

6. Кузанов И.Е., Кутубидзе А.Б., Кузанов Е.И. и др. Пересадка кровоснабжаемых комплексов тканей при обширных послеожоговых рубцовых деформациях и контрактурах конечностей // *Анналы пласт., реконстр. и эстет. хирургии*. — 2002. — N 2. — С. 35–44.
 7. Chai J., Song H., Sheng Z. et al. Repair and reconstruction of massively damaged burn wounds // *Burns*. — 2003. — Vol. 29, N 7. — P. 726–732.
 8. Deb R., Giessler G.A., Przybyski M. et al. Secondary plastic surgical reconstruction in severely burned patients // *Chirurg*. — 2004. — Vol. 75, N. 6. — P. 588–598.
 9. Mateev M.A., Beermanov K.A. et al. Shape-modified using the radial forearm perforator flap for reconstruction of soft tissue defects of the scalp // *J. Microsurgery*. — 2004. — Vol. 21–24, N 1. — P. 333.
 10. Mateev M.A., Beermanov K.A., Subanova L.K. et al. Reconstruction of soft tissue defects of the hand using the shape-modified radial forearm flap // *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg*. — 2004. — Vol. 38. — P. 1–4.
- Сведения об авторах:** Шалтакова Г.Ч. — канд. мед. наук, науч. сотр. отделения пластической реконструктивной микрохирургии и хирургии кисти НГ КР; Матеев М.А. — профессор, доктор мед. наук, зав. отделением.
- Для контактов:** Шалтакова Гулбу Чаловна. 720040, Бишкек, ул. Тоголок Молдо, дом 1, НГ. Тел.: (0312) 66-06-19. E-mail: chalova68@rambler.ru

© Н.М. Иванова, 2009

ХОНДРОСАРКОМА У ДЕТЕЙ

Н.М. Иванова

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии
Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Проанализирован опыт лечения 77 пациентов с хондросаркомой в возрасте от 1 года до 17 лет, проведенного в НИИ детской онкологии и гематологии в период с 1982 по 2008 г. У 36 пациентов (основная группа) была применена принципиально новая схема лечения, предусматривающая проведение полихимиотерапии с учетом группы риска, при хондросаркоме II степени злокачественности учитывается степень пloidности ДНК и пролиферативная активность опухолевых клеток (определяемые методом проточной цитофлуориметрии). Пациенты, лечившиеся по стандартной программе (41), составили контрольную группу. Показано, что проведение полихимиотерапии по предложенной схеме позволяет на раннем этапе расширить показания к органосохраняющему оперативному лечению, повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость больных с хондросаркомой до 75,4±7,8%.

Ключевые слова: хондросаркома, диагностика, лечение.

Chondrosarcoma in Children

N.M. Ivanova

Treatment experience was analyzed in 77 patients (aged from 1 to 17 years) with chondrosarcoma. All patients were under treatment at the Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology during the period from 1982 to 2008. In 36 patients including patients with second degree of malignancy (main group) new treatment protocol that provided application of polychemotherapy with regard to the risk group was used. Second degree of malignancy was determined by the degree of DNA ploidy and proliferative tumor cells activity by flow cytometry data. Forty one patients (control group) were treated according to the routine protocol. It has been shown that early application of polychemotherapy enabled to expand the indications to organ saving surgical interventions and to increase 5-years relapse-free survival at unfavorable forms of chondrosarcoma up to 75±7.8%.

Key words: chondrosarcoma, diagnosis, treatment.

Хондросаркома относится к числу злокачественных, непредсказуемых по клиническому течению опухолей. Полагают, что это новообразование может возникать из островков хряща, сохранившегося с периода эмбрионального или раннего постнатального развития кости, а также из недифференцированных мультипотентных клеток мезенхимального происхождения. На долю хондросаркомы приходится от 10 до 38% первичных опухо-

лей скелета. Хондросаркома может развиваться как первичная злокачественная опухоль либо как вторичная в результате малигнизации доброкачественной хрящевой опухоли или диспластического процесса в кости. Хондросаркома встречается у 0,45% детей с первичными опухолями, дисплазиями и дистрофиями скелета. [1, 2, 5, 7].

По гистологическому типу различают обычную, или классическую, хондросаркому, вторичную,

юкстакортикальную, дедифференцированную, мезенхимальную и светлоклеточную. Микроскопически выделяют три степени анаплазии хрящевых опухолей. Если сопоставить различные варианты хондросаркомы по типу и степени дифференцировки, метастатическому потенциалу, то наиболее анаплазированной (с наибольшей степенью опухолевой прогрессии) окажется дедифференцированная хондросаркома, затем идут мезенхимальная, светлоклеточная хондросаркома и хондросаркома III степени анаплазии, хондросаркома II и I степени [4].

Клинические проявления хондросаркомы зависят от особенностей ее морфологического строения. Для высокодифференцированных опухолей характерен длительный анамнез с малой выраженностью симптомов. Опухоли могут достигать больших размеров. Местные симптомы в основном сводятся к классической триаде: боль, припухлость и нарушение функции [1, 4]. Общие симптомы в виде недомогания, постоянной гипертермии, слабости, похудания, нарушения сна наблюдаются, как правило, в поздних стадиях заболевания.

Гематогенное метастазирование хондросаркомы и невозможность определения субклинических метастазов современными диагностическими средствами диктуют необходимость комплексного мониторинга, включающего клинично-лабораторные, патоморфологические исследования и методы лучевой диагностики: многопроекторную рентгенографию, рентгеновскую компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, ангиографию, ультразвуковое и радионуклидное исследование. Все эти методы, не конкурирующие, а дополняющие друг друга, позволяют в короткие сроки и с наименьшими материальными и временными затратами установить топiku и распространенность опухолевого процесса [1, 3].

До настоящего времени вопрос о лечении хондросаркомы у детей в связи с редчайшей встречаемостью патологии остается дискуссионным. В отечественной и зарубежной литературе представлено несколько точек зрения. Оперативные методы лечения являются традиционными при опухолях II и I степени злокачественности, в лечении же дедифференцированной, мезенхимальной хондросаркомы, хондросаркомы III степени злокачественности используется комбинированный подход [1, 2, 6, 7].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 77 детей с хондросаркомой в возрасте от 1 года до 17 лет, которые находились на лечении или наблюдались в НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н.П. Блохина РАМН в период с 1981 по 2008 г. Число мальчиков и девочек было практически одинаковым — соответственно 38 (49,4%) и 39 (50,6%). Средний возраст детей составлял $12,26 \pm 3,5$ года. Основной пик заболеваемости приходился на возраст 14–17 лет ($n=35$; 45,5%).

Чаще всего опухоль локализовалась в бедренной кости — 22 (28,6%) случая и в костях таза — 15 (19,5%). Поражение большеберцовой кости отмечалось у 8 (10,4%), малоберцовой — у 4 (5,2%), пяточной кости — у 2 (2,6%) детей. Кости верхней конечности были вовлечены в процесс у 7 (9,1%) детей: плечевая кость — у 6 (7,8%), лучевая — у 1 (1,3%) ребенка. У 1 (1,3%) пациента имело место поражение ключицы. Кости черепа были поражены у 8 (10,4%) детей. У 6 (7,8%) пациентов первичный опухолевый очаг локализовался в ребрах. Поражение позвонков отмечалось только у 2 (2,6%) детей. В 2 (2,6%) случаях опухоль локализовалась экстраоссально, в мягких тканях. У 62 (80,5%) детей была диагностирована локализованная стадия заболевания. Наличие метастазов на момент первичного обращения в поликлинику НИИ ДОГ установлено у 15 (19,5%) пациентов. Наиболее часто наблюдалось метастатическое поражение легких — в 13 (16,9%) случаях, комбинированные метастатические поражения диагностированы у 2 (2,6%) пациентов.

Клиническая картина хондросаркомы костей у детей не имеет патогномоничных симптомов. Проведенный анализ показал, что она не содержит достаточной информации для установления правильного диагноза. Главная задача врачей общей педиатрической сети — на основе клиники заподозрить злокачественное новообразование и своевременно направить ребенка на лабораторно-инструментальное обследование. Выполнение такой задачи возможно только при условии тщательного сбора анамнеза, проведения полноценного физикального обследования и наличия у врача онкологической настороженности. Педиатрам, детским хирургам, травматологам-ортопедам нужно помнить о возможности поражения костной системы ребенка злокачественным процессом. При подозрении на злокачественное образование необходимо незамедлительно направить ребенка на рентгенографию и ультразвуковое исследование. Все это будет способствовать своевременному установлению диагноза.

Характерными диагностическими признаками хондросаркомы являются: наличие внекостного компонента (79,2%), деструкция кости (81,8%), разрушение коркового слоя (82,6%), повышенное (более 200%) накопление радиофармпрепарата по данным радионуклидного исследования скелета с ^{99}Te . Для морфологического подтверждения диагноза необходимо выполнить пункцию опухоли тонкой иглой и/или трепанбиопсию. В случае неинформативности последней должна быть проведена открытая биопсия опухоли. После морфологической верификации диагноза необходимо установить распространенность опухолевого процесса для включения пациента в ту или иную лечебную программу. Проведенное в полном объеме комплексное обследование позволяет своевременно начать адекватное лечение.

В связи с неудовлетворенностью результатами лечения больных с хондросаркомой в НИИ ДОГ была разработана принципиально новая лечебная программа, которая применяется с 1997 г. В настоящем исследовании с целью анализа все больные были разделены на две группы — основную и контрольную. Основную группу составили пациенты, лечившиеся с февраля 1997 г. по сентябрь 2008 г., контрольную — лечившиеся до 1997 г. Группы были сопоставимые по половой, возрастной структуре, гистологическому диагнозу, распространенности процесса, его стадии и локализации.

В контрольную группу вошел 41 больной в возрасте от 1 года до 17 лет (средний возраст $11,5 \pm 3,6$ года) — 19 (46,3%) мальчиков и 22 (53,7%) девочки. В этой группе при хондросаркоме I и II степени злокачественности проводилось только оперативное лечение. При хондросаркоме III степени злокачественности, мезенхимальной и дедифференцированной хондросаркоме программа лечения предусматривала проведение индуктивной полихимиотерапии (ПХТ), т.е. курсов ПХТ до этапа локального контроля. Схема индуктивной ПХТ включала применение в различных режимах следующих комбинаций цитостатиков: винкристин+адриамицин+циклофосфамид и цисплатин+адриамицин. Интервалы между курсами лечения составляли 4 нед. Этап локального контроля включал оперативное вмешательство и лучевую терапию. После этапа локального контроля проводилась поддерживающая ПХТ с использованием комбинаций препаратов, аналогичных применявшимся перед операцией.

Непосредственная эффективность предоперационной ПХТ составила 57,2%. Этап локального контроля был проведен 30 детям (73,2%), из них 9 получили только лучевую терапию, 7 — комбинированный локальный контроль в объеме облучение+оперативное вмешательство, 14 — только оперативное лечение. Лучевая терапия проводилась в суммарной очаговой дозе 46–72 Гр. Только 2 пациента получили дозы 18 и 32 Гр: первому пациенту облучение проводилось в послеоперационном режиме, у второго лучевая терапия была прервана в связи с прогрессированием заболевания.

На этапе локального контроля из 30 больных 6 (20%) была произведена органосохраняющая операция: резекция проксимального эпиметadiaфиза

Распределение пациентов основной группы по гистологическим вариантам опухоли

Гистологический вариант хондросаркомы	Количество больных	
	абс.	%
Обычная, или классическая	21	58,3
Мезенхимальная	8	22,2
Юстакортикальная	4	11,1
Светлоклеточная	3	8,4
Всего	36	100

плечевой кости с эндопротезированием плечевого сустава (1 больной), резекция проксимального отдела бедренной кости с эндопротезированием тазобедренного сустава (1), резекция дистального отдела бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава (3), резекция проксимального отдела большеберцовой кости с эндопротезированием коленного сустава (1). В 5 (16,6%) случаях выполнена резекция: ребер (2 больных), малоберцовой, большеберцовой и подвздошной костей (по 1 больному), в 1 (3,3%) случае — экзартикуляция ключицы. В 9 (30%) случаях произведены органосохраняющие операции: ампутация (7) и экзартикуляция конечности (2).

В основную группу вошли 36 детей в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $13,7 \pm 3,3$ года) — 19 (52,8%) мальчиков и 17 (47,2%) девочек. Применявшаяся у больных этой группы программа лечения предусматривает использование ПХТ, адаптированной к гистологическому варианту опухоли, препаратами: адриамицин, цисплатин, ифосфамид, этопозид и высокие дозы метотрексата. После этапа предоперационной ПХТ (4 альтернирующих курса) всем больным был запланирован этап локального контроля опухоли, который заключается в выполнении радикальной операции и проведении поддерживающей ПХТ, схема которой зависит от лечебного патоморфоза опухоли.

Распределение больных по гистологическим вариантам хондросаркомы представлено в таблице. Определение степени злокачественности было необходимым у 28 больных с гистологически благоприятным вариантом опухоли — классической хондросаркомой, юстакортикальной и светлоклеточной. Из них I степень злокачественности констатирована у 7 (25%) пациентов, II степень — у 14 (50%), III степень — у 7 (25%). У детей со II степенью злокачественности методом проточной цитофлюорометрии оценивали степень плоидности ДНК и пролиферативную активность опухолевых клеток для определения показаний к ПХТ: при высокой степени плоидности ПХТ не проводится. Высокая степень плоидности выявлена лишь у 2 пациентов, у 12 она оказалась низкой, что требовало проведения ПХТ в связи с высоким риском развития метастазов.

При светлоклеточной хондросаркоме, хондросаркоме I степени злокачественности, хондросаркоме II степени злокачественности с высокой степенью плоидности программа лечения включала только оперативное вмешательство.

Риск-адаптированная программа лечения применялась при мезенхимальной хондросаркоме, хондросаркоме III степени злокачественности, хондросаркоме II степени злокачественности с низкой степенью плоидности. Программа состояла из трех этапов: этапа индукции ремиссии (предоперационная ПХТ), этапа локального контроля опухоли в объеме радикальной операции (лучевая терапия на этом этапе не проводилась в связи с низкой

чувствительностью опухоли к облучению) и этапа адьювантной терапии (послеоперационная ПХТ). Послеоперационная ПХТ зависела от степени риска. При локализованной стадии хондросаркомы II и III степени злокачественности (группа стандартного риска) ПХТ проводилась препаратами адриамицином, цисплатином, ифосфамидом, этопозидом в альтернирующих режимах. В случае получения патоморфоза I или II степени послеоперационная ПХТ осуществлялась по схеме, аналогичной предоперационной, но с включением высоких доз метотрексата. При диссеминированной стадии хондросаркомы II и III степени злокачественности, мезенхимальной хондросаркомы (группа высокого риска) использовались также адриамицин, цисплатин, ифосфамид, этопозид в альтернирующих режимах и 4 инъекции высоких доз метотрексата. В случае получения патоморфоза III или IV степени схема послеоперационной ПХТ была аналогична предоперационной, но доза метотрексата снижалась. При получении патоморфоза I или II степени проводилась вторая линия ПХТ препаратами цисплатин, адриамицин и циклофосфамид, этопозид, карбоплатин.

Эффективность лечения оценивалась по критериям, рекомендуемым ВОЗ для солидных опухолей. Применение более интенсивного режима и сокращение интервалов между курсами до 25 дней позволили повысить непосредственную эффективность предоперационной ПХТ (полный эффект+частичный эффект) до 87,5% против 57,2% в контрольной группе. Это дало возможность выполнить оперативное вмешательство у 31 (86,1%) ребенка, в том числе провести 16 органосохраняющих операций. На этапе локального контроля были выполнены следующие операции: резекция костей черепа с пластикой дефекта — 4 больных, резекция ребра — 1, резекция грудной стенки с тремя ребрами — 3, резекция проксимального эпиметадиафиза плечевой кости с эндопротезированием плечевого сустава — 3, экзартикуляция бедренной кости с эндопротезированием тотальным имплантатом — 1, резекция проксимального отдела бедренной кости с эндопротезированием тазобедренного сустава — 2, резекция дистального отдела бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава — 3, резекция проксимального отдела большеберцовой кости с эндопротезированием коленного сустава — 5, удаление опухоли мягких тканей с резекцией прилегающего дистального отдела малоберцовой кости — 1, резекция костей таза — 3, экзартикуляция нижней конечности — 1, подвартельная ампутация нижней конечности — 2. Таким образом, локальный контроль проведен у 31 (86,1%) ребенка. Родители 4 (11,1%) детей отказались от операции. Несмотря на использование более интенсивного режима ПХТ у 1 (2,8%) пациента наблюдалось прогрессирование процесса, у 5 (13,9%) детей от-

мечалась стабилизация болезни после индуктивной ПХТ, что не позволило продолжить лечение по программе.

Оценка степени лечебного патоморфоза проведена у всех оперированных детей: IV степень патоморфоза выявлена у 3 (9,7%) пациентов, III степень — у 13 (41,9%), II и I степень — у 15 (48,4%). У 4 детей с мезенхимальной хондросаркомой (локализованная стадия) развился локальный рецидив, все они погибли несмотря на специальное противорецидивное лечение.

На этапе консолидации была запланирована стратификация пациентов в зависимости от радикальности операции, наличия метастазов при первичной диагностике и степени лечебного патоморфоза. У 15 больных с I и II степенью лечебного патоморфоза произведена смена линии ПХТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность терапии и результаты лечения оценивались по безрецидивной выживаемости (БРВ) пациентов. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы SPSS 11.0 для Windows. При сравнении параметрических величин достоверность результатов оценивалась по сравнительному парному Т-тесту, непараметрических — по тесту χ^2 . Различие считалось достоверным при $p < 0,05$. Оценка БРВ проводилась с использованием метода Каплан—Майера, сравнительная оценка групп больных по БРВ — методом Log rank-тест.

Пятилетняя БРВ в контрольной группе составила $50,6 \pm 8,3\%$, в основной группе — $75,4 \pm 7,8\%$ (различие достоверно, $p = 0,023$). Рецидив после окончания специального лечения диагностирован в контрольной группе у 11 (26,8%) больных, в основной группе — у 5 (13,9%). Средний срок появления рецидива составил в контрольной группе 8 мес, в основной — 15 мес.

Применение ПХТ у пациентов со II степенью злокачественности опухоли (определяемой методом проточной цитофлуорометрии) позволило увеличить выживаемость таких пациентов на 23,3%: 5-летняя БРВ в контрольной группе составляла $56,9 \pm 10,1\%$, в основной — $80,2 \pm 10,3\%$ (различие достоверно, $p = 0,026$).

Проведенный нами анализ факторов прогноза при хондросаркоме костей у детей показал, что достоверно влияют на результаты лечения следующие факторы:

1) интенсивность ПХТ: применение более интенсивного режима позволило повысить 5-летнюю БРВ с $50,6 \pm 8,3\%$ до $75,4 \pm 7,8\%$ ($p = 0,023$);

2) проведение оперативного лечения: 5-летняя БРВ пациентов при выполнении операции составила $80,5 \pm 5,8\%$, при отсутствии операции — $23,8 \pm 9,2\%$ ($p = 0,0001$).

3) степень лечебного патоморфоза: пятилетняя БРВ при IV степени лечебного патоморфоза составила 100%, при III степени — $88,4 \pm 10,4\%$, при

II степени — $52,5 \pm 13,3\%$, при I степени — $48 \pm 11,2\%$ ($p=0,0086$).

Влияние на 5-летнюю БРВ таких факторов, как пол, возраст пациента, наличие патологического перелома, недостоверно (во всех случаях $p>0,05$).

Таким образом, применение интенсивной индуктивной ПХТ позволило повысить ее непосредственную эффективность, что, в свою очередь, дало возможность выполнить этап оперативного лечения, в том числе органосохраняющего, у 86,1% детей. В целом используемая с 1997 г. программа лечения хондросаркомы костей обладает большей эффективностью по сравнению с предыдущими программами. Результаты лечения пациентов группы высокого риска с локализованной стадией заболевания сопоставимы с приводимыми зарубежными исследователями.

Сведения об авторе: Иванова Надежда Михайловна — доктор мед. наук, зав. отделением опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ ДОГ.

Для контактов: 115478, Москва, Капирское шоссе, дом 24. Тел.: (495) 324-42-59. E-mail: glansi@rambler.ru

© Коллектив авторов, 2009

СПОНТАННОЕ РАССАСЫВАНИЕ КОСТЕЙ У ДЕТЕЙ (СООБЩЕНИЕ О 12 НАБЛЮДЕНИЯХ)

А.И. Снетков, А.Р. Франтов, А.К. Морозов, Г.Н. Берченко,
С.Ю. Батраков, Р.С. Котляров, М.В. Анисимов

ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова Росмедтехнологий», Москва

Представлен опыт наблюдения и лечения 12 больных в возрасте от 5 до 18 лет со спонтанным рассасыванием костей. Рассмотрены клиническая картина, рентгенологические проявления заболевания, результаты современных методов обследования (компьютерная томография, ангиография), данные гистологического исследования. Показано, что хирургическое лечение следует проводить в фазе стабилизации процесса, при выполнении оперативного лечения в активной фазе заболевания происходит его прогрессирование.

Ключевые слова: костная патология, спонтанное рассасывание костей, дети, подростки.

Spontaneous Resorption of Bones in Children (12 cases)

A.I. Snetkov, A.R. Frantov, A.K. Morozov, G.N. Berchenko,
S.Yu. Batrakov, R.S. Kotlyarov, M.V. Anisimov

Experience in observation and treatment of 12 patients aged 5–18 years with spontaneous bone resorption is presented. Clinical and roentgenologic picture, results of modern examination methods (computed tomography, angiography) and histologic examination are considered. Indications to the treatment of patients with spontaneous bone resorption are determined. Surgical treatment should be performed in the phase of process stabilization while surgical intervention in the active phase of the disease results in the process progression.

Key words: bone pathology, spontaneous bone resorption, children, adolescents.

Спонтанное рассасывание костей — редкое заболевание с невыясненными этиологией и патогенезом, характеризующееся прогрессирующей резорбцией костной ткани. В литературе встречаются

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Соловьев Ю.Н., Харатишвили Т.К. и др. Хондросаркома кости. — М., 2006.
2. Волков М.В. Болезни костей у детей. — 2-е изд. — М., 1985.
3. Кочергина Н.В. Лучевая диагностика и общие принципы дифференциальной рентгенодиагностики опухолей костей и мягких тканей. — М., 1994. — С. 121–127.
4. Соловьев Ю.Н. Опухоли костей // Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. — Т. 2. — М., 1993. — С. 482–523.
5. Харатишвили Т.К. Хондросаркома кости (клиника, диагностика, лечение, прогноз): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.
6. Delepine G., Delipine F., Guikov E. Degeneration of benign cartilage tumours: diagnosis and prognosis // J. Bone Jt Surg. — 2005. — Vol. 87B, Suppl. 2. — P. 105.
7. Moussavi-Harami H., Rhombert R. What's new in musculoskeletal oncology // J. Bone Jt Surg. — 2007. — Vol. 89A. — P. 1403–1407.

ся разные названия данного заболевания: идиопатический остеолит, спонтанный остеолит, эссенциальный остеолит, массивный остеолит Горама, синдром Горама—Стаута, фантомная кость, прогрес-