

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и
ортопедии имени Н.Н. Приорова»**

Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Научно-практический центр специализированной медицинской помощи
детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города
Москвы»**

на правах рукописи

ПЕТРИЧЕНКО АННА ВИКТОРОВНА

**ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ, ОСЛОЖНЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ КОСТНЫХ САРКОМ У ДЕТЕЙ**

14.01.12 – онкология

14.01.15 – травматология и ортопедия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Иванова Надежда Михайловна

доктор медицинских наук, профессор

Очкуренко Александр Алексеевич

Москва — 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Эпидемиология и патогенез	13
1.2 Диагностика и стадирование.....	15
1.3 Прогностические факторы	21
1.4. Хирургическое лечение, функциональный результат и осложнения.	27
1.5. Результаты хирургического лечения.....	33
1.6. Системная терапия и её результаты	36
1.7. Лучевая терапия	44
1.8. Системная терапия редких опухолей	45
1.9. Ортопедические последствия.....	47
1.10. Реабилитация	51
ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ – ЖИТЕЛЕЙ Г. МОСКВЫ, БОЛЬНЫХ КОСТНЫМИ САРКОМАМИ.....	57
2.1. Общая характеристика детей – жителей г. Москвы, больных костными саркомами	57
2.2. Общая характеристика детей – жителей г. Москвы, больных костными саркомами, не получивших специальное противоопухолевое лечение	67
ГЛАВА III. ДИАГНОСТИКА КОСТНЫХ САРКОМ У ДЕТЕЙ – ЖИТЕЛЕЙ Г. МОСКВЫ.....	71
ГЛАВА IV. ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОСТНЫХ САРКОМ У ДЕТЕЙ – ЖИТЕЛЕЙ Г. МОСКВЫ.....	82
4.1. Полихимиотерапия.....	83
4.2. Хирургическое лечение	92
4.3. Лучевая терапия	111
ГЛАВА V. ИСХОД КОСТНЫХ САРКОМ И ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ.....	117
5.1. Исход болезни костными саркомами у детей.....	117
5.2. Особенности метастазирования при костных саркомах у детей	123
ГЛАВА VI. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ – ЖИТЕЛЕЙ Г. МОСКВЫ, БОЛЬНЫХ КОСТНЫМИ САРКОМАМИ	135
6.1. Результаты хирургического и лучевого лечения	135
6.2. Результаты комбинированного и комплексного лечения	154
6.3. Результаты лечения детей – жителей г. Москвы, больных редкими костными саркомами	163
ГЛАВА VII. ОСЛОЖНЕНИЯ И ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ КОСТНЫМИ САРКОМАМИ.....	168
7.1 Осложнения хирургического лечения.....	168

7.2. Последствия противоопухолевого лечения	172
7.3. Медицинская реабилитация детей, жителей г. Москвы, больных костными саркомами....	189
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	206
ВЫВОДЫ.....	220
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	222
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	224
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	228

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Наиболее часто саркомы костей диагностируются у трудоспособных лиц молодого возраста, а также у детей в первой декаде жизни и подростков [1]. Саркомы костей у детей характеризуются высокой злокачественностью клинического течения и такими биологическими особенностями опухолевого процесса, как быстрый инфильтративный рост и раннее метастазирование. При первичном обращении диссеминация процесса выявляется у 20% детей с остеосаркомой, 25% детей с опухолями семейства саркомы Юинга [2]. Заболеваемость социально значимого контингента населения диктует необходимость поиска высокоэффективных многокомпонентных программ лечения и реабилитации. В то же время, при диссеминированных процессах у детей выживаемость остается крайне низкой, что, несомненно, требует повышения эффективности диагностики и лечения. Для лечения детей с костными саркомами применяются все существующие современные методы терапии злокачественных опухолей: лекарственный, лучевой и хирургический с учетом возрастных особенностей организма ребенка и своеобразием злокачественных новообразований детского возраста. Современные протоколы лечения детей включают применение на первом этапе неoadьювантной полихимиотерапии (ПХТ), с целью сокращения объемов опухолевого очага, некроза основного массива опухолевой ткани, и создает возможность на этапе локального контроля опухолевого очага выполнить удаление опухоли хирургическим путем в объеме радикального оперативного вмешательства [3]. В мировой клинической практике к настоящему времени накоплен богатый опыт лечению детей с локализованными злокачественными новообразованиями костей, удалось достичь высоких результатов в лечении, приближая выживаемость к 70 - 75% [4].

Выполнение органосохраняющих операций на этапе локального контроля позволяет свести к минимуму проведение калечащих операций у детей, что имеет большое значение с деонтологических и социальных позиций, существенно повышая качество жизни пациентов, поэтому представляет собой приоритетное направление в педиатрической онкологической ортопедии [9; 10; 11]. Существует ряд особенностей эндопротезирования у детей, а именно: эндопротезирование применяется независимо от возраста и роста пациента; эндопротезы изготавливаются индивидуально, с учетом анатомо-физиологических особенностей ребенка; после эндопротезирования возникает необходимость коррекции длины конечности в процессе роста ребенка. В детском возрасте применяются только удлиняющиеся эндопротезы [12, 13, 14]. В настоящее время операции в объеме эндопротезирования проводятся даже тем детям, у которых диагностирована IV стадия заболевания, поскольку у большинства пациентов удается

добиться полной редукции метастазов после проведения ПХТ и увеличить продолжительность жизни.

Проведение агрессивного многокомпонентного лечения у детей приводит к развитию последствий, связанных не только с анатомо–физиологическими особенностями растущего организма, но и токсическим действием химиопрепаратов, применением имплантатов, обширными резекциями и повреждающим действием ионизирующего излучения на ткани [15]. К сожалению, до настоящего времени остаются малоизученными осложнения и отдаленные ортопедические последствия органосохраняющего хирургического лечения, а также влияние лучевой терапии и оперативного вмешательства на развитие отдаленных ортопедических последствий.

В настоящее время в отечественной литературе отсутствуют публикации, посвященные изучению ортопедических последствий специального лечения и методов их коррекции, в то время как за рубежом разработаны рекомендации по своевременному выявлению и коррекции нарушений, связанных с действием комплексной терапии, но, даже в современной классификации осложнений эндопротезирования у детей, представлены только два из целого ряда ортопедических последствий [17]. После окончания специального лечения дети должны оставаться под наблюдением онколога, реабилитолога, ортопеда, кардиолога, невролога и других специалистов, что позволяет проводить комплекс реабилитационных мероприятий по мере развития последствий специального лечения, таких, как: деформации позвоночного столба, грудной клетки, укорочения и деформации конечностей, остеопения и остеопороз, мышечная гипоплазия, различные неврологические нарушения, контрактуры и тугоподвижность в суставах, лимфостаз, деформирующие остеоартрозы. Проблеме развития поздних ортопедических последствий, существенно влияющих на качество жизни детей, перенесших злокачественные опухоли опорно-двигательного аппарата, уделено недостаточно внимания, представлены лишь единичные публикации в зарубежной литературе по данной теме.

Следует заметить, что в настоящее время специальные шкалы оценки эффективности как реабилитационного лечения, так и функциональной оценки динамики ортопедического статуса детей отсутствуют, имеющиеся опросники по изучению качества жизни для взрослых не подходят детям, поскольку не учитывают их психо-эмоциональное состояние в разные возрастные периоды. Традиционно применяется шкала MSTS (Musculoskeletal tumour score), которую Вильям Эннекинг еще в 1993 году предложил обществу по изучению мышечно-скелетных опухолей для оценки результатов эндопротезирования у взрослых [19]. С конца прошлого столетия шкала претерпела ряд изменений, была модифицирована для всех видов оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате, исключая позвоночный столб и

грудную клетку, но так и не была адаптирована для детей. Своевременное проведение комплекса реабилитационных мероприятий позволяет проводить коррекцию последствий специального лечения на ранних стадиях, что существенно снижает инвалидизацию детей, повышает их социальную адаптацию и качество жизни. В то же время, исследований о возможности проведения у детей, больных костными саркомами, восстановительного лечения в составе многокомпонентного противоопухолевого не проводилось, влияние его на течение онкологического процесса остается не изученным, место и роль не определенными.

Исходя из вышеизложенного, чрезвычайно актуальным представляется совершенствование алгоритмов своевременной диагностики заболевания, выявления и коррекции ортопедических последствий и осложнений многокомпонентного лечения злокачественных костных опухолей, что будет способствовать сохранению здоровья наиболее социально значимого контингента населения, улучшению качества лечения и увеличению продолжительности и качества жизни детей, больных костными саркомами.

Цель исследования

Улучшение ортопедических и функциональных результатов противоопухолевого лечения больных, перенесших костные саркомы в детском возрасте.

Для достижения поставленной цели поставлены следующие **задачи**:

1. Разработать рациональный алгоритм диагностики на основе ретроспективного анализа анкет Московского городского канцер-регистра (утверждена ДЗМ приказом № 289 от 17.05.1995, приложение 1) в период с 1999 по 2013 годы.
2. Оценить эффективность и результаты противоопухолевого лечения, детей – жителей города Москвы, больных костными саркомами.
3. Проанализировать исход и факторы прогноза костных сарком у детей.
4. Изучить осложнения хирургического лечения детей – жителей города Москвы, больных саркомами костей.
5. Изучить ортопедические последствия противоопухолевого лечения детей – жителей города Москвы, больных саркомами костей, и тяжесть их проявления.
6. Изучить влияние комплексной и комбинированной противоопухолевой терапии на развитие ортопедических последствий.
7. Разработать методы профилактики повреждений опорно-двигательной системы, возникших в результате проведения противоопухолевого лечения.
8. Разработать оптимальную для детского возраста шкалу оценки функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, возникших в результате проведения противоопухолевого лечения.

9. Оценить влияние медицинской реабилитации на онкологический результат для оценки возможности проведения медицинской реабилитации у детей на этапах противоопухолевого лечения и в периоде ремиссии.

Научная новизна

В представленном исследовании на репрезентативном клиническом материале, представляющем собой обобщение почти двадцатилетнего опыта ГБУЗ города Москвы «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», охватывающего период с 1999 года по настоящее время всесторонне проанализированы результаты диагностики и лечения детей, больных костными саркомами.

Изучены исходы, закономерности и сроки метастазирования при костных саркомах у детей.

Изучены непосредственные и отдаленные результаты многокомпонентного, в том числе хирургического лечения костных сарком у детей – жителей города Москвы.

Установлены прогностические факторы, влияющие на непосредственные и отдаленные ортопедические и онкологические результаты лечения костных сарком у детей.

Впервые в РФ изучены и проанализированы ортопедические последствия противоопухолевого лечения и возможность их коррекции.

Разработана шкала оценки функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, возникших в результате проведения агрессивной мультимодальной противоопухолевой терапии и хирургического лечения.

Разработаны методы профилактики ортопедических последствий, возникших в результате проведения агрессивной мультимодальной противоопухолевой терапии и хирургического лечения.

Впервые изучена возможность проведения медицинской реабилитации у детей, больных костными саркомами на всех этапах противоопухолевой терапии, в том числе хирургического лечения и после достижения ремиссии.

Впервые изучено влияние медицинской реабилитации на онкологический результат и качество жизни, детей больных костными саркомами после проведения агрессивной мультимодальной противоопухолевой терапии, в том числе, хирургического лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан алгоритм своевременной диагностики костных сарком у детей, осложнений и последствий противоопухолевой терапии позволяющий минимизировать диагностические ошибки на уровне первичного звена оказания медицинской помощи, своевременно выявлять и корректировать ортопедические осложнения и последствия.

Разработана и внедрена в клиническую практику стратегия многокомпонентного, в том числе хирургического лечения, позволяющая улучшить непосредственные и отдаленные онкологические и ортопедические результаты у детей, больных локализованными и диссеминированными костными саркомами.

Разработан метод эффективной оценки функционального результата противоопухолевого лечения детей, направленного на выполнение ежедневных двигательных задач и адекватной оценки функционального двигательного дефицита, учитывающий возраст ребенка.

Разработанные методы профилактики, своевременного выявления и коррекции ортопедических осложнений и последствий по мере их формирования, оценка возможности проведения медицинской реабилитации на всех этапах многокомпонентного противоопухолевого лечения и после его окончания, позволяют добиться снижения инвалидизации, повышения социальной адаптации и улучшения качества жизни этой тяжелой группы пациентов, что дает возможность рекомендовать их для практического применения в ведущих специализированных учреждениях РФ онкоортопедического профиля.

Изучение ортопедических последствий противоопухолевой терапии и степени их тяжести позволило рекомендовать длительное диспансерное наблюдение детей и взрослых, перенесших заболевание костными саркомами в детстве, с целью выявления и коррекции нарушений опорно-двигательного аппарата по мере их развития.

Методы и методология и исследования

Для выполнения работы использовался ретроспективный материал с целью оценки результатов лечения детей, жителей г. Москвы. Для решения поставленных задач в исследование включен текущий и архивный материал 120 пациентов детского возраста, больных костными саркомами, состоявших на учете в ГБУЗ города Москвы «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 1999 по 2013 годы, а так же находившихся под наблюдением в онкологическом отделении ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». В работе использовались клинический, рентгенографический, УЗИ, КТ, МРТ, биохимический, цитологический, гистологический и статистический методы исследования. Характеристика методов анализа и статистической обработки материала: эффективность проводимого лечения оценивалась критериям, рекомендуемым ВОЗ для солидных опухолей, а именно: полный эффект (ПЭ): полная регрессия мягкотканного компонента опухоли, отсутствие или исчезновение отдаленных метастазов, санация костного мозга, R-графическая положительная динамика в

виде исчезновения периостальной реакции, уменьшение остеолитических очагов. Частичный эффект (ЧЭ): редукция более 50% опухолевой массы по сравнению с первоначально диагностированным объемом опухоли. Стабилизация заболевания (СЗ): сокращение менее 50% или прогрессия менее 25% от первоначального объема опухолевого поражения. Прогрессия заболевания (ПЗ): прогрессия более 25% от первоначального объема поражения или появление новых метастатических очагов. Эффективность терапии, результаты лечения, а также исход заболевания оценивалась по 5-летней летней безрецидивной выживаемости, выживаемости без метастатического рецидива, выживаемости без локального и регионального (локорегionalного) рецидива, бессобытийной выживаемости, выживаемости без прогрессирования, выживаемости без прогрессирования метастазов, общей выживаемости пациентов на 01.06.2018 года. Последствия болезни оценивались у детей, вышедших в ремиссию, на 01.06.2018 года. Оценка выживаемости проводилась с использованием метода Каплан-Майера, сравнительная оценка групп больных проводилась методом Log rank тест. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы SPSS 20.0 для Windows. При сравнении параметрических величин достоверность результатов оценивалась по сравнительному парному Т-тесту, непараметрических – тесту χ^2 - Пирсона с помощью таблиц сопряженности. Разница считалась достоверной при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение современных протоколов лечения костных сарком у детей – жителей города Москвы позволили добиться благоприятных результатов лечения костных сарком у детей с 5-летней общей выживаемостью порядка 70%, даже у детей с IV стадией болезни, однако возникает проблема развития ортопедических осложнений и последствий, вследствие воздействия агрессивной противоопухолевой терапии на растущий организм ребенка.

2. Выполнение органосохраняющих хирургических вмешательств, в том числе эндопротезирования суставов, относится к приоритетному направлению онкологической ортопедии в настоящее время, но сопряжены со значительными по тяжести и количеству ортопедическими осложнениями и последствиями, что, несомненно, оказывает влияние на качество жизни.

3. Проведение многокомпонентной полихимиотерапии, лучевой терапии и хирургического лечения костных сарком у детей способствуют развитию и прогрессированию ортопедических последствий различной степени тяжести.

4. Необходимо проводить раннюю профилактику и лечение ортопедических осложнений и последствий, параллельно с проводимым противоопухолевым лечением костных сарком у

детей, а в период ремиссии основного заболевания уделять развитию ортопедических последствий повышенное внимание.

Степень достоверности и апробация результатов

Большой клинический материал, сопоставимость анализируемых групп больных, идентичная стадия, период проводимого лечения и реабилитации, длительное время наблюдения, тщательный и всесторонний анализ клинических данных с использованием стандартизованной оценки данных, современные методы статистической обработки клинического материала, свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Результаты данной работы по диагностике и лечению ортопедических осложнений и последствий лечения костных сарком у детей внедрены и в настоящее время применяются в отделении детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, онкологического и хирургического №1 отделений ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ», онкологического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», травматологического отделения ГБУЗ «НИИ НДХиТ» ДЗМ, отделения хирургического №3 (опухоли опорно-двигательного аппарата) отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, детского ортопедического отделения Клиники ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях Российской Федерации:

— Всероссийская научно-практическая конференция «Избранные вопросы ортопедии и костной патологии», посвященная 90-летию академика М.В. Волкