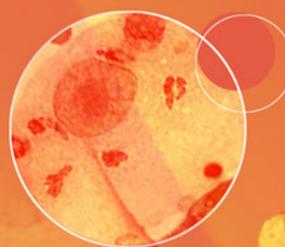


САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ
И ОПУХОЛИ КОЖИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

2-3 Том 12 / Vol. 12
2020

В номере:

Отдаленные результаты индивидуализированного первичного и повторного онкологического эндопротезирования области голеностопного сустава

Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов сарком мягких тканей в легкие

Осложнения онкологического эндопротезирования коленного сустава у пациентов детского и подросткового возраста



East-European Sarcoma Group

Учредители

Восточно-Европейская группа
по изучению сарком

*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.

Издательство

ООО «ИД «АБВ-пресс»
Генеральный директор
Леонид Наумов
Дизайн и верстка
Елена Степанова
Редактор И.В. Пучкова
Корректор Р.В. Журавлева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Подписка

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 13157

Саркомы костей, мягких
тканей и опухоли кожи
2020. Том 12. № 2–3. 1–60
© Восточно-Европейская группа
по изучению сарком
© ООО «Издательский
дом «АБВ-пресс»

Сдано в печать 12.11.2020
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор». 127273, Москва,
Сигнальный проезд, 19
Тираж 2000 экз.
Цена свободная

САРКОМЫ

костей, мягких тканей и опухоли кожи

2–3
2020 • Том 12

Научно-практический журнал Восточно-Европейской группы по изучению сарком
Рекомендован Министерством высшего образования и науки Российской Федерации
для публикаций основных научных результатов диссертаций на соискание ученой
степени доктора и кандидата наук

Основан в 2009 г.
Периодичность 4 раза в год

Главный редактор академик РАН **М.Д. Алиев**

Научный редактор д.м.н. **А.А. Феденко**

Заместители главного редактора к.м.н. **Б.Ю. Боян**, к.м.н. **Е.А. Сушенцов**

Ответственный секретарь к.м.н. **Д.И. Софронов**

Редакционная коллегия

д.м.н. Г.И. Гафтон (С.-Петербург)	к.м.н. А.А. Бабалаев (Бишкек)
д.м.н. А.К. Аллахвердиев (Москва)	М.Ю. Шупак (Москва)
к.м.н. О.А. Анурова (Москва)	к.м.н. А.А. Курильчик (Обнинск)
д.м.н. О.П. Близиюков (Москва)	к.м.н. Г.А. Серикбаев (Алматы)
д.м.н. И.В. Булычева (Москва)	к.м.н. А.С. Неред (Москва)
к.м.н. А.В. Бухаров (Москва)	к.м.н. Д.В. Нисиченко (Москва)
к.м.н. А.К. Валиев (Москва)	д.м.н. Д.Ш. Полатова (Ташкент)
д.м.н. М.Б. Долгушин (Москва)	к.м.н. И.Р. Сафин (Казань)
к.м.н. А.З. Дзампаев (Москва)	проф. В.А. Соболевский (Москва)
проф. Э.Р. Мусаев (Москва)	д.м.н. В.А. Соколовский (Москва)
к.м.н. Я.А. Щипахина (Москва)	к.м.н. Д.Л. Строяковский (Москва)
д.м.н. Л.Г. Жукова (Москва)	проф. В.В. Тепляков (Москва)
к.м.н. А.В. Назаренко (Москва)	проф. С.А. Тюляндин (Москва)
А.Б. Кожевников (Иркутск)	проф. Т.К. Харатишвили (Москва)
к.м.н. А.А. Жеравин (Новосибирск)	к.м.н. А.В. Богоутдинова (Томск)
к.м.н. В.В. Егоренков (С.-Петербург)	

Редакционный совет

Д.А. Алиев (Азербайджан)	З.Г. Кадагидзе (Москва)
А.Т. Амирасланов (Азербайджан)	Д. Р. Кайдарова (Казахстан)
С.Х. Атаев (Туркмения)	Н.Е. Кушлинский (Москва)
А.М. Беляев (С.-Петербург)	А.Ф. Лазарев (Барнаул)
Ю.М. Богдаев (Минск)	Г.М. Манихас (С.-Петербург)
А.М. Галстян (Армения)	А.Н. Махсон (Москва)
А.М. Гарин (Москва)	В.М. Моисеенко (С.-Петербург)
М.А. Гафур-Ахунов (Узбекистан)	И.В. Поддубная (Москва)
М.М. Давыдов (Москва)	Б.Б. Султангазиева (Киргизия)
В.В. Дворниченко (Иркутск)	Ю.Н. Соловьев (Москва)
А.Г. Дедков (Украина)	Р.Ш. Хасанов (Казань)
Л.В. Демидов (Москва)	Е.Ц. Чойнзонов (Томск)
Д.З. Закирходжаев (Таджикистан)	М.Н. Тиллайшайхов (Узбекистан)



East-European Sarcoma Group

Journal founders

East-European Sarcoma Group (EESG)

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 ПИ № ФС 77-37915 from 03.012.2009

Journal «Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin» is tree monthly peerreviewed medical journal Since 2009 the Journal «Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin» publishes clinical and experimental research original articles, reviews, lectures, case reports, clinical recommendations, guidelines, news of pharmaceutical market on problem of clinical oncology, chronicles of major Russian and international congresses on allergy and clinical oncology. The Journal is aimed to the most topical issues of clinical oncology: athogenesis, diagnostics, clinical features, modern methods of treatment of the bone and soft tissue sarcomas and tumors of the skin, such as osteosarcoma, Ewing sarcoma, chondrosarcoma, bone metastases, neurogenic tumors, melanoma, basalioma. The journal is intended for scientists, oncologist, orthopaedists, surgeons, morphologist, radiologist, pediatricians and radiotherapist.

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

Bone and soft tissue sarcomas,tumors of the skin 2020.

Vol. 12. No 2-3. 1-60

© East-European Sarcoma Group

© PH "ABV-Press", 2020

PH "ABV-Press", 2020

Submitted: 12.11.2020.

Printed at the Mediacolor LLC. 19, Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.

BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN

2-3
2020 • Vol. 12

East-European Sarcoma Group (EESG) scientific-practical journal

Recommended by higher attestation comissin of ministry of education and science of Russian Federation for publication of scientific results of ph.d and doctora l thesises

Founded in 2009 r.

Periodicity – 4 times per year

Editor-in-Chief Academician of Russian Academy of Sciences **M.D. Aliev**

Scientific editor **A.A. Fedenko**

Vice-editors-in-chief **B.Y. Bohyan, E.A. Sushentsov**

Managing secretary **D.I. Sofronov**

Editorial board

- | | |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| prof. G.I. Gafton, St. Petersburg, Russia | Ph. D. A.A. Babalaev, Bishkek, Kyrgyzstan |
| Ph. D. A.K. Allakhverdiev, Moscow, Russia | Ph. D. M.Y. Shchupak, Moscow, Russia |
| Ph. D. O.A. Anurova, Moscow, Russia | Ph. D. A.A. Kurilchik,Obninsk, Russia |
| Ph. D. O.P. Bliznyukov, Moscow, Russia | Ph. D. G.A. Serikbayev, Almaty Kazakhstan |
| Ph. D. I.V. Bulycheva, Moscow, Russia | Ph. D. A.S. Nered, Moscow, Russia |
| Ph. D. A.V. Bukharov, Moscow, Russia | Ph. D. D.V. Nisichenko, Moscow, Russia |
| Ph. D. A.K. Valiev, Moscow, Russia | Ph. D. D.S. Polatova, Tashkent Uzbekistan |
| Ph. D. M.B. Dolgushin, Moscow, Russia | Ph. D. I.R. Safin, Kazan, Russia |
| Ph. D. A.Z. Dzampaev, Moscow, Russia | prof. V.A. Sobolevsky, Moscow, Russia |
| prof. E.R. Musaev, Moscow, Russia | Ph. D. V.A. Sokolovsky, Moscow, Russia |
| Ph. D. Y.A. Shchipakhina, Moscow, Russia | Ph. D. D.L. Stroiakovsky, Moscow, Russia |
| Ph. D. L.G. Zhukova, Moscow, Russia | prof. V.V. Teplyakov, Moscow, Russia |
| Ph. D. A.V. Nazarenko, Moscow, Russia | prof. S.A. Tyulyandin, Moscow, Russia |
| Ph. D. A.B. Kozhevnikov, Irkutsk, Russia | prof. T.K. Kharatishvili, Moscow, Russia |
| Ph. D. A.A. Zheravin, Novosibirsk, Russia | Ph. D. A.V. Bogoutdinova, Tomsk, Russia |
| Ph. D. V.V. Yegorenkov, St. Petersburg, Russia | |

Editorial Council

- | | |
|--------------------------------------|----------------------------------------|
| D.A. Aliyev, Azerbaijan | Z.G Kadagidze, Moscow, Russia |
| A.T. Amirslanov, Azerbaijan | D. R. Kaidarova, Kazakhstan |
| S.H. Ataev, Turkmenistan | N.E. Kushlinsky, Moscow, Russia |
| A.M. Belyaev, St. Petersburg, Russia | A.F. Lazarev, Barnaul, Russia |
| Y.M. Bogdaev, Minsk | G.M. Manikhas, St. Petersburg, Russia |
| A.M. Galstyan, Armenia | A.N. Makhson, Moscow, Russia |
| A.M. Garin, Moscow, Russia | V.M. Moiseenko, St. Petersburg, Russia |
| M.A. Gafur Akhunov, Uzbekistan | I.V. Poddubnaya, Moscow, Russia |
| M.M. Davydov, Moscow, Russia | B.B. Sultangaziyeva, Kyrgyzstan |
| V.V. Dvornichenko, Irkutsk, Russia | Y.N. Soloviev, Moscow, Russia |
| A.G. Dedkov, Ukraine | R.S. Khasanov, Kazan, Russia |
| L.V. Demidov, Moscow, Russia | E.C. Choinzonov, Tomsk, Russia |
| D.Z. Zakhirjahodjaev, Tajikistan | M.N. Tillayshaihov, Uzbekistan |

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

А.В. Соколовский, В.А. Соколовский, М.Д. Алиев

Отдаленные результаты индивидуализированного первичного и повторного онкологического эндопротезирования области голеностопного сустава при поражении доброкачественными и злокачественными опухолями кости 5

ОПУХОЛИ КОЖИ

Т.С. Бельшева, Т.В. Наседкина, К.В. Орлова, Я.В. Вишневская, И.С. Клецкая, Д.Б. Хестанов, М.Б. Дорошенко, С.Н. Михайлова, А.И. Сендерович, М.А. Емельянова, И.С. Абрамов, Л.В. Демидов, М.Д. Алиев

Пигментное новообразование кожи у ребенка: сложный случай и обзор литературы 16

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Б.Б. Ахмедов, П.В. Кононец, Е.В. Артамонова, Э.Р. Мусаев, С.С. Герасимов, Б.Ю. Бохян, А.К. Валиев, Д.И. Софронов, И.С. Стилиди

Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов сарком мягких тканей в легкие 26

САРКОМЫ КОСТЕЙ

Н.А. Большаков, А.Ю. Артемов, А.М. Ворочай, Е.И. Коноплева, А.С. Слинин, М.В. Тихонова, Н.С. Грачев, А.И. Карачунский

Осложнения онкологического эндопротезирования коленного сустава у пациентов детского и подросткового возраста 36

О.А. Нисиченко, И.С. Долгополов, Д.В. Нисиченко, А.А. Малахова, О.М. Романцова, Д.Б. Хестанов, А.З. Дзампаев

Определение стратегии лечения детей и подростков с саркомой Юинга при первичном поражении костей таза 45

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Е.Б. Усманова, О.Ю. Щелкова, О.А. Обухова, Г.Л. Исурина, А.К. Валиев, Д.И. Софронов

Основные направления психологического консультирования в онкоортопедической клинике 54

ХРОНИКА НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

Памяти Сергея Григорьевича Сеиняна 60



Вниманию подписчиков!

Оформить подписку на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» Вы можете на почте в объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ» 1 том, индекс 13157, а также через интернет-магазин <https://www.akc.ru>

Подписка на 2020 г. открыта. Издательство деньги за подписку не возвращает!

CONTENTS

EDITORIAL

A. V. Sokolovskii, V. A. Sokolovskii, M. D. Aliev

Long-term results of individual primary and revision oncological endoprosthesis replacements of ankle joint region with lesions of benign and malignant bone tumors. 5

TUMORS OF THE SKIN

T. S. Belysheva, T. V. Nasedkina, K. V. Orlova, Y. V. Vishnevskaya, I. S. Kletskaya, D. B. Khestanov, M. B. Doroshenko, S. N. Mikhaylova, A. I. Senderovich, M. A. Emelyanova, I. S. Abramov, L. V. Demidov, M. D. Aliev

Pigmented skin neoplasm in a child: complex case report and review of the literature. 16

SOFT TISSUE SARCOMAS

B. B. Akhmedov, P. V. Kononets, E. V. Artamonova, E. R. Musaev, S. S. Gerasimov, B. Yu. Bokhyan, A. K. Valiev, D. I. Sofronov, I. S. Stilidi

Prognostic factors in surgical treatment of the lungs metastases of soft tissue sarcoma 26

BONE SARCOMAS

N. A. Bolshakov, A. Y. Artemov, A. M. Vorochai, E. I. Konopleva, A. S. Slinin, M. V. Tihonova, N. S. Grachev, A. I. Karachunsky

Complications after endoprosthetic reconstruction for the tumor around the knee in children and adolescents 36

O. A. Nisichenko, I. S. Dolgoplov, D. V. Nisichenko, A. A. Malakhova, O. M. Romantsova, D. B. Hestanov, A. Z. Dzampaev

Definition of treatment strategy for children and adolescents with ewing sarcoma in primary pelvic bone injury 45

REHABILITATION

E. B. Usmanova, O. Yu. Shchelkova, O. A. Obukhova, G. L. Isurina, A. K. Valiev, D. I. Sofronov

Main branches of psychological helping in oncoorthopedic clinic 54

CHRONICLES

In memory of Sergey Grigoryevich Seinyan. 60

Отдаленные результаты индивидуализированного первичного и повторного онкологического эндопротезирования области голеностопного сустава при поражении доброкачественными и злокачественными опухолями кости

А.В. Соколовский¹, В.А. Соколовский¹, М.Д. Алиев²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24; ²Московский 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: Анатолий Владимирович Соколовский avs2006@mail.ru

Введение. В общей структуре онкологического эндопротезирования поражение первичными опухолями дистального отдела большеберцовой кости возникает достаточно редко. Проведение эндопротезирования области голеностопного сустава сопряжено с характерными трудностями, заключающимися в дефиците мягких тканей и восстановлении биомеханики утраченного сустава. Существующий научный потенциал литературных данных первичного эндопротезирования голеностопного сустава незначительный. В настоящий момент отсутствуют опыт и стратегия повторного онкологического эндопротезирования этой области, осложнения остаются малоизученными.

Цель исследования – дискретный анализ среднесрочных и отдаленных результатов, структуры осложнений, функционального результата в группе пациентов после первичного и повторного онкологического эндопротезирования голеностопного сустава.

Материалы и методы. В исследование включено 20 пациентов с доброкачественными опухолями кости и первично локализованными саркомами кости, которым в период с июля 2008 по ноябрь 2019 г. выполнены 33 первичные и повторные операции при поражении дистального отдела большеберцовой кости. В исследуемой группе пациентов 70 % имели диагноз «первичная злокачественная опухоль кости», 30 % – «доброкачественное поражение большеберцовой кости». Средний период наблюдения составил 58,6 мес.

Результаты. Ведущим осложнением после первичного и повторного эндопротезирования была ранняя асептическая нестабильность (тип IIA) – 20,0 и 23,1 % соответственно. Осложнения типа I–IV по ISOLS 2013 отсутствовали через 5 лет в 40,1 ± 12 % случаев после операций в объеме первичного и повторного эндопротезирования.

Заключение. Средний функциональный результат после первичного и повторного эндопротезирования голеностопного сустава оценивался по шкале MSTS, он составил через 6 мес 70,5 % и варьировал от 40 до 87 %. Через 12 мес этот показатель составил 76 % и варьировал от 46,7 до 96,7 %.

Выбор эндопротеза с учетом оптимальной биомеханики конструкции узла эндопротеза, способов фиксации, внедрение инновационных технологических решений в его дизайн, материалы эндопротеза, соблюдение принципа радикальности обеспечат снижение частоты осложнений.

Ключевые слова: опухоль кости, голеностопный сустав, первичное эндопротезирование, ревэндопротезирование, индивидуализированное эндопротезирование, осложнения эндопротезирования

Для цитирования: Соколовский А.В., Соколовский В.А., Алиев М.Д. Отдаленные результаты индивидуализированного первичного и повторного онкологического эндопротезирования области голеностопного сустава при поражении доброкачественными и злокачественными опухолями кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(2–3):5–15.

LONG-TERM RESULTS OF INDIVIDUAL PRIMARY AND REVISION ONCOLOGICAL ENDOPROSTHETICS REPLACEMENTS OF ANKLE JOINT REGION WITH LESIONS OF BENIGN AND MALIGNANT BONE TUMORS

A. V. Sokolovskii¹, V. A. Sokolovskii¹, M. D. Aliiev²

¹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia; ²P. A. Hertsen moscow oncology research center; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 1125284, Russia

Contacts: Anatoly Vladimirovich Sokolovskii avs2006@mail.ru

Introduction. In the general structure of oncological endoprosthetics, primary lesions of the distal tibia are rarely affected. Endoprosthetics of the ankle joint region are associated with characteristic difficulties consisting in soft tissue deficiency and restoration of the biomechanics of the lost joint. The existing scientific volume of the literature data on primary ankle replacement is insignificant. At the moment, there is no experience and clear strategy in revision endoprosthetics of this area, complications remain insufficiently explored.

Objective. The aim of the study was a discrete analysis of medium- and long-term results, the structure of complications, and functional results in a group of patients after primary and repeated oncological ankle replacement.

Materials and methods. The study included 20 patients with benign and malignant bone tumors, who from July 2008 to November 2019 underwent 33 primary and revision replacements in case of distal tibia tumor lesion. In the study group of patients, 70 % were diagnosed with a primary malignant tumor and 30 % had a benign lesion of the tibia. The mean follow-up period was 58,6 months.

Results. The leading complication after primary and revision endoprosthetics was early aseptic instability (type IIA) – 20,0 and 23,1 %, respectively. Primary and revision endoprosthetics survival after 5 years was $40,1 \pm 12$ %.

Conclusion. The average functional result after primary and revision ankle replacement was evaluated according to the MSTs scale and after 6 months was 70,5 % and varied from 40 to 87 %. After 12 months, this figure was 76 % and ranged from 46,7 to 96,7 %.

The choice of an endoprosthesis, taking into account the optimal biomechanics design of the endoprosthesis unit, methods of fixation, the introduction of innovative technological solutions in the design, materials of the endoprosthesis, adherence to the principle of radicalism will become a means of reducing the frequency of complications.

Key words: bone tumor, ankle joint, primary endoprosthetics, revision endoprosthetics, individual endoprosthetics, endoprosthetics complications

For citation: Sokolovskii A.V., Sokolovskii V.A., Aliev M.D. Long-term results of individual primary and revision oncological endoprosthetics replacements of ankle joint region with lesions of benign and malignant bone tumors. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020;12(2–3):5–15. (In Russ.).

Введение

Саркомы костей являются одними из наиболее агрессивных злокачественных опухолей человека. Поэтому в настоящее время адекватной стратегией их лечения остается комбинированный подход, включающий в себя индукционную (системную, регионарную) полихимиотерапию в сочетании с методами локального контроля опухоли (оперативное вмешательство, лучевая терапия) [1]. В настоящий момент новым, динамически развивающимся видом консервативного лечения является таргетная терапия, используемая для лечения пациентов с метастатическим поражением костной системы, имеющих диагноз «доброкачественная и злокачественная гигантоклеточная опухоль», в том числе с диссеминированными формами этого заболевания. Развитие консервативного направления в комбинированном лечении первичных и метастатических опухолей позволило выполнять органосохраняющие операции преимущественно количеству пациентов. До внедрения комбинированных методов лечения в 80-е годы XX в. лечение сводилось к монохимиотерапии и ампутационной хирургии. Выживаемость при этом составляла не более 40 % [2, 3].

При поражении опухолью костей, формирующих голеностопный сустав, проведение реконструктивных операций в объеме эндопротезирования сопряжено с характерными для этой анатомической области трудностями, с одной стороны, заключающимися в дефиците мягких тканей в дистальном сегменте голени и необходимости качественного укрытия ими имплантата из-за потенциально высокого риска инфекции [6]. С другой стороны,

проведенное хирургическое лечение и оптимальный дизайн эндопротеза должны создать условия для наиболее полного восстановления биомеханики утраченного сустава. К тому же выполнение онкологического эндопротезирования голеностопного сустава не должно ухудшить результат локального лечения опухолевого процесса.

Проведение ортопедического эндопротезирования голеностопного сустава в настоящий момент является рутинным способом реконструкции утраченного по причине дегенеративных процессов и травм сустава, что позволило выполнить анализ осложнений эндопротезирования с высокой степенью достоверности в краткосрочном и отдаленном периодах наблюдения [7], сформировать стратегию повторного эндопротезирования.

В общей структуре онкологического эндопротезирования поражение первичными опухолями дистального отдела большеберцовой кости возникает достаточно редко [6, 8–11]. Вследствие этого изучение опубликованных данных литературы показало малочисленность анализируемых групп набора в исследовании, краткосрочность периода наблюдения, отсутствие глубокого изучения осложнений онкологического эндопротезирования голеностопного сустава, выработанной стратегии повторного эндопротезирования.

Цель настоящего исследования – дискретный анализ среднесрочных и отдаленных результатов, структуры осложнений, функционального результата в группе пациентов после первичного и повторного онкологического эндопротезирования голеностопного сустава.

Материалы и методы

В исследование было включено 20 пациентов с доброкачественными опухолями кости и первично локализованными саркомами кости, которым в период с июля 2008 по ноябрь 2019 г. выполнены 33 первичные и повторные операции при поражении дистального отдела большеберцовой кости. Приведем критериями включения пациентов в исследование.

В группе первичного эндопротезирования: возраст пациентов – 18 лет и старше; наличие доброкачественного и первично локализованного злокачественного поражения костей области голеностопного сустава, положительного эффекта консервативного лечения в виде уменьшения опухоли или ее стабилизации по системе RECIST 1.1, отсутствие дефицита мягких тканей.

В группе повторного эндопротезирования: возраст пациентов – 18 лет и старше, асептическая нестабильность, разрушение конструкции/элементов эндопротеза, инфекция ложа эндопротеза, рецидив опухоли в мягких тканях и кости, возникшие в различные сроки после первичного и повторного эндопротезирования.

В исследовании участвовали 12 мужчин и 8 женщин, средний возраст которых составил 37,4 года и варьировал на момент операции от 19 до 67 лет. В структуре заболеваемости в группе пациентов 14 (70 %) больных имели диагноз «первичная злокачественная опухоль», 6 пациентам (30 %) была выполнена операция в связи с доброкачественным поражением дистального отдела большеберцовой кости при отсутствии возможности выполнения костесохраняющей операции. В группу пациентов с первичными злокачественными

опухолями кости было включено 3 пациента с IV стадией и 10 больных с IIВ стадией, установленной на момент хирургического лечения. В этой группе консервативное лечение в виде блока неoadьювантной и адьювантной химиотерапии, как этап комбинированного лечения, было проведено в 71,4 % случаев у пациентов с диагнозами: остеосаркома, саркома Юинга, недифференцированная плеоморфная саркома, хондросаркома G3, эпителиоидная ангиосаркома.

Доброкачественные опухоли были представлены одной нозологической единицей – гигантоклеточной опухолью. Двум пациентам с диагнозом гигантоклеточной опухоли проведен блок неoadьювантной таргетной терапии препаратом деносуаб (Эксджива). Остальные больные имели диагноз, не требующий проведения консервативного лечения. Распределение пациентов при первичном и повторном эндопротезировании голеностопного сустава в зависимости от нозологии представлено в табл. 1.

За исследованный 11-летний период было проведено 20 (83,5 %) операций в объеме первичного эндопротезирования и 13 (16, 5 %) операций в объеме повторного онкологического эндопротезирования голеностопного сустава у пациентов с локализованным злокачественным и доброкачественным поражением дистального отдела большеберцовой кости.

Превалирующим осложнением на момент выполнения повторных операций была ранняя асептическая нестабильность, составившая 46,2 %. Структура осложнений, явившихся основной причиной выполнения повторного эндопротезирования в исследуемой группе пациентов согласно классификации ISOLS 2013 представлена: тип

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от нозологии при первичном и повторном эндопротезировании дистального отдела большеберцовой кости

Признак	Первичные операции	Ревизионные операции		Общее количество операций
	Число пациентов/ операций	Число пациентов	Количество операций	
Остеосаркома	4	1	3	8 (24 %)
Хондросаркома	1	1	1	3 (9,1 %)
Саркома Юинга	3	–	–	–
Недифференцированная плеоморфная саркома	2	1	1	4 (12 %)
Периостальная саркома	1	–	–	1 (3 %)
Паростальная саркома	1	1	2	4 (12 %)
Дедифференцированная адимантинома	1	–	–	1 (3 %)
Эпителиодная ангиосаркома	1	–	–	1 (3 %)
Гигантоклеточная опухоль	6	4	6	16 (48 %)
Всего	20	8	13	33

ПА (ранняя асептическая нестабильность) – 6 (46,2 %); тип ПВ (поздняя асептическая нестабильность) – 3 (23,1 %); тип ПА (поломка эндопротеза) – 2 (15,4 %); тип IVA (ранняя инфекция эндопротеза) – 1 (7,7 %); тип IVB (поздняя инфекция эндопротеза) – 1 (7,7 %). Всем пациентам первичное/повторное эндопротезирование выполнено в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина.

В настоящем исследовании при первичном и повторном онкологическом эндопротезировании голеностопного сустава использовались индивидуализированные системы онкологического эндопротезирования, наиболее часто используемые онкоортопедами на территории РФ, среди них: Prospan (Чехия) – 21 (63,6 %), Implantcast (Германия) – 12 (36,4 %). При первичном и повторном эндопротезировании количество операций с использованием модульных систем эндопротезирования с персонифицированным изготовлением ножек эндопротеза составило 36,4 %. В остальных случаях применялись немодульные индивидуальные эндопротезы. Вне зависимости от фирмы-изготовителя и типа конструкции все эндопротезы голеностопного сустава имели цементный способ фиксации большеберцовой и таранной ножек. При проведении повторного эндопротезирования в 2 случаях использовалась индивидуальная таранная ножка с дополнительной фиксацией спонгиозным винтом. Превалирующее число операций (63,6 %) было выполнено с применением титановых ножек. Ножки эндопротеза, выполненные из сплава CoCrMo, были использованы в 36,4 % случаев.

Средний период наблюдения за пациентами после первичного и повторного эндопротезирования дистального отдела большеберцовой кости и голеностопного сустава составил 58,6 мес и варьировал от 1,5 до 137,4 мес. В группе больных после первичного эндопротезирования этот показатель составил 75,5 мес и варьировал от 1,5 до 137,4 мес. После повторного эндопротезирования средний период наблюдения составил 32,6 мес и варьировал от 2,9 до 80,8 мес.

В группе набора на этапе предоперационной подготовки и планирования обследование пациентов выполнялось согласно стандартизированной программе, которая включала следующее.

1. Пациентам с планируемым первичным эндопротезированием проводили: рентгенографию/рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ) органов грудной клетки; рентгенографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) пораженного костного сегмента; ультразвуковую компьютерную томографию брюшной полости, периферических лимфоузлов, области поражения; радиоизотопное исследование костей. Также для уточнения степени распространения опухолевого процесса в ряде случаев выполняли позитронно-эмиссионную томографию. Точный расчет размеров индивидуализированного немодульного имплантата, размеров ножек эндопротеза, последующее 3D-моделирование объема резекции кости и позиционирования эндопротеза, согласно анатомическим ориентирам, производились на основании РКТ-исследования с частотой срезов

не более 1,5 мм и с включением в исследование контралатеральной конечности.

2. Пациентам с планируемым повторным эндопротезированием, помимо стандартного комплекса обследования для больных с первичным поражением костей, также выполнялись рентгенография области установленного эндопротеза с масштабируемой шкалой в 2 проекциях, РКТ области эндопротезирования с частотой срезов не более 1,5 мм с включением в исследование контралатеральной конечности. При повторном эндопротезировании индивидуальное, прецизионное изготовление имплантата включало компьютерное моделирование дизайна ножки эндопротеза, предполагаемую ее ориентацию в костномозговом канале, а также дополнительную фиксацию ножки эндопротеза при необходимости ее использования.

При наличии клинических проявлений инфекционно-воспалительного процесса, а также для пациентов с инфекцией эндопротеза в анамнезе дополнительно проводились микробиологическая и/или лабораторная диагностика аспирата ложа эндопротеза, биохимический анализ крови: С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов.

Классификация осложнений после онкологического эндопротезирования голеностопного сустава, выявленных за период наблюдения, производилась согласно международной системе ISOLS 2013. Функциональный результат оценивался с использованием международной системы MSTS.

Конструктивные особенности использованных систем эндопротезирования

В настоящем исследовании реконструкция дефекта дистального отдела большеберцовой кости проводилась с использованием 2 различных блоковидных типов голеностопного узла, отличающихся материально-технически и конструктивно. В первом случае металлическая часть узла выполнялась из титанового сплава TiAl6V4 и покрывалась карбоном. Пластиковые элементы узла эндопротеза представлены 2 втулками, выполненными из полиэфирэфиркетона (ПЕЕК). Вал узла устанавливался отдельно и фиксировался винтом через его блок. Форма большеберцовой и таранной ножек эндопротеза цилиндрическая, материал сплава – TiAl6V4. Далее в тексте этот тип конструкции эндопротеза будет обозначен как вариант 1.

Во втором случае металлическая часть узла эндопротеза изготавливалась из сплава CoCrMo. Пластиковые элементы узла представлены 2 втулками, выполненными из высокомолекулярного полиэтилена UHMW-PE. Их устанавливали непосредственно на вал узла, который фиксирован к таранному компоненту эндопротеза, затем имплантирован в большеберцовый модуль голеностопного узла эндопротеза. Большеберцовая ножка имеет форму шестигранника для обеспечения ротационной стабильности., а таранная ножка – цилиндрическую форму. Обе ножки выполнены из сплава CoCrMo. Далее в тексте этот тип конструкции эндопротеза будет обозначен как вариант 2.

Клинический пример

Пациент В., 50 лет, диагноз: злокачественная аденома нижней и средней трети правой большеберцовой кости (pT2N0M0, IIb стадии). Состояние после резекции большеберцовой кости с эндопротезированием правого голеностопного сустава. Рецидив: R1. Состояние после хирургического лечения.

В течение 2017 г. появились боли в области правой голени. С октября того же года отмечалось значимое усиление болевого синдрома в этой области. Обратился к травматологу. При обследовании по месту жительства по данным МРТ выявлено наличие дефекта кортикального слоя и внекостного компонента в средней и нижней трети правой большеберцовой кости (рис. 1–3). Направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на консультацию.

