–11 баллов по шкале Tokuhashi, с ожидаемой продолжительностью жизни от 6 до 12 мес. Степень повреждения спинного мозга А по шкале ASIA выявлена у 2 больных, В – у 1, С – у 6, D – у 7, E – у 32.

Таблица 1. Виды выполненных вмешательств в зависимости от показателей по шкале неопластической нестабильности позвоночника (Spine Instability Neoplastic Score, SINS)

Table 1. Types of interventions depending on the spinal instability neoplastic score (Spine Instability Neoplastic Score, SINS)

Вмешательство Intervention	Показатели по шкале Indicators on the scale		
	≤6	7–12 баллов 7–12 points	13–17 баллов 13–17 points
Биопсия и вертебропластика Biopsy and vertebroplasty	–	12	–
Резекция опухоли без стабилизации Tumor resection without stabilization	4	4	–
Резекция опухоли с вертебропластикой тела позвонка Tumor resection with vertebroplasty of the vertebral body	1	–	–
Резекция опухоли с фиксацией задней колонны позвоночника Tumor resection with fixation of the posterior spinal column	3	26	23
Резекция опухоли с полным протезированием колон позвоночника (спондилодез 360°) Tumor resection with complete replacement of the spinal columns (spondilodez 360°)	–	11	11
Итого Total	8	53	34

Таблица 2. Характеристика групп больных, сформированных исходя из ожидаемой продолжительности жизни на основе шкалы Tokuhashi
Table 2. Characteristics of groups of patients formed based on life expectancy based on the Tokuhashi scale

Показатель Parameter	1-я группа (n = 27) Group 1 (n = 27)	2-я группа (n = 48) Group 2 (n = 48)	3-я группа (n = 49) Group 3 (n = 49)
Баллы по шкале Tokuhashi Tokuhashi score	12–15	9–11	1–8
Прогноз выживаемости по шкале Tokuhashi, мес Tokuhashi survival prognosis, months	>12	6–12	<6
Медиана выживаемости, мес (доверительный интервал) Median survival (confidence interval)	>36	12,9 (10,2 – >36 мес) 12.9 (10.2 – >36)	6,9 (4,2–13,8) 6.9 (4.2–13.8)
Показатели по шкале тяжести повреждения спинного мозга, разработанной Американской ассоциацией спинальной травмы (American Spinal Injury Association, ASIA): Indicators on the scale of severity of spinal cord injuries developed by the American Spinal Injury Association (ASIA):			
среднее значение average value	4,5	4,4	3,3
медиана median	5	5	3
минимальное значение – максимальное значение minimum value – maximum value	4,5–5	4–5	2–5
Специальная терапия, n (%) Special therapy, n (%)	27 (100)	34 из 45* (75) 34 out of 45* (75%)	27 из 49 (56 %) 27 out of 49* (56 %)
Вмешательство Intervention	Радикальная операция – 2 случая, паллиативная операция – 12 случаев, биопсия – 13 случаев Radical surgery – 2 cases, palliative surgery – 12 cases, biopsy – 13 cases	Радикальная операция – 3 случая, паллиативная операция – 35 случаев, биопсия – 10 случаев Radical surgery – 3 cases, palliative surgery – 35 cases, biopsy – 10 cases	Радикальная операция – 1 случай, паллиативная операция – 30 случаев, биопсия – 18 случаев Radical surgery – 1 case, palliative surgery – 30 cases, biopsy – 18 cases

*Не по всем пациентам удалось собрать полную информацию о проведенной в дальнейшем специальной терапии, проценты рассчитывались на основании доступных данных.

*Not all patients were able to collect complete information about the special therapy carried out in the future, the percentages were calculated on the basis of available data.

По шкале Карновского 20–40 баллов набрали 7 пациентов, 50–70 баллов – 41 пациент.

В данной группе 3 пациентам выполнено радикальное удаление опухоли, 35 – паллиативная операция. С целью верификации диагноза 10 больным проведена биопсия опухоли. Во всех наблюдениях диагноз был морфологически верифицирован. Метастаз низкодифференцированной аденокарциномы без первичного очага наблюдался в 18 случаях, рака почки – в 12, рака молочной железы – в 10, рака предстательной железы – в 2, рака щитовидной железы – в 2, рака легкого – в 2, меланомы кожи – в 1, гепатоцеллюлярного рака – в 1 случае.

В 3-ю группу вошли 49 (39,5 %) пациентов, набравших от 1 до 8 баллов по шкале Tokuhashi, с ожидаемой продолжительностью жизни <6 мес. Степень повреждения спинного мозга А по шкале ASIA выявлена в 8 случаях, В – в 7, С – в 12, D – в 6, E – в 16. По шкале Карновского 30–40 баллов набрали 32 пациента, 50–60 баллов – 17 пациентов.

В этой группе радикальное удаление опухоли выполнено 1 пациенту, паллиативная операция – 30 пациентам. С целью верификации диагноза 18 больным проведена биопсия опухоли. Во всех наблюдениях диагноз был морфологически верифицирован. Метастаз низкодифференцированной аденокарциномы

без первичного очага наблюдался в 14 случаях, рака легкого – в 10, рака почки – в 8, аденокарциномы желудочно-кишечного тракта – в 5, рака молочной железы – в 4, рака предстательной железы – в 3, гепатоцеллюлярного рака – в 1, меланомы кожи – в 1, рака мочевого пузыря – в 1, рака поджелудочной железы – в 1, рака матки – в 1 случае.

Мы отслеживали лечение и выживаемость пациентов каждой группы. В соответствии со шкалой Tokuhashi построены кривые выживаемости Каплана–Майера (рис. 1).

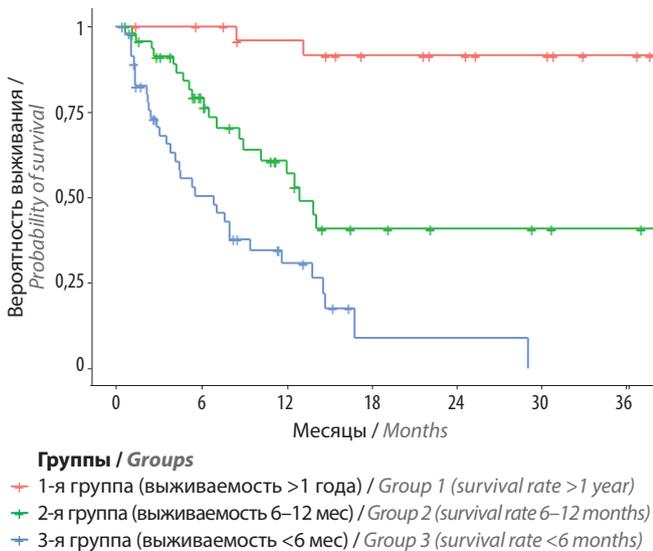


Рис. 1. Показатели выживаемости (кривые Каплана–Майера) пациентов с метастатическим поражением позвоночника

Fig. 1. Survival rates (Kaplan–Mayer survival curves) of patients with metastatic spinal lesion

В 1-й группе предполагаемая выживаемость составила >12 мес, что объясняется благоприятной гистологической структурой опухоли, отсутствием грубых неврологических нарушений, а также сохранным соматическим статусом и эффективностью специальной терапии. В 1-й группе 1-летняя фактическая выживаемость составила 96 % (1 пациент умер в течение года), фактическая выживаемость >3 лет – 92 %.

Во 2-й группе 1-летняя фактическая выживаемость составила 57 %. При дальнейшем наблюдении в течение 2 лет она была равна 41 %.

У 50 % пациентов 3-й группы фактическая выживаемость составила до 6 мес. Около 31 % больных прожили не <12 мес. Максимальный срок наблюдения в этой группе составил 29 мес.

При сравнении кривых выживаемости выявлено, что показатели пациентов 1-й и 2-й групп и 2-й и 3-й групп отличаются уровнем статической значимости ($p = 0,0003$ и $p = 0,001$ соответственно).

Все пациенты 1-й группы получили специальное лечение по поводу основного заболевания (табл. 2). Во 2-й и 3-й группах (с прогнозом жизни < 1 года) не всем больным удалось получить такую терапию по различным причинам. Мы проанализировали взаимосвязь проведения специального лечения и выживаемости пациентов (рис. 2).

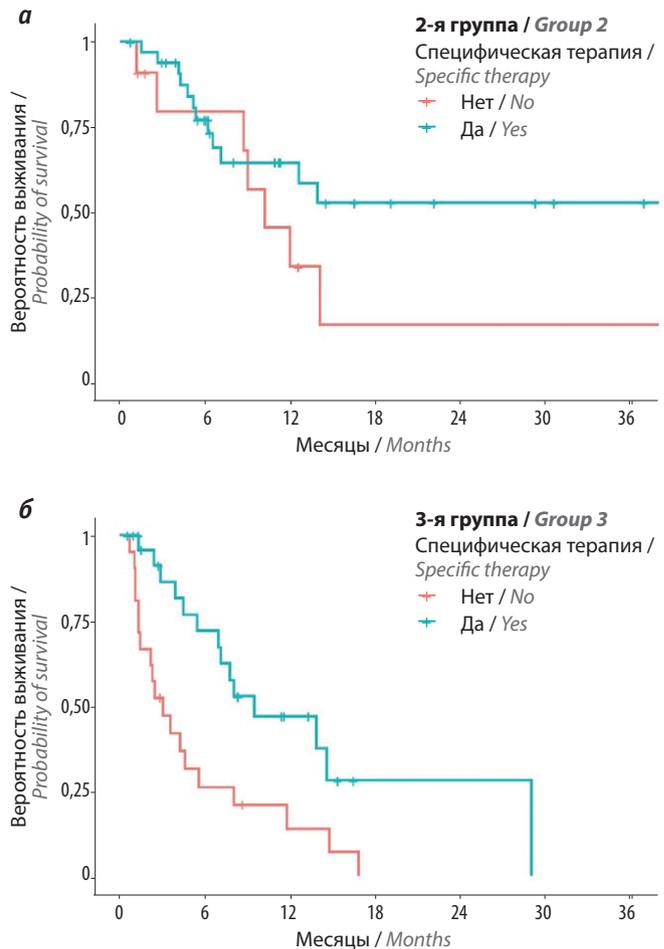


Рис. 2. Показатели выживаемости (кривые Каплана–Майера) пациентов с метастатическим поражением позвоночника в зависимости от наличия специального лечения: а – во 2-й группе; б – в 3-й группе

Fig. 2. Survival rates (Kaplan–Mayer survival curves) of patients with metastatic spinal lesion depending on the availability of special treatment: а – in the Group 2; б – in the Group 3

Выживаемость пациентов 3-й группы (с более тяжелым поражением), получивших специальное лечение, была статистически значимо выше ($p = 0,004$) (см. рис. 2). Медиана выживаемости достигла 9,5 мес, в то время как при отсутствии терапии данный показатель составил 3,1 мес. В связи с этим можно констатировать, что проведение специального лечения существенно влияет на выживаемость пациентов. Для пациентов

2-й группы эффект специального лечения не достиг уровня статистической значимости в 5 % ($p = 0,2$). Однако не во всех случаях можно точно спрогнозировать выживаемость пациентов.

Отдельно стоит рассмотреть вопрос оценки выживаемости в ситуации, когда больные поступают на лечение с выявленным опухолевым поражением позвоночника одиночного или множественного характера без гистологической верификации диагноза. У 51 (21 мужчина и 30 женщин, средний возраст – 46 лет) из 124 пациентов, проходивших лечение в Федеральном центре нейрохирургии Минздрава России, на момент госпитализации диагноз не был морфологически верифицирован. Из них 21 пациент поступил для проведения биопсии с последующим гистологическим исследованием и определением тактики и объема хирургического лечения исходя из гистологической структуры опухоли. Остальным 30 больным этой группы планировалось проведение одного из вариантов хирургического лечения, необходимость которого обусловлена прогрессирующим неврологическим дефицитом или выраженным, не поддающимся консервативной терапии болевым синдромом, который был связан с патологическим нарушением

целостности позвонков и нестабильностью позвоночника. Целями оперативного вмешательства были верификация диагноза, декомпрессия нервных структур, стабилизация пораженного сегмента, уменьшение выраженности болевого синдрома. При этом планирование объема хирургического лечения проводилось с использованием всей имеющейся информации. Больные были разделены на 3 группы (А, Б, В) с учетом прогноза выживаемости по шкале Tokuhashi. Если источник метастазов был неизвестен, то присваивался 1 балл в разделе, связанном с определением типа первичной опухоли. Характеристика групп пациентов с метастазами из невыявленного источника (с неизвестной гистологией), сформированных в зависимости от количества баллов по шкале Tokuhashi, представлена в табл. 3.

В группу А ($n = 2$; 3,9 %) вошли пациенты, набравшие от 12 до 15 баллов по шкале Tokuhashi, с ожидаемой продолжительностью жизни >12 мес. Степень повреждения спинного мозга С по шкале ASIA выявлена в 1 случае, Е – также в 1 случае. По шкале Карновского 1 пациент набрал 40 баллов, другой – 60 баллов. В обоих случаях выявлен метастаз низкодифференцированной аденокарциномы без первичного очага.

Таблица 3. Характеристика групп пациентов с метастазами из невыявленного источника, сформированных исходя из ожидаемой продолжительности жизни на основе шкалы Tokuhashi

Table 3. Characteristics of groups of patients with metastases from an undetected source, formed based on life expectancy based on the Tokuhashi scale

Показатель Parameter	Группа А ($n = 2$) Group A ($n = 2$)	Группа Б ($n = 22$) Group B ($n = 22$)	Группа В ($n = 27$) Group C ($n = 27$)
Баллы по шкале Tokuhashi Tokuhashi score	12–15	9–11	1–8
Прогноз выживаемости по шкале Tokuhashi, мес Tokuhashi survival prognosis	>12	6–12	<6
Медиана выживаемости, мес (доверительный интервал) Median survival (confidence interval)	37, 46*	9 (5,2 – >36)	7,7 (4,3 – >36)
Показатели по шкале тяжести повреждений спинного мозга, разработанной Американской ассоциацией спинальной травмы (American Spinal Injury Association, ASIA): Indicators on the scale of severity of spinal cord injuries developed by the American Spinal Injury Association (ASIA): среднее значение average value медиана median минимальное значение – максимальное значение minimum value – maximum value	3, 5*	4,5 5 4–5	3,3 3 2,5–5
Специальная терапия, n (%) Special therapy, n (%)	Да, да* Yes, yes	10 из 21 (48) 10 out of 21 (48 %)	17 из 26 (65) 17 out of 26 (65%)

Окончание табл. 3

End of table 3

Показатель Parameter	Группа А (n = 2) Group A (n = 2)	Группа Б (n = 22) Group B (n = 22)	Группа В (n = 27) Group C (n = 27)
Вмешательство Intervention	Паллиативная операция – 1 случай, биопсия – 1 случай Palliative surgery – 1 case, biopsy – 1 case	Радикальная операция – 1 случай, паллиативная операция – 12 случаев, биопсия – 9 случаев Radical surgery – 1 case, palliative surgery – 12 cases, biopsy – 9 cases	Паллиативная операция – 13 случаев, биопсия – 14 случаев Palliative surgery – 13 cases, biopsy – 14 cases

*Приведены данные по каждому пациенту.

*Data for each patient is provided.

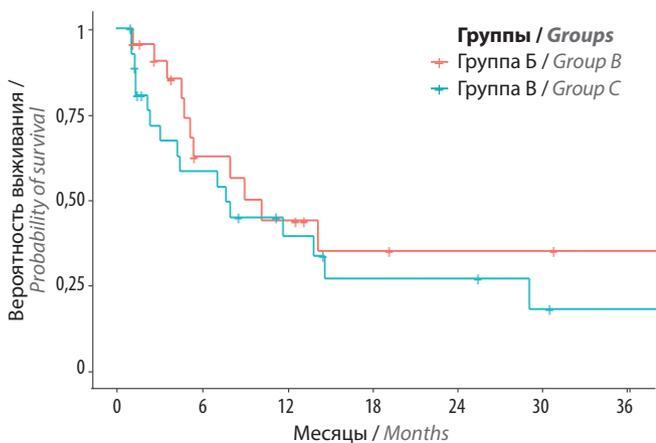


Рис. 3. Показатели выживаемости (кривые выживаемости Каплана–Мейера) пациентов групп Б и В

Fig. 3. Survival rates (Kaplan–Mayer survival curves) of patients of Groups B and C

В группу Б ($n = 22$; 43,1 %) вошли пациенты, набравшие от 9 до 11 баллов по шкале Tokuhashi, с ожидаемой продолжительностью жизни от 6 до 12 мес. Степень повреждения спинного мозга С по шкале ASIA выявлена в 1 случае, С – в 2, D – в 3, E – в 16. По шкале Карновского 20–40 баллов набрали 5 пациентов, 50–70 баллов – 17. В группе Б у 2 больных отмечены нарастание проводниковых нарушений и выраженная нестабильность позвоночника, в связи с чем выполнено радикальное удаление опухоли со стабилизацией позвоночника. У 11 пациентов была промежуточная нестабильность. Им одновременно выполнили транскутанно-транспедикулярную фиксацию с вертебропластикой пораженного позвонка. В остальных случаях в связи с отсутствием проводниковых нарушений, нестабильностью пораженного сегмента, угрозой патологического перелома в качестве терапии 1-й линии рекомендовано специфическое лечение. Во всех наблюдениях диагноз был морфологически верифицирован. Метастаз

низкодифференцированной аденокарциномы без первичного очага наблюдался в 15 случаях, рака желудочно-кишечного тракта – в 3, рака легкого – в 2, рака почки – в 1, гепатоцеллюлярного рака – в 1 случае.

В группу В ($n = 27$; 2,9 %) вошли пациенты, набравшие от 1 до 8 баллов по шкале Tokuhashi, с ожидаемой продолжительностью жизни <6 мес. Степень повреждения спинного мозга А по шкале ASIA выявлена в 5 случаях, В – в 2, С – в 8, D – в 4, E – в 8. По шкале Карновского 30–40 баллов набрали 15 пациентов, 50–60 баллов – 12 пациентов. В этой группе у 13 больных выявлена промежуточная нестабильность позвоночника, в связи с чем одновременно была выполнена транскутанно-транспедикулярная фиксация с вертебропластикой пораженного позвонка. В остальных случаях проводниковые нарушения, нестабильность пораженного сегмента, угроза патологического перелома не наблюдались. В качестве терапии 1-й линии рекомендовано специальное лечение. Во всех наблюдениях диагноз был морфологически верифицирован: метастаз низкодифференцированной аденокарциномы без первичного очага выявлен у 13 больных, рака почки – у 4, рака щитовидной железы – у 2, рака легкого – у 2, рака предстательной железы – у 2, рака молочной железы – у 1, меланомы кожи – у 1, рака желудочно-кишечного тракта – у 1, метастаз гепатоцеллюлярного рака – у 1 больного.

Кривые выживаемости для групп Б и В отличаются уровнем статистической значимости ($p = 0,3$) (рис. 3). Группа А исключена из анализа в связи с малым количеством пациентов.

Таким образом, наиболее адекватным инструментом оценки выживаемости пациентов с метастатическим поражением позвоночника при известной гистологической структуре опухоли является шкала Tokuhashi. Проведение специального лечения в любом случае положительно влияет на показатели выживаемости и позволяет уменьшить риск смертности не менее чем в 2 раза.

Обсуждение

При метастатическом поражении позвоночника у пациентов развивается ряд осложнений, связанных с ускоренной резорбцией костной ткани, что приводит к усилению болей в костях [22–24]. E. Wright и соавт. проанализировали тенденции хирургического лечения и его особенности в разных регионах [25]. Авторы отметили, что поражение толстой кишки, печени и метастазы карциномы легких чаще встречаются у пациентов азиатских стран, а поражение молочной, предстательной желез, метастазы меланомы – у пациентов западных стран [25].

Согласно S. Papastefanou и соавт., при метастатическом поражении позвоночника первичные пораженные органы по частоте метастазирования располагаются в следующем порядке: молочная железа, легкие, почки, щитовидная железа, предстательная железа [26]. Z. L. Gokaslan и соавт. выявили, что в 30,2 % случаев первичным очагом метастазов в позвоночнике был рак молочной железы, в 20,3 % – рак легких, в 10,2 % – рак гемопоэтических органов, в 9,6 % – рак предстательной железы, в 4 % – рак мочевыводящих путей, в 3,1 % – рак кожи, в 1,6 % – рак толстой кишки, 2,9 % – рак неизвестной локализации, в 8,1 % – злокачественные новообразования других локализаций [27]. В нашем исследовании во всех наблюдениях диагноз был морфологически верифицирован. Наиболее часто встречались метастазы низкодифференцированной аденокарциномы без первичного очага (27,4 % случаев), рака молочной железы (25 % случаев), рака почки (19,4 % случаев), рака легкого (9,7 % случаев), рака предстательной железы (4,8 % случаев).

Сегодня оптимальное хирургическое лечение метастатического поражения позвоночника активно обсуждается в литературе, но единого решения этой проблемы, к сожалению, не найдено. Действительно, долгое время многие авторы отдавали предпочтение резекции единым блоком или максимальной резекции опухоли независимо от первичных очагов. Однако данная тактика лечения связана с большим количеством осложнений (независимо от объема хирургического вмешательства) [12, 28].

Возникает вопрос о возможности прогнозирования исхода лечения у пациентов, для которых хирургическое лечение не является основным. В таком ракурсе оперативные вмешательства рассматриваются только как возможность улучшения состояния пациента, сохранения удовлетворительного качества жизни для продолжения основного лечения, восстановления способности самостоятельного передвижения, самообслуживания и т. д. Для решения этой проблемы разработаны различные прогностические шкалы. На основании ряда работ мы выбрали шкалу Tokuhashi. Авторы этой статьи проанализировали 246 пациентов. Пациенты были разделены на 3 группы с разной

ожидаемой продолжительностью жизни (в зависимости от общего количества баллов по данной шкале) [14, 15]. Значения данного показателя колебались от 10 дней до 115 мес, а средний срок дожития после стандартного лечения составил 8,7–12,3 мес.

В 2003 г. R. Mollahoseini и соавт. анализировали данные пациентов с метастатическими поражениями позвоночника. Прогнозируемая выживаемость согласно шкале Tokuhashi составила <6 мес у 38 (34,9 %) пациентов, 6–12 мес – у 39 (35,8 %) и 1 год и более – у 32 (29,4 %). По данным авторов, 39 (35,8 %) больных умерли в первые 6 мес наблюдения, 28 (25,7 %) – за последние 6 мес, а 42 (38,5 %) были живы к концу года наблюдения. Между ожидаемым и фактическим временем выживания существенной разницы не было ($p = 0,116$) [29].

В 2011 г. T. Yamashita и соавт. выявили, что совпадение ожидаемой и фактической продолжительности жизни наблюдалось у 67 (79 %) из 85 больных. Период наблюдения составил 12 мес и более [30]. Лишь пациенты с метастазами рака почки жили меньше ожидаемых сроков, определенных по шкале Tokuhashi. Показатели частоты ожидаемой и фактической продолжительности жизни различались в зависимости от типа первичной опухоли [30, 31].

В 2011 г. C. Hessler и соавт. оценили результаты лечения 76 пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство по поводу метастатического поражения рака легкого в позвоночнике [32]. В этой группе совпадение ожидаемой и фактической продолжительности жизни составило 67,1 %. При этом не учитывались современные достижения в лечении рака легкого. Авторы также отметили, что часть больных с диссеминированными метастазами рака легкого в позвоночнике прожили >1 года. Более благоприятный прогноз наблюдался у больных младше 50 лет, а также у людей с поражением поясничного отдела позвоночника без признаков неврологического дефицита [32].

В последнее десятилетие наблюдается резкое увеличение количества хирургических методов лечения при метастатическом поражении позвоночника. Развитие малоинвазивных методов позволило улучшить клинические результаты, качество жизни и послеоперационную выживаемость пациентов с системными заболеваниями [9, 31, 33].

По данным А.К. Валиева и соавт., общая средняя продолжительность жизни в группе больных с метастатическим поражением позвоночника составила 6 мес. Продолжительность жизни пациентов с множественными костными и висцеральными метастазами составила 8,8 мес, а больных с солитарными метастазами – 9,4 мес. При анализе результатов лечения больных по нозологическим группам было выявлено, что средняя продолжительность жизни пациентов с метастазами рака почки составила 9,1 мес, рака молочной

железы — 13,2 мес, рака легкого — 2,1 мес, рака предстательной железы — 14,7 мес, из невыявленного первичного очага — 7,8 мес [2, 5].

При анализе лечения 120 больных с метастатическим поражением позвоночника А.К. Валиев и соавт. сравнивали фактическую и ожидаемую продолжительность жизни на основании шкалы Tokuhashi [3]. У пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике ожидаемая 1-летняя выживаемость составила 23 %, а фактическая — 28 %. Ожидаемая продолжительность жизни больных диссеминированным раком молочной железы оказалась равной 0 %, а фактическая 1-летняя выживаемость — 75 %. В группе больных с метастазами рака легкого фактическая и ожидаемая 1-летняя выживаемость совпали и составили 0 %. Ожидаемая продолжительность жизни больных с метастазами рака предстательной железы оказалась равна 16,7 %, фактическая — 50 %. У пациентов с метастазами рака без первичного очага ожидаемая 1-летняя выживаемость была 0 %, фактическая — 14,2 % [1].

При ожидаемой 1-летней выживаемости по шкале Tokuhashi (процент больных с прогнозом жизни >12 мес) 55 % >1 года прожили 77 % пациентов с метастатическим поражением рака молочной железы, включенных в наше исследование. Ожидаемая 1-летняя выживаемость больных с раком предстательной железы составила 17 %, а фактическая — 83 %. У пациентов с метастазами рака почки ожидаемая 1-летняя выживаемость была равна 17 %, а фактическая — 66 %, а в группе больных с метастазами рака легкого — 0 и 37 % соответственно. Эти данные свидетельствуют об адекватности использования комплексного подхода к лечению больных с метастатическим поражением позвоночника.

Мы провели собственное исследование эффективности применения шкалы Tokuhashi, которое показало значительное совпадение фактических и прогнозируемых сроков жизни. По мнению ряда авторов, хирургическое лечение не влияет на продолжительность жизни больных с метастатическим поражением позвоночника, что, в свою очередь, обуславливает актуальность проблемы выбора объема вмешательства [16, 24]. Варианты оперативного лечения планировались исходя из современных возможностей малоинвазивной хирургии. Хотя хирургические вмешательства при метастатическом поражении позвоночника носят паллиативный характер, у большинства пациентов, прошедших локальное лечение того или иного объема в сочетании с системной терапией, отмечается улучшение качества жизни.

Хирургическое лечение играет большую роль в каждом из этих случаев, однако решение о выборе оперативного вмешательства не всегда может быть однозначным [33]. Безусловно, при его принятии необходимо учесть возможные риски и предполагаемый

положительный эффект операции [5, 22]. Однако, к сожалению, на этапе поступления пациента хирургам не всегда удается суммировать весь объем информации, необходимый для планирования лечения больного на этапе его поступления в стационар, и выбрать варианты дальнейшей терапии. В ряде случаев (51 больной) не было возможности рассчитать достоверные показатели по шкале Tokuhashi. В этих условиях мы считали морфологическую структуру опухоли неизвестной и планировали комплекс лечения исходя из этих данных. В обязательном порядке мы приглашали в коллегии соответствующего специалиста и затем рассчитывали маршрутизацию пациента. Результаты такого подхода были отслежены и представлены в данной статье. В целях верификации диагноза и определения объема хирургического лечения в 41 (33 %) случае проведена биопсия опухоли. В связи с прогрессирующим неврологическим дефицитом, выраженным болевым синдромом, не поддающимся консервативной терапии, и нестабильностью позвоночного сегмента хирургическое лечение выполнено в 83 (67 %) случаях. В ходе оперативного вмешательства проводились декомпрессия нервных структур и стабилизация пораженного сегмента.

Таким образом, при метастатических опухолях позвоночника для облегчения симптомов заболевания нужен мультидисциплинарный подход. Для каждого больного необходимо провести консилиум, чтобы оценить различные стратегии лечения, продумать план ведения и определить ограничения терапии. План лечения должен быть адаптирован для каждого пациента с учетом симптомов, гистологической верификации опухоли, степени тяжести заболевания и чувствительности к химиолучевой терапии.

Заключение

При анализе лечения 124 пациентов было проведено сравнение точности модифицированной шкалы Tokuhashi в различных группах. В группе с хорошим прогнозом 96 % пациентов прожили >1 года. В группе умеренного прогноза отмечено наихудшее совпадение фактических показателей выживаемости больных (22 %). При этом выживаемость >1 года в этой группе составила 57 %. Для группы плохого прогноза совпадение показателей ожидаемой и фактической выживаемости пациентов с метастатическим поражением позвоночника составило 50 %, а значение 1-летней выживаемости — 31 %.

На выживаемость больных с метастазами в позвоночнике влияет множество факторов, в первую очередь специальное лечение. У пациентов с прогнозом выживаемости <6 мес отмечено статистически значимое увеличение срока жизни, что связано с успехами специального лечения.

При принятии решения о проведении хирургического вмешательства необходимо использовать мультидисциплинарный подход. Каждый случай должен анализироваться онкологом.

Таким образом, шкалу Tokuhashi можно применять как дополнительный инструмент для выделения групп пациентов, для которых основной задачей оперативного вмешательства будет являться улучшение качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ардашев И.П., Рерих В.В. Тотальная спондилэктомиа в лечении опухолей позвоночника. Хирургия позвоночника 2009;1:49–56. [Ardashev I.P., Roerich V.V. Total spondylectomy in the treatment of spinal tumors. *Hirurgiya pozvonochnika = Spine Surgery* 2009;1:49–56. (In Russ.)].
2. Валиев А.К., Каллистов В.Е., Мусаев Э.Р. и др. Малоинвазивные методы диагностики и лечения больных с метастатическим поражением позвоночника. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010;21(4):3–8. [Valiev A.K., Callistov V.E., Musaev E.R et al. Minimally invasive methods of diagnosis and treatment of patients with metastatic lesions of the spine. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin ROSC of Medical Sciences* 2010;21(4):3–8. (In Russ.)].
3. Валиев А.К., Мусаев Э.Р., Сушенцов Е.Л. и др. Опухоли позвоночника и перспективы их лечения на современном этапе развития вертебрологии. Травматология и ортопедия России 2010;2(56):126–8. [Valiev L.K., Musaev E.R., Sushentsov E.L. et al. Spinal tumors and its treatment perspectives in our days. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and orthopedics of Russia*. 2010;2(56):126–8. (In Russ.)].
4. Усиков В.Д., Пташников Д.А., Магомедов Ш.Ш. Корпо- и спондилэктомиа в системе хирургического лечения опухолей позвоночника. Травматология и ортопедия России 2010;2(56):140–1. [Usikov V.D., Ptashnikov D.A., Magomedov Sh.Sh. Corpor- and spondylectomy in system of surgical treatment of vertebral tumors. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia* 2010;2(56):140–1. (In Russ.)].
5. Валиев А.К., Каллистов В.Е., Мусаев Э.Р. и др. Малоинвазивные методы диагностики и лечения больных с метастатическим поражением позвоночника. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010; 21(4):3–7. [Valiev A.K., Kallistov V.E., Musaev E.R et al. Minimally invasive methods of diagnosis and treatment of patients with metastatic spine injury. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin ROSC of Medical Sciences* 2010;21(4):3–7. (In Russ.)].
6. Chen H., Xiao J., Yang X. et al. Preoperative scoring systems and prognostic factors for patients with spinal metastases from hepatocellular carcinoma. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;(35):E1339–46. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181e574f5.
7. Masaki K., Toshiyuki K., Masato T. et al. Statistical analysis of prognostic factors for survival in patients with spinal metastasis. *Acta Med Okayama* 2012;66(3):213–9. DOI: 10.18926/AMO/48560.
8. Tokuhashi Y., Matsuzaki H., Oda H. et al. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30(19):2186–91. DOI: 10.1097/01.brs.0000180401.06919.a5.
9. Tokuhashi Y., Matsuzaki H., Toriyama S. et al. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1990;15(11):1110–3. DOI: 10.1097/00007632-199011010-00005.
10. Rades D., Hueppe M., Schild S.E. A score to identify patients with metastatic spinal cord compression who may be candidates for best supportive care. *Cancer* 2013;119(4):897–903. DOI: 10.1002/cncr.27849.
11. Daniel J.W., Veiga J.C. Prognostic parameters and spinal metastases: a research study. *PLoS One* 2014;9(10):e109579. DOI: 10.1371/journal.pone.0109579.
12. Tomita K., Kawahara N., Kobayashi T. et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26(3):298–306. DOI: 10.1097/00007632-200102010-00016.
13. Fisher C.G., DiPaola C.P., Ryken T.C. et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35(22):E1221–9. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181e16ae2.
14. Tokuhashi Y., Kawano H., Ohsaka S. et al. A scoring system for preoperative evaluation of the prognosis of metastatic spine tumor (a preliminary report). *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1989;63(5):482–9.
15. Tokuhashi Y., Matsuzaki H., Kawano H., Sano S. The indication of operative procedure for a metastatic spine tumor: a scoring system for the preoperative evaluation of the prognosis. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1994;68(5):379–89.
16. Кулага А.В., Мусаев Э.Р., Валиев А.К. и др. Факторы прогноза при метастатическом поражении позвоночника. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2018;10(3):23–30. [Kulaga A.V., Musaev E.R., Valiev A.K. et al. Prognosis factors for metastatic lesions of the spine. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2018;10(3):23–30. (In Russ.)].
17. Ulmar B., Richter M., Cakir B. et al. The Tokuhashi score: significant predictive value for the life expectancy of patients with breast cancer with spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30(19):2222–6. DOI: 10.1097/01.brs.0000181055.10977.5b.
18. Fox S., Spiess M., Hnenny L., Fournay D.R. Spinal Instability Neoplastic Score (SINS): reliability among spine fellows and resident physicians in orthopedic surgery and neurosurgery. *Global Spine J* 2017;7(8):744–8. DOI: 10.1177/2192568217697691.
19. ASIA/IMSOP. International Standards for Neurologic and Functional Classification of Spinal Cord Injury. Chicago, 1992. 53 p.
20. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <https://www.R-project.org/>.
21. Nair S., Gobin Y.P., Leng L.Z. et al. Preoperative embolization of hypervascular thoracic, lumbar, and sacral spinal column tumors: technique and outcomes from a single center. *Interv Neuroradiol* 2013;19(3):377–85. DOI: 10.1177/159101991301900317.
22. Choi D., Crockard A., Bungler C. et al. Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: the consensus statement of the Global Spine Tumour Study Group. *Eur Spine J* 2010;19(2):215–22. DOI: 10.1007/s00586-009-1252-x.
23. Бабкин А.В. Алгоритм диагностики и хирургические технологии при новообразованиях позвоночника. Журнал ГрГМУ 2010;2:129–30. [Babkin A.V. Algorithm of diagnostics and surgical technologies for neoplasm of the spine. *Zhurnal GrGMU = Journal of the Grodno State Medical University* 2010;2:129–30. (In Russ.)].
24. Ризви С.А.С. Хирургическое лечение первичных и вторичных опухолей позвоночника. Украинский нейрохирургический журнал 2000;4:146–54. [Rizvi S.A.S. Surgical treatment of primary and secondary tumors of the spine. *Ukrainskij*

- nejrokhirurgicheskij zhurnal = Ukrainian Neurosurgical Journal 2000;4:146–54. (In Russ.).
25. Wright E., Ricciardi F., Arts M. et al. Metastatic spine tumor epidemiology: comparison of trends in surgery across two decades and three continents. *World Neurosurg* 2018;114:e809–17.
 26. Papastefanou S., Alpantaki K., Akra G., Katonis P. Predictive value of Tokuhashi and Tomita scores in patients with metastatic spine disease. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2012;46(1):50–6. DOI: 10.3944/aott.2012.2645.
 27. Gokaslan Z.L., York J.E., Walsh G.L. et al. Transthoracic vertebrectomy for metastatic spinal tumors. *J Neurosurg* 1998;89(4):599–609. DOI: 10.3171/jns.1998.89.4.0599.
 28. Tomita K., Kawahara N., Kobayashi T. et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26(3):298–306. DOI: 10.1097/00007632-200102010-00016.
 29. Mollahoseini R., Farhan F., Khajoo A. et al. Is Tokuhashi score suitable for evaluation of life expectancy before surgery in Iranian patients with spinal metastases? *J Res Med Sci* 2011;16(9): 1183–8.
 30. Yamashita T., Siemionow K.B., Mroz T.E. et al. A prospective analysis of prognostic factors in patients with spinal metastases: use of the revised Tokuhashi score. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36(11):910–7. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181e56ec1.
 31. Tokuhashi Y., Uei H., Oshima M., Ajiro Y. Scoring system for prediction of metastatic spine tumor prognosis. *World J Orthop* 2014;5(3):262–71. DOI: 10.5312/wjo.v5.i3.262.
 32. Hessler C., Vettorazzi E., Madert J. et al. Actual and predicted survival time of patients with spinal metastases of lung cancer: evaluation of the robustness of the Tokuhashi score. *Spine* 2011;36(12):983–9. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181e8f7f8.
 33. Heary R.F., Bono C.M. Metastatic spinal tumors. *Neurosurg Focus* 2001;11(6):e1. DOI: 10.3171/foc.2001.11.6.2.

Вклад авторов

М.А. Косимшов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи;
 А.В. Евсюков: статистическая обработка данных, написание текста статьи;
 Ю.Е. Кубецкий, В.С. Климов, А.К. Валиев: редактирование статьи;
 Е.К. Ужакова: сбор и обработка данных;
 Е.В. Амелина: статистическая обработка данных;
 Дж.А. Рзаев: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи.

Authors' contributions

M.A. Kosimshoev: research concept and design, data collection and processing, article writing;
 A.V. Evsyukov: statistical data processing, article writing;
 Yu.E. Kubetskiy, V.S. Klimov, A.K. Valiev: text editing;
 E.K. Uzhakova: data collection and processing;
 E.V. Amelina: statistical data processing;
 J.A. Rzaev: research concept and design, text editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Косимшов / M.A. Kosimshoev: <https://orcid.org/0002-0729-6532>
 Е.К. Ужакова / E.K. Uzhakov: <https://orcid.org/0000-0003-1684-4921>
 Е.В. Амелина / E.V. Amelina: <https://orcid.org/0000-0001-7537-3846>
 В.С. Климов / V.S. Klimov: <https://orcid.org/0000-0002-9096-7594>
 А.К. Валиев / A.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3729>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 20.09.2021. **Принята к публикации:** 21.10.2021.

Article submitted: 20.09.2021. **Accepted for publication:** 21.10.2021.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

При направлении статьи в редакцию журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (больший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак предстательной железы (РПЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу journalsesg@yandex.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»».