23.05.2018 г. выполнена открытая биопсия опухоли. Заключение гистологического исследования от 29.05.2018 г. № 18/19115: рентгеноморфологическая картина соответствует недифференцированной плеоморфной саркоме.

Учитывая значительное распространение опухоли в правой большеберцовой кости, необходимость

реконструкции голеностопного сустава, на этапе предоперационного планирования была использована трехмерная инновационная технология индивидуализированного эндопротезирования области опухолевого поражения. На основании PKT-исследования с частотой срезов не более 1мм в DICOM-формате был выделен интересующий сегмент эндопротезирования, проведены пространственно-частотная фильтрация и сегментация изображения с выделением поверхностей костной ткани, пораженных опухолью и интактных от нее. Определен проксимальный уровень резекции большеберцовой кости с учетом необходимого абластического отступа, рассчитаны длина ножек эндопротеза и их диаметр. Построены полноценные замкнутые 3D-модели тибиальной и феморальной частей, их сборки и узлов соединения. Далее была проведена виртуальная примерка эндопротеза голеностопного сустава в трехмерном графическом редакторе, оценены биоадекватность конструкции, мобильность сустава и рассчитаны его предельные углы сгибания и разгибания (рис. 4).

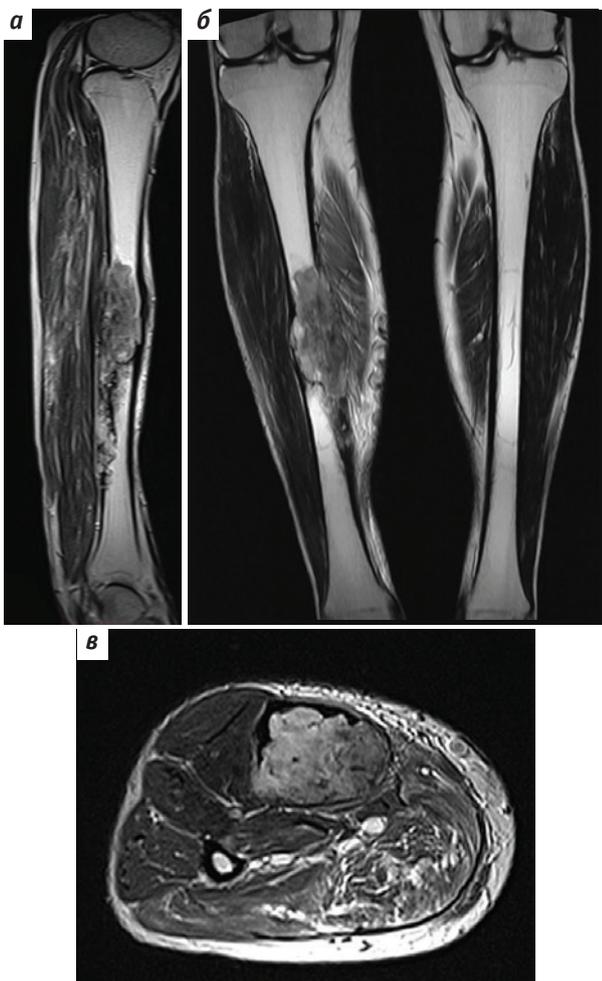


Рис. 1. МРТ правой голени перед операцией: а – прямая проекция; б – боковая проекция; в – аксиальная проекция

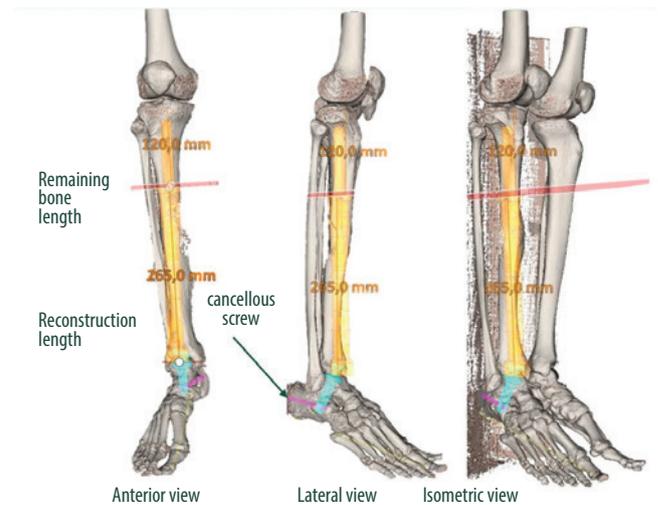


Рис. 4. 3D-моделирование индивидуального модульного эндопротеза голеностопного сустава с замещением дефекта большеберцовой кости

02.11.2018 г. выполнено первичное хирургическое лечение в объеме резекции нижней и средней трети правой большеберцовой кости с одновременным эндопротезированием правого голеностопного сустава.

На этапе удаления опухоли выявлено наличие массивного внекостного компонента, преимущественно расположенного по переднемедиальной поверхности в верхней трети правой большеберцовой кости, с инфильтрацией камбаловидной мышцы и интимным прилеганием к задней большеберцовой вене и артерии, без их вовлечения в опухолевый процесс. Камбаловидная мышца резецирована. Проведена резекция большеберцовой кости на протяжении 275 мм. Установлен цементный модульный индивидуальный эндопротез фирмы Implantcast (Германия). Материал эндопротеза – CoCrMo. Диаметр большеберцовой



Рис. 5. Рентгенограмма после операции (проксимальная часть эндопротеза): а – прямая проекция; б – боковая проекция



Рис. 6. Рентгенограмма после операции (дистальная часть эндопротеза): а – прямая проекция; б – боковая проекция

ножки эндопротеза – 17 мм, ее длина – 100 мм, длина замещаемой части эндопротеза – 265 мм. Диаметр таранной ножки эндопротеза – 14 мм, ее длина – 55 мм. На рис. 5 и 6 представлена рентгенограмма после операции в прямой и боковой проекциях соответственно.

Заключение гистологического исследования № 18/42281: дедифференцированная адамантинома правой большеберцовой кости с разрушением кортикального слоя и мягкотканым компонентом.

В апреле 2019 г. пациент отметил появление уплотнения, незначительный болевой синдром по заднемедиальной поверхности в средней трети голени. По данным МРТ от 26.04.2019 выявлен рецидив опухоли в мягких тканях в проекции эндопротеза (рис. 7). Выполнена трепанобиопсия опухоли: верифицирован рецидив злокачественной адамантиномы в мягких тканях.

29.05.2019 г. выполнено **повторное хирургическое лечение** – удаление рецидива опухоли.

Во время операции выявлено наличие объемного опухолевого узла, расположенного по заднемедиальной поверхности в верхне-средней трети правой голени, инфильтрирующего камбаловидную и медиальную головки икроножной мышцы. Также обнаружены интимное прилегание задней большеберцовой вены и полное врастание задней большеберцовой артерии в опухолевый узел, что потребовало ее перевязки и пересечения. Для выполнения вышеописанного этапа операции произведен частичный демонтаж модулей эндопротеза в верхне-средней трети с заменой пластиковой втулки его узла и фиксирующего модуля винта. На рис. 8 представлена рентгенограмма после операции.

За настоящий период наблюдения признаков прогрессирования заболевания не выявлено.



Рис. 7. МРТ через 6 мес после первичной операции: выявлен рецидив опухоли в мягких тканях: а – прямая проекция; б – боковая проекция; в – аксиальная проекция

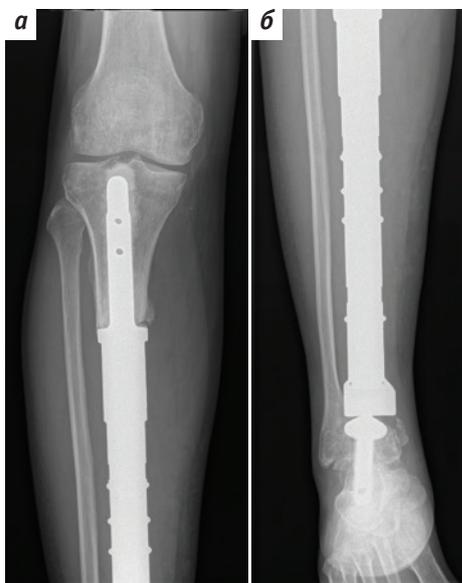


Рис. 8. Рентгенограмма после удаления рецидива опухоли: а – прямая проекция; б – боковая проекция

Результаты

В настоящем исследовании за период наблюдения, равный 11 годам, общая частота осложнений (структурированная по классификации ISOLS 2013) после первичного и повторного эндопротезирования составила 57,6 %. Средний срок до выявления онкологических и не онкологических осложнений составил 19,6 мес и варьировал от 1 до 102 мес.

Онкологические осложнения были в среднем выявлены через 11,1 мес (от 1 до 25 мес). Средний срок до рецидива составил 13,5 мес, метастазирование было выявлено в среднем через 11,9 мес; рецидив и метастазирование в среднем диагностированы через 8,3 мес. Общее количество онкологических осложнений составило 45 %. В их структуре только местный рецидив был выявлен у 15 % пациентов; только метастазирование – у 15; наличие прогрессирования в виде местного рецидива и метастазов – у 15 % пациентов.

Средний срок до выявления не онкологических осложнений составил:

- в группе пациентов после первичного эндопротезирования – 39 мес (от 6 до 102 мес) при частоте осложнений 40 %;
- в группе пациентов после повторного эндопротезирования – 12,8 мес (от 3 до 25 мес) при частоте осложнений 46,2 %.

Анализ полученных результатов онкологического эндопротезирования голеностопного сустава показал, что осложнения после повторного эндопротезирования возникают в 1,2 раза чаще, чем после первичного.

В течение 11-летнего периода наблюдения в разные временные интервалы в 39,4 % случаев выполнена частичная замена компонентов эндопротеза или полностью всего эндопротеза в связи с развитием механических и немеханических осложнений. Так, в 18,2 % проведена замена всего эндопротеза, в 15,2 % – таранной ножки и съемных элементов узла, в 6 % – только съемных элементов конструкции узла установленных эндопротезов после первичного и повторного эндопротезирования.

За указанный период наблюдения из мониторинговой группы выбыло 25 % пациентов. Причиной этого в 15 % случаев были осложнения, связанные с рецидивом основного заболевания, потребовавшие выполнения калечащей операции; в 10 % – смерть из-за прогрессирования основного заболевания. В настоящем исследовании ранжирование структуры осложнений выполнено с учетом значимости влияния на проведение повторного эндопротезирования. Были выделены ведущие осложнения, приведшие к повторному эндопротезированию, и сопутствующие, не значимые для повторного эндопротезирования или явившиеся последствием развития ведущих.

Структура ведущих осложнений после первичного и повторного онкологического эндопротезирования голеностопного сустава согласно классификации ISOLS 2013 представлена в табл. 2.

Таблица 2. Структура ведущих осложнений после первичного и повторного онкологического эндопротезирования области голеностопного сустава

Эндопротезирование (2008–2019 гг.)	Механические осложнения, %			Не механические осложнения	
	Тип I. Мягкотканые осложнения	Тип II. Асептическая нестабильность	Тип III. Разрушение конструкции эндопротеза, перелом кости	Тип IV. Инфекция	Тип V. Прогрессирование опухоли (рецидив)
Первичное (n = 20)	подтип А – 0, подтип В – 0	подтип А – 20, подтип В – 10	подтип А – 5, подтип В – 0	подтип А – 0, подтип В – 5	подтип А – 10, подтип В – 15
Повторное (n = 13)	подтип А – 0, подтип В – 0	подтип А – 23,1, подтип В – 7,7	подтип А – 0, подтип В – 0	подтип А – 0, подтип В – 3,1	–
Всего (n = 33)	0	30,3	3	9,1	25

В группе настоящего исследования не было выявлено ни одного мягкотканного осложнения (тип I составил 0 %), явившегося причиной повторного эндопротезирования. Однако у 2 пациентов сразу после операции зарегистрирован асептический некроз лоскута с диастазом послеоперационной раны (тип IV), который формировался вторичным натяжением. Причина диастаза этой раны заключалась в использовании фигурного переднелатерального доступа с огибанием медиального мышцелка, что привело к краевому некрозу переднего лоскута. Последующие операции проводились с использованием переднемедиального клюшкообразного доступа. Вышеописанное осложнение при последующем эндопротезировании голеностопного сустава диагностировано не было.

В группе пациентов с диагностированной клинической асептической нестабильностью (тип II) голеностопного эндопротеза после первичного и повторного эндопротезирования средний срок до выявления этого осложнения составил 23,4 мес и варьировал от 6 до 102 мес. После первичного эндопротезирования средний срок обнаружения этого осложнения составил 29,5 мес (от 6 до 102 мес). После повторного эндопротезирования это значение составило 14,3 мес (от 7 до 25 мес). В результате оценки количества выявленных осложнений типа II (по ISOLS 2013) в зависимости от варианта конструкции узла было выявлено, что частота асептической нестабильности при использовании варианта 1 голеностопного сустава составила 42,9 %, а при применении варианта 2 этого сустава – всего 8,3 %. Таким образом, вариант конструкции эндопротеза оказывает значимое влияние на прогноз его стабильности.

В 85,7 % повторных операций по поводу нестабильности эндопротеза варианта 1 было выявлено наличие металлоза мягких тканей ложа эндопротеза, что в 100 % случаев сопровождалось остеолитом опиала таранной кости. При использовании варианта 2 конструкции эндопротеза данной патологии обнаружено не было. Биохимические изменения околосуставной жидкости, мелкодисперсные частицы полиэтилена и металла вследствие повышенного изнашивания подвижных элементов эндопротеза приводят к активации иммунного ответа в виде синтеза макрофагов и, как следствие, к увеличению числа остеокластов и в дальнейшем к развитию остеолита в зонах контакта парапротезной жидкости с костью. Пломка/выраженный износ узла эндопротеза (тип IIIA) обусловлены особенностями варианта 1 конструкции и связаны с быстрым износом блокирующего винта, развитием нестабильности узла эндопротеза, использованием пластикового элемента узла эндопротеза, изготовленного из материала PEEK.

При использовании варианта 1 эндопротеза в 42,9 % случаев развитие асептической нестабильности сопровождалось клиническими проявлениями нестабильности узла эндопротеза (тип IIIA), в 1 случае клиническая нестабильность эндопротеза была диагностирована

первично. Это осложнение впоследствии привело к нестабильности таранной ножки. При использовании варианта 2 эндопротеза поломки/разрушения его узла не наблюдалось.

В структуре развившейся асептической нестабильности при первичном и повторном эндопротезировании, вне зависимости от варианта конструкции эндопротеза, выявлено, что это осложнение в 100 % случаев сопряжено с нестабильностью таранной ножки эндопротеза и только в 7,7 % – с нестабильностью большеберцовой ножки. Риск нестабильности таранной ножки, при прочих равных условиях, вероятно, выше из-за фиксации ее в губчатое вещество таранной и пяточной костей. Анализ полученных результатов показал отсутствие значимого влияния фактора остеопороза на частоту асептической нестабильности при первичном эндопротезировании. Так, в 90 % случаев во время первичного эндопротезирования остеопороз большеберцовой и таранной костей выявлено не было. Однако при повторном эндопротезировании остеопороз большеберцовой кости был обнаружен в 20 %, таранной кости – в 90 % случаев, вне зависимости от варианта конструкции эндопротеза. При этом наличие остеопороза при повторном эндопротезировании оказывает значимое влияние на сокращение сроков развития асептической нестабильности.

В 1 случае наличие ведущего осложнения в виде асептической нестабильности таранной ножки эндопротеза сопровождалось появлением рецидива в мягких тканях в проекции послеоперационного рубца, что само по себе не требовало проведения повторного эндопротезирования сустава.

Среди 33 первичных и повторных операций онкологического эндопротезирования голеностопного сустава перипротезный перелом кости (тип IIIB) не был выявлен ни у одного пациента (0 %).

В группе пациентов с диагностированной перипротезной инфекцией (тип IV) голеностопного эндопротеза после первичного и повторного эндопротезирования средний срок до выявления этого осложнения составил 29 мес и варьировал от 3 до 83 мес.

Среди 4 выявленных случаев перипротезной инфекции, по данным микробиологического исследования, в 2 верифицировано наличие MRSA у одного и того же пациента, что потребовало проведения двухэтапного реэндопротезирования при первичном инфекционно-воспалительном процессе. При рецидиве инфекции удалось добиться излечения пациента только с помощью антибактериальной терапии. В остальных 2 случаях были выявлены MRSE и MSSE у разных пациентов, что в 1-м случае потребовало выполнения ампутации конечности из-за выраженного дефицита мягких тканей и проведения двухэтапного реэндопротезирования во 2-м. Более высокая частота развития инфекционно-воспалительного процесса после повторного эндопротезирования связана с дефицитом мягких тканей в области послеоперационного рубца.

Среди 20 пациентов после онкологического эндопротезирования голеностопного сустава рецидив опухоли в кости (тип VA) был выявлен в 10 % случаев, в мягких тканях (тип VB) – в 15 %. При рецидиве опухоли в кости (тип VA) всем пациентам произведена ампутация конечности. При этом при рецидиве опухоли в мягких тканях (тип VA) 2 из 3 больных удалось выполнить иссечение рецидива опухоли, и только 1 пациенту пришлось ампутировать конечность.

Средний функциональный результат после первичного и повторного эндопротезирования голеностопного сустава оценивался по шкале MSTS, составил через 6 мес 70,5 % и варьировал от 40 до 87 %. Через 12 мес этот показатель составил 76 % и варьировал от 46,7 до 96,7 %.

Статистический анализ накопленного материала показал, что срок службы онкологического голеностопного эндопротеза (отсутствие осложнений типов I–IV по ISOLS 2013) в настоящем исследовании после первичного и повторного эндопротезирования через 5 лет составил $40,1 \pm 12$ %.

В исследуемой группе общая выживаемость (ОВ) пациентов с диагнозом гигантоклеточной опухоли большеберцовой кости составила через 5 и 10 лет $88,9 \pm 10,5$ %; больных с первичными злокачественными опухолями с поражением большеберцовой кости – через 5 лет составила $93,3 \pm 6,4$ %. Значение ОВ за 10 лет – $63,0 \pm 19,8$ %.

В исследуемой группе бессобытийная выживаемость пациентов за 5 и 10 лет составила $50 \pm 11,8$ %, а безрецидивная выживаемость за этот же период – $66,2 \pm 11,3$ %.

В группе 20 пациентов, включенных в исследование, прогрессирование заболевания выявлено в сроки от 1 мес до 2,5 года.

Обсуждение

До середины 90-х годов XX в. ампутация оставалась одним из стандартных хирургических способов лечения пациентов со злокачественными опухолями костей области голеностопного сустава. Она позволила добиться удобоваримого онкологического результата, получить прогнозируемый функциональный результат при низких рисках послеоперационных осложнений [10, 12]. Попытки найти наиболее оптимальный способ реконструкции дефекта после радикальной резекции области голеностопного сустава основывались на использовании биологического метода. Для создания артродеза сустава применялись различные ауто- и аллотрансплантаты. В качестве области для забора донорского материала (ауто- и аллотрансплантатов) наиболее часто использовали фрагмент контралатеральной большеберцовой кости, васкуляризованную и не васкуляризованную часть малоберцовой кости [10]. Применение биологического метода реконструкции было сопряжено с типичными для него осложнениями, главные из которых – дезинтеграция аллотрансплантата и инфекция, что порой приводило к необходимости выполнения калечащей операции. Тем не менее до развития

более широких возможностей эндопротезирования голеностопного сустава наиболее оптимальным способом реконструкции дефекта оставался артродез, позволяющий достичь относительно хорошей стабильности.

В исследовании, проведенном S. Shalaby и соавт. [6], 6 пациентам со злокачественными опухолями дистального отдела большеберцовой кости выполнена радикальная резекция с реконструкцией дефекта артродезом с использованием собственной малоберцовой кости, зафиксированной с помощью аппарата Илизарова. Функциональный результат оценивался по шкале MSTS и был равен 70 % [16].

В сходном исследовании, проведенном W. Ebeid и соавт. [17], 30 пациентам выполнена радикальная резекция с реконструкцией дефекта артродезом с использованием собственной васкуляризованной малоберцовой кости. Функциональный результат по шкале MSTS составил 80 % [17].

В обзорном исследовании Z. Zhao и соавт. [10], включавшем 26 источников литературы, представлены результаты использования биологического метода реконструкции дефекта области голеностопного сустава и 9 случаев онкологического эндопротезирования этой области. Выявлено сходство в полученном функциональном результате применения этих методов реконструкции. Средний функциональный результат по шкале MSTS при использовании биологического способа реконструкции составил 78,4 % (от 2 до 100 %), после эндопротезирования голеностопного сустава – 72,2 % (от 50 до 90 %) [10]. Анализ полученных результатов показал значительную количественную разницу между этими группами и, как следствие, – их несопоставимую статистическую достоверность. В случае биологического способа реконструкции было включено 253 операции, в случае эндопротезирования голеностопного сустава – всего 37 операций. Стоит отметить, что примерно половина выполненных операций по эндопротезированию голеностопного сустава, включенных в исследование, была выполнена до 2001 г. [10].

Внедрению онкологического эндопротезирования области голеностопного сустава в широкую клиническую практику препятствовали две существенные проблемы: нужно было создать оптимальную конструкцию эндопротеза, с одной стороны, позволяющую выдерживать значительные разновекторные нагрузки, иметь надежную фиксацию к костным сегментам, а с другой – имеющую компактную форму, позволяющую укрыть его местными тканями после радикальной резекции опухоли [13, 14]. Первые результаты успешного использования голеностопного сустава в онкоортопедии были опубликованы в 1999 г. в исследовании S.H. Lee и соавт. [15]. В РФ для реконструкции дефекта области голеностопного сустава в 2008 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина впервые был использован эндопротез. Краткосрочные результаты опубликованы в 2010 г. в исследовании М.Д. Алиева и соавт. [6].

В то же время количество публикаций по реконструкции дефекта эндопротезом голеностопного сустава после резекции опухолевого поражения дистального отдела

Таблица 3. Сводные данные основных исследований использования онкологических голеностопных эндопротезов

Автор публикации	Дата публикации	Число пациентов	Период наблюдения, лет	Местный рецидив	Мета-стазы	Инфекция	Ампутация	Функциональные результаты
S. H. Lee и соавт. [15]	1999	6	5,3	0	0	1	0	ISOLS – 80 %
A. Abudu и соавт. [18]	1999	4	4,6	1	1	1	0	MSTS – 64 %
M. V. Nataraja и соавт. [19]	2000	6	3,4	2	0	1	3	MSTS – 80 %
A.S. Shekkeris и соавт. [8]	2009	6	9,6	0	0	2	2	MSTS – 70 %
P. Yang и соавт [11]	2017	8	6,4	2	3	2	1	MSTS – 66 %
В. Ю. Карпенко и соавт [9]	2017	9	5,5	1	1	2	2	MSTS – 73 %
Z. Zhao и др. (обзорная статья) [10]	2018	37	6,5 (средний)	5	н/д	6	н/д	MSTS – 72,2 %
Настоящая публикация	2020	20	11	5	7	4	5	MSTS – 76 %

большеберцовой кости ограничено. Данные основных исследований представлены в табл. 3 (в сравнении с данными настоящей статьи).

Анализ результатов настоящего исследования и существующих публикаций выявил, что вне зависимости от сроков наблюдения, местный рецидив является основным осложнением эндопротезирования области голеностопного сустава и приводит в большинстве случаев к потере конечности. В указанных литературных источниках инфекция ложа эндопротеза указана как второе по значимости осложнение, однако настоящее исследование показало, что вторым по частоте осложнением эндопротезирования этой области является асептическая нестабильность эндопротеза, причины которой рассмотрены выше.

Заключение

Одиннадцатилетние онкологические и функциональные результаты рутинного использования голеностопного онкологического эндопротеза доказали наличие значительного потенциала этого метода для лечения доброкачественных и злокачественных поражений дистального отдела больше-

берцовой кости, выявили значимые преимущества перед различными биологическими и костно-пластическими методами реконструкции. Основные преимущества данного метода: меньший объем хирургического вмешательства, удобоваримый функциональный результат, который обеспечивается ранней активизацией пациента, началом комплекса восстановительного лечения в короткие сроки.

За исследуемый период наблюдения также удалось выявить и провести тщательный анализ причин развития основных осложнений, возникающих при реконструкции области голеностопного сустава, при первичном и повторном эндопротезировании. Среди них значимое место занимают асептическая нестабильность эндопротеза и рецидив опухоли.

Тщательный отбор пациентов, проведение этого вида органосохраняющего лечения пациентам с положительным ответом на неoadьювантное консервативное лечение, соблюдение принципа радикальности позволяют снизить количество местных рецидивов. Выбор эндопротеза с учетом оптимальной биомеханики конструкции узла эндопротеза и способов фиксации влияет на частоту асептической нестабильности имплантата.

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

- Алиев М.Д. Эндопротезирование как основа онкоортопедии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2010;4:7–12.
- Aksnes L.H., Bauer H.C., Jebsen N.L. et al. Limb-sparing surgery preserves more function than amputation: a Scandinavian sarcoma group study of 118 patients. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(6):786–94.
- Hwang J.S., Mehta A.D., Yoon R.S., Beeb K.S. From amputation to limb salvage reconstruction: evolution and role of the endoprosthesis in musculoskeletal oncology. *J Orthopaed Traumatol* 2014;15:81–6.
- Grimer R.J., Aydin B.K., Wafa H. et al. Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumors of bone. *Bone Joint J* 2016;98-B:857–64.
- Pala E., Henderson E.R., Calabro T. et al. Survival of current production tumor endoprostheses: Complications, functional results, and a comparative statistical analysis. *J Surg Oncol* 2013;108(6):403–8.
- Алиев М.Д., Соколовский А.В., Соколовский В.А., Сергеев П.С. Результаты реконструкций голеностопного сустава мега-протезом при поражении опухолью дистального отдела большеберцовой кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2010;4:13–8.
- Kerkhoff Y.R., Kosse N.M., Metsaars W.P., Louwerens J.W. Long-term Functional and Radiographic Outcome of a Mobile Bearing Ankle Prosthesis. *Foot Ankle Int* 2016;37(12):1292–302.
- Shekkeris A.S., Hanna S.A., Sewell M.D. et al. Endoprosthetic reconstruction of the distal tibia and ankle joint after resection of primary bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91-B:1378–82.
- Карпенко В.Ю., Бухаров А.В., Курильчик А.А. и др. Эндопротезирование при опухолевом поражении дистальных отделов конечностей. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2017;6(5):31–6.
- Zhao Z., Yan T., Guo W. et al. Surgical options and reconstruction strategies for primary bone tumors of distal tibia: A systematic review of complications and functional outcome. *J Bone Oncol* 2018;14:100209.
- Yang P., Evans S., Khan Z. et al. Reconstruction of the distal tibia following resection of aggressive bone tumours using a custom-made megaprosthesis. *J Orthop* 2017;14(3):406–9.
- Mavrogenis A.F., Abati C.N., Romagnoli C., Ruggieri P. Similar survival but better function for patients after limb salvage versus amputation for distal tibia osteosarcoma. *Clinical Orthopaedics Related Res* 2012;470(6):1735–48.
- Chandrasekar C.R., Grimer R.J., Carter S.R. et al. Malignant Tumours of the Foot and Ankle: Results of Limb Salvage and Amputation. ISOLS 2009.
- Lohmann C., Beil T., Güthoff W., Rütger W. A. New System of Mega-Endoprostheses for Use in Tumor and Revision Surgery. ISOLS 2007.
- Lee S.H., Kim H.S., Park Y.B. et al. Prosthetic reconstruction for tumors of the distal tibia and fibula. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81-B:803–7.
- Shalaby S., Shalaby H., Bassiony A. Limb salvage for osteosarcoma of the distal tibia with resection arthrodesis, autogenous fibular graft and Ilizarov external fixator. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88-B:1642–6.
- Ebeid W., Amin S., Abdelmegid A. et al. Reconstruction of distal tibial defects following resection of malignant tumours by pedicled vascularised fibular grafts. *Acta Orthop Belg* 2007;73:354–9.
- Abudu A., Grimer R.J., Tillman R.M., Carter S.R. Endoprosthetic replacement of the distal tibia and ankle joint for aggressive bone tumours. *Int Orthop* 1999;23:291–4.
- Natarajan M.V., Annamalai K., Williams S. et al. Limb salvage in distal tibial osteosarcoma using a custom mega prosthesis. *Int Orthop* 2000;24:282–4.

Вклад авторов

А.В. Соколовский: проведение операций, разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

В.А. Соколовский: проведение операций, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический); научное редактирование, научное консультирование;

М.Д. Алиев: проведение операций, разработка дизайна исследования, научное редактирование, научное консультирование.

Authors' contributions

A.V. Sokolovskii: performing operations, developing research design, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained (including statistical), reviewing publications on the topic of the article, writing the article text;

V.A. Sokolovskii: performing operations, obtaining data for analysis, analyzing the obtained data (including statistical analysis); scientific editing, scientific consulting;

M.D. Aliev: performing operations, developing research design, scientific editing, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

В.А. Соколовский / V.A. Sokolovskii: <https://orcid.org/0000-0003-0558-4466>

М.Д. Алиев / M.D. Aliev: <https://orcid.org/0000-0003-2706-4138>

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.

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 of the Ministry of Health of Russia.

Пигментное новообразование кожи у ребенка: сложный случай и обзор литературы

Т.С. Бельшева¹, Т.В. Наседкина², К.В. Орлова¹, Я.В. Вишневская¹, И.С. Клецкая³,
Д.Б. Хестанов¹, М.Б. Дорошенко¹, С.Н. Михайлова¹, А.И. Сендерович⁴, М.А. Емельянова²,
И.С. Абрамов², Л.В. Демидов¹, М.Д. Алиев⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24; ²Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук; Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32; ³РДКБ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117; ⁴ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15; ⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Татьяна Сергеевна Бельшева klinderma@bk.ru

Введение. Меланома кожи у детей является очень редким заболеванием и по многим параметрам отличается от меланомы кожи у взрослых. Общепринятые критерии клинической диагностики данной патологии, наблюдаемые у взрослых, часто отсутствуют у детей и подростков, что затрудняет своевременную постановку диагноза.

Цель исследования – оценка клинической значимости различных диагностических критериев при анализе редкого случая врожденного пигментного новообразования кожи у ребенка.

Материалы и методы. Клинический случай врожденной опухоли в области лучезапястного сустава у девочки 5 мес. При первичной диагностике проведено ультразвуковое исследование. Выполнено иссечение опухоли с замещением дефекта перемещенным кожным лоскутом. Проведено гистологическое, генетическое и цитогенетическое (флуоресцентная гибридизация *in situ*, FISH) исследование образца опухоли.

Результаты. Гистологическое исследование выявило участки клеточной атипии с высокой митотической активностью и наличием патологических митозов. По результатам FISH в образце наблюдается увеличение копийности гена *RREB1*, что может указывать на амплификацию данного участка хромосомы. При генетическом тестировании обнаружена мутация *Q61K* в гене *NRAS*.

Заключение. Несмотря на наличие гистологических признаков злокачественности новообразования и неоднозначных результатов FISH, по совокупности клинических данных (ранний возраст на момент операции, экспансивный характер роста, множественность узлов, отсутствие некроза, длительный безрецидивный период) описанный случай следует рассматривать как врожденный невус с атипическими пролиферативными узлами.

Ключевые слова: меланома, дети, пролиферирующий узел, врожденный невус

Для цитирования: Т.С. Бельшева, Т.В. Наседкина, К.В. Орлова, Я.В. Вишневская и др. Пигментное новообразование кожи у ребенка: сложный случай и обзор литературы. Саркомы 2020;12(2–3):16–25.

PIGMENTED SKIN NEOPLASM IN A CHILD: COMPLEX CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

T.S. Belysheva¹, T.V. Nasedkina², K.V. Orlova¹, Y.V. Vishnevskaya¹, I.S. Kletskaya³, D.B. Khestanov¹, M.B. Doroshenko¹,
S.N. Mikhaylova¹, A.I. Senderovich⁴, M.A. Emelyanova², I.S. Abramov², L.V. Demidov¹, M.D. Aliiev⁵

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia; ²Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences; 32 Vavilov St., Moscow, 119991, Russia; ³Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 117 Leninsky prosp., Moscow 119571, Russia; ⁴The Federal State Budgetary Institution "Central clinical hospital with polyclinic" of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 15 Marshal Tymoshenko St., 121359 Moscow, Russia; ⁵National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 2nd Botkinskiy Proezd, 125284 Moscow, Russia

Contacts: Tatyana Sergeevna Belysheva klinderma@bk.ru

Introduction. Skin melanoma in children is a very rare disease that differs in many aspects from skin melanoma in adults. The conventional criteria for clinical diagnostics of melanoma observed in adults are often absent in children and adolescents, making it difficult to make a diagnosis on time.

Objective. The aim of the study is to assess the clinical significance of various diagnostic criteria in the analysis of a rare case of congenital pigment skin neoplasm in a child.

Materials and methods. The clinical case of a congenital melanocytic lesion in a wrist joint area in a girl 5 months old. During the primary diagnosis, an ultrasound examination was carried out. The tumor excision was performed with replacement of defect using moved skin flap. Histological, genetic and cytogenetic (fluorescent hybridization *in situ*, FISH) examination of a tumor sample was carried out.

Results. The histological examination revealed areas of cellular atypia with high mitotic activity and the presence of pathological mitoses. According to FISH results, an increase in the copy of the *RREB1* gene was observed in the sample, which may indicate amplification of this chromosome region. Genetic testing revealed a Q61K mutation in the *NRAS* gene.

Conclusion. Despite the presence of histological features of neoplasm malignancy and ambiguous FISH results, the described case should be considered as congenital nevus with atypical proliferative nodes based on combination of clinical data (early age at the time of surgery, expansive growth pattern, multiplicity of nodes, lack of necrosis, long relapse-free period).

Key words: melanoma, children, proliferating node, congenital nevus

For citation: Belysheva T.S., Nasedkina T.V., Orlova K.V. et al. Pigmented skin neoplasm in a child: complex case report and review of the literature. *Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2020;12(2–3):16–25. (In Russ.).

Введение

Меланома – чрезвычайно агрессивная опухоль. Заболеваемость меланомой резко увеличивается с возрастом: от 1,1 случая на 1 млн детей от 1 года до 4 лет до 10,4 случая на 1 млн в возрасте от 15 до 19 лет [1]. Согласно данным базы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), ежегодно в США заболевают 4 ребенка на 1 млн населения, при этом большинство детей старше 10 лет [2]. Отмечаются различия по полу: у девочек наблюдается более высокий уровень заболеваемости [3]. По локализации: у девочек старше 4 лет чаще встречается меланома нижней части туловища, а у мальчиков старше 10 лет – меланома в области головы и шеи [4].

В 2018 г. в Российской Федерации меланомой кожи заболели 19 человек 0–17 лет, 6 детей 0–14 лет (4 мальчика и 2 девочки), 13 человек 15–17 лет. В 2018 г. грубый показатель заболеваемости (оба пола) составил 0,02 случая на 100 тыс. населения в возрастной группе 0–14 лет и 0,04 в возрастной группе 15–17 лет. Стандартизованный показатель численно не отличался от грубого. В структуре заболеваемости меланома кожи в 2018 г. составила менее 1 % и у мальчиков, и у девочек в обеих возрастных группах [5, 6].

Меланома у детей в зависимости от возраста возникновения делится на врожденную (от внутриутробного периода до рождения), младенческую, или инфантильную (от рождения до 1 года), меланому детского возраста (от 1 года до полового созревания) и меланому подростков (от начала периода полового созревания до 21 года) [7]. Врожденные и инфантильные меланомы встречаются наиболее редко.

Врожденные меланомы подразделяются на 3 категории в зависимости от происхождения: 1) возникающие во врожденном меланоцитарном невусе, 2) возникающие *de novo* и 3) возникающие как трансплацентарные метастазы (от матери, страдающей меланомой) [8]. Врожденные меланоцитарные невусы (ВМН) встречаются у одного из 2–3 % новорожденных детей, при этом риск малигнизации зависит от размера ВМН [9]. В случае небольших ВМН он составляет менее 1 % и наиболее часто реализуется после пубертата, в случае же ВМН более 40 см с наличием сателлитов риск развития меланомы возрастает до 5 % и более [10].

Клинические проявления меланомы у детей могут быть весьма неспецифичными; образование иногда напоминает «банальный», диспластический невусы, невусы Шпитца (Спитца) или Рида, голубой и клеточный голубой невусы, врожденный невус с пролиферативным узлом, гемангиому, пиогенную гранулему, дерматофибром или вульгарную бородавку [11]. В описанной серии из 33 пациентов с меланомой у детей наиболее распространенные клинические проявления включали увеличение размера образования, кровотечение, изменение цвета, зуд, пальпируемое увеличение лимфатических узлов, пальпируемое подкожное образование [12]. У детей часто встречаются амеланотическая (50 %) и узловатая (30 %) меланомы, а также меланома с большей средней толщиной по Бреслоу (3,5 мм) [12].

Диагностика меланомы кожи у детей сопряжена с определенными трудностями. Именно редкость данной опухоли среди детей и подростков может стать причиной ошибки в постановке диагноза при первичном обращении к врачу. Педиатр, дерматолог, хирург, а иногда и детский онколог не готовы заподозрить меланому. Помимо этого, даже в случае предположительного клинического диагноза «меланома» морфологическое исследование образования, обнаруженного у ребенка, нередко оказывается затруднительным из-за высокой гетерогенности меланомы кожи и других меланоцитарных новообразований у детей [7]. Общепринятые критерии клинической диагностики меланомы, наблюдаемые у взрослых, часто отсутствуют у детей и подростков, что осложняет диагностику. В табл. 1 представлено сравнение критериев клинической диагностики детей и взрослых. Традиционные критерии ABCDE могут лишь помочь принять решение о необходимости инвазивной диагностики – эксцизионной или инцизионной биопсии. Морфологическое исследование обычно проводится по алгоритму, принятому для диагностики меланомы у взрослых пациентов (в силу ее частой встречаемости и лучшей изученности). Однако обоснованность такой экстраполяции вызывает у специалистов некоторые сомнения, поскольку меланома кожи у детей и подростков по ряду клинических и морфологических характеристик, а также молекулярных механизмов возникновения отличается от меланомы у взрослых [7–12].

Таблица 1. Сравнение критериев клинической диагностики меланомы кожи у детей и взрослых [13]**Table 1.** Comparison of the clinical diagnostic criteria of cutaneous melanoma in children and adults [13]

Общепринятые диагностические критерии у взрослых	Возможные диагностические критерии у детей
A – asymmetry/асимметрия	A – amelanotic/амеланотическая
B – border irregularity/граница/неровность краев	B – bleeding or bump/кровоточивость или возвышение
C – colour variegation/цвет (полихромия)	C – colourless or colour uniformity/бесцветность или однородность цвета
D – diameter >6 mm/диаметр >6 мм	D – de novo or diameter >6 mm/появление de novo
E – evolution/эволюция/изменение образования	E – evolution/эволюция/изменение образования

Дифференциальную диагностику меланомы у детей проводят, как правило, с невусом Шпитца (Спитца), клеточным и склеротическим голубыми невусами, врожденным невусом с пролиферативным узлом.

Необходимо выполнять эксцизионную биопсию подозрительных пигментных образований кожи как у детей, так и у взрослых. Патологоанатомическое исследование должно быть произведено опытным врачом-патологоанатомом, который специализируется на пигментных образованиях кожи по всем рекомендуемым алгоритмам для диагностики пигментных образований кожи, особенно со шпидоидными характеристиками, когда очень сложно отличить доброкачественное образование от злокачественного. Дополнительное использование FISH, сравнительной геномной гибридизации и анализа экспрессии генов улучшает характеристику атипичных образований с неизвестным злокачественным потенциалом [14].

Цель настоящей работы – описание крайне редкого случая врожденного пигментного новообразования кожи запястья у пациентки Л., 5 мес, первоначально вызвавшего разногласия в диагнозе среди авторов данной публикации. Проведена дифференциальная диагностика между врожденным невусом с пролиферативным узлом и меланомой, возникшей на его фоне. При постановке диагноза использовался комплексный подход, включающий традиционные гистологические и молекулярно-генетические методы [15, 16]. Ранее для определения степени злокачественности меланоцитарного образования было выполнено иммуногистохимическое исследование, результаты иммуногистохимии представлены в отдельной публикации [17]. В настоящей работе проведена оценка клинической значимости различных подходов в случае подозрения на меланому кожи у ребенка.

Материалы и методы

Гистологическое исследование. Проводилось исследование препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимическое исследование, проводившееся ранее, описано в статье Г.М. Волгарева и соавт. [17].

Молекулярно-генетическое исследование. Опухолевая ДНК выделена из парафиновых срезов с использованием набора Qiagen FFPE Kit. Методом мультиплексной LNA-блокирующей амплификации с последующей аллель-специфичной гибридизацией ПЦР-продуктов на гидрогелевых биочипах определяли наличие в опухоли соматических мутаций в генах *BRAF*, *NRAS*, *c-KIT* и *GNA11*, как описано ранее [17].

Флуоресцентная гибридизация *in situ*. Исследование проводилось на парафиновом срезе толщиной 4 мкм. FISH-реакция выполнена согласно протоколу фирмы-производителя CytoTest. Срез был окрашен с помощью флуоресцентного зонда RREB1/MYB/CCP6/CCND1 FISH Probe Kit (CytoTest). Оценка результата FISH-реакции проводилась с помощью микроскопа Axioscop 2 Plus ZEISS.

Описание случая

Пациентка Л., 5 мес, поступила в Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» с врожденным новообразованием кожи и подкожно-жировой клетчатки в области левого лучезапястного сустава. Новообразование полихромное, красновато-бурого цвета, возвышающееся над поверхностью кожи на 2 см. Его поперечные размеры – 4,0 × 4,0 см; при пальпации – плотно-эластической консистенции, не смещаемое, вызывало умеренное беспокойство ребенка. Ранее по месту жительства была сделана ультразвуковая томография новообразования, по результатам которой высказано предположение о гемангиоме (дифференциальная диагностика между сосудистой мальформацией и злокачественным новообразованием).

С учетом данных обследования выполнено иссечение опухоли с замещением дефекта перемещенным кожным лоскутом (рис. 1, 2).

Гистологическое исследование. Макроскопически опухоль представляла собой взбухающее многоузловое образование общим размером 3,5 × 3 × 2,2 см. Поверхность опухоли коричневого цвета, на разрезах узлы были представлены плотно-эластичной серой тканью с очаговыми кровоизлияниями.

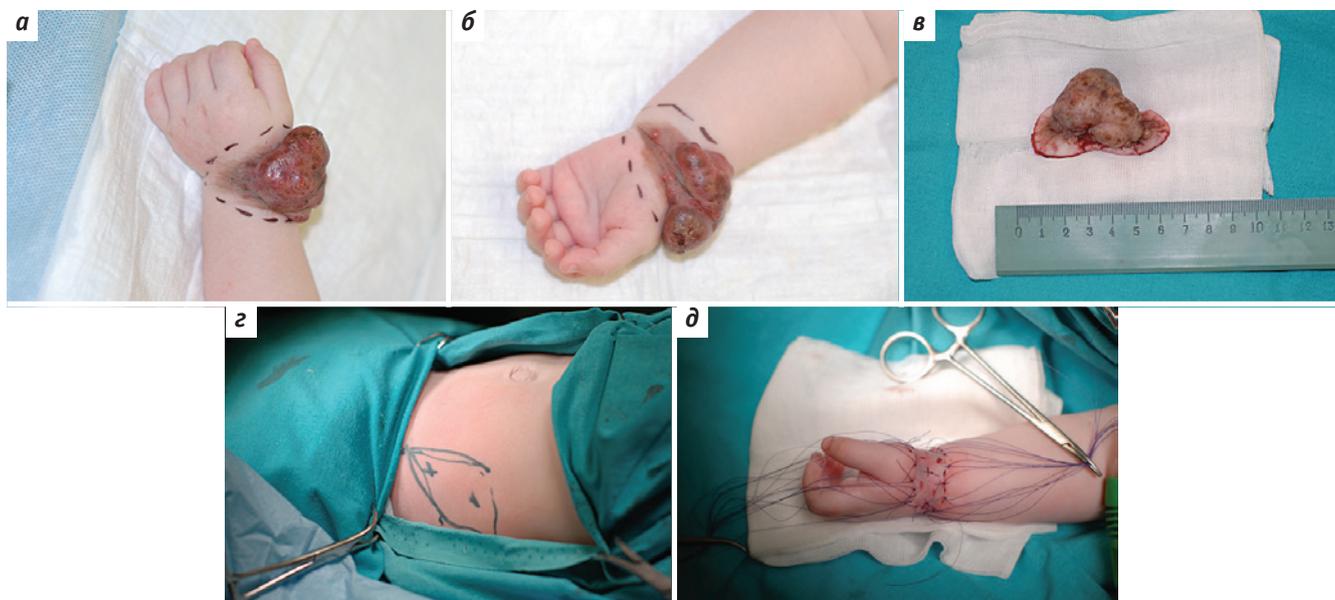


Рис. 1. Иссечение опухоли с замещением дефекта перемещенным кожным лоскутом из подвздошной области справа



Рис. 2. Вид послеоперационного рубца, год после операции – рана зажила первичным натяжением, кожный лоскут прижился

Микроскопически на фоне врожденного смешанного меланоцитарного невуса определялась очаговая лентицинозная и гнездовая (с формированием крупных сливающихся гнезд) пролиферация крупных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой, содержащей гранулы пигмента коричневого цвета в юнкциональной зоне (области эпидермо-дермального соединения) (рис. 3а). В дерме с распространением до подкожной жировой ткани (рис. 3б) присутствовали множественные узловые очаги высокой клеточности с экспансивным характером роста (рис. 3в). При этом границы узлов относительно четкие, на большом протяжении без тенденции к «созреванию», очагово – с формированием «невроидных» структур (рис. 3г). Неопластические элементы располагались диффузными полями с очаговым формированием альвеолярных и псевдососудистых пространств (рис. 3д), а также в участках наиболее высокой клеточности – с формированием периваскулярных псевдорозеток (рис. 3е). Клеточный состав: среднего размера и крупные клетки овальной,

эпителиоидной и вытянутой формы, цитоплазма слабо-эозинофильная, в отдельных клетках содержащая небольшое количество мелкогранулярного пигмента коричневого цвета (рис. 3ж). Ядра с умеренно выраженным полиморфизмом. Хроматин глыбчатый, ядрышки мелкие базофильные. Митотическая активность до 3–4 фигур митоза в 1 мм², встречаются единичные патологические формы (рис. 3з). Достоверных признаков сосудистой инвазии и нейротропизма не обнаружено. Изъязвление не выявлено, однако очагово эпидермис значительно истончен, представлен только роговым слоем, под которым – фибрин с ядерными обломками и разрушенными сегментоядерными нейтрофильными лейкоцитами. Очагово определяются кровоизлияния, отмечается отек стромы.

Исследование гистологических препаратов было выполнено в 2 независимых референсных лабораториях, получено расхождение мнений экспертов: 1) «новообразование кожи имеет строение узловой меланомы с вертикальной фазой роста, возникшей на фоне врожденного невуса, представленной веретеновидными, эпителиоидными, невроидными клетками с неравномерно распределенным пигментом, с 3 митозами/мм², без изъязвления, без достоверных признаков ангиолимфатической инвазии и перинеурального роста, с незначительной перитуморальной лимфоцитарной инфильтрацией. Уровень инвазии по Кларку – V, толщина по Бреслоу – 22 мм. В подкожно-жировой клетчатке одиночный сателлит»; 2) «атипичная митотически активная пролиферация во врожденном меланоцитарном невусе, представленная как атипичной пролиферацией в области эпидермо-дермального соединения, так и множественными атипичными пролиферативными узлами».

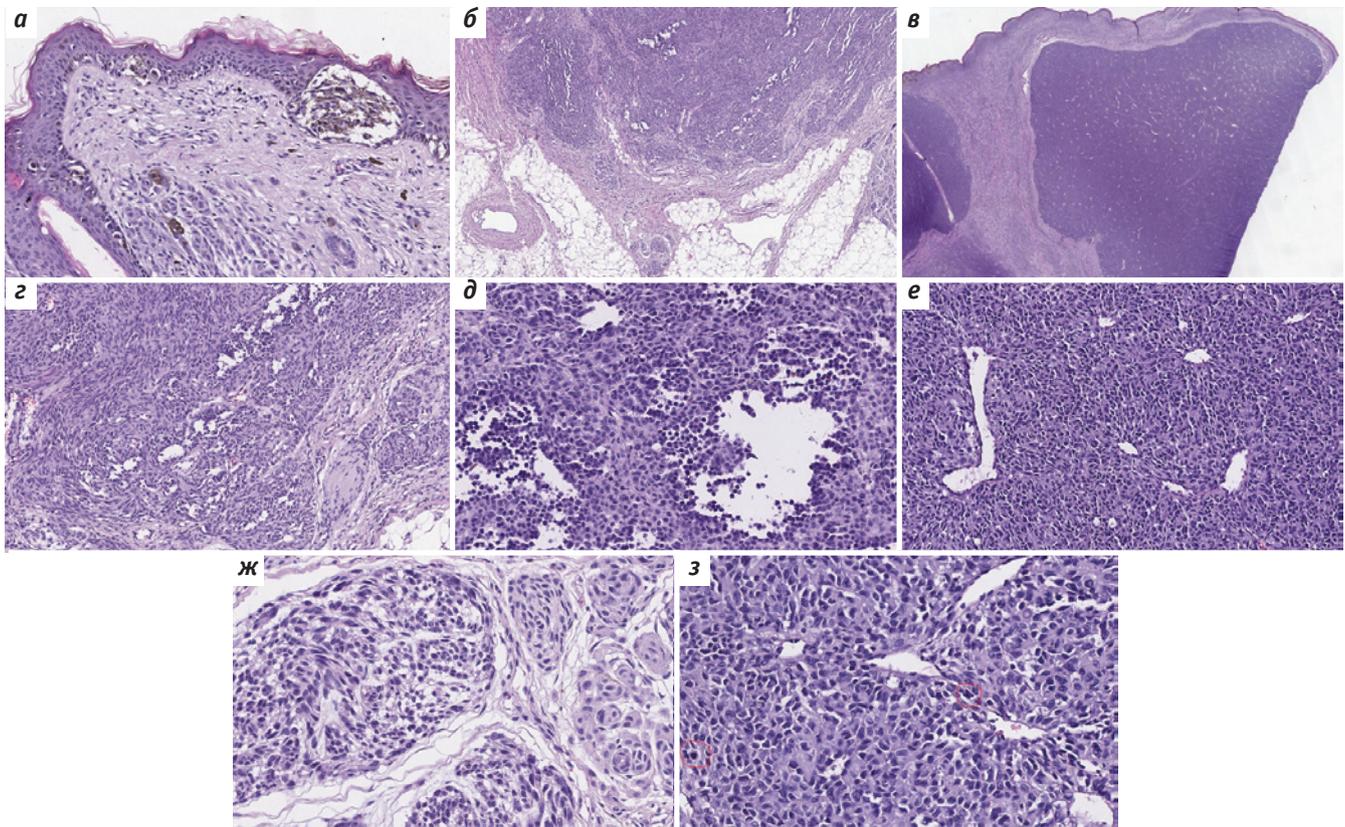


Рис. 3. Гистологическое строение опухоли (окраска гематоксилином и эозином): а – лентицинозная и гнездовая пролиферация клеток с пигментированной цитоплазмой в области эпидермо-дермального соединения, $\times 300$; б – распространение до подкожной жировой ткани, $\times 200$; в – крупные экспансивные узлы, хорошо отграниченные от окружающих тканей, $\times 200$; г – формирование «невроидных» структур на периферии узла (стрелка), $\times 200$; д – расположение клеток опухоли в виде диффузных полей с наличием альвеолярных и псевдосудистых пространств, $\times 200$; е – формирование периваскулярных псевдорозеток, $\times 100$; ж – клеточный полиморфизм: веретеновидные и эпителиоидные элементы, $\times 100$; з – высокая митотическая активность (круг)

Проведено молекулярно-генетическое исследование методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) с помощью флуоресцентной пробы RREB1/MYB/CEP6/CCND1 FISH Probe Kit (Cyto Test) (рис. 4).

Оценка результатов реакции проводилась на интерфазных ядрах опухолевых клеток. Были получены следующие результаты: 1) увеличение копийности гена RREB1 – 83,3 % (норма до 63 %); 2) копийность гена MYB – 2,4 (норма до 2,5); 3) копийность гена CCND1 – 1,8 % (норма до 2,5 %); 4) процентное соотношение потери гена MYB относительно центромеры хромосомы 6, CEP6 – 10 % (норма до 31 %). В данном образце мы наблюдаем увеличение копийности гена RREB1, что может указывать на амплификацию данного участка хромосомы относительно центромерного участка хромосомы 6 (CCP6).

Было проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие в образце активирующих мутаций в генах KIT, NRAS, BRAF, MAP2K1/2, GNAQ и GNA11, характерных как для определенных видов невусов, так и для многих случаев меланомы кожи. В результате генетического тестирования была выявлена мутация Q61K в гене NRAS.

Обсуждение

В настоящей работе при первичной диагностике врожденного пигментного новообразования кожи запястья у пятимесячной девочки использовали комплекс методов, в том числе применяемых при диагностике меланомы кожи у взрослых больных. Были проведены:

- традиционный гистологический анализ препарата, окрашенного гематоксилин-эозином;
- флуоресцентная гибридизация *in situ* зонда RREB1/MYB/CCP6/CCND1 FISH Probe Kit (CytoTest);
- молекулярно-генетический тест, в котором выявляли активирующие мутации онкогенов KIT, NRAS, BRAF, MAP2K1/2, GNAQ и GNA11.

Проводился дифференциальный диагноз с меланомой, возникшей во врожденном меланоцитарном невусе. Как описано ранее, меланоцитарные пролиферирующие образования во врожденных невусах в детском возрасте встречаются с гораздо большей частотой по сравнению со злокачественной меланомой [18]. На морфологическом уровне провести гистологическое различие между меланомой и пролиферативным узлом чрезвычайно сложно. Многие из характеристик, обычно наблюдаемых

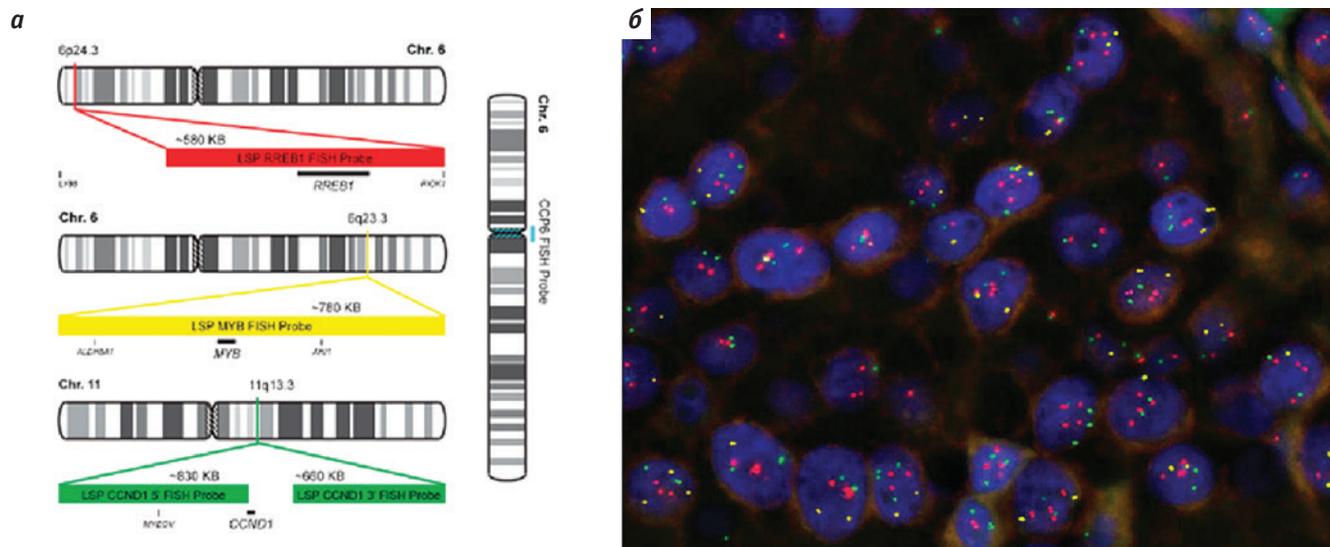


Рис. 4. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) с помощью флуоресцентного зонда RREB1/MYB/CCP6/CCND1 FISH Probe Kit (CytoTest): а – расположение зондов на хромосомах; б – микроскопическая картина распределения сигналов в образце; ген RREB1 (6p24.3) располагается на коротком плече хромосомы 6, окрашен красным флуорофором; ген MYB (6q23.3) располагается на длинном плече хромосомы 6, окрашен желтым флуорофором; ген CCND1 (11q13.3) располагается на длинном плече хромосомы 11, окрашен зеленым флуорофором; для контроля копийности служит центромерный зонд хромосомы 6, окрашенный голубым флуорофором

при меланоме, также встречаются и в пролиферативных узлах, а именно: высокий митотический индекс, поля крупных меланоцитов с эпителиоидной морфологией, атипичные ядра и даже атипичные митозы и очаги некроза [19]. Еще более усложняет картину тот факт, что пролиферативные узлы могут также включать внутриэпидермальные изменения, такие как лентигинозный рост, сливающиеся гнезда и экстенсивный педжетоидный (вертикальный) рост [20]. Именно все эти морфологические признаки были отмечены для исследованного нами случая.

Дифференциально-диагностические характеристики пролиферативных узлов (ПУ) в ВМН и меланомы в ВМН представлены в табл. 2 [21].

При анализе данных табл. 2 обращает на себя внимание наличие «пересекающихся» характеристик, встречающихся как в пролиферативных узлах, так и в меланомах, возникающих в ВМН. Безусловно, в типичных случаях (пример: множественные медленно растущие узлы в ВМН у ребенка 1 года жизни, гистологически характеризующиеся отсутствием выраженной цитологической атипии, низкой митотической и пролиферативной активностью и отсутствием хромосомных aberrаций при молекулярно-генетическом исследовании или, напротив, быстро растущее изъязвленное узловое образование в структуре гигантского ВМН у подростка, гистологически построенное из «бластоидных» клеток с униформной цитологической атипией, крайне высокой митотической активностью с наличием патологических форм, очагами некроза и множественными хромосомными aberrациями) данные критерии позволяют достоверно интерпретировать изменения. В части случаев это сделать крайне затруднительно.

Обычно наиболее сложными для однозначной оценки являются узловые пролиферации в ВМН у детей в неонатальном периоде. Так, известно, что митотическая активность в них может достигать очень высоких значений (до 20 фигур митоза в 1 мм²) [21]. Отсутствие «созревания» (т.е. наличие четкой границы между узлом и окружающей тканью ВМН), изъязвление, гиперклеточность, некроз отдельных клеток, значительная цитологическая атипия, высокая митотическая активность – признаки, позволяющие предположить меланому. Большинство подобных образований в неонатальном периоде биологически доброкачественны, несмотря на изъязвление, высокую клеточность и атипичные гистологические характеристики (табл. 3) [21]. Тем не менее такие пациенты требуют тщательного и длительного динамического наблюдения.

Таким образом, в представленном случае определялись следующие гистологические особенности, свидетельствующие в пользу меланомы: четкая граница между интрадермальным узлом и окружающей тканью невуса; «униформная» цитологическая атипия, наличие патологических форм митоза (единичных!); атипичная лентигинозная и гнездовая пролиферация в области эпидермо-дермального соединения. К признакам, в большей степени указывающим на доброкачественную природу образования, относятся: возраст пациентки менее 6 мес; множественные узлы (как правило, меланома в ВМН представляет собой солитарный быстро растущий узел); наличие признаков «созревания» – формирование «невроидных» структур в отдельных полях зрения на границе дермальных узлов и невуса; отсутствие некроза и изъязвления; полиморфизм в пределах узлов (наличие как эпителиоидных, так и веретенчатых и невоидных

Таблица 2. Сравнение пролиферативных узлов во врожденном меланоцитарном невусе и меланоме, возникшей во врожденном меланоцитарном невусе [21]**Table 2.** Comparison of proliferative nodules in congenital melanocytic nevus and melanoma arising in congenital melanocytic nevus [21]

Показатель	ПУ в ВМН	Меланома, возникшая в ВМН
Возраст	Чаще возникают в неонатальный период, 0–2 года, но могут появиться в любом возрасте	Любой возраст (чаще от 2 лет и старше)
Клинические проявления	Узел от амеланотического до пигментированного, возможно изъязвление	Узел от амеланотического до пигментированного, возможно изъязвление
Размер	От нескольких миллиметров до сантиметров	Любой размер
«Созревание»*	Часто с постепенным переходом к ткани окружающего невуса	Часто сливной узел без признаков «созревания», иногда «созревание» определяется
Клеточный тип	Клетки более крупные, чем окружающий невус, невоидные, эпителиоидные, веретеновидные	Часто недифференцированные «бластоидные» клетки в неонатальном периоде, крупные полигональные/эпителиоидные, веретеновидные, мелкие клетки
Цитологическая атипия	Обычно выраженность варьирует от слабой до умеренной, редко – выраженная	От умеренной до выраженной
Митотическая активность	Обычно 0–2 на мм ² , но может быть высокой (до 20 на мм ²) в неонатальном периоде	Обычно более 2–6 на мм ² или более
Некроз	Обычно отсутствует	Часто
Тип ВМН	От малых до крупных/гигантских	От средних до крупных/гигантских
Пролиферативная активность по Ki67	5–10 %	Обычно более 15 %, часто более 30 %
Сравнительная геномная гибридизация	Часто единичные утраты хромосом 7–9	Обычно множественные частичные хромосомные аберрации (приобретения и утраты фрагментов хромосом)

*Под «созреванием» традиционно понимают снижение градиента клеточной плотности и приобретение клетками меланоцитарной опухоли веретеновидной формы по направлению к более глубоким участкам образования, утрату способности к синтезу пигмента, а также формирование «невоидных» структур. В связи с тем, что «созревание» в этом смысле не является истинным (истинно зрелый меланоцит располагается в базальном слое эпидермиса среди кератиноцитов и способен к синтезу меланина), а означает скорее «шванновскую метаплазию», данное обозначение приводится в кавычках.

Примечание. ВМН – врожденный меланоцитарный невус; ПУ – пролиферативные узлы.

участков в пределах одного узла); отсутствие выраженной анаплазии ядер. Митотическая активность до 3–4 фигур митоза в 1 мм² являлась повышенной по отношению к ткани окружающего ВМН, однако не считается экстремально высокой и может быть допустимой в ПУ в ВМН, особенно в первые годы жизни.

Таким образом, по совокупности клинико-морфологических характеристик данная поверхностная и узловатая интрадермальная меланоцитарная пролиферация во ВМН у ребенка 5 мес имеет признаки атипичного пролиферативного узла с наличием отдельных гистологических признаков, крайне подозрительных в отношении меланомы, возникшей в ВМН.

Для иммуногистохимического исследования меланоцитарных опухолей как у взрослых, так и у детей используют маркеры, которые условно можно отнести к следующим

группам: маркеры дифференцировки (S100, Sox10, MITF, HMB45, MelanA, Tyrosinase), которые используются для определения нейроэктодермальной/меланоцитарной дифференцировки, дифференциальной диагностики с примитивными опухолями мезенхимального происхождения, возникновение которых описано в гигантских ВМН (рабдомиосаркома, липосаркома, саркома Юинга); биомаркеры, используемые для определения пролиферативной (Ki67) и митотической (PHH3) активности, фазы клеточного цикла (CyclinD1, p16, p21), выявления точечных мутаций (BAP1, BRAF, beta-catenin). Прогностическое и прогностическое значение имеет определение экспрессии PD-1, PD-L1 (возможность применения ингибиторов иммунных контрольных точек для лечения метастатической меланомы) [22]. Для дифференциальной диагностики между невусами и меланомами многообещающим может стать исследование экспрессии PRAME [23].

Таблица 3. Атипичные варианты ВМН и атипичная пролиферация, возникающая в ВМН [21]
Table 3. Atypical variants of congenital nevi and atypical proliferations arising in congenital nevi [21]

Интраэпидермальная пролиферация	Дермальная пролиферация
ВМН с атипическими характеристиками. Лентигозная меланоцитарная пролиферация. Вариабельность строения и расположения гнезд в области эпидермо-дермального соединения. Умеренная и выраженная ядерная атипия. ВМН с педжетоидным распространением меланоцитов. Вариант у детей с минимально выраженной цитологической атипией/без признаков цитологической атипии. Симуляция педжетоидной меланомы	Атипичные узловые пролиферации (пролиферативные узлы). Преимущественно веретенновидные клетки. Преимущественно эпителиоидные клетки. Преимущественно мелкие клетки. Отсутствие четкой границы с окружающим ВМН («созревание»), вариабельная цитологическая атипия. Опухоли, построенные из вышеперечисленных типов клеток, относятся к образованиям с неопределенным биологическим поведением

Примечание. ВМН – врожденные меланоцитарные невусы

Важно отметить, что иммуногистохимическое исследование имеет вспомогательное значение в дифференциальной диагностике и определении злокачественности меланоцитарных опухолей, является дополнительным методом по отношению к рутинному гистологическому исследованию препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Так, в меланомах возможна aberrantная экспрессия маркеров немеланоцитарной дифференцировки, встречаются утрата экспрессии меланоцитарных маркеров (особенно в метастатической меланоме), их экспрессия в немеланоцитарных опухолях, а ее выраженность варьирует в зависимости от вида меланоцитарной опухоли и может отличаться в различных видах невусов и меланом. Кроме того, границы допустимых значений пролиферативной и митотической активности не являются универсальными для различных видов меланоцитарных невусов, а экспрессия в окружающих элементах воспалительного инфильтрата или в базальном слое эпидермиса может значительно затруднить интерпретацию.

Исследуются возможности применения иммуногистохимических маркеров, традиционно используемых для диагностики меланомы кожи у взрослых, исследования пигментных новообразований у педиатрических пациентов [24]. Для определения потенциала злокачественности описываемого в настоящей статье меланоцитарного образования ранее было выполнено иммуногистохимическое исследование [17].

Метод FISH часто используют для проведения диагностических различий между меланомой и пролиферирующим невусом. Степень злокачественности связывают, в первую очередь, с нарушениями копийности (увеличением/уменьшением числа копий) в участках хромосом бр24-бр25. В то же время в пролиферативных узлах нередко наблюдают изменения числа целых хромосом, в том числе хромосомы 6 [25, 26]. В нашем случае мы наблюдали увеличение копийности участка бр24.3 (ген *RREB1*), что можно было бы рассматривать как признак

злокачественности. Однако, как отмечено в литературе, результаты теста FISH сами по себе не являются окончательным вердиктом, их следует рассматривать в контексте клинических и гистоморфологических данных.

В результате молекулярно-генетического исследования была выявлена мутация *Q61K* в гене *NRAS*. Полученные результаты соответствуют литературным данным: до 95 % ВМН несут мутации в гене *NRAS* [27].

Тем не менее, несмотря на наличие гистологических признаков (атипия, высокая митотическая активность, наличие патологических митозов) и неоднозначных результатов иммуногистохимического и молекулярного исследований опухоли нами были приняты во внимание следующие клинические данные: ранний возраст пациентки на момент операции (4 мес), экспансивный характер роста, множественность узлов, отсутствие некроза, длительный период без рецидива и прогрессирования болезни (43 мес+). Как мы полагаем, этот случай следует рассматривать как врожденный невус с атипическими пролиферативными узлами. В соответствии с данными мировой литературы пролиферативные узлы во ВМН в 1 год жизни могут характеризоваться крайне высокой митотической активностью и наличием генетических aberrаций [16], при этом иметь доброкачественное течение.

Заключение

Меланома кожи у детей и подростков встречается редко и по ряду характеристик отличается от меланомы кожи у взрослых. При диагностике этой опухоли у детей часто используют те же методы и маркеры, что и при постановке аналогичного диагноза у взрослых пациентов. Правомерность такого подхода не всегда оправдана, требуются детальный анализ каждого случая и сопоставление данных гистологических, иммуногистохимических и молекулярных исследований с клиническими проявлениями. Важно иметь в виду, что у пациентов раннего возраста в пролиферативных (клеточных) узелках,

наблюдающихся на фоне врожденного невуса, которые клинически и гистологически имитируют злокачественную дермальную меланому, может отмечаться повышенная клеточность с ядерной атипией и высокой митотической активностью, т.е. с признаками взрослой и подростковой меланомы. Также, с использованием метода FISH задокументированы изменения кариотипа, наиболее часто связанные с полиплоидией. Таким образом, наличие лишь первичной опухоли без одномоментно выявленных метастазов у детей первых месяцев жизни

подвергает диагноз «меланома» сомнению. Следует отметить, что подобные случаи меланоцитарных образований являются диагностически сложными как для дерматоонкологов, так и для дерматопатологов в связи с отсутствием в настоящее время однозначных и четких клинических, гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических критериев, позволяющих достоверно отличить пролиферативный узел от исключительно редких случаев меланомы без состоявшихся метастазов в ВМН у грудных детей.

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

1. U.S.C.S. W. Group United States Cancer Statistics: 1999–2013 incidence and mortality web-based report. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; National Cancer Institute, 2016 (дата обращения: August 1, 2016).
2. Noone A.M., Howlader N., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015. Bethesda, MD 2018.
3. Campbell L.B., Kreicher K.L., Gittleman H.R. et al. Melanoma Incidence in Children and Adolescents: Decreasing Trends in the United States. *J Pediatr* 2015;166(6):1505–13.
4. Lange J.R., Palis B.E., Chang D.C. et al. Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1363–8.
5. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevayemost' i smertnost'). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2018. (In Russ.)].
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2019. (In Russ.)].
7. Mills O., Messina J.L. Pediatric melanoma: a review. *Cancer Control* 2009;16 (3):225–233.
8. Richardson S.K., Tannous Z.S., Mihm Jr. Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant, pigment- synthesizing melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002;47(1):77–90.
9. Haveri F.T., Inamadar A.C. A cross-sectional prospective study of cutaneous lesions in newborn. *ISRN Dermatol* 2014;2014. Article ID: 360590.
10. Yun S.J., Kwon O.S., Han J.H. et al. Clinical characteristics and risk of melanoma development from giant congenital melanocytic naevi in Korea: a nationwide retrospective study. *Br J Dermatol* 2012;166(1):115–23.
11. Mills O., Messina J.L. Pediatric melanoma: a review. *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center* 2009;16(3):225–33.
12. Ferrari A, Bono A, Baldi M. et al. Does melanoma behave differently in younger children than in adults? A retrospective study of 33 cases of childhood melanoma from a single institution. *Pediatrics.* 2005;115(3):649-654.
13. Cordero K.M., Gupta D., Frieden I.J. et al. Pediatric melanoma: Results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(6):913–25.
14. Stretch J.R. Melanoma principles & practice – A comprehensive guide. Sydney: Melanoma Institute Australia, 2018.
15. Belysheva T.S., Vishnevskaya Y.V., Nasedkina T.V. et al. Melanoma arising in a Giant congenital melanocytic nevus: two case reports. *Diagn Pathol* 2019;14:21. DOI:10.1186/s13000-019-0797-1.
16. Vergier B., Laharanne E., Prochazkova-Carlotti M., et al. Proliferative Nodules vs Melanoma Arising in Giant Congenital Melanocytic Nevi During Childhood. *JAMA Dermatol.* 2016;152(10):1147–51. DOI:10.1001/jamadermatol.2016.2667.
17. Волгарева Г.М., Бельшева Т.С., Завалишина Л.Э. и др. Врожденное пигментное новообразование кожи у ребенка: опыт диагностики. *Российский биотерапевтический журнал.* 2019;18(3):63–70.
18. Yelamos O. et al. *Am J Surg Pathol* 2015;39:405–15
19. Leech S., Bell H., Leonard N. et al. Neonatal giant congenital nevi with proliferative nodules: a clinicopathologic study and literature review of neonatal melanoma. *Arch Dermatol* 2004;140:83–88.
20. Barnhill R., Fleischli M. Histologic features of congenital melanocytic nevi in infants 1 year of age or younger. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:780–5.
21. Barnhill R.L. Pathology of melanocytic nevi and melanoma. Springer-Verlag Berlin An. 2016.
22. Mahoney K.M., Freeman G.J., McDermott D.F. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma. *Clin Ther* 2015;37(4):64–782. DOI:10.1016/j.clinthera.2015.02.018.
23. Lezcano C., Jungbluth A.A., Nehal K.S. et al. PRAME Expression in Melanocytic Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(11):1456–65. DOI:10.1097/PAS.0000000000001134.
24. Волгарева Г.М., Завалишина Л.Э., Казубская Т.П. и др. Молекулярные подходы в диагностике пигментных новообразований кожи у детей: описание четырех случаев. *Онкопедиатрия* 2017;4(4):294–300
25. Bastian B., Xiong J., Frieden I. et al. Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi: differences between nodular proliferations and melanomas. *Am J Pathol* 2002;161:1163–9.
26. Feito-Rodriguez M., de Lucas-Laguna R., Bastian B.C. et al. Nodular lesions arising in a large congenital melanocytic naevus in a newborn with eruptive disseminated Spitz naevi. *Br J Dermatol* 2011;165: 1138–42.
27. Charbel C., Fontaine R.H., Malouf G.G. et al. NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 2014;134(4):1067–74.

Вклад авторов

Т.С. Бельшева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста;
 Т.В. Наседкина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста;
 К.В. Орлова: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста;
 Д.Б. Хестанов: сбор и обработка материала;
 А.И. Сендерович: сбор и обработка материала;
 М.А. Емельянова: сбор и обработка материала;
 И.С. Абрамов: сбор и обработка материала;
 М.Б. Дорошенко: сбор и обработка материала;
 И.С. Клещкая: обзор публикаций по теме статьи, написание текста;
 Я.В. Вишневецкая: написание текста;
 М.Д. Алиев: редактирование;
 Л.В. Демидов: редактирование;
 С.Н. Михайлова: редактирование.

Authors' contributions

T.S. Belysheva: research concept and design, material collection and processing, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 T.V. Nasedkina: research concept and design, material collection and processing, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 K.V. Orlova: research concept and design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 D.B. Khestanov: material collection and processing;
 A.I. Senderovich: material collection and processing;
 M.A. Emelyanova: material collection and processing;
 I.S. Abramov: material collection and processing;
 M.B. Doroshenko: material collection and processing;
 I.S. Kletskaia: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 Y.V. Vishnevskaya: article writing;
 M.D. Aliev: editing;
 L.V. Demidov: editing;
 S.N. Mikhaylova: editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.С. Бельшева / T.S. Belysheva: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>
 Т.В. Наседкина / T.V. Nasedkina: <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>
 К.В. Орлова / K.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>
 Я.В. Вишневецкая / Y.V. Vishnevskaya: <https://orcid.org/000-0002-4066-179X>
 И.С. Клещкая / I.S. Kletskaia: <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>
 Д.Б. Хестанов / D.B. Khestanov: <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>
 М.Б. Дорошенко / M.B. Doroshenko: <https://orcid.org/0000-0002-5400-4539>
 С.Н. Михайлова / S.N. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>
 А.И. Сендерович / A.I. Senderovich: <https://orcid.org/0000-0003-2213-5785>
 М.А. Емельянова / M.A. Emelyanova: <https://orcid.org/0000-0003-3681-4308>
 И.С. Абрамов / I.S. Abramov: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1564>
 Л.В. Демидов / L.V. Demidov: <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>
 М.Д. Алиев / M.D. Aliev: <https://orcid.org/0000-0003-2706-4138>

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 или их представители, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на размещение их данных в публикации.

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 of the Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов сарком мягких тканей в легкие

Б.Б. Ахмедов, П.В. Кононец, Е.В. Артамонова, Э.Р. Мусаев, С.С. Герасимов, Б.Ю. Бохян, А.К. Валиев, Д.И. Софронов, И.С. Стилиди

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

Контакты: Бахром Бахтиерович Ахмедов abb_onc@mail.ru

Цель исследования – улучшение результатов хирургического лечения метастазов сарком мягких тканей в легкие, анализ факторов, которые могут влиять на его эффективность.

Материалы и методы. В исследование включено 80 пациентов с метастазами сарком костей в легких, которые получали лечение в период с 2000 по 2013 г. Среди пациентов – 42 (48,5 %) мужчины и 38 (51,5 %) женщин. Медиана возраста постановки диагноза составила 33 года (от 17 до 75 лет). Большинство сарком мягких тканей были представлены злокачественной фиброзной гистиоцитомой (27,5 %) и синовиальной саркомой (28,5 %). Практически всем пациентам (96 %) до операции по поводу метастазов в легких проводилось химиотерапевтическое лечение. Показанием к операции в большинстве случаев (52,5 %) были метастазы в легких в качестве единственного проявления заболевания. Наиболее часто операции выполнялись при одностороннем поражении легкого (67,5 %).

Результаты. Атипичные резекции легкого – 58 (72 %) пациентов – чаще всего выполняемый объем хирургического вмешательства, пневмон-, билоб- и лобэктомия использовались в 17 (22 %) случаях. Комбинированные резекции выполнялись 6 пациентам. Послеоперационные осложнения отмечены у 6 (7,5 %) больных. Радикальность выполненных операций в исследованной группе составила 93 % в объеме R0. В объеме R1 выполнено 4 % операций, в объеме R2 операция проведена 1 пациенту. Наиболее частым послеоперационным осложнением была пневмония, 1 больной погиб в раннем послеоперационном периоде от осложнений хирургического вмешательства.

Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 49,2 мес (от 3,5 до 239 мес). Общая 5-летняя выживаемость в исследуемой группе – 41,5 %. Пятилетняя общая выживаемость была более чем на 30 % выше в группе пациентов, у которых исходно определялось менее 3 метастатических очагов. Непосредственное влияние на показатели общей выживаемости имеют только следующие факторы: количество и размер метастатических очагов, радикальность их удаления, эффект от предшествующей химиотерапии, сроки развития метастатического поражения. В нашем исследовании также не было отмечено различий в общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в зависимости от использованного хирургического доступа.

Заключение. Хирургическое лечение на сегодняшний день является полностью оправданным и единственным реально эффективным методом лечения, который может привести к более долгосрочной выживаемости пациентов с метастазами сарком в легких, несмотря на то что некоторые метастазы имеют четкую устойчивость ко всем видам консервативной терапии. При этом наилучшие результаты лечения достигаются при наличии длительного безрецидивного интервала, небольшого количества метастазов и их удалении в объеме R0.

Ключевые слова: торакотомия, саркомы мягких тканей, метастазы в легкие, хирургическое лечение, компьютерная томография

Для цитирования: Ахмедов Б.Б., Кононец П.В., Артамонова Е.В. и др. Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов сарком мягких тканей в легкие. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(2–3):26–35.

PROGNOSTIC FACTORS IN SURGICAL TREATMENT OF THE LUNGS METASTASES OF SOFT TISSUE SARCOMA

B. B. Akhmedov, P. V. Kononets, E. V. Artamonova, E. R. Musaev, S. S. Gerasimov, B. Yu. Bokhyan, A. K. Valiev, D. I. Sofronov, I. S. Stilidi

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe sh., Moscow 115478, Russia

Contacts: Bahrom Bahtierovich Akhmedov abb_onc@mail.ru

Objective. The aim of this study is to improve the results of surgical treatment of lung metastases of soft tissue sarcomas, to analyze the factors that may affect the effectiveness of surgical treatment.

Materials and methods. The study included 80 patients with metastases of bone sarcomas in the lungs, who received treatment in the period from 2000 to 2013. Among the patients there were 42 (48,5 %) men and 38 (51,5 %) women. The median age at diagnosis was 33 years (range 17 to 75). The majority of soft tissue sarcomas were represented by malignant fibrous histiocytoma (27,5 %) and synovial sarcoma (28,5 %). Almost all patients (96 %) underwent chemotherapy before surgery for lung metastases. The indication for surgery in most cases (52,5 %) was metastases in the lungs as the only manifestation of the disease. Most often, operations were performed with unilateral lung lesions (67,5 %).

Results. Atypical lung resections 58 (72 %) were the most frequently performed volume of surgical intervention, pneumonectomy, bilobectomy and lobectomy were used in 17 (22 %) cases. Combined resections were performed in six patients. Postoperative complications were observed in 6 (7,5 %) patients. The radicality of the operations performed in the study group was 93 % in the R0 volume, in the R1 volume, 4 % of the operations were performed, in the R2 volume, 1 patient was operated on. The most frequent postoperative complication was pneumonia, one patient died in the early postoperative period from complications of surgery. The median follow-up in the study group was 49,2 months (from 3,5 to 239 months). The overall 5-year survival rate in the study group was 41,5 %. Five-year overall survival was more than 30 % higher in the group of patients who had less than 3 metastatic lesions at baseline. Only the following factors have a direct impact on OS indicators: the number and size of metastatic foci, radical removal of metastatic foci, the effect of previous chemotherapy, and the timing of the development of metastatic lesions. In our study, there were also no differences in OS and PFS depending on the surgical approach used.

Conclusion. Surgical treatment is currently fully justified and the only really effective treatment method that can lead to longer-term survival in patients with metastases of sarcomas in the lungs, despite the fact that some metastases have a clear resistance to all types of conservative therapy, while The best treatment results are achieved in the presence of a long disease-free interval (DFI), a small number of metastases and their removal in the R0 volume.

Key words: thoracotomy, soft tissue sarcomas, lung metastases, surgical treatment, computed tomography

For citation: B.B. Akhmedov, P.V. Kononets, E.V. Artamonova et al. Prognostic factors in surgical treatment of the lungs metastases of soft tissue sarcoma. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020;12(2–3):26–35. (In Russ.).

Введение

О первом случае резекции легкого сообщалось в 1882 г., когда в процессе удаления саркомы грудной стенки немецкий хирург Weinlechner произвел резекцию двух вторичных образований в легком [1]. Метастатическое поражение легких встречается приблизительно у 30 % пациентов с саркомами мягких тканей, единственная зона метастазирования в легкие будет при этом у 20 % больных [2, 4, 5, 18]. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с метастазами саркомы в легких зависит от множества факторов, но в отдельных подгруппах после хирургического лечения может достигать 64 %, что недостижимо после только химиотерапии (ХТ) [3, 4, 18].

В этом исследовании мы проанализируем факторы, которые могут влиять на эффективность хирургического лечения, рассмотрим результаты такого лечения метастазов сарком мягких тканей в легких, а также оценим роль малоинвазивных технологий у данной группы пациентов.

Материалы и методы

В исследование было включено 80 пациентов с метастазами сарком мягких тканей в легких. Медиана возраста постановки диагноза составила 33 года (от 17 до 75 лет). Среди пациентов было 42 (48,5 %) мужчины и 38 (51,5 %) женщин. Характеристика по стадиям представлена в табл. 1.

Большинство пациентов получали лечение в период с 2000 по 2010 г. Преимущественно у этих больных были

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям

Стадия	Число пациентов	%
I	10	12,5
II	31	38,5
III	24	30,5
IV	15	18,5

саркомы II–III степени, при этом у 15 (18,5 %) пациентов исходно присутствовали метастазы в легких. Медиана времени до их выявления у остальных пациентов составила 32 (от 3 до 216) мес. Саркомы мягких тканей морфологически были представлены гетерогенной группой опухолей (табл. 2).

Как следует из табл. 2, наиболее распространенными видами сарком мягких тканей были синовиальная саркома (28,5 %) и злокачественная фиброзная гистиоцитома (27,5 %).

Характеристика метастатических очагов в легких представлена в табл. 3.

Как следует из табл. 3, наиболее часто операции выполнялись при одностороннем поражении легкого (67,5 %), у 3 пациентов было изолированное поражение лимфатических узлов средостения. У большинства больных метастазы располагались субплеврально – в 47,5 %, с одиночными

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от гистологической формы сарком мягких тканей

Характеристика	Число пациентов	%
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	22	27,5
Саркома без дополнительного уточнения	6	7,5
Липосаркома	5	6
Лейомиосаркома	11	13,5
Экстраоссальная саркома Юинга	2	2,5
Рабдомиосаркома	3	4
Хондросаркома	2	2,5
Злокачественная шваннома	3	4
Синовиальная саркома	23	28,5
Фибросаркома	1	1,5
Эпителиоидная саркома	2	2,5

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от характеристики метастатических очагов сарком в легких

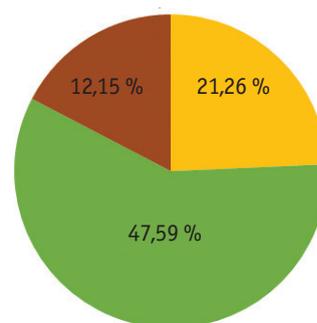
Характеристика	Число пациентов	%
Сторона поражения		
Одностороннее поражение легкого	54	67,5
Двустороннее поражение легких	23	28,5
Поражение только внутригрудных лимфоузлов	3	4
Расположение в легком		
Субплевральное	38	47,5
В толще паренхимы	12	15
Субплеврально и в толще паренхимы	27	33,5
Поражены только лимфоузлы	3	4
Количество очагов		
Одиночные	42	52,5
Единичные (до 3)	28	35
Множественные	10	12,5
Размер		
0–1 см	16	20
1–3 см	39	49
3–5 см	19	23,5
>5 см	6	7,5

поражениями было 52,5 %, с размерами до 3 см – 69 % пациентов. Хирургическое вмешательство выполнялось и пациентам с расположением очагов в толще паренхимы,

и с множественными очагами, и тем, у кого очаги превышали 5 см в диаметре.

Бронхоскопия и трансторакальная пункция редко применялись в исследуемой группе, диагноз преимущественно устанавливали рентгенологически. Опухоль в бронхиальном дереве при бронхоскопии определялась у 1 (1 %) пациента, у 4 (5 %) больных метастазы в легких в ходе дифференциальной диагностики были верифицированы до операции после выполнения трансторакальной пункции.

Ответ на лечение расценивался как частичный – у 21 (26 %) пациентов, как стабилизация – у 47 (59 %), как прогрессирование – у 12 (15 %) пациентов (рис. 1).

Эффект химиотерапии

■ Частичный ответ ■ Стабилизация ■ Прогрессирование

Рис. 1. Эффект химиотерапии на момент операции

Практически всем пациентам (96 %) до операции по поводу метастазов в легких проводилась ХТ. Перед планированием хирургического лечения была произведена оценка ее эффективности в отношении легочных метастазов.

Результаты

Критериями отбора к хирургическому лечению были выполнения R0 резекции, функциональная переносимость, отсутствие рецидива в первичной опухоли, экстраторакальных метастазов за исключением резектабельных. У 54 (67 %) пациентов очаги в легких оставались единственным проявлением заболевания в качестве первичного лечения или на фоне эффективной ХТ, 4 (5 %) операция на легких проводилась одновременно с удалением первичной опухоли, 2 (2,5 %) больным метастазы были удалены с диагностической целью для определения лечебного патоморфоза или морфологической верификации метастатического поражения. Семи (8,5 %) пациентам операция на легких была выполнена на фоне прогрессирования опухолевого процесса, при этом очаги в легких были единственным проявлением заболевания. Десяти (12,5 %) пациентам резекцию метастазов сарком провели на фоне прогрессирования опухолевого процесса в связи с тем, что были исчерпаны ресурсы ХТ. В отношении 3 (4 %) пациентов использовалась только медиастинальная

Таблица 4. Распределение пациентов в зависимости от выполненных операций

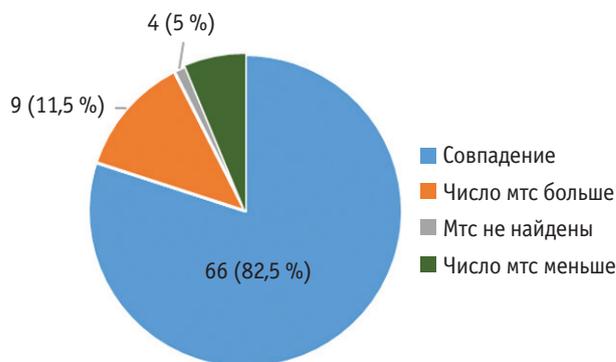
Характеристика	Число пациентов	%
Вид операции		
Односторонняя	57	71
Двусторонняя одномоментная	4	5
Двусторонняя последовательная	12	15
Симультанное удаление с первичной опухолью	4	5
Удаление медиастинальных лимфатических узлов	3	4
Доступ		
Видеоторакоскопический	35	44
Торакотомный	45	56
Объем операции		
Медиастинальная лимфодиссекция	3	4
Пневмонэктомия	1	1
Билобэктомия	3	4
Лобэктомия	13	16,5
Атипичная резекция	58	72
Биопсия опухоли	2	2,5

лимфодиссекция в связи с метастатическим поражением данной группы лимфатических узлов. Характеристика выполненных операций представлена в табл. 4.

Следует учитывать, что материал собирался с 2000 г. и ранее больше использовался торакотомный доступ. Атипичные резекции легкого – 58 (72 %) случаев – были наиболее частыми хирургическими вмешательствами, пневмон-, билоб- и лобэктомии выполняли в 17 (22 %) случаях. Комбинированные резекции выполнили 6 пациентам: 1 – резекция грудной стенки с резекцией грудины, 1 – с восстановлением грудной стенки титановым каркасом, 2 – с резекцией диафрагмы, 2 – с резекцией перикарда.

Несмотря на то, что все пациенты до выполнения операции были тщательно обследованы, интраоперационные находки не всегда совпадали с диагностическими данными (рис. 2).

Как видно на рис. 2, в подавляющем большинстве случаев данные мультиспиральной компьютерной томографии совпадали с данными интраоперационной ревизии. У 1 пациента операция ограничена диагностической торакоскопией, так как не удалось выявить метастатический очаг. Учитывая, что метастазы сарком мягких тканей могут быть расположены в толще паренхимы легкого, такие

**Рис. 2.** Сопоставление диагностических данных с интраоперационной картиной

очаги иногда недоступны для идентификации во время торакоскопической операции. Мы также проанализировали частоту интраоперационного выявления дополнительных метастатических очагов в зависимости от хирургического доступа (открытый или торакоскопический). Частота выявления новых очагов в нашей группе зависела от хирургического доступа: 7 (78 %) в группе открытых и 2 (22 %) в группе торакоскопических операций.

Радикальность выполненных операций в исследованной группе составила 93 % в объеме R0. В объеме R1 выполнено 4 % операций, в объеме R2 – 1 пациенту, которому резекцию метастатических очагов производили на фоне прогрессирования заболевания. Двум пациентам были выполнены биопсии, так как при ревизии обнаружены дополнительные множественные метастатические очаги.

В табл. 5 представлены данные о выборе открытого или торакоскопического доступа у пациентов в зависимости от локализации метастатических очагов в легких.

Видеоторакоскопический доступ наиболее часто выбирался для субплеврально расположенных метастатических очагов, а также для пациентов с расположением опухоли в центральных отделах доли легкого. Как правило, этим больным выполняли торакоскопические лобэктомии.

Осложнения

Конверсия во время торакоскопии потребовалась только 1 пациенту из-за невозможности идентификации метастатических очагов при торакоскопии. Интраоперационных осложнений не было.

Наиболее частым послеоперационным осложнением была пневмония. Один пациент погиб в раннем послеоперационном периоде от осложнений хирургического вмешательства. У него развились пневмония и полиорганная недостаточность. Этому пациенту была выполнена лобэктомия с одномоментным удалением тромба из правого предсердия.

Послеоперационные осложнения отмечены у 6 (7,5 %) пациентов (табл. 6).

Также были проанализированы продолжительность использования наркотических анальгетиков и длительность

Таблица 5. Распределение пациентов с метастазами сарком мягких тканей в легких в зависимости от локализации очагов и доступа оперативного вмешательства

Локализация метастазов	Торакотомия	Видеоторакоскопия
Только внутригрудные лимфатические узлы	1 (2 %)	2 (5,5 %)
Субплевральная	7 (15,5 %)	24 (68,5 %)
В толще паренхимы	14 (31 %)	6 (17,5 %)
Субплевральная и в толще паренхимы	23 (51,5 %)	3 (8,5 %)
Всего	45 (100 %)	35 (100 %)

Таблица 6. Послеоперационные осложнения в группе больных с метастазами сарком мягких тканей в легких

Степень/вид	Число случаев	%
Clavien–Dindo II		
Псевдомембранозный колит	1	1
Пневмония	3	2,5
Clavien–Dindo IVA		
Легочная недостаточность	1	1
Сердечная недостаточность	1	1
Clavien–Dindo V		
Пневмония	1	1
Полиорганная недостаточность	1	1

госпитализации в зависимости от хирургического доступа (табл. 7).

В исследовании после торакоскопических операций статистически достоверно были меньше койко-день и потребность в наркотических анальгетиках.

Частота лечебного патоморфоза в удаленных метастазах сарком мягких тканей в легких представлена в табл. 8.

Частота достижения полного лечебного патоморфоза была относительно низкой: только у 2,5 % пациентов. У 40 % больных не получено эффекта от ХТ или достигнут лишь слабый патоморфоз, не имеющий клинического значения. Надо отметить, что в их число входят 3 пациента, не получавших ХТ перед операцией по поводу легочных метастазов.

Онкологические результаты лечения

Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 49,2 мес (от 3,5 до 239 мес). В срок до 1 года после операции

Таблица 7. Продолжительность послеоперационного периода у больных с метастазами сарком мягких тканей в легких в зависимости от хирургического доступа (медиана (мин.–макс.), сутки)

Характеристика	Торакотомия	Видеоторакоскопия	p
Использование наркотических анальгетиков	4 (2–20)	1 (0–4)	<0,001
Послеоперационный койко-день	8 (5–35)	4 (3–10)	<0,001

был потерян из наблюдения 1 (1 %) пациент. Пятилетняя ОВ в исследуемой группе составила 41,5 % (рис. 3).

При анализе выживаемости в зависимости от наличия метастатического поражения 2-го легкого отмечена значительная тенденция к более низким показателям выживаемости в подгруппе пациентов с двухсторонним поражением легких. Различия в выживаемости становились более выраженными после 2 лет наблюдения, однако она не достигла статистически достоверных значений.

Проведя анализ по гистологическим видам сарком мягких тканей, мы обнаружили, что исследуемая группа была очень разнородна. Это не позволило провести демонстративный анализ выживаемости.

Размер метастатических очагов – один из наиболее часто оцениваемых факторов прогноза при определении показаний к хирургическому лечению. С целью формирования репрезентативных групп при анализе выживаемости мы разделили исследуемую группу на пациентов с максимальным размером метастатических очагов менее и более 3 см. Влияние этого параметра на выживаемость также было проанализировано в нашей работе. Максимальный размер метастатических очагов достоверно влиял на показатель ОВ, что позволило включить его в дальнейшем в многофакторный анализ. Графически влияние размеров метастатических очагов на выживаемость представлено на рис. 4.

Таблица 8. Распределение пациентов в зависимости от лечебного патоморфоза метастазов сарком в легких

Степень лечебного патоморфоза	Число пациентов	%
Нет патоморфоза	16	20
Слабый (>50 % жизнеспособных клеток опухоли)	24	30
Умеренный (20–50 % жизнеспособных клеток опухоли)	26	32,5
Выраженный (<20 % жизнеспособных клеток опухоли)	12	15
Полный (отсутствие клеток опухоли)	2	2,5

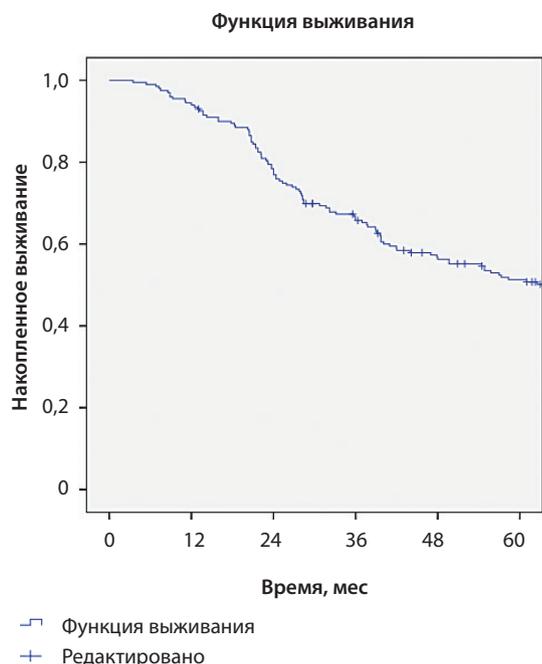


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов, которым были выполнены резекции метастазов сарком мягких тканей в легких

Другим часто оцениваемым параметром является количество метастазов в легких. Для получения репрезентативных групп мы разделили исследуемую группу на пациентов с единичными (3 и меньше) и множественными очагами в легких (на основании данных предоперационного обследования).

Количество метастатических очагов было одним из факторов, который оказывал наиболее значимое влияние на ОВ. Пятилетняя ОВ оказалась более чем на 30 % выше в группе пациентов, у которых исходно определялось менее 3 метастатических очагов (рис. 5). Данный параметр был отобран для проведения многофакторного анализа.

Радикальность выполненного вмешательства R0 резекции – один из значимых прогностических факторов при удалении метастазов сарком мягких тканей. Пятилетняя выживаемость крайне резко отличалась у пациентов, которым операция была выполнена не в объеме R0. Несмотря на небольшое количество больных, которым были выполнены произведены операции в объеме R1-2, различия в ОВ были статистически достоверны, что позволило использовать данный критерий при проведении многофакторного анализа при оценке ОВ (рис. 6).

Анализ прогностического фактора DFI (интервал с момента излечения первичной опухоли до появления легочных метастазов) у больных с метастазами сарком мягких тканей в легких показал, что выживаемость была достоверно выше в группе пациентов, у которых метастазы развились в срок более 2 лет с момента первичного радикального лечения. Достоверное влияние DFI на ОВ позволило использовать этот критерий при проведении

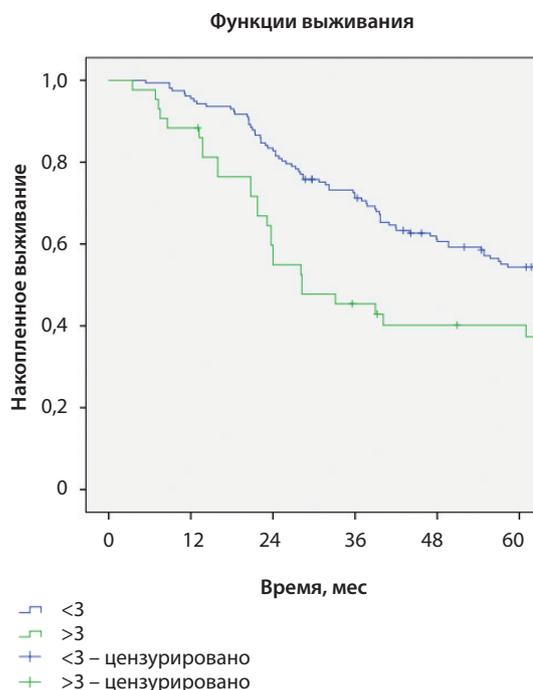


Рис. 4. Общая выживаемость больных с метастазами сарком в легких в зависимости от максимального размера метастатических очагов

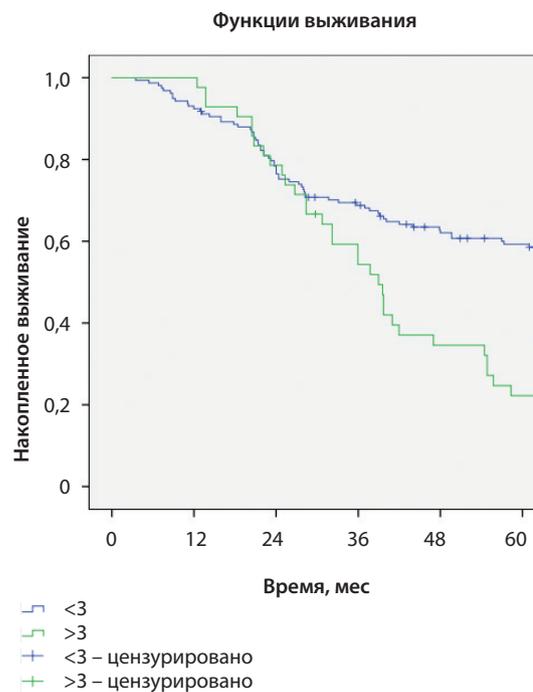


Рис. 5. Общая выживаемость больных с метастазами сарком в легких в зависимости от количества метастазов в легких

многофакторного анализа. Графики выживаемости больных с метастазами сарком в легких в зависимости от сроков развития метастазов в легких представлены на рис. 7.

В нашем исследовании 96 % пациентов до резекции метастазов проводили системную ХТ. Мы проанализи-

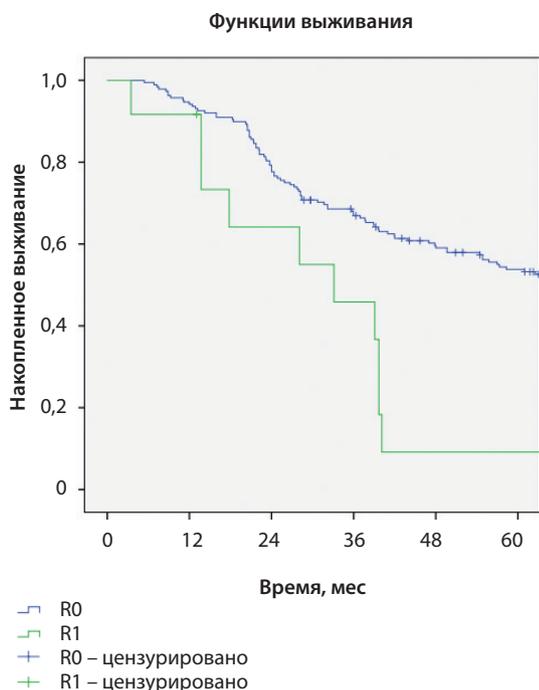


Рис. 6. Общая выживаемость больных с метастазами сарком в легких в зависимости от радикальности операций по поводу метастазов в легких

рвали влияние предшествующей ХТ и ее эффективности на отдаленные результаты лечения после резекции внутригрудных метастазов (табл. 8, 9). Как следует из табл. 8, 9, сам факт проведения ХТ не имел достоверного влияния на отдаленные результаты лечения. Не было отмечено различий в ОВ при начале лечения с этой терапией. Более того, абсолютные показатели ОВ в данной группе оказались ниже, что скорее связано с селекцией пациентов с менее благоприятными факторами, чем с неэффективностью лекарственного лечения в данной клинической ситуации.

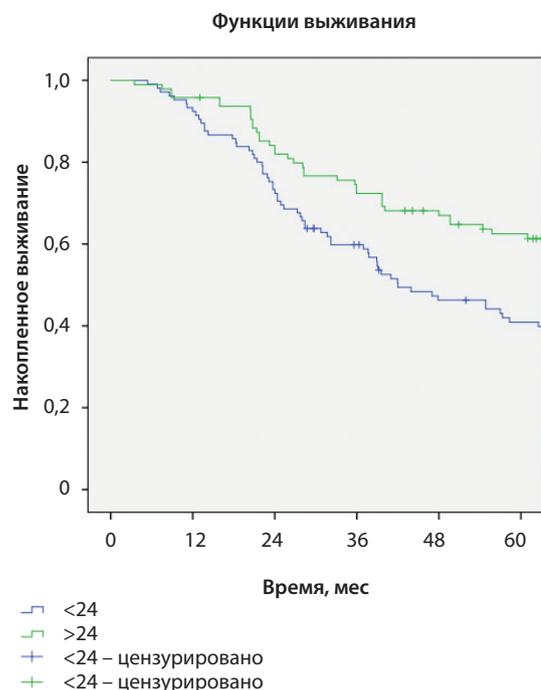


Рис. 7. Общая выживаемость больных с метастазами сарком в легких в зависимости от сроков их развития

В то время как проведение ХТ до операции не показало прогностического значения, ОВ оказалась достоверно выше среди пациентов, у которых проведенная ХТ была эффективной. Достоверные различия в показателях ОВ говорят о необходимости учета данного фактора при планировании хирургического лечения больных с метастазами сарком в легких (рис. 8).

Широкое внедрение в практику малоинвазивных операций для лечения пациентов с внутригрудными метастазами сарком требовало изучения онкологической безопасности данных вмешательств (табл. 10).

Таблица 8. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от проведения химиотерапии до операции

Выживаемость	%	<i>p</i>	Отношение рисков	95 % доверительный интервал
5-летняя ОВ без ХТ до резекции метастазов	42,3	0,786	1,058	0,703–1,594
5-летняя ОВ с ХТ до резекции метастазов	49,1	0,786	1,058	0,703–1,594

Таблица 9. Общая выживаемость пациентов в зависимости от клинического ответа на проведенную ХТ до операции

5-летняя общая выживаемость	%	<i>p</i>	Отношение рисков	95 % доверительный интервал
Пациенты с прогрессированием	23,5	0,02	0,46	0,276–0,766
Пациенты со стабилизацией/частичным ответом	54,3	0,02	0,46	0,276–0,766

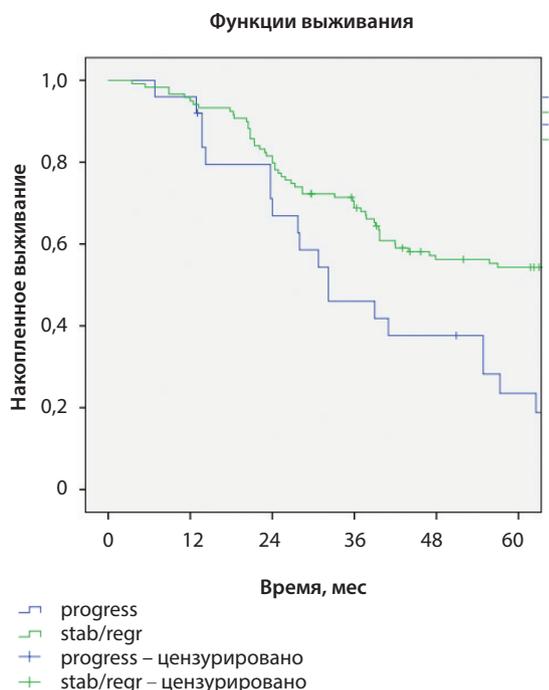


Рис. 8. Общая выживаемость больных с метастазами сарком в легких в зависимости от эффекта от проведенной до резекции метастазов ХТ

Как следует из табл. 10, выбор хирургического доступа не влиял на отдаленные результаты лечения. Тенденцию к более низкой ОВ в группе открытой хирургии следует расценивать как показатель селекции пациентов с большей распространенностью опухолевого процесса в данной подгруппе.

По данным проведенного однофакторного анализа, непосредственное влияние на показатели ОВ имеют только следующие факторы: количество, размер метастатических

очагов, радикальность их удаления, эффект от предшествующей ХТ, сроки развития метастатического поражения (DFI). Все эти параметры были использованы для проведения многофакторного анализа (табл. 11).

По данным многофакторного анализа, на ОВ достоверно влияли только количество метастатических очагов в легких, выполнение резекции в объеме R0 и DFI.

Обсуждение

5-летняя ОВ пациентов после хирургического лечения метастазов сарком мягких тканей в легких в нашем исследовании составила 41,5 %, что находится на уровне наиболее высоких результатов, опубликованных в литературе. В проведенных исследованиях данный показатель составляет от 15 до 60,7 % [6–11]. Значительный разброс в показателях ОВ объясняется, в первую очередь, различными критериями селекции пациентов, выбором показаний к операции и разнородными гистологическими формами сарком в разных исследуемых группах.

По данным проведенного нами анализа, наиболее значимыми факторами прогноза были количество метастазов в легких, выполнение резекции в объеме R0 и DFI. Ответ на ХТ также оказывал достоверное влияние на ОВ ($p = 0,02$) и выживаемость без прогрессирования ($p = 0,048$) в нашем исследовании, но только при однофакторном анализе. Наши наблюдения полностью коррелируют с данными литературы.

В то время как максимальный размер метастатического очага в нашем исследовании оказывал прогностическое влияние только при многофакторном анализе, в работе L.H. Linder и соавт. данный критерий имел независимое прогностическое значение на основании данных анализа 580 пациентов со схожими критериями включения [5]. Возможно, при наборе большей исследуемой группы

Таблица 10. Общая 5-летняя выживаемость больных с метастазами сарком в легких в зависимости от хирургического доступа

Доступ	%	<i>p</i>	Отношение рисков	95 % доверительный интервал
Торакотомный	53,9	0,085	0,704	0,471–1,053
Открытый	49,7	0,085	0,704	0,471–1,053

Таблица 11. Параметры, влияющие на общую выживаемость больных с метастазами сарком в легких (данные многофакторного анализа)

Фактор	<i>p</i>	ОР	95 % доверительный интервал
Размер метастазов	0,469	1,279	0,658–2,488
Количество метастазов	0,009	1,9	1,171–3,084
Резекция в объеме R0/R1-2	<0,0001	4,123	1,878–9,051
DFI	0,002	0,446	0,264–0,753
Эффективность проведенной ХТ	0,217	0,669	0,354–1,266

размер метастатических очагов мог показать независимое прогностическое значение и в нашей когорте пациентов.

Объем выполненной резекции R0 – один из наиболее обсуждаемых прогностических факторов. Особенностью метастазов сарком является возможность их различной чувствительности к ХТ. Безусловно, не все пациенты выигрывают от хирургического удаления метастазов сарком в легких. Выделенные нами прогностические факторы могут способствовать принятию взвешенных решений в клинической практике. Так, пациенты с длительным интервалом до развития метастазов, небольшим количеством определяемых очагов в легких и высокой вероятностью выполнения резекции в объеме R0 являются наиболее вероятными кандидатами для оперативного лечения при диагностике метастазов.

При наличии множественных очагов и коротком безрецидивном периоде, напротив, выжидательная тактика, начало лечения с лекарственной терапии, определение дополнительных прогностических параметров, таких как чувствительность к ХТ и время удвоения опухоли, могут способствовать более тщательной селекции пациентов, а также позволят не подвергать дополнительному риску больных, которые с большой вероятностью не получат преимуществ от хирургического лечения. Необходимость высокоселективного подхода при принятии решения об операции неоднократно обсуждалась многими авторами [12, 13, 17].

Вопрос о выборе оптимального хирургического доступа является особенно актуальным для пациентов с метастазами сарком в легких. По данным Международного регистра пациентов с метастазами ЗНО в легких, у 16 % больных при выполнении операций из торакотомного доступа

с мануальной пальпацией легочной ткани будут обнаружены не диагностированные при рентгенологическом обследовании метастатические очаги [14, 17, 18]. Достоверно увеличивается число выявляемых и удаляемых метастазов (3,24 vs 2,12; $p = 0,001$) [15, 17]. Более того, по данным систематического обзора М. У. Cheang и соавт., отношение шансов достижения более высоких показателей ОБ и выживаемости без прогрессирования было выше в группе торакоскопических операций [16]. В исследовании А. У. Lin и соавт. выполнение операции из торакотомного доступа было независимым фактором негативного прогноза [3]. В нашем исследовании также не отмечено различий в ОБ и выживаемости без прогрессирования в зависимости от использованного хирургического доступа. Как и остальные упоминаемые работы, оно является ретроспективным и не позволяет оценить факторы, которые исходно влияли на выбор хирургического доступа. Тем не менее можно говорить о том, что в различных центрах решение об использовании торакоскопического доступа принималось объективно, а выбор доступа позволял достичь схожих с открытым отдаленных результатов лечения при сохранении преимуществ малоинвазивной хирургии.

Учитывая, что некоторые метастазы имеют четкую устойчивость ко всем видам консервативной терапии, хирургическое лечение на сегодняшний день является полностью оправданным и единственным реально эффективным методом, который может привести к более долгосрочной выживаемости у пациентов с метастазами сарком в легких. При этом наилучшие результаты лечения достигаются при наличии DFI, небольшого количества метастазов и их удалении в объеме R0.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pastorino U. History of the surgical management of pulmonary metastases and development of the International Registry. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14(1):18–28.
- Billingsley K.G. et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* 1999;229(5):602–10.
- Lin A.Y. et al. Risk stratification of patients undergoing pulmonary metastasectomy for soft tissue and bone sarcomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(1):85–92.
- Digesu C.S. et al. Management of Sarcoma Metastases to the Lung. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25(4):721–33.
- Lindner L.H. et al. Prognostic factors for soft tissue sarcoma patients with lung metastases only who are receiving first-line chemotherapy: An exploratory, retrospective analysis of the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Int J Cancer* 2018;142(12):2610–20.
- Smith R. et al. Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(4):356–61.
- Raciborska A. et al. Management and follow-up of Ewing sarcoma patients with isolated lung metastases. *J Pediatr Surg* 2016;51(7):1067–71.
- Mizuno T. et al. Pulmonary metastasectomy for osteogenic and soft tissue sarcoma: who really benefits from surgical treatment? *Eur J Cardiothorac Surg*;2013;43(4):795–9.
- Dossett L.A. et al. Outcomes and clinical predictors of improved survival in a patients undergoing pulmonary metastasectomy for sarcoma. *J Surg Oncol*, 2015;112(1):103–6.
- Giuliano K. et al. Survival Following Lung Metastasectomy in Soft Tissue Sarcomas. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2016;64(2):150-8.
- Nevala R. et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases from soft tissue sarcoma: A single center experience. *J Surg Oncol* 2019;120(2):168–1752.
- Kruger M. et al. Optimal timing of pulmonary metastasectomy—is a delayed operation beneficial or counterproductive? *Eur J Surg Oncol* 2014;40(9):1049–55.
- Stephens E.H. et al. Progression after chemotherapy is a novel predictor of poor outcomes after pulmonary metastasectomy in sarcoma patients. *J Am Coll Surg* 2011;212(5):821–6.
- Pastorino U., et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113(1):37–49.
- Ellis M.C. et al. Comparison of pulmonary nodule detection rates between preoperative CT imaging and intraoperative lung palpation. *Am J Surg* 2011;201(5):619–22.

16. Cheang M.Y. et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy for pulmonary metastasectomy: a systematic review. *ANZ J Surg* 2015;85(6):408–13.
17. Аллаhverдиев А.К. и др. Выбор хирургического доступа в лечении метастазов сарком. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи; 2011;2:35–9.
18. Ахмедов Б.Б. и др. Возможности хирургического лечения при метастазах мезенхимальной хондросаркомы в легком. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2017;4:43–5.

Вклад авторов

Б.Б. Ахмедов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста;
 П.В. Кононец: редактирование;
 Е.В. Артамонова: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
 Э.Р. Мусаев: обзор публикаций по теме статьи;
 С.С. Герасимов: обзор публикаций по теме статьи;
 Б.Ю. Бохян: написание текста;
 А.К. Валиев: сбор и обработка материала, написание текста;
 Д.И. Софронов: редактирование;
 И.С. Стилиди: разработка концепции и дизайна исследования.

Authors' contributions

B.B. Akhmedov: developing research concept and design, material collection and processing, article writing;
 P.V. Kononets: editing;
 E.V. Artamonova: developing research concept and design, editing;
 E.R. Musaev: reviewing of publications of the article's theme;
 S.S. Gerasimov: reviewing of publications of the article's theme;
 B.Y. Bokhyan: article writing;
 A.K. Valiev: material collection and processing;
 D.I. Sofronov: editing;
 I.S. Stilidi: developing research concept and design.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Б. Ахмедов / B.B., Akhmedov: <https://orcid.org/0000-0002-4482-7187>
 П.В. Кононец / P.V. Kononets: <https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>
 Е.В. Артамонова / E.V. Artamonova: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>
 Э.Р. Мусаев / E.R. Musaev: <https://orcid.org/0000-0002-1241-3019>
 Б.Ю. Бохян / B.Y. Bokhyan: <https://orcid.org/0000-0002-1396-3434>
 Д.И. Софронов / D.I. Sofronov: <https://orcid.org/0000-0001-9557-3685>
 И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>

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 или их представители, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на размещение их данных в публикации.

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 of the Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Осложнения онкологического эндопротезирования коленного сустава у пациентов детского и подросткового возраста

Н. А. Большаков, А. Ю. Артемов, А. М. Ворочай, Е. И. Коноплева, А. С. Слинин,
М. В. Тихонова, Н. С. Грачев, А. И. Карачунский

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Николай Анатольевич Большаков bolshakovn@yandex.ru

Цель исследования – анализ осложнений онкологического эндопротезирования у пациентов детского и подросткового возраста с использованием последней версии классификации осложнений по E.R. Henderson, модифицированной комитетом ISOLS.

Материалы и методы. В статье представлен анализ осложнений эндопротезирования коленного сустава у пациентов детского и подросткового возраста с первичными саркомами. С 2012 по 2018 г. в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выполнено 97 эндопротезирований коленного сустава.

Результаты. Частота возникновения осложнений после онкологического эндопротезирования составила 19,6 %, при этом, согласно классификации ISOLS, наиболее часто они были представлены структурными повреждениями, инфекционными осложнениями и осложнениями, связанными с повреждением мягких тканей (6,19; 5,15 и 3,1 % соответственно). Ни в одном случае их развитие не повлияло на сроки проведения специфического лечения.

Заключение. Анализ литературы и результаты нашего исследования демонстрируют, что риск развития осложнений у данной возрастной группы обусловлен дефицитом мягких тканей и костной массы, незрелым скелетом, необходимостью использования раздвижных эндопротезов, повышенной физической активностью пациентов. В этой области необходимы мультицентровые исследования с целью оптимизации профилактики и тактики лечения.

Ключевые слова: опухоли костей у детей, эндопротезирование, органосохраняющие операции, модульный онкологический протез, раздвижные эндопротезы, осложнения, онкоортопедия

Для цитирования: Большаков Н.А., Артемов А.Ю., Ворочай А.М. и др. Осложнения онкологического эндопротезирования коленного сустава у пациентов детского и подросткового возраста. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(2–3):36–44.

COMPLICATIONS AFTER ENDOPROSTHETIC RECONSTRUCTION FOR THE TUMOR AROUND THE KNEE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

N.A. Bolshakov, A.Y. Artemov, A.M. Vorochai, E.I. Konopleva, A.S. Slinin, M.V. Tihonova, N.S. Grachev, A.I. Karachunsky

D. Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Nikolaj Anatolevich Bolshakov bolshakovn@yandex.ru

The objective: analysis of complications after endoprosthetic reconstruction in children and adolescents according to the Henderson classification of failure of limb salvage surgery modified by the International Society of Limb Salvage committee (ISOLS).

Materials and methods. This study evaluates complications rates and mode of failures after endoprosthetic reconstruction for the tumor around the knee in 97 patients treated from 2012 to 2018 in D. Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology.

Results. Overall 19,6 % of failures were identified. The most common postoperative complications were structural failures, infection and soft-tissue failure (6,19; 5,15 and 3,1 % respectively). None of the developed failures affected the timing of treatment protocol.

Conclusion. Literature review and the study results demonstrate that higher risk of failure in the paediatric group of patients is attributed to deficiency of adjacent soft-tissue and bone, skeletal immaturity, using of expandable endoprostheses and increased patient activity at this age. Multicenter studies are needed to optimize prevention and management of failures after endoprosthetic reconstruction.

Key words: bone tumors in children, endoprosthetic reconstruction, limb-sparing surgery, modular oncological endoprostheses, expandable endoprostheses, complications, orthopaedic oncology

For citation: Bolshakov N.A., Artemov A.Y., Vorochai A.M. et al. Complications after endoprosthetic reconstruction for the tumor around the knee in children and adolescents. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020;12 (2–3):36–44. (In Russ.).

Введение

Первичные злокачественные опухоли костей в структуре всех злокачественных новообразований (ЗНО) пациентов детского и подросткового возраста составляют 3–8 % случаев. Пик заболеваемости приходится на 2-е десятилетие жизни, при этом в группе пациентов от 15 до 19 лет опухоли костей выходят на 1-е место в структуре всех солидных ЗНО [1–4]. Среди пациентов до 18 лет первичные ЗНО костей в основном представлены остеосаркомой и саркомой Юинга: в 56 и 34 % случаев соответственно [2, 5]. Данные виды опухолей преимущественно возникают в эпиметафизарных зонах длинных трубчатых костей. Более чем в 50 % случаев первичный очаг локализуется в костях, формирующих коленный сустав, а именно в дистальной части бедренной кости, проксимальной части большеберцовой кости [6, 7].

Согласно существующим на сегодняшний день рекомендациям по лечению пациентов с первичными злокачественными опухолями костей, предпочтительным методом локального контроля является выполнение органосохраняющих операций в объеме удаления пораженного сегмента кости с его замещением путем эндопротезирования прилежащего сустава или биологической реконструкции [8, 9].

Успехи системной терапии, а также увеличение количества органосохраняющих оперативных вмешательств позволяют оценить отдаленные результаты эндопротезирования. Несмотря на использование высокотехнологичных раздвижных и модульных эндопротезов в онкоортопедии, уровень осложнений и ревизионных операций остается высоким в сравнении с эндопротезированием по причинам, не связанным с онкологическими заболеваниями. Осложнения, развивающиеся в раннем и/или позднем послеоперационном периоде, могут оказывать влияние как на качество жизни, так и на выживаемость в целом [10–12]. Появляется опасность функционального дефицита, утраты конечности, развития инфекционного процесса вплоть до жизнеугрожающих состояний [10, 13–15]. Серьезным последствием может быть нарушение сроков проведения специфического лечения (химиотерапии или лучевой терапии), соблюдение которых крайне важно для успешного лечения. Таким образом, профилактика, своевременная диагностика и эффективная тактика ведения данных осложнений – актуальные задачи современной онкоортопедии.

Международный опыт анализа осложнений эндопротезирования у пациентов детского и подросткового возраста остается крайне скромным, что побудило нас

опубликовать собственное исследование. Наиболее значимой работой в области изучения результатов онкологического эндопротезирования, является крупное, многоцентровое исследование, опубликованное E. R. Henderson и соавт., в котором была предложена классификация осложнений [13]. Однако средний возраст пациентов в исследовании составлял 41 год, и специфические осложнения, характерные для пациентов с незрелым скелетом, не учитывались. В 2014 г. благодаря совместной работе E. R. Henderson и Международного общества по органосохраняющим операциям (International society of limb-sparing surgery, ISOLS) был выделен новый тип осложнений, учитывающий эти особенности (табл. 1) [16]. Сегодня данная классификация является общепризнанной и используется для оценки осложнений эндопротезирования, в том числе и в группе пациентов до 18 лет.

Материалы и методы

В период с 2012 по 2018 г. в условиях отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выполнено 97 эндопротезирований коленного сустава у пациентов от 5 до 17 лет (медиана возраста 14,24 года). В 86,6 % случаев наблюдалась остеосаркома ($n = 84$), в 10,3 % – саркома Юинга ($n = 10$). Кроме того, имелись единичные случаи, когда эндопротезирование коленного сустава выполнено пациентам с гистологически верифицированной эмбриональной рабдомиосаркомой (РМС), синовиальной саркомой и гигантоклеточной опухолью. Патологический перелом в анамнезе заболевания отмечается в 7 % случаев ($n = 7$). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Все пациенты с гистологически верифицированным диагнозом «остеосаркома» получали специфическое лечение в рамках протокола EURAMOS-1. В терапии больных с саркомой Юинга использовался протокол EWING 2008. Лечение пациентов с саркомами мягких тканей основывалось на протоколе CWS-2009. Пациенту с гигантоклеточной опухолью проводилась монотерапия препаратом деносумаб в течение 3 мес перед оперативным вмешательством. К моменту операции все пациенты прошли неоадьювантный этап лечения.

Эндопротезирование проводилось модульными эндопротезами MUTARS Implantcast и раздвижными эндопротезами Stanmore JTS, Stanmore MIG, MUTARS Xpand Implantcast. Классический медиальный доступ использовался в 71,1 % случаев ($n = 69$), латеральный доступ – в 28,9 % случаев ($n = 28$). В 85,6 % случаев ($n = 83$) было выполнено эндопротезирование коленного сустава

Таблица 1. Классификация осложнений сегментарного эндопротезирования ISOLS (2014) [16]

Тип осложнения	Вид осложнения	Подкатегория	Описание
<i>Механические</i>			
I	Повреждение мягких тканей. Дефицит или дисфункция мягких тканей, приводящие к нарушению функции конечности	A. Функциональные	Нестабильность и вывих, ограничение функции из-за повреждения мышц, сухожилий, связок
		B. Дефект укрытия	Асептическое расхождение швов
II	Асептическая нестабильность. Клинические и рентгенологические признаки нестабильности ножек эндопротеза	A. Ранняя	Асептическое расшатывание менее чем через 2 года после операции
		B. Поздняя	Асептическое расшатывание более чем через 2 года после операции
III	Структурные повреждения	A. Имплант	Поломка элементов протеза, поломка механизма раздвижки эндопротеза
		B. Кость	Перипротезный перелом
<i>Немеханические</i>			
IV	Инфекционные осложнения	A. Ранняя	Инфицирование импланта менее чем через 2 года после операции
		B. Поздняя	Инфицирование импланта более чем через 2 года после операции
V	Прогрессия опухолевого заболевания. Локальный рецидив или прогрессия опухолевого заболевания с вовлечением эндопротеза	A. Мягкие ткани	Локальный рецидив в мягких тканях с контаминацией эндопротеза
		B. Кость	Локальный рецидив в кости с контаминацией эндопротеза
<i>Педиатрические</i>			
VI	Педиатрические осложнения	A. Блокировка зоны роста	Остановка роста, приводящая к продольной или угловой деформации
		B. Дисплазия сустава	Дисплазия сустава из-за эндопротезирования

с бесцементной фиксацией, в остальных случаях применялись цементный и гибридный методы фиксации.

Осложнения после эндопротезирования оценивались согласно классификации осложнений сегментарного эндопротезирования ISOLS.

Медиана наблюдения составила 30,7 мес. Анализ данных проводился в специализированном статистическом пакете SPSS с применением методов описательной статистики (средние значения, медианы), непараметрических критериев (критерий χ^2 – хи-квадрат, точный критерий Фишера). Клинически значимым считали показатель $p < 0,05$.

Результаты

Ретроспективный анализ позволил установить, что наиболее распространенным типом осложнений является тип III, связанный со структурными повреждениями эндопротеза.

Частота встречаемости составила 6,19 % случаев ($n = 6$), среди них 4,12 % ($n = 4$) – поломка механизма удлинения раздвижного эндопротеза и 2,06 % ($n = 2$) – перипротезный перелом. У 3 пациентов с поломкой механизма удлинения разница в длине конечностей не превышала 2 см, в связи с чем коррекция проводилась с помощью индивидуальных ортопедических стелек и обуви. Одному больному была сделана ревизионная операция по замене механизма удлинения. Пациентам с перипротезными переломами проводилась иммобилизация в пластиковой повязке. В обоих случаях наблюдалась консолидация перелома без признаков нестабильности эндопротеза.

Следующими по частоте встречаемости являются инфекционные осложнения (тип IV) – 5,15 % случаев ($n = 5$), из них 4,12 % ($n = 4$) – после эндопротезирования проксимального отдела большеберцовой кости. Во всех случаях пациентам была выполнена двухэтапная ревизионная

Таблица 2. Общая характеристика пациентов

Характеристика	Всего		<14 лет		>14 лет	
	n	%	n	%	n	%
Пол:						
мужской	52	53,6	23	51,1	29	55,8
женский	45	46,4	22	48,9	23	44,2
Остеосаркома	84	86,6	40	88,9	44	84,6
Саркома Юинга	10	10,3	5	11,1	5	9,6
Эмбриональная РМС	1	1,0	–	–	1	1,9
Синовиальная саркома	1	1,0	–	–	1	1,9
Гигантоклеточная опухоль	1	1,0	–	–	1	1,9
Стадия						
I	–	–	–	–	–	–
IIa	12	12,4	6	13,3	6	11,5
IIb	49	50,5	16	35,6	33	63,5
III	–	–	–	–	–	–
IVa	33	34,0	23	51,1	10	19,2
IVb	3	3,1	–	–	3	5,8
Патологический перелом	7	7,2	3	6,3	4	8,0
Локализация						
Дистальный отдел бедренной кости	59	60,8	29	64,4	30	57,7
Проксимальный отдел большеберцовой кости	38	39,2	16	35,6	22	42,3
Тип эндопротеза						
Раздвижной	43	44,3	41	91,1	2	3,8
Нераздвижной	54	55,7	4	8,9	50	96,2

операция, являющаяся «золотым стандартом» лечения инфекционных осложнений после онкологического эндопротезирования. Данная методика заключается в проведении системной антибактериальной терапии, полном удалении импланта, иссечении перипротезных тканей, промывании антисептиками, постановке цементного спейсера с гентамицином. При выявлении антибиотикочувствительности инфекционного агента в цемент может быть добавлен соответствующий антибиотик. Реэндопротезирование проводилось через 4–8 нед после операции при отсутствии клинических и лабораторных признаков инфекционного процесса.

Тип I осложнений – повреждение мягких тканей – зафиксирован в 3,09 % случаев ($n = 3$). В 2 случаях после эндопротезирования проксимального отдела большеберцовой кости возник асептической некроз краев послеоперационной раны, и было произведено иссечение

некротических тканей. Еще в 1 случае через год после эндопротезирования коленного сустава и проксимального отдела большеберцовой кости диагностирован отрыв собственной связки надколенника. Однако, учитывая отсутствие у пациента жалоб, было принято решение воздержаться от оперативного лечения.

Локальный рецидив заболевания (тип V) констатирован в 2,06 % случаев ($n = 2$). Этим пациентам были сделаны оргоуносящие операции: ротационная пластика в одном случае и ампутация конечности – в другом.

Педиатрические осложнения (тип VI) возникли в 2,06 % случаев ($n = 2$) после эндопротезирования дистального отдела бедренной кости раздвижными эндопротезами. Отмечалась блокировка зоны роста большеберцовой кости с развитием угловой деформации. На сегодняшний день пациенты находятся под динамическим наблюдением до полного удлинения импланта, после чего планируется

ревизионное эндопротезирование с корригирующей остеотомией и постановкой более длинной интрамедуллярной ножки.

В 1,03 % ($n = 1$) случаев спустя 1,5 г. после эндопротезирования коленного сустава и дистального отдела бедренной кости возникло асептическое расшатывание бедренной ножки (тип II). У пациента также наблюдалось укорочение оперированной конечности (не более чем на 1,5 см), в связи с чем в плановом порядке было выполнено ревизионное эндопротезирование с коррекцией разницы в длине конечностей и установкой бесцементной ревизионной ножки RS Implantcast.

Таким образом, общее количество осложнений эндопротезирования коленного сустава составило 19,6 % ($n = 19$). Важно отметить, что их возникновение и тактика ведения не повлияли на сроки проведения специфического лечения.

Анализ осложнений в зависимости от области операции, операционного доступа, типа эндопротеза и возраста пациентов показал, что уровень осложнений достоверно выше среди пациентов младше 14 лет с раздвижными

имплантатами ($p = 0,03$) (табл. 3). Операции в области проксимального отдела большеберцовой кости также ассоциированы с высоким уровнем осложнений в раннем и/или позднем послеоперационном периоде (табл. 4). Возникновение осложнений не зависит от операционного доступа (латерального или медиального) ($p = 0,49$), поэтому во время оперативного вмешательства может быть использован любой.

Обсуждение

Эндопротезирование как вид органосохраняющих оперативных вмешательств является неотъемлемой частью комплексного лечения пациентов с первичными злокачественными опухолями костей. Возникающие впоследствии осложнения представляют собой серьезную проблему. Крупные исследования осложнений после онкологического эндопротезирования, как правило, не рассматривают их в разных возрастных группах, однако отмечается, что пациенты детского и подросткового возраста более подвержены их развитию и имеют

Таблица 3. Типы осложнений по возрастным группам

Тип осложнений	Всего ($n = 97$)		<14 лет ($n = 45$)		>14 лет ($n = 52$)		p
	n	%	n	%	n	%	
I	3	3,1	2	2,06	1	1,03	
II	1	1,03	–	–	1	1,03	
III	6	6,19	5	5,15	1	1,03	
IV	5	5,15	3	3,10	2	2,06	
V	2	2,06	1	1,03	1	1,03	
VI	2	2,06	2	2,06	–	–	
Всего	19	19,6	13	13,4	6	6,19	0,03

Таблица 4. Распределение осложнений в зависимости от локализации первичного очага

Тип осложнений	Всего ($n = 97$)		Дистальный отдел бедренной кости ($n = 59$)		Проксимальный отдел большеберцовой кости ($n = 38$)		p
	n	%	n	%	n	%	
I	3	3,09	–	–	3	3,10	
II	1	1,03	1	1,03	–	–	
III	6	6,19	1	1,03	5	5,15	
IV	5	5,15	1	1,03	4	4,12	
V	2	2,06	1	1,03	1	1,03	
VI	2	2,06	2	2,06	–	–	
Всего	19	19,6	6	6,19	13	13,4	0,004

большой риск последующего органуносящего оперативного вмешательства [10, 14, 17, 18].

Особенно значимым является исследование под руководством А. Dotan, в котором проанализированы результаты эндопротезирования 38 пациентов в возрасте до 14 лет с медианой наблюдения 112 мес. Согласно полученным результатам за весь период наблюдения зафиксировано 136 случаев осложнений после онкологического эндопротезирования, что в среднем составило 3,5 осложнения на 1 пациента [10]. Данное наблюдение подчеркивает подверженность больных данной возрастной группы к развитию осложнений. В нашем исследовании их уровень в группе пациентов младше 14 лет с раздвижными имплантами также достоверно выше ($p = 0,04$) (см. табл. 3).

Анализ осложнений позволил выявить, что повреждение мягких тканей (I тип осложнений) наблюдалось в 3,09 % случаев ($n = 3$), что сопоставимо с общемировыми показателями, где частота возникновения данного типа осложнений не превышает 4–6 % [19, 20]. Это обусловлено бережным отношением к мягким тканям, надежной мышечной реконструкцией и хорошей реабилитацией. Несмотря на относительно низкую частоту встречаемости данного типа осложнений, возникновение дефекта укрытия раны (тип IB) является потенциально опасной ситуацией и может привести к инфицированию ложа эндопротеза [14, 21].

Частота развития осложнений II типа, асептической нестабильности варьирует от 8 до 27 %. Наиболее часто они встречаются у пациентов детского и подросткового возраста [22–24]. Это обусловлено незрелостью скелета и продолжением роста костномозгового канала, а также более высокой физической активностью, свойственной больным данной возрастной группы [7, 24, 25]. Согласно результатам исследования, представленным Р. Unwin и соавт., среди 1001 пациента в возрасте от 3 до 84 лет асептическая нестабильность была выявлена в 7,1 % случаев ($n = 71$), причем в группе больных младше 20 лет, где выполнено 372 оперативных вмешательства по эндопротезированию коленного сустава, отмечался один из наиболее высоких показателей – 20 % случаев осложнений типа II [25].

В основе развития асептической нестабильности могут лежать нарушение техники цементирования, неправильно выбранная интрамедуллярная ножка бесцементной фиксации, использование шарниров сустава с ограниченной подвижностью, протяженная резекция, а также слабая амортизация ударов [23–25]. В нашем исследовании асептическая нестабильность выявлена в 1,03 % случаев ($n = 1$). Такой низкий уровень в первую очередь обусловлен непродолжительным периодом наблюдения. Тем не менее мы использовали эндопротезы с повышенной мобильностью в шарнире коленного сустава, где предусмотрен М-О-М замок для эндопротезов MUTARS Implantcast (за исключением раздвижных Xpand), и замок Rotating hinge для раздвижных протезов Stanmore (за исключением имплантов малых размеров). Данные шарниры обладают

подвижностью как в сагиттальной, так и в аксиальной плоскости, что позволяет снизить нагрузку с точек фиксации. Во всех случаях большое внимание уделялось выбору метода фиксации при предоперационном планировании и правильности его выполнения интраоперационно.

Структурные повреждения, к которым относятся перипротезные переломы и поломки элементов эндопротеза (осложнения типа III), особенно характерны для пациентов детского возраста ввиду наличия механизма удлинения в импланте [10, 26]. Импланты первых поколений обладали недостаточно надежным механизмом удлинения [27, 28]. Появление современных имплантов, удлинение которых проводится за счет магнитного поля, позволило значительно уменьшить количество осложнений данного типа. На сегодняшний день частота поломок не превышает 10 % случаев [29–31]. Возникновение перипротезных переломов варьирует в пределах 5–7 % [27–29].

Согласно нашим данным эти осложнения наблюдались в 6,19 % случаев ($n = 6$) и были самыми частыми. Такой высокий уровень обусловлен поломкой механизма удлинения, что связано с использованием имплантов предыдущих поколений. С 2016 г. мы начали применять современные импланты, раздвигаемые за счет магнитного поля, которые являются более надежными, и не имели ни одной проблемы за весь период наблюдения. Количество перипротезных переломов в исследовании не превышает общемировые показатели, что обусловлено соблюдением охранного режима пациентами, родительским контролем.

Инфекционные осложнения (тип IV) наиболее серьезны и часто возникают после онкологического эндопротезирования как в детской, так и во взрослой популяции. Согласно международным данным частота их возникновения составляет 9,3–23 % [14, 32, 33]. Развитие инфекционных осложнений в раннем или позднем послеоперационном периоде приводит не только к необходимости повторных ревизионных операций и задержке сроков проведения химиотерапии, но и в некоторых случаях к необходимости выполнения органуносящих операций [13, 14, 34]. Изолированная антибиотикотерапия и санирующая ревизионная операция без удаления импланта довольно редко бывают эффективными и применяются только в раннем послеоперационном периоде – не более 4–6 нед [35–37]. Одномоментная ревизионная операция в настоящее время используется все чаще. Специалисты сходятся во мнении, что ее проведение возможно при хорошем состоянии мягких тканей, сроке не более 2 нед с момента диагностирования инфекционного процесса, низковирулентной и хорошо чувствительной к антибиотикам инфекции [35, 38, 39]. Но большинство специалистов отмечает большой процент реинфекций после применения методики [14, 18, 39].

«Золотым стандартом» на сегодняшний день является двухэтапная ревизия [35, 40]. Показания к применению данной методики: наличие свищей, высоковирулентная

инфекция, низкая чувствительность к антибиотикам, неудачная одномоментная ревизия в анамнезе [21, 32, 35, 40]. Недостатки двухэтапной ревизии: длительное нахождение пациента в стационаре, потеря мышечной и костной массы, развитие остеопороза, сложность проведения ревизии, укорочение конечности [35, 41]. Специалисты едины во мнении, что данный вид лечения имеет наименьший процент реинфекций [14, 18, 21, 32].

В нашем исследовании инфекционные осложнения зафиксированы в 5,56 % случаев ($n = 5$), что сопоставимо с показателями зарубежных исследований. Этому способствовал междисциплинарный подход совместно с отделом инфекционного контроля НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Профилактика инфекционных осложнений включала в себя исследование на MRSA, санацию возможных очагов инфекций, оценку восстановления показателей крови после блока химиотерапии, подбор оптимальной антибактериальной терапии. В качестве лечения отдавалось предпочтение двухэтапной ревизионной операции. Мы выявили, что пациенты с эндопротезированием проксимального отдела большеберцовой кости наиболее часто подвержены данному осложнению (см. табл. 4). Это также подтверждают многочисленные исследования.

Использование комплексного лечения пациентов, системной полихимиотерапии и лучевой терапии, усовершенствованных хирургических методов лечения способствует снижению уровня локальных рецидивов, частота возникновения которых на сегодняшний день не превышает 5 % [38, 42–44]. Осложнения данного типа являются одной из причин ампутации после первичной органосохраняющей операции [90, 116, 117]. Среди наших пациентов они выявлены в 2,22 % случаев ($n = 2$), что также не превышает общемировые показатели.

Данные о развитии педиатрических осложнений (тип VI) публикуются достаточно редко, тем не менее появляется все больше сообщений о замедлении функционирования зон роста и развитии угловой деформации [45, 46]. Появление данного типа осложнений у пациентов с незрелым скелетом ассоциировано с удалением ростовой пластинки

со стороны опухоли и повреждением пластинки с противоположной от суставной щели стороны. Частота осложнений в среднем варьирует от 2,4 до 16,6 % [12, 45, 47]. Возникновение угловых деформаций требует проведения корригирующих операций, особенно в тех случаях, когда из-за них происходит дислокация интрамедуллярной ножки относительно центра костномозгового канала, упор ее апекса приводит к истончению кортикального слоя и угрозе развития перипротезного перелома. Эти осложнения могут значительно ухудшить функциональный результат и качество жизни пациента, привести к нарушению походки, перекосу костей таза, развитию вторичной деформации позвоночника, появлению болевого синдрома [45–47].

В нашем исследовании осложнения типа VI наблюдались в 2,2 % случаев ($n = 2$). Все пациенты находятся под динамическим наблюдением до полного удлинения эндопротеза и не имеют выраженных нарушений походки и статики.

Заключение

Осложнения онкологического эндопротезирования встречаются чаще среди пациентов детского и подросткового возраста в сравнении с пациентами старшего возраста. Согласно проведенному анализу литературы и результатам нашего исследования это обусловлено в первую очередь дефицитом мягких тканей и костной массы, незрелым скелетом, необходимостью использования раздвижных эндопротезов, а также большими требованиями к импланту из-за повышенной физической активности пациентов данной возрастной группы.

На сегодняшний день количество исследований, куда включены только пациенты детского и подросткового возраста, а также в ходе которых проведена оценка педиатрических осложнений (тип VI), достаточно небольшое. Специалистам, работающим с пациентами данной возрастной группы, необходимо накапливать опыт лечения осложнений эндопротезирования. Создание мультицентровых исследований позволит оптимизировать профилактику их развития и тактику лечения пациентов после онкологического эндопротезирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gereige R., Kumar M. Bone lesions: Benign and malignant. *Pediatr Rev* 2010;31(9):355–63.
- Mirabello L., Troisi J., Savage S. Osteosarcoma incidence and survival improvement. *Cancer* 2009;115(7):1531–43.
- Kaatsch P., Strothotte J., Becker C. et al. Pediatric bone tumors in Germany from 1987 to 2011: incidence rates, time trends and survival. *Acta Oncol* 2016;55(9–10):1145–51.
- Stiller C., Bielack S., Jundt G. et al. Bone tumours in European children and adolescents, 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2124–35.
- Picci P., Manfrini M., Fabbri N. et al. Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions. Springer International Publishing Switzerland, 2014. P.147, 203.
- Wu X., Cai Z., Chen Z. et al. A preliminary evaluation of limb salvage surgery for osteosarcoma around knee joint. *PLoS One* 2012;7(3):3–8.
- Neel M., Wilkins R., Rao B., Kelly C. Early Multicenter Experience With a Noninvasive Expandable Prosthesis. *Clin Orthop Relat Res* 2003;415:72–81.
- Casali P., Bielack S., Abecassis N. et al. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv79–iv95.
- Heymann D. Bone Cancer. 2010.
- Dotan A., Dadia S., Bickels S. et al. Expandable endoprosthesis for limb-sparing surgery in children: Long-term results. *J Child Orthop* 2010;4(5): 391–400.

11. Capanna R., Scoccianti G, Frenos F. et al. What Was the Survival of Megaprotheses in Lower Limb Reconstructions After Tumor Resections? *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(3):820–30.
12. Tsagozis P., Parry M., Grimer R. High complication rate after extendible endoprosthetic replacement of the proximal tibia: a retrospective study of 42 consecutive children. *Acta Orthop* 2018;89(6):678–82.
13. Henderson E., Groundland J., Pala E. et al. Failure mode classification for tumor endoprostheses: Retrospective review of five institutions and a literature review. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93(5):418–29.
14. Harges J., Gebert C., Schwappach A. et al. Characteristics and outcome of infections associated with tumor endoprostheses. *Arch Orthop Trauma Surg* 2006;126(5):289–96.
15. Grimer R., Belthur M., Carter S. et al. Extendible replacements of the proximal tibia for bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82-B:255–60.
16. Henderson E., O'Connor M., Ruggieri P. et al. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours: A modified system including biological and expandable reconstructions. *Bone Joint J* 2014;96-B(11):1436–40.
17. Ruggieri P., Mavrogenis A., Pala E. et al. Outcome of expandable prostheses in children. *J Pediatr Orthop* 2013;33(3):244–53.
18. Jeys L., Grimer R., Carter S., Tillman R. Periprosthetic infection in patients treated for an orthopaedic oncological condition. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(4):842–9.
19. Albergo J., Gaston C., Aponte-Tinco L. et al. Proximal Tibia Reconstruction After Bone Tumor Resection: Are Survivorship and Outcomes of Endoprosthetic Replacement and Osteoarticular Allograft Similar? *Clin Orthop Relat Res* 2017; 475(3):676–82.
20. Bus M., van de Sande M., Fiocco M. et al. What Are the Long-term Results of MUTARS® Modular Endoprostheses for Reconstruction of Tumor Resection of the Distal Femur and Proximal Tibia? *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(3):708–18.
21. Morii T., Yabe H., Morioka H. et al. Postoperative deep infection in tumor endoprosthesis reconstruction around the knee. *J Orthop Sci* 2010;15(3)331–9.
22. Kawai A., Muschler G., Lane J. et al. Prosthetic knee replacement after resection of a malignant tumor of the distal part of the femur: Medium to long-term results. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80(5):636–47.
23. Stevenson J., Wigley C., Burton H. et al. Minimising aseptic loosening in extreme bone resections: Custom-made tumour endoprostheses with short medullary stems and extra-cortical plates. *Bone Joint J* 2017; 99-B(12):1689–95.
24. Batta V., Coathup M., Parratt M. et al. Uncemented, custom-made, hydroxyapatitecoated collared distal femoral endoprostheses: Up to 18 years' follow-up. *Bone Joint J* 2014;96-B(2):263–9.
25. Unwin P., Cannon S., Grimer R. et al. Aseptic loosening in cemented custom-made prosthetic replacements for bone tumours of the lower limb. *J Bone Jt Surg Ser B* 1996;78:5–13.
26. Nystrom L., Morcuende J. Expanding endoprosthesis for pediatric musculoskeletal malignancy: current concepts and results. *Iowa Orthop J* 2010;30:141–9.
27. Gitelis S., Neel M., Wilkins R., et al. The use of a closed expandable prosthesis for pediatric sarcomas. *Chir Organi Mov* 2003;88(4):327–33.
28. Eckardt J., Kabo J., Kelley C. et al. Expandable endoprosthesis reconstruction in skeletally immature patients with tumors. *Clin Orthop Relat Res* 2000;3:51–61.
29. Picardo N., Blunn G., Shekheris A. et al. The medium-term results of the Stanmore non-invasive extendible endoprosthesis in the treatment of paediatric bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94-B(3):425–30.
30. Gilg M., Gaston C., Parry M. et al. What is the morbidity of a non-invasive growing prosthesis? *Bone Joint J* 2016;98(2):1697–703.
31. Gundavda M., Agarwal M. Growing without pain: The noninvasive expandable prosthesis is boon for children with bone cancer, as well as their surgeons! *Indian J Orthop* 2019;53:174–82.
32. Sigmund I., Gamper J., Weber C. et al. Efficacy of different revision procedures for infected megaprotheses in musculoskeletal tumour surgery of the lower limb. *PLoS One* 2018;7:1–15.
33. Gaur A., Liu T., Knapp K. et al. Infections in children and young adults with bone malignancies undergoing limb-sparing surgery. *Cancer* 2005;104(3):602–10.
34. Wirganowicz P., Eckardt J., Dorey F. et al. Etiology and results of tumor endoprosthesis revision surgery in 64 patients. *Clin Orthop Relat Res* 1999;358:64–74.
35. Mavrogenis A., Papagelopoulos P., Coll-Mesa L. et al. Infected tumor prostheses. *Orthopedics* 2011;34(2)991–8.
36. Strony J., Brown S., Choong P. et al. Musculoskeletal Infection in Orthopaedic Oncology: Assessment of the 2018 International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection. *J Bone Joint Surg* 2019;101(20):e107.
37. Marculescu C., Berbari E., Hanssen A. et al. Outcome of Prosthetic Joint Infections Treated with Debridement and Retention of Components. *Clin Infect Dis* 2006;42(4):471–8.
38. Pala E., Trovarelli G., Calabrò T. et al. Survival of Modern Knee Tumor Megaprotheses: Failures, Functional Results, and a Comparative Statistical Analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(3):891–9.
39. Funovics P., Hipfl C., Hofstaetter J. et al. Management of septic complications following modular endoprosthetic reconstruction of the proximal femur. *Int Orthop* 2011;35(10):1437–44.
40. Harges J., von Eiff C., Streitbuerger A. et al. Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol* 2010;101(5):389–95.
41. Younger A., Duncan C., Masri B. Treatment of infection associated with segmental bone loss in the proximal part of the femur in two stages with use of an antibiotic-loaded interval prosthesis. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80(1):60–9.
42. Kotz R. Progress in musculoskeletal oncology from 1922–2012. *Int Orthop* 2014;38(5):1113–22.
43. Andreou D., Bielack S., Carrle D. et al. The influence of tumor- and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *Ann Oncol* 2011;22(5): 1228–35.
44. Jeys L., Kulkarni A., Grimer R. et al. Endoprosthetic reconstruction for the treatment of musculoskeletal tumors of the appendicular skeleton and pelvis. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(6):1265–71.
45. Arteau A., Lewis V., Moon B. et al. Tibial growth disturbance following distal femoral resection and expandable endoprosthetic reconstruction. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(22):e72.
46. Cool W., Carter S., Grimer R. et al. Growth after extendible endoprosthetic replacement of the distal femur. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79(6):938–42.
47. Ji T., Yang Y., Li D. et al. Limb Salvage Using Non-hinged Endoprosthesis and Staged Correction of Leg-length Discrepancy for Children with Distal Femoral Malignant Tumors. *Orthop Surg* 2019;11(5):819–25.

Вклад авторов

Н.А. Большаков: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
 Е.И. Коноплева: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста;
 А.С. Слинин: разработка концепции и дизайна исследования;
 А.Ю. Артемов: сбор и обработка материала, написание текста;
 А.М. Ворочай, М.В. Тихонова, Н.С. Грачев: сбор и обработка материала;
 А.И. Карачунский: редактирование.

Authors' contributions

N.A. Bolshakov: developing research concept and design, editing;
E.I. Konopleva: developing research concept and design, article writing;
A.S. Slinin: developing research concept and design;
A.Y. Artemov: material collection and processing, article writing;
A.M. Vorochai, M.V. Tihonova, N.S. Grachev: material collection and processing;
A.I. Karachunsky: editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Большаков / N.A. Bolshakov: <http://orcid.org/0000-0001-6313-6712>
М.В. Тихонова / M.V. Tihonova: <http://orcid.org/0000-0001-5679-8961>
А.С. Слинин / A.S. Slinin: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>
Е.И. Коноплева / E.I. Konopleva: <https://orcid.org/0000-0002-6848-8714>
Н.С. Грачев / N.S. Grachev: <http://orcid.org/0000-0002-4451-3233>
А.И. Карачунский / A.I. Karachunsky:

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

Все пациенты или их представители, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на размещение их данных в публикации.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Определение стратегии лечения детей и подростков с саркомой Юинга при первичном поражении костей таза

О.А. Нисиченко, И.С. Долгополов, Д.В. Нисиченко, А.А. Малахова, О.М. Романцова, Д.Б. Хестанов, А.З. Дзампаев

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

Контакты: Дмитрий Васильевич Нисиченко nisichenko@gmail.com

Введение. Саркома Юинга костей таза у детей и подростков представляет собой сложную малоизученную проблему. Это объясняется редкой встречаемостью опухоли и ее биологическими особенностями: агрессивным течением, склонностью к развитию ранних гематогенных метастазов и частых рецидивов.

Цель исследования – анализ результатов лечения детей и подростков с локализованными и диссеминированными саркомами Юинга при первичном поражении костей таза.

Материалы и методы. В ходе исследования проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения 72 детей и подростков с локализованными и диссеминированными саркомами Юинга при первичном поражении костей таза. Пациенты были разделены на 3 клинические группы (индукция, высокодозная полихимиотерапия, полихимиотерапия) в зависимости от проведенного лечения и получали лечение в рамках протокола ММСЮ-99.

Результаты. Общая 1-летняя выживаемость всех 72 пациентов, включенных в исследование, составила 86,1 %, 3-летняя – 50,0 %, 5-летняя – 42,5 % и 10-летняя – 39,3 %; безрецидивная выживаемость – 66,6; 43,9; 41,9 и 38,3 % соответственно. Проведенный нами анализ общей выживаемости не выявил статистически значимых различий между группами высокодозной полихимиотерапии и полихимиотерапии ($p = 0,83$). Статистически значимых различий безрецидивной выживаемости также не отмечено ($p = 0,68$).

Заключение. Учитывая, что показатели общей и безрецидивной выживаемости достоверно не отличались при проведении того или иного вида консолидации (высокодозная полихимиотерапия против стандартной полихимиотерапии) у пациентов с хорошим противоопухолевым эффектом, достигнутым на индукции, при выборе типа консолидации следует принимать во внимание возможности лечебного учреждения, наличие опыта и оборудования для проведения аутологичных трансплантаций, желательную общую длительность терапии (при проведении высокодозной полихимиотерапии достоверно короче), а также общую стоимость программы.

Ключевые слова: саркома Юинга, саркома костей таза, химиотерапия, детская онкология

Для цитирования: Нисиченко О.А., Долгополов И.С., Нисиченко Д.В. и др. Определение стратегии лечения детей и подростков с саркомой Юинга при первичном поражении костей таза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(2–3):45–53.

DEFINITION OF TREATMENT STRATEGY FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH EWING SARCOMA IN PRIMARY PELVIC BONE INJURY

O. A. Nisichenko, I. S. Dolgoplov, D. V. Nisichenko, A. A. Malakhova, O. M. Romantsova, D. B. Hestanov, A. Z. Dzampaev

Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Dmitry Vasilevich Nisichenko nisichenko@gmail.com

Introduction. Ewing's sarcoma of the pelvic bones in children and adolescents is a complex, poorly studied problem. This is explained by the rare occurrence of the tumor and its biological characteristics: aggressive course, a tendency to develop early hematogenous metastases and frequent relapses.

The objective: analysis of the results of treatment of 72 children and adolescents with localized and disseminated Ewing sarcoma with primary lesions of the pelvic bones was carried out.

Materials and methods. During the study, a retrospective and prospective analysis of the results of treatment of 72 children and adolescents with localized and disseminated Ewing sarcoma with primary lesions of the pelvic bones was carried out. The patients were divided into 3 clinical groups (Induction, High-dose chemotherapy, Polychemotherapy) depending on the treatment performed. The patients received treatment under the MMES-99 protocol.

Results. The overall 1-year survival rate of all 72 patients included in the study was 86,1 %, 3-year – 50,0 %, 5-year – 42,5 % and 10-year – 39,3 %; disease-free survival rate – 66,6; 43,9; 41,9 % and 38,3 % respectively. Our analysis of overall survival did not reveal statistically significant differences between the High-dose chemotherapy and Polychemotherapy groups ($p = 0,83$). There were also no statistically significant differences in relapse-free survival ($p = 0,68$).

Conclusion. Considering that the indicators of overall and relapse-free survival did not significantly differ when performing one or another type of consolidation (High-dose chemotherapy versus Polychemotherapy groups) in patients with a good antitumor effect achieved on induction, when choosing the type of consolidation, one should take into account the capabilities of the medical institution, the presence of experience and equipment for carrying out autologous transplantation, the desired total duration of therapy (with High-dose chemotherapy, it is significantly shorter), as well as the total cost of the program.

Key words: Ewing sarcoma, sarcoma of pelvic bones, chemotherapy, pediatric oncology

For citation: Nisichenko O.A., Dolgoplov I.S., Nisichenko D.V. et al. Definition of treatment strategy for children and adolescents with Ewing sarcoma in primary pelvic bone injury. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020;12(2–3):45–53. (In Rus.).

Введение

Саркома Юинга (СЮ) костей таза у детей и подростков представляет собой сложную малоизученную проблему. Это объясняется редкой встречаемостью опухоли и ее биологическими особенностями, в том числе агрессивным течением, склонностью к развитию ранних гематогенных метастазов и частых рецидивов. Опухоли семейства саркомы Юинга (ОССЮ) составляют 20 % всех злокачественных новообразований костей таза у детей и подростков и отличаются неблагоприятным прогнозом, так как первично операбельные саркомы встречаются редко [1, 2].

В последние годы расширение функциональных возможностей химиотерапии (ХТ) улучшило отдаленные результаты лечения СЮ костей таза высокого риска. В исследовании T.I. Yock и соавт. [3] 5-летняя выживаемость больных в возрасте от 0,6 до 11,4 года без прогрессирования заболевания после ХТ в режиме VACA-IE, хирургического лечения и лучевой терапии (ЛТ) достигла 49 %. По данным авторов, интенсификация лечения за счет высокодозной полихимиотерапии (ВХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) позволила увеличить 3- и 5-летнюю выживаемость пациентов до 42–55 % [3]. По данным T.V. Юхта и соавт. [4], на основании опыта лечения 73 пациентов с СЮ, ВХТ с аутологичной трансплантацией ГСК потенциально улучшает результаты лечения у больных с СЮ высокого риска. Автор также подчеркивает, что прогноз у пациентов с СЮ сверхвысокого риска остается крайне неблагоприятным.

Агрессивная хирургическая тактика лечения больных с операбельными СЮ костей таза также оказала существенное влияние на прогноз заболевания [5]. Однако обнадеживающие результаты отмечены только при сочетании адекватной неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ) с радикальной резекцией пораженного отдела. В то же время исследователи из Musculoskeletal Tumor Society (MTS)

представили данные о более высоких функциональных результатах у пациентов, получивших только ЛТ и не подвергавшихся хирургическому вмешательству [6]. Авторы полагают, что после адекватной интенсивной мультимодальной ПХТ хирургическое лечение и ЛТ оказывают аналогичный клинический эффект в рамках локального контроля опухоли.

По мнению В.Н. Хмелевской [7], оперативное лечение опухолей костей таза следует проводить при очень тщательном отборе больных: при небольших размерах опухоли, отсутствии отдаленных метастазов. В большинстве же случаев проводится химиолучевая терапия. Проблема лечения местно-распространенных и диссеминированных ОССЮ тазовой локализации до сих пор не решена, поскольку ее адекватное решение зависит от интенсивности индуктивной терапии, вида консолидации, необходимости проведения ВХТ всем пациентам и критериев отбора больных в ту или иную группу консолидации, а также роли и места оперативного вмешательства в лечении опухолевых поражений костей таза. **Цель исследования** – анализ результатов лечения детей и подростков с локализованными и диссеминированными саркомами Юинга при первичном поражении костей таза.

Материалы и методы

В исследование включены 72 больных с диссеминированными и локализованными ОССЮ костей таза в возрасте от 2 до 17 лет включительно, прошедших обследование и лечение по протоколу ММСЮ-99 в НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОГ) ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» МЗ РФ в 1997–2015 гг. Все пациенты начали лечение по однотипной схеме индукционной ХТ, включавшей 5 чередующихся курсов по схемам гипер-VAC и ифосфамид–вепезид. После 2-го курса больные с метастазами в легкие получили крупнопольную ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 10,8–12 Гр. После 2–4

курсов у всех пациентов был проведен забор стволовых клеток периферической крови. В тех случаях, когда переход к этапу консолидации по каким-то причинам задерживался, больные получали 6-й курс ХТ.

Из 72 пациентов 11 (15 %) не закончили программное лечение и вышли из исследования. Для удобства представления материала по этим больным их включили в группу, обозначенную «Индукция» (Инд.).

На этапе консолидации больным с полным или частичным ответом ($n = 61$), завершившим этап индукции, провели ЛТ на область первичной опухоли в СОД 52–56 Гр. Эти пациенты были разделены на 2 группы.

В группу ВХТ включили 27 больных, получивших лечение по протоколу ММСЮ-99 с применением на этапе консолидации ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК.

В группу ПХТ вошли 34 пациента, которым была проведена аналогичная индуктивная ПХТ по протоколу ММСЮ-99 лечения СЮ высокого риска со снижением курсовых доз препаратов на 30 % от индукции. Снижение доз предусмотрено для уменьшения острой и кумулятивной токсичности лечения.

Общая характеристика пациентов всех групп представлена в табл. 1.

Индуктивную ПХТ проводили по альтернирующим режимам VAC и IE по следующим схемам: 1) курс гипер-VAC: винкристин 1,5 мг/м²/день, 1, 8, 15-й дни, в/в струйно (курсовая доза 4,5 мг/м²), максимальная разовая доза до 2 мг; доксорубин 37,5 мг/м²/день, 1–2-й дни, в/в капельно в виде 48-часовой инфузии (курсовая доза 75 мг/м²); циклофосфамид 2100 мг/м²/день, 1–2-й дни, в/в капельно за 1 ч (курсовая доза 4200 мг/м²) на фоне введения уромитексана; 2) курс IE: ифосфамид 2400 мг/м²/день, 1–5-й дни, в/в капельно в течение 1 ч (курсовая доза 12000 мг/м²); этопозид 100 мг/м²/день, 1–5-й дни, в/в капельно в течение 1 ч (курсовая доза 500 мг/м²), концентрация этопозиды в инфузии не более 0,2–0,4 мг/мл.

Введение ифосфамида осуществлялось на фоне уромитексана 2400 мг/м²/день в виде 24-часовой инфузии, добавляя в каждый флакон инфузионной терапии, 1–5-й дни.

Забор периферических стволовых клеток (ПСК) и экспозицию костного мозга производили не ранее чем после 2 курсов индуктивной ХТ при отсутствии поражения костного мозга, исследованного методом световой микроскопии после 2 последовательных курсов индуктивной ПХТ.

Забор ПСК осуществляли на фоне стимуляции кроветворения Г-КСФ (филграстим или ленограстим) в дозах

Таблица 1. Общая характеристика больных с ОССЮ костей таза

Показатель	Группа					
	Инд. ($n = 11$)		ВХТ ($n = 27$)		ПХТ ($n = 34$)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол:						
мужской	5	45,5	11	40,7	21	61,8*
женский	6	54,5	16	59,3	13	38,2*
Возраст						
≤6 лет	–	–	2	7,4	2	5,9
7–12 лет	6	54,5	11	40,7	14	41,2
13–18 лет	5	45,5	14	51,9	18	52,9
Стадия						
Локализованная	2	18,2	18	66,7	21	61,8
Диссеминированная	9	81,2	9	33,3	13	38,2
Локализация метастазов						
Легкие	5	55,6	–	–	7	53,8**
Другая/сочетанные	4	44,4	9	100	6	46,2#
Количество зон метастазирования						
1	7	77,8	5	55,6	10	76,9
2	2	22,2	3	33,3	2	15,4
≥3	–	–	1	11,4	1	7,7

* $p < 0,05$; ** $p = 0,007$; # $p = 0,002$.

3,0–12,0 мкг/кг/сут в условиях отделения трансплантации костного мозга НИИ ДОГ на непрерывном поточном клеточном сепараторе Cobe Spectra (Terumo ВСТ, США), согласно методике, принятой в НИИ ДОГ. Минимальные требования к трансплантату ПСК – содержание CD34+ клеток $2,0 \times 10^6$ /кг, оптимальные – 5×10^6 /кг и более массы тела пациента. Эксфузию костного мозга проводили в условиях операционной под общей анестезией из задне-верхних остей подвздошных костей в положении на животе. Объем эксфузии составлял 10–15 мл костного мозга на 1 кг массы тела пациента. Требуемая минимальная клеточность – $1,0 \times 10^9$ ядросодержащих клеток/кг массы тела пациента.

Облучение первичного очага проводили после 5-го курса индукционной терапии с разовой очаговой дозой 1,5 Гр, СОД 50–54 Гр.

Крупнопольное облучение легких проводили, как правило, после 2-го курса ПХТ сразу по восстановлению уровня лейкоцитов более $1,5 \times 10^9$ /л фракционно в дозе 1,8 Гр за фракцию (СОД 12 Гр). При сохранении очагов в легких после 5-го курса ПХТ дополнительно применяли локальное дооблучение очагов в дозе 12 Гр (СОД 24 Гр).

Все костные метастазы облучали в объеме, установленном при первичной диагностике до начала специального лечения. Их облучение проводилось после 5-го курса ПХТ параллельно с облучением основного очага. Его осуществляли фракционно в дозе по 1,5 Гр 2 раза в день (СОД 30 Гр), независимо от облучения основного очага.

В группе ВХТ применяли режим ТiоВuМ-140: бусульфид 4 мг/кг/день – 7, 6, 5, 4-й дни (курсовая доза 16 мг/кг); тиофосфамид 300 мг/м²/день – 3-й, 2-й дни (курсовая доза 600 мг/м²); мелфалан 70 мг/м²/день – 3-й, 2-й дни (курсовая доза 140 мг/м²); трансплантация аутологичных стволовых клеток – «0» день. У 2 пациентов доза тиофосфамида увеличена до 900 мг/м². В день «0» трансплантат размораживали на водяной бане при температуре 38–40 °С и быстро переливали внутривенно через центральный венозный катетер (ЦВК) и систему без фильтра. Для уменьшения риска побочных реакций от трансфузии криоконсерванта диметилсульфоксида (ДМСО) давали адекватную водную нагрузку из расчета не менее 2000 мл/м²/сут. Г-КСФ назначали после реинфузии ГСК со дня «0» до момента восстановления показателей кроветворения. Сопроводительную и антибиотикотерапию проводили согласно существующим в отделении трансплантации костного мозга протоколам. Продолжительность лечения составила 30 нед.

Пациентам группы ПХТ провели 3 курса IE и 2 курса VAS. Продолжительность лечения составила 42 нед.

Для оценки непосредственного эффекта ПХТ использовали критерии RESIST.

Средний срок наблюдения за пациентами группы Инд. составил $12,4 \pm 6,2$ (3,4–22,5) мес, группы ВХТ – $53,3 \pm 46,3$ (7,8–181) мес, группы ПХТ – $57,4 \pm 40,2$ (9,1–133,7) мес.

Из 11 пациентов группы Инд. 9 (81,8 %) пациентов получили предусмотренные 5 курсов ХТ, 2 прекратили лечение после 4 курса: 1 пациент – в связи с прогрессированием заболевания, другой – со смертью от пневмонии, развившейся на фоне аплазии кроветворения после 4 курса. Среднее количество курсов составило 4,9 (4–5).

Пациенты группы Инд. не смогли перейти к этапу консолидации по следующим объективным причинам: у 8 (72,7 %) констатировано прогрессирование заболевания в виде отдаленных метастазов ($n = 6$), продолженного роста опухоли и отдаленных метастазов ($n = 2$). У 4 (27,3 %) больных развились инфекционные и органические осложнения >3 степени, связанные с токсичностью проведенного лечения. Три пациента погибли от инфекций (2 на фоне не восстановления показателей кроветворения, 1 – от грибковой пневмонии). В 1 случае увеличение интервала между 4-м и 5-м курсами до 51-го дня привело к прогрессированию основного заболевания. Среднее время до прогрессирования ОССЮ составило 7 (2,6–9) мес от включения в программу. Все 8 пациентов с прогрессированием опухоли погибли от основного заболевания. В этой группе средний межкурсовой интервал составил 32 (21–51) дня, что свидетельствует о низкой интенсивности и эффективности ХТ.

Результаты и обсуждение

Из 61 пациента, успешно завершивших индукцию, 3 (4,9 %) погибли от осложнений лечения на этапе консолидации, 29 (47,5 %) – умерли от прогрессирования заболевания, 2 (3,3 %) – живы на фоне прогрессирования болезни, а 27 (44,3 %) пациентов живы без признаков болезни.

Исходы лечения пациентов всех групп представлены в табл. 2.

В группах ВХТ ($n = 27$) и ПХТ ($n = 34$) все пациенты ($n = 61$) получили предусмотренные протоколом 5–6 курсов индукционной ХТ, крупнопольную ЛТ на область легких при наличии метастазов. В дальнейшем радикальную резекцию пораженных опухолью костей таза удалось выполнить только 2 (3,3 %) больным. У 1 пациентки дефект замещен индивидуальным эндопротезом костей таза.

У 12 (44,4 %) из 27 пациентов группы ВХТ отмечено прогрессирование заболевания. Время до прогрессирования от момента включения в протокол в среднем составило $50 \pm 48,5$ мес (медиана 31 мес). Изолированный местный рецидив возник у 1 (8,3 %) больного, у 10 (83,4 %) прогрессирование носило диссеминированный характер, у 1 (8,3 %) наблюдался комбинированный рецидив. Большинство рецидивов диагностировано в первые 2 года (81,7 %) после окончания консолидации. В 58,3 % ($n = 7$) случаев рецидивы возникли в течение первых 12 мес, в 25 % ($n = 3$) – в течение 2 лет наблюдения и в 16,7 % ($n = 2$) случаев – после 24 мес наблюдения. Все больные с прогрессированием ОССЮ, кроме 1, погибли. Один пациент получил противорецидивную терапию и на момент статистической обработки данных был жив

Таблица 2. Исход лечения больных с ОССЮ костей таза

Показатель	Группа			Всего
	Инд.	ВХТ	ПХТ	
	n = 11 (%)	n = 27 (%)	n = 34 (%)	
Погибли от разных причин	11 (100)	14 (51,9)*	18 (52,9)*	43 (59,7)
Статус пациента				
Умер от рака	8 (72,7)	11 (40,8)	18 (53,0)	37 (51,4)
Умер от осложнений	3 (27,3)	3 (11,1)	–	6 (8,3)
Жив без проявлений болезни	–	12 (44,4)	15 (44,1)	27 (37,5)
Жив с признаками прогрессирования	–	1 (3,7)	1 (2,9)	2 (2,8)
Прогрессирование	8 (72,7)	12 (44,4)	19 (55,9)	39 (54,2)
Рецидив				
Локальный рецидив	–	1 (8,3)	4 (21,1)	5 (12,8)
Метастазы	6 (75)	10 (83,4)	10 (52,6)	26 (66,7)
Локальный рецидив + метастазы	2 (25)	1 (8,3)	5 (26,3)	7 (20,5)

*Достоверные различия по сравнению группы Инд. против ПХТ, $p = 0,002$, группы Инд. против ВХТ, $p = 0,0023$.

с признаками болезни. В этой группе от токсичности и прогрессирования погибли 14 (51,9 %) из 27 пациентов, живы – 13 (48,1 %), из них 12 (44,4 %) находятся в полной ремиссии, 1 (3,7 %) больной живет с признаками прогрессирования заболевания.

Пациенты группы ПХТ получили в среднем 5 (4–6) курсов консолидирующей терапии по протоколу. Средний интервал между ними составил 26 (21–42) дней. Во время проведения консолидации нарушение 21- и 28-дневного интервалов между курсами отмечено в 31,1 и 19,4 % случаев соответственно, и связано оно прежде всего с развитием инфекционных осложнений. Отмечено достоверное снижение частоты анемии III и IV степеней, требующих заместительных гемотрансфузий при сравнении с аналогичными показателями в режиме индукции (в среднем 1,3 (0–4) против 2,6 (1–6), $p = 0,014$ соответственно), что, несомненно, связано со снижением курсовых доз циклофосфана и адриамицина с 4200 до 2100 мг/м² и с 75 до 50 мг/м² соответственно.

Проведенное нами исследование показало, что снижение дозы циклофосфана и адриамицина достоверно снижает частоту лейкопении IV степени в консолидирующем режиме с 89 % после 5-го курса до 48 % после 9-го курса ХТ по схеме VAC ($p = 0,01$).

Частота тромбоцитопении III–IV степени в группе ПХТ в режиме консолидации статистически не отличалась от показателей на фоне предыдущей индукционной ХТ.

В группе ПХТ ни один пациент не погиб от токсичности и инфекционных осложнений, связанных с проведением консолидации.

Изолированный местный рецидив возник у 4 (41,7 %) больных, у остальных 15 (58,3 %) прогрессирование носило диссеминированный характер. При этом в 5 (26,3 %) случаях метастазы сочетались с местным рецидивом. Большинство рецидивов (77,3 %) диагностировали в первые 2 года после окончания консолидации. У 59,1 % ($n = 7$) больных рецидив возник в течение первых 12 мес, у 18,2 % ($n = 2$) – в течение 2 лет наблюдения, у 3 (22,7 %) – после 24 мес наблюдения. Все больные с прогрессированием ОССЮ, за исключением одного, также погибли от основного заболевания или токсичности на фоне попыток проведения противорецидивной терапии. Один пациент получил противорецидивную терапию и на момент статистической обработки данных был жив с признаками опухоли. В этой группе от прогрессирования заболевания погибли 18 (53,0 %) из 34 больных. Живы на момент окончания работы 15 (44,1 %) пациентов, из них 14 (41,2 %) находятся в полной ремиссии и 1 (2,9 %) живет с признаками прогрессирования болезни.

Статистически значимых различий частоты рецидивов в группах ВХТ и ПХТ не получено (55,9 % против 44,4 %, $p = 0,68$).

Однолетняя общая выживаемость (ОВ) всех 72 пациентов, включенных в исследование, составила 86,1 %, 3-летняя – 50 %, 5-летняя – 42,5 % и 10-летняя – 39,3 % (рис. 1); безрецидивная выживаемость (БРВ) – 66,6; 43,9; 41,9 и 38,3 % соответственно (рис. 2).

Проведенный нами анализ ОВ не выявил статистически значимых различий между группами ВХТ и ПХТ ($p = 0,83$). Полученные результаты отражены в табл. 3 и на рис. 3.

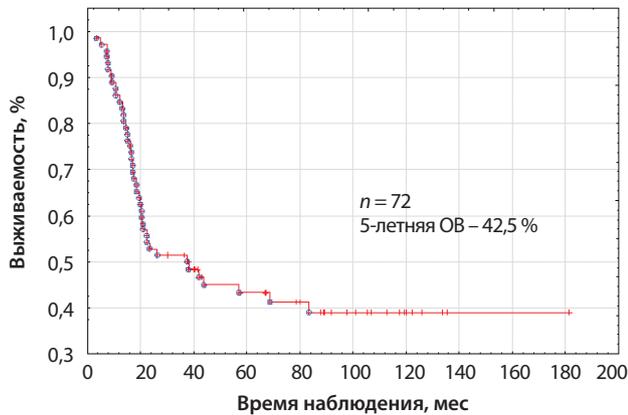


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с ОССЮ ($n = 72$)

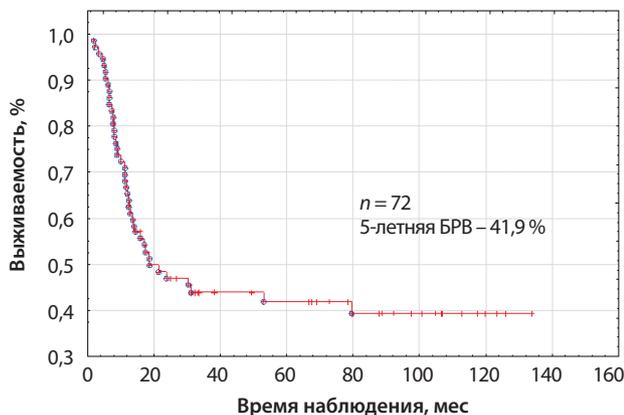


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с ОССЮ ($n = 72$)

Статистически значимых различий БРВ также не выявлено ($p = 0,68$; табл. 4, рис. 4). Однако следует отметить, что плато кривой БРВ в группе ВХТ появилось на 4 года раньше (см. рис. 4). По нашему мнению, это связано с различными вариантами противорецидивной терапии

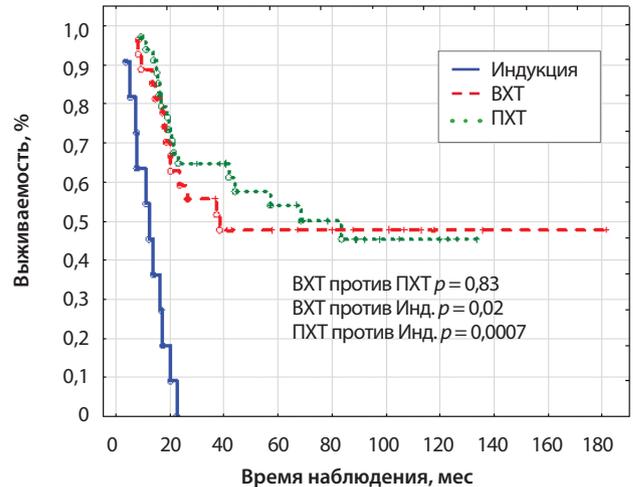


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с ОССЮ тазовой локализации между группами ВХТ и ПХТ с графиком для группы Инд.

у пациентов группы ПХТ, что в ряде случаев способствовало второй ремиссии и благоприятно отразилось на показателях ОВ.

Для выявления факторов, повлиявших на ОВ больных и выживаемость пациентов без признаков прогрессирования ОССЮ костей таза, мы провели регрессионный анализ по Коксу (Cox) для таких показателей, как пол пациентов, возрастная группа, уровень ЛДГ, стадия опухолевого процесса (M0/M1), локализация метастазов, количество зон метастазирования, длительность анамнеза заболевания, объем лечения, эффект после 2 курсов индукционной ХТ. Статистически значимые результаты представлены в табл. 5, из которой видно, что как на общую, так и на БРВ повлияли распространенность опухолевого процесса, локализация метастазов, количество зон метастазирования и эффективность 2 курсов индукции.

Таблица 3. Общая выживаемость пациентов с ОССЮ тазовой локализации в группах ВХТ и ПХТ

Выживаемость	Инд.	Консолидация	
		ВХТ	ПХТ
Число пациентов	11	27	34
Выживаемость:			
1-летняя	54,5 ± 15,0	88,9 ± 6,0	94,1 ± 4,0
3-летняя	–	55,6 ± 9,6	61,8 ± 8,3
5-летняя	–	47,6 ± 9,7	52,0 ± 8,7
10-летняя	–	47,6 ± 9,7	43,9 ± 9,1
Средний срок наблюдения, мес	12,4 ± 6,2 (от 3,4 до 22,5 мес)	53,3 ± 46,3 (от 7,8 до 181 мес)	57,4 ± 40,2 (от 9,1 до 133,7 мес)

Примечание. $p = 0,001$ Инд. против Консолидация; $p = 0,02$ Инд. против ВХТ; $p = 0,0007$ Инд. против ПХТ; $p = 0,83$ ВХТ против ПХТ.

Таблица 4. Безрецидивная выживаемость пациентов с ОССЮ в группах ВХТ и ПХТ

Показатель	Инд.	Консолидация	
		ВХТ	ПХТ
Число пациентов	11	27	34
Выживаемость:			
1-летняя	27,3 ± 13,4	70,4 ± 8,7	76,5 ± 7,2
3-летняя	–	47,3 ± 9,7	55,2 ± 8,6
5-летняя	–	47,3 ± 9,7	50,9 ± 8,9
10-летняя	–	47,3 ± 9,7	44,6 ± 9,8
Средний срок наблюдения, мес	9,3 ± 4,5 (от 3,4 до 17)	44,5 ± 42,3 (от 2,4 до 123)	45,9 ± 40,1 (от 2 до 133,7)

Примечание. $p = 0,003$ Инд. против Консолидация; $p = 0,02$ Инд. против ВХТ; $p = 0,0007$ Инд. против ПХТ; $p = 0,68$ ВХТ против ПХТ.

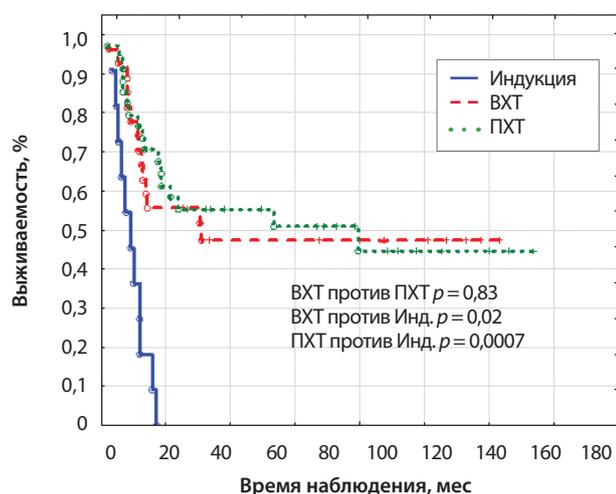


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость пациентов с ОССЮ тазовой локализации между группами ВХТ и ПХТ с графиком для группы Инд.

Статистически значимые результаты регрессионного анализа факторов, повлиявших на достижение выраженного позитивного эффекта после 2 курсов индуктивной терапии у пациентов, получивших консолидацию ($n = 61$), представлены в табл. 6.

Наиболее эффективным лечение было у пациентов с локализованной стадией ОССЮ костей таза или изолированными метастазами в легкие.

Заключение

Лечение детей, болеющих СЮ с первичным поражением костей таза, остается до сих пор сложной задачей.

На основании нашей работы можно сделать следующие выводы.

1. Индуктивная терапия, комбинирующая курсы винкристин–адриамицин–циклофосфан и ифосфамид–вепезид, обеспечивает положительные ответы у 88,5 % детей и подростков с ОССЮ костей таза при допустимой

Таблица 5. Результаты регрессионного анализа по Коксу для ОВ и выживаемости без прогрессирования ОССЮ костей таза ($n = 72$)

Фактор	p	Отношение рисков	95 % доверительный интервал	
Общая выживаемость				
Стадия (локализованная/диссеминированная)	0,0006	2,961	1,591	5,511
Локализация метастазов (легкие/другая + сочетанные)	0,0003	1,877	1,339	2,629
Количество зон метастазирования ($\leq 2 / > 2$)	0,0002	1,989	1,385	2,855
Эффект 2 курсов индукции (ПР/ЧР/стабилизация)	0,0002	2,095	1,417	3,098
Выживаемость без прогрессирования				
Стадия (локализованная/диссеминированная)	0,002	2,743	1,436	5,240
Локализация метастазов (легкие/другая + сочетанные)	0,002	1,745	1,225	2,486
Количество зон метастазирования ($\leq 2 / > 2$)	0,004	1,742	1,190	2,550
Эффект 2 курсов индукции (ПР/ЧР/стабилизация)	0,00008	2,275	1,511	3,426

Примечание. ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия.

Таблица 6. Результаты регрессионного анализа по Коксу для выраженного позитивного эффекта после 2 курсов индуктивной терапии пациентов с ОССЮ костей таза, получивших консолидацию ($n = 61$)

Фактор	Коэффициент	p
Группа лечения (ВХТ/ПХТ)	0,118	0,325
Стадия (локализованная/диссеминированная)	-0,243	0,04
Локализация метастазов (нет/легкие/другая + сочетанные)	-0,312	0,008
Количество зон метастазирования (нет/1/2/3 и более)	-0,256	0,030

органной токсичности не более III степени. Это преимущественно пациенты с локализованными опухолями и изолированными метастазами в легкие. Частота прогрессирования заболевания на фоне индукции составляет 11,1 %. Это основная причина выхода из протокола пациентов с комбинированными множественными метастазами и неудовлетворительным соматическим статусом на момент включения в программу. Доля таких пациентов в группе, не закончивших индукцию, составила 81,8 % против 33,3 % и 38,2 % в группах ВХТ и ПХТ, $p = 0,008$ и $p = 0,014$ соответственно.

2. Увеличение интервалов между курсами индуктивной терапии более 25 дней и регулярное снижение курсовых доз химиопрепаратов, прежде всего циклофосфана и адриамицина, на 30 % и более у пациентов с неудовлетворительным соматическим статусом (индекс Карновского < 50) сопровождаются достоверно более высокой частотой прогрессирования заболевания на фоне индукции и выходом из протокола (средний интервал между курсами у выбывших из протокола – 32 дня против 25 дней у закончивших индукцию, $p = 0,025$).

3. К негативным факторам прогноза относятся наличие множественных комбинированных, прежде всего костных метастазов и отсутствие положительного ответа со стороны первичной опухоли и/или метастазов после 2 курсов индуктивной терапии ($p = 0,0003$ и $p = 0,0002$). Частота, сроки развития и характер рецидивов достоверно не различаются в группах пациентов, получивших ВХТ и консолидирующую стандартную ПХТ (в первые 2 года – 81,7 % против 77,3 %, $p = 0,36$ соответственно).

4. От момента включения в протокол (intention-to-treat) общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость 72 пациентов с локализованными и диссеминированными ОССЮ при первичном поражении костей таза, получивших лечение по программе ММСЮ-99, составила 42,5 и 41,9 % при среднем сроке наблюдения 49 и 39,3 мес соответственно. Основными причинами неудач лечения были прогрессирование на фоне терапии (11,1 %) и инфекционная летальность на фоне как первых 5 курсов индукции (4,2 %) и проведения консолидации ВХТ (11,1 %).

5. Консолидация с применением ВХТ и аутологичной трансплантации ГСК не показала достоверного преимущества в анализируемой группе пациентов. Общая

и безрецидивная 5-летняя выживаемость достоверно не различалась в группах, получивших консолидацию ВХТ против стандартной ПХТ (47,6 % против 52 % и 47,3 % против 50,9 %, $p = 0,86$ и $p = 0,68$ соответственно при среднем сроке наблюдения 55,4 и 45,2 мес соответственно).

Рекомендации

Для практикующих врачей необходимо выделить следующие рекомендации.

1. Для получения современных результатов лечения на уровне 5-летней выживаемости в пределах 43–50 % необходимо проводить весь комплекс рекомендованных исследований, чтобы правильно распределить пациентов с местно-распространенной и диссеминированной формами ОССЮ с поражением костей таза по группам риска и типам проводимой консолидационной терапии, а также выделить группу пациентов, которым может быть проведено оперативное вмешательство.

2. При решении вопроса об операции следует учитывать не только потенциальную возможность проведения самого вмешательства и его радикальность, но и последующую возможность проведения ЛТ, а также перспективы нарушения временных интервалов между курсами ХТ, что может привести к прогрессированию в местах расположения метастазов и гибели больного от основного заболевания.

3. Пациентам с метастатическими поражениями более 2 зон, распространением опухоли на 1/2 таза и более, с патологическим переломом, у которых диагностирована стабилизация опухолевого процесса после 2 курсов индуктивной терапии VAC/IE, необходимо пересматривать программу лечения, переводя их на 2-ю линию терапии или вводя новые таргетные препараты в схему лечения, так как у большинства из них наблюдается прогрессирование заболевания на фоне проведения 4–6 курсов индукции.

4. Проведение интенсивных программ типа ММСЮ-99 требует круглосуточного мониторинга состояния пациента и функций его органов и систем, грамотной сопроводительной, современной и своевременной антибактериальной, противогрибковой терапии, а также трансфузионной терапии, учитывая высокую гематологическую токсичность индуктивного лечения. Не следует

включать пациента в подобные эффективные, но высокотоксичные программы, если нет возможности обеспечить его лечение компонентами крови, антибиотиками, согласно современным мировым требованиям.

5. Учитывая, что показатели ОБ и БРВ достоверно не отличаются при проведении того или иного вида консолидации (ВХТ против стандартной ПХТ) у пациентов

с хорошим противоопухолевым эффектом, достигнутым на фоне индукции, при выборе типа консолидации следует учитывать возможности лечебного учреждения, наличие опыта и оборудования для проведения аутологичных трансплантаций, желательную общую длительность терапии (при проведении ВХТ достоверно короче), а также общую стоимость программы.

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

1. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В. Детская онкология: Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2002. С. 385.
2. Иванова Н.М. Современные возможности и перспективы лечения детей с опухолями семейства саркомы Юинга: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14. М., 2008.
3. Torunn I. Yock, Krailo M., Fryer C.J. et al. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091— a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3838–43.
4. Юхта Т.В., Казанцев И.В., Геворгян А.Г. и др. Эффективность высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей и молодых взрослых с саркомой Юинга. *Онкогематология* 2019;14(4):47–58.
5. Pape H., Laws H.J., Burdach S. et al. Radiotherapy and high-dose chemotherapy in advanced Ewing's tumors. *Strahlenther Onkol* 1999;175(10):484–7.
6. Bacci G., Longhi A., Ferrari S. et al. Pattern of relapse in 290 patients with nonmetastatic Ewing's sarcoma family tumors treated at a single institution with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1999. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(9):974–9.
7. Хмелевская В.Н., Куприянова Е.И., Цепенко В.В. Саркома Юинга костей таза (Литературная справка. Клинический случай длительного наблюдения больной после излечения саркомы Юинга костей таза с метастазами в регионарные лимфатические узлы и в правое легкое). *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2019;1:34–41.

Вклад авторов

О.А. Нисиченко: разработка идеи, концепции, дизайна исследования, написание текста статьи;

И.С. Долгополов: редактирование;

А.А. Малахова: разработка идеи, концепции, дизайна исследования;

Д.В. Нисиченко, О.М. Романцова: сбор и обработка материала;

Д.Б. Хестанов: разработка идеи, концепции, дизайна исследования;

А.З. Дзампаев: редактирование.

Authors' contributions

O.A. Nisichenko: developing idea, research concept and design, material collection and processing, article writing;

I.S. Dolgoplov: editing;

D.V. Nisichenko, O.M. Romantsova: material collection and processing

A.A. Malakhova: developing idea, research concept and design,

D.B. Hestanov: developing idea, research concept and design,

A.Z. Dzampaev: editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Нисиченко/O.A. Nisichenko: <https://orcid.org/0000-0002-1266-1653>

И.С. Долгополов/I.S. Golgoplov: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

Д.В. Нисиченко/D.V. Nisichenko: <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>

А.А. Малахова/A.A. Malakhova: <http://orcid.org/0000-0002-4807-1516>

О.М. Романцова/O.M. Romantsova: <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>

Д.Б. Хестанов/D.B./Khestanov: <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>

А.З. Дзампаев/A.Z. Dzampaev: <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>

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.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Основные направления психологического консультирования в онкоортопедической клинике

Е.Б. Усманова¹, О.Ю. Щелкова², О.А. Обухова¹, Г.Л. Исурина², А.К. Валиев¹, Д.И. Софронов¹

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

²ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

Контакты: Екатерина Бахромовна Усманова usmanovakate@yandex.ru

В статье описана программа психологического консультирования пациентов с онкоортопедической патологией, находящаяся в стационаре, которая основана на результатах исследования особенностей личности больного и динамики основных параметров качества жизни. Представлены основные этапы комплексной психологической помощи, предложены подходы к психодиагностике в онкоортопедической клинике. Выделены и обоснованы основные направления консультирования пациентов с опухолевым поражением костей.

Ключевые слова: психологическое консультирование, психодиагностика, онкоортопедия, опухоли костей, программа психологической помощи

Для цитирования: Усманова Е.Б., Щелкова О.Ю., Обухова О.А. и др. Основные направления психологического консультирования в онкоортопедической клинике. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(2–3):54–59

MAIN BRANCHES OF PSYCHOLOGICAL HELPING IN ONCOORTHOPEDIC CLINIC

E. B. Usmanova¹, O. Yu. Shchelkova², O. A. Obukhova¹, G. L. Isurina², A. K. Valiev¹, D. I. Sofronov¹

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

²Saint Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Ekaterina Bahromovna Usmanova usmanovakate@yandex.ru

The article is devoted to description of psychological assistance program in oncoorthopedic clinic, based on the results of studying psychological characteristics and dynamics of the main parameters of quality of life in patients with oncoorthopedic pathology. The main stages of complex psychological assistance are presented, approaches to psychodiagnostics in oncoorthopedic clinic are proposed. The main directions of psychological assistance for patients with bone tumors are identified and substantiated.

Key words: psychological assistance, psychodiagnostics, oncopedopedics, bone tumors, psychological assistance program

For citation: Usmanova E. B., Shchelkova Y. U., Obukhova O. A. et al. Main branches of psychological helping in oncoorthopedic clinic. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020;12(2–3):54–59. (In Russ.).

Введение

В последние десятилетия клиническая психология в нашей стране получила развитие как самостоятельная специальность в рамках системы здравоохранения, и психологическое консультирование в соматической клинике стало неотъемлемой частью лечебного и реабилитационного процессов [5].

Биопсихосоциальный подход к пониманию здоровья и болезни человека, а также целостный подход к лечению и акцентирование внимания на личности пациента в настоящее время занимают все более лидирующее

положение не только в зарубежной, но и в отечественной медицине. Особое внимание уделяется субъективному восприятию пациентом возможности удовлетворения своих актуальных потребностей и полноценного социального функционирования, несмотря на связанные с болезнью ограничения [3]. В этом контексте приобретает особое значение такой вид профессиональной деятельности клинического психолога, как психологическое консультирование, в ходе которого формируются адекватное отношение к болезни и представление пациента о своих возможностях, корректируется система ценностно-

мотивационных и поведенческих характеристик, связанных с лечением и реабилитацией.

В то же время клиницисты нередко воспринимают психологическое консультирование как желательную, но необязательную часть лечебного процесса. В свою очередь, данный вид консультирования, отрываясь от общего лечебного процесса, теряет свою значимость для клинической практики.

В связи с этим очень важная задача психологического консультирования в клинике – его включение в единый процесс воздействия наряду с другими лечебными мероприятиями. Оно должно быть органической частью клинической реальности, отвечать ее требованиям и актуальным запросам. Качество жизни (КЖ) – концепт, понятный и психологам, и врачам, поэтому он может стать основой объединения психологии и соматической практики, являясь мерой как эффективности клинических интервенций, так и результативности психологического консультирования.

Качество жизни, связанное со здоровьем (КЖЗ), – область, где психологическое консультирование может эффективно решать задачи повышения уровня психологического благополучия пациента, исходя из возможностей его физического состояния в процессе лечения и реабилитации.

КЖ можно определить как совокупность переживаний и отношений человека (больного или здорового), ориентированных на осмысление существования, ценности здоровья и возможности личности устанавливать взаимосвязи с внешним миром в соответствии со своими потребностями и индивидуальными возможностями, в том числе в условиях болезни [1].

Исследования КЖЗ, проводимые в различных областях медицины, в том числе в онкологии [6, 7], имеют особое значение в онкоортопедии в связи с обширным объемом хирургического вмешательства, последствия которого резко изменяют физическое функционирование пациента, привычный образ жизни, социальную активность и психологическое состояние.

Работы зарубежных авторов свидетельствуют о снижении различных аспектов КЖ пациентов с опухолями костей [20, 24, 27, 28, 30–32]. Ряд исследований отражают результаты изучения этого показателя у больных после ампутаций [18, 22, 25, 33, 37, 38]. Есть немногочисленные работы по изучению КЖ пациентов с опухолевым поражением костей таза [23, 29, 26, 34] и позвоночника [19, 21, 31, 35]. В отечественной литературе изучение КЖЗ при опухолях костей представлено работами коллектива сотрудников Санкт-Петербургского государственного университета и Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Блохина [8, 11, 13].

Таким образом, предложенная нами программа психологического консультирования основана прежде всего на результатах исследования КЖ пациентов с онкоортопедической патологией и психологических факторов, его определяющих.

Программа комплексной психологической помощи пациентам в онкоортопедической клинике предполагает следующие этапы:

- психодиагностика при поступлении в стационар или в начале психологического сопровождения (если взаимодействие психолога с пациентом начинается через какое-то время после поступления больного в клинику);
- психологическое консультирование в соответствии с задачами, сформулированными совместно врачом, психологом и пациентом на основе беседы и результатов психодиагностики (предпочтительно также участие родственников больного на этапе формулирования целей работы). В зависимости от поставленных задач консультирование проводится в индивидуальной, групповой или семейной формах, также они могут сочетаться;
- психодиагностика по завершении консультирования и формулирование рекомендаций для процесса реабилитации.

Важно отметить, что в онкоортопедической клинике необходимо максимально уменьшить объем психодиагностического материала в связи с выраженной астенизацией пациента. Перед началом психодиагностики психологу полезно провести предварительную беседу с врачом, в ходе которой можно выявить психологические характеристики больного, снижающие эффективность лечения (например, особенности эмоциональной сферы, мотивации, отношение к себе, своему заболеванию, взаимоотношения в семье и пр.), а также особенности взаимодействия с лечащим доктором, уровень приверженности лечению, отношение к своему заболеванию и т. д. Это позволит сформировать индивидуальный психодиагностический комплекс, отвечающий запросам как пациента, так и медицинских работников.

Ранее коллектив авторов предложил методологию изучения различных аспектов КЖ пациентов в онкоортопедической клинике и сформулировал задачи психологического исследования, такие как: изучение динамики основных параметров КЖ (включая субъективную удовлетворенность физическим, психическим и социальным функционированием в условиях болезни); исследование индивидуально-психологических характеристик и социально-психологических условий жизни пациента (особенности эмоционального состояния, личности, мотивационно-смысловой сферы, системы значимых отношений, включая зоны максимальной социальной фрустрированности, и др.); изучение психологических механизмов адаптации личности к болезни («внутренняя картина болезни», комплаенс, стратегии и личностные ресурсы стресс-преодолевающего поведения) [15].

Психодиагностическая работа психолога в онкоортопедической клинике опирается на ряд методологических принципов, важнейший из которых – комплексность психологической диагностики [2]. В соответствии с ним в ранее проведенных нами исследованиях было выявлено значительное влияние на КЖ пациентов с опухолевым поражением костей таких психологических факторов, как отношение

к болезни, способы совладающего поведения, особенности личности и ценностно-мотивационной сферы.

Согласно полученным результатам пациенты, реагирующие на болезнь по гармоничному типу, характеризуются более высоким КЖЗ по ряду параметров по сравнению с больными, имеющими неадаптивные типы отношения к патологии. Так, реагирование на заболевание по тревожному, ипохондрическому, неврастеническому, меланхолическому, сенситивному, эгоцентрическому и паранойальному типам значительно влияет на КЖЗ, снижая его по параметрам общего состояния здоровья, физической и ролевой активности, а также увеличивая интенсивность и распространенность болевых ощущений, усталость, нарушения сна, ухудшая эмоциональное состояние.

Показано, что превалирование неадаптивных типов отношения к болезни свидетельствует о склонности пациентов вести себя по типу «раздражительной слабости», использовать невротические механизмы «ухода в болезнь» и «условной выгоды болезни» для разрешения жизненных трудностей, а также механизм «экстрапроекции вины», приписывая возможные осложнения халатности или некомпетентности врачей и медицинского персонала [11]. В то же время реагирование на заболевание по эргопатическому типу в группе пациентов с опухолевым поражением костей является адаптивным, позволяет сохранить физическую, ролевую и социальную активность пациентов и лишь незначительно ухудшает эмоциональное состояние [12, 36, 39].

Клинический опыт показывает, что повышение уровня тревожности, ипохондрическое, меланхолическое и дисфорическое настроение, возникновение невротических симптомов и негативных эмоциональных состояний – частые явления при наличии тяжелого, угрожающего жизни заболевания, значительно, а в некоторых случаях принципиально меняющего жизнь человека в связи с ограничением физических возможностей. В этих условиях важным аспектом психологического консультирования в онкоортопедической клинике выступает работа с пациентом, направленная на формирование представлений о возможности влияния на КЖ в ситуации заболевания и необходимости обширного хирургического лечения.

Важно отметить, что операции при опухолях костей выполняются по всем онкологическим канонам, включающим принципы футлярности и абластики. Руководствуясь ими, врачи нередко сталкиваются с необходимостью удалять большие группы мышц, окружающих опухоль, а также сосудисто-нервные структуры, что неминуемо приводит к ухудшению физического функционирования пациента.

Большой объем операции и значительное влияние лечения на физические функции оказывают воздействие на эмоциональное состояние больного, в связи с чем нередко формируется установка на беспомощность. Она вызывает высокие ожидания от врачей и медицинских сестер, родственников и близкого окружения, смещая

локус контроля вовне. Собственные возможности активного участия пациента в лечебном процессе игнорируются.

Следовательно, психологическое консультирование онкоортопедических больных может включать формирование у них установок на активное участие в лечении, обсуждение возможностей самостоятельного функционирования (прежде всего способности к самообслуживанию) и степени вовлеченности в лечебный процесс. Необходимо отметить также, что ситуации онкологического заболевания и хирургического лечения в онкоортопедическом стационаре могут быть для пациента эмоционально травмирующими. Эмоциональное переживание, которое не может быть пережито больным из-за своей интенсивности, активирует систему психических защит и формирует диссоциацию. Своевременная диагностика эмоциональной травмы и работа с ней помогают предотвратить капсулирование переживаний и развитие посттравматического стрессового расстройства [4].

В то же время отечественные исследователи приводят данные о широком распространении и высоком уровне посттравматического стрессового расстройства у онкологических больных [7]. Эти результаты показывают особую важность своевременной психологической помощи пациентам, переживающим наличие у себя тяжелого заболевания и необходимость лечения в стационаре как эмоциональную травму, для предотвращения развития посттравматической симптоматики после завершения лечения.

Таким образом, работая с неадаптивными типами отношения к болезни в контексте переориентации пациента с позиции объекта лечения на позицию активного участника лечебного процесса, помогая ему увидеть возможности собственного вклада в процесс выздоровления и восстановления, повысить оценку уровня и качества своего контроля и возможности влиять на жизнь, в рамках психологического консультирования нужно способствовать формированию адаптивного реагирования на заболевание, что позволит улучшить эмоциональное состояние больного и повысить его КЖЗ.

Результаты исследований, проведенные нами в онкоортопедической клинике, свидетельствуют о том, что КЖЗ больных с метастатическим поражением костей при значимо худшем объективном соматическом статусе по параметру «эмоциональное состояние» выше, чем у пациентов с первичным опухолевым поражением костей. Было установлено, что у первых преобладают адаптивные копинг-стратегии поиска социальной поддержки, планирования решения проблемы и положительной переоценки, благотворно влияющие на КЖ и взаимодействие с лечащим врачом [11].

Важно отметить, что в случае онкоортопедического заболевания стратегия поиска социальной поддержки в сочетании со стратегией принятия ответственности является адаптивной: пациенты активно привлекают внешние ресурсы для решения проблемной ситуации и при этом не занимают зависимую позицию. Стратегия планирования

решения проблемы помогает больным увидеть свою активную роль в отношениях «врач – пациент», приближая их к партнерским, а также брать на себя ответственность за участие в лечебном процессе, что также повышает приверженность лечению. Положительная переоценка ситуации тяжелой болезни связана с более глубоким ее осмыслением, включением ее в более широкий контекст личной истории. Предпочтение этой стратегии открывает пациентам возможность личностного роста в процессе преодоления заболевания.

Таким образом, формирование в процессе психологического консультирования адаптивных копинг-стратегий дает пациентам психологические ресурсы, необходимые для адаптации к ситуации заболевания и активной позиции в процессе лечения и восстановления.

Результаты исследования 139 пациентов 5 нозологических форм опухолевого поражения костей показали, что личностные профили больных, интегрирующие представленные в научной литературе основные параметры психологической адаптации к болезни, в значительной степени определяют КЖЗ. Такие психологические характеристики, как наличие целей, эмоциональная насыщенность бытия, удовлетворенность самореализацией, представление о себе как о сильной личности, обладающей достаточной свободой выбора, чтобы построить жизнь в соответствии со своими целями, убежденность в том, что человек способен контролировать ее (интернальный локус контроля), высокий уровень осознанности, так же как готовность к сотрудничеству и самосовершенствованию, получению нового опыта, соответствуют более высоким показателям КЖЗ [13].

Важно подчеркнуть, что осознание ситуации онкологического заболевания неотделимо от поиска смысла происходящего в контексте индивидуальной истории человека, его жизненного пути. Для преодоления трудной ситуации человеку необходимо понимать, зачем это нужно [10].

Также в соответствии с полученными результатами о значительном снижении КЖЗ, обусловленном концентрацией на болевых ощущениях и их тяжести, сформулированы основные направления работы с ними, нацеленной на осознание пациентами собственных переживаний, развитие способности разделять данные ощущения и общий эмоциональный фон, который может существенно усилить субъективную составляющую боли [9, 14].

Говоря о форме психологического консультирования, важно отметить, что наибольшей эффективностью, несомненно, характеризуется комплексная работа, предполагающая сочетание индивидуального консультирования и участия в групповой работе. Результативность групповой психотерапии в стационаре доказана многолетней зарубежной и отечественной практикой [17], это касается и пациентов с онкологической патологией в ситуации угрожающего жизни заболевания [16].

Выводы

Таким образом, в рамках программы психологической помощи пациентам с онкоортопедической патологией, находящихся в клинике, можно выделить этапы психодиагностики и непосредственно психологического консультирования. Комплексная психодиагностика включает исследование эмоционального статуса больных, их отношения к заболеванию, способов совладающего поведения, особенностей личности и ценностно-мотивационной сферы.

Также могут быть сформулированы основные направления психологического консультирования:

- работа с неадаптивными типами отношения к болезни и формирование адаптивного реагирования на заболевание;
- формирование установок на активное участие в лечебном процессе, развитие комплаентного отношения к лечению;
- работа с тяжелыми эмоциональными переживаниями в рамках ситуации онкологического заболевания, с психотравмирующими переживаниями; выявление и коррекция посттравматического стрессового расстройства на этапе реабилитации;
- формирование адаптивных копинг-стратегий: поиска социальной поддержки, планирования решения проблемы и положительной переоценки;
- работа над осознанием пациентами собственных переживаний, развитие способности разделять болевые ощущения как таковые и общий эмоциональный фон;
- работа в парадигме экзистенциальной психотерапии в направлении осознания пациентом ситуации онкологического заболевания и нахождения смысла болезни в контексте своей индивидуальной жизненной истории.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вассерман Л.И., Громов С.А., Михайлов В.А. и др. Концепции реабилитации и качества жизни: преемственность и различия в современных подходах. Психосоциальная реабилитация и качество жизни. СПб.: СПбНИПИ им. В.М. Бехтерева, 2001. С. 103–115.
2. Вассерман Л.И., Щелкова О.Ю. Медицинская психодиагностика: Теория, практика и обучение. СПб.: Филологический факультет СПбГУ, 2004. 736 с.
3. Вассерман Л.И., Трифонова Е.А. Дискуссионные вопросы концептуализации и методологии исследования качества жизни в медицине. Сибирский психологический журнал 2007; 26:112–9.
4. Калшед Д. Внутренний мир травмы. М.: Когито-Центр, 2015. 398 с.
5. Клиническая психология. Под ред. Б.Д. Карвасарского. СПб.: Питер, 2011. 861 с.
6. Семглазова Т.Ю. и др. Качество жизни – важнейший критерий эффективности лечения и реабилитации онкологических больных. Онкопсихология: Руководство. Под

- ред. А.М. Беляева, В.А. Чулкова, Т.Ю. Семиглазова, М.В. Рогачева. Гл. 1. СПб.: Любавич, 2017. С. 10–32.
7. Тарабрина Н.В., Ворона О.А., Курчакова М.С. и др. Онкопсихология. М.: Институт психологии РАН, 2010. 176 с.
 8. Усманова Е.Б., Сушенцов Е.А., Щелкова О.Ю. Качество жизни пациентов с опухольями костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2015;(1):55–61.
 9. Усманова Е.Б., Щелкова О.Ю., Исурина Г.Л. и др. Опросник качества жизни для пациентов с онкоортопедической патологией. Консультативная психология и психотерапия 2019;27(2):147–66.
 10. Франкл В. Человек в поисках смысла. М.: Прогресс, 1990. 368 с.
 11. Щелкова О.Ю., Усманова Е.Б. Качество жизни и психологические характеристики больных с опухолевым поражением костей. Вестник Санкт-Петербургского университета Серия 12. Социология 2015;(3):64–76.
 12. Щелкова О.Ю., Усманова Е.Б. Влияние отношения к болезни на качество жизни пациентов с опухолевым поражением костей. Вопросы онкологии 2017;63(1):115–21.
 13. Щелкова О.Ю., Усманова Е.Б., Горбунов И.А., Сушенцов Е.А. Психологическая адаптация к болезни и качество жизни пациентов с опухолевым поражением костей. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова 2018;25(3):62–72.
 14. Щелкова О.Ю., Сушенцов Е.А., Усманова Е.Б. и др. Качество жизни и психологические факторы восприятия боли при опухолевом поражении костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2018;(3):31–5.
 15. Щелкова О.Ю., Усманова Е.Б., Сушенцов Е.А. Психологическая диагностика в онкоортопедической клинике. Вопросы онкологии 2019;65(2):198–204.
 16. Ялом И. Групповая психотерапия: теория и практика. М.: Апрель Пресс, 2010. 576 с.
 17. Ялом И. Стационарная групповая психотерапия. М.: Эксмо, 2011. 480 с.
 18. Aksnes L.H., Bauer H.C., Jebsen N.L. et al. Limb-sparing surgery preserves more function than amputation: a Scandinavian sarcoma group study of 118 patients. J Bone Joint Surg Br 2008;90(6):786–94.
 19. Barzilai O., McLaughlin L., Amato M.K. Predictors of quality of life improvement after surgery for metastatic tumors of the spine: prospective cohort study. Spine Journal 2018;18(7):1109–15.
 20. Bekkering W.P., Vlieland T.P., Koopman H.M. Quality of life in young patients after bone tumor surgery around the knee joint and comparison with healthy controls. Pediatric Blood Cancer 2010;54(5):738–45.
 21. Colman M.W., Karim S.M., Lozano-Calderon S.A. Quality of life after en bloc resection of tumors in the mobile spine. Spine Journal 2015;15(8):1728–37.
 22. Grzebień A. et al. Analysis of selected factors determining quality of life in patients after lower limb amputation – a review article. Polski przegląd chirurgiczny 2017;89(2):57–61.
 23. Haidukewych G.J. Metastatic disease around the hip: maintaining quality of life. J Bone Joint Surg 2012;94-B (11Suppl-A):22–5.
 24. Klaff R., Berglund A., Varenhorst E. Clinical characteristics and quality-of-life in patients surviving a decade of prostate cancer with bone metastases. Br J Urol 2015;117(6):904–13.
 25. Knežević A., Salamon T., Milankov M. Assessment of quality of life in patients after lower limb amputation. Medicinski pregled 2015;68(3–4):103–8.
 26. Liu X., Liu Y. et al. Combined Application of Modified Three-Dimensional Printed Anatomic Templates and Customized Cutting Blocks in Pelvic Reconstruction After Pelvic Tumor Resection. J Arthroplasty 2019;34(2):338–45.
 27. Mason G.E., Aung L., Gall S. et al. Quality of life following amputation or limb preservation in patients with lower extremity bone sarcoma. Frontiers Oncology 2013;14: 203–10.
 28. Morishige M., Muramatsu K., Tominaga Y. Surgical treatment of metastatic femoral fractures: achieving an improved quality of life for cancer patients. Anticancer Res 2015;35(1):427–32.
 29. Müller D.A., Capanna R. The surgical treatment of pelvic bone metastases. Advances Orthopedics 2015;2015:1–10.
 30. Paredes T., Pereira M., Moreira H. et al. Quality of life of sarcoma patients from diagnosis to treatments: predictors and longitudinal trajectories. Eur J Oncol Nurs 2011;15(5):492–9.
 31. Pereira N., Janssen S.J. et al. Physical Function and Quality of Life After Resection of Mobile Spine Chondrosarcoma. Global Spine J 2019;9(7):743–53.
 32. Perisano C., Scaramuzza L., De Santis V. Quality of life following surgical treatment of lower limb metastases in long bone. J Biol Regul Homeost Agents 2015;29(2):501–7.
 33. Robert R.S., Ottaviani G., Huh W.W., Palla S., Jaffe N. Psychosocial and functional outcomes in long-term survivors of osteosarcoma: a comparison of limb-salvage surgery and amputation. Pediatric Blood & Cancer 2010;54 (7):990–9.
 34. Salunke A.A., Shah J., Warikoo V. Surgical management of pelvic bone sarcoma with internal hemipelvectomy: Oncologic and Functional outcomes. JCOT 2017;8 (3):249–53.
 35. Schwab J.H., Janssen S.J., Paulino Pereira N.R. Quality of life after resection of a chordoma of the mobile spine. Bone Joint J 2017;99-B: 979–86.
 36. Shchelkova O.Yu., Usmanova E.B., Sushentsov E. A., Valiev A.K. The effect of attitude to disease on quality of life in patients with bone tumors. IJMSR 2018;1(1):9–15.
 37. Sinha R., van den Heuvel W.J., Arokiasamy P. Factors affecting quality of life in lowerlimb amputees. Prosthet Orthot Int 2011;35 (1):90–6.
 38. Stutts L.A., Stanaland A.W. Posttraumatic growth in individuals with amputations. Disability and Health Journal 2016;9 (1): 167–71.
 39. Usmanova E., Shchelkova O., Sushentsov E., Valiev A. Quality of life and attitude to disease in patients with bone tumors. Sleep and Hypnosis: A Journal of Clinical Neuroscience and Psychopathology 2019;21(1):51–9.

Вклад авторов

Е.Б. Усманова: разработка идеи, концепции, дизайна исследования, написание текста статьи;
 О.Ю. Щелкова: разработка идеи, концепции, дизайна исследования, редактирование;
 О.А. Обухова: сбор и обработка материала;
 Г.Л. Исурина: сбор и обработка материала;
 Д.И. Софронов: сбор и обработка материала, редактирование;
 А.К. Валиев: написание текста статьи.

Authors' contributions

E.B. Usmanova: developing idea, concept, research design, article writing;
 O.Y. Shchelkova: developing idea, concept, research design, editing;
 O. A. Obukhova: collecting and processing of the material;
 G.L. Isurina: collecting and processing of the material;
 D.I. Sofronov: collecting and processing of the material, editing;
 A.K. Valiev: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Б. Усманова / E.B. Usmanova: <https://orcid.org/0000-0002-4853-308X>

О.Ю. Щелкова / O.Y. Shchelkova: <https://orcid.org/0000-0001-9444-4742>

Г.Л. Исурина / G.L. Isurina: <https://orcid.org/0000-0001-7042-566X>

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

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке РФФИ.

Financing. The study was performed with the support of the Russian Foundation for Basic Research.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты или их представители, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на размещение их данных в публикации.

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 of the Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Памяти Сергея Григорьевича Сеиняна



21 апреля 2020 г. в возрасте 72 лет ушел из жизни известный врач-онколог, сотрудник Национального центра онкологии (НЦО) им. В.А. Фанарджяна Сергей Григорьевич Сеинян.

В разные годы он занимал должность главного врача и заместителя директора НЦО, был основателем Республиканского центра костной патологии (1998).

Сергей Григорьевич Сеинян (род. 29 ноября 1947 г., Ереван) – ортопед, онколог, кандидат медицинских наук (1997). Окончил Ереванский медицинский институт (ныне Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, 1972), интернатуру Железнодорожной больницы Азербайджана (1974), клиническую ординатуру Ереванского медицинского института (1982).

В 1973–1982 гг. работал в районных больницах Минджевана и Спитака главным врачом Спитакской поликлиники, в 1982–1993 гг. – в Ереванском научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии. В 1998 г. основал

Республиканский центр костной патологии, которым руководил до 2010 г.

С 1999 г. – главный врач НЦО им. В.А. Фанарджяна (Ереван),

с 2000 по 2007 г. – заместитель директора по лечебной части. С 2010 по 2013 г. возглавлял онкоортопедическую службу Национального научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова (Алматы, Казахстан). В 2013 г. вернулся в Армению и до 2018 г. был руководителем отделения костной патологии НЦО им. В.А. Фанарджяна. С 1991 г. оказывал профессиональную помощь врачам противоопухолевого диспансера и Центрального военного клинического госпиталя.

Научные работы С.Г. Сеиняна посвящены вопросам лечения доброкачественных и злокачественных опухолей опорно-двигательной системы.

Сергей Григорьевич Сеинян внес большой вклад в развитие костной онкологии в Армении. Он до последних дней оставался наставником для своих учеников, примером служения науке.

*Редакция журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»
и Восточно-Европейская группа по изучению сарком
выражают соболезнование родным, друзьям и коллегам.*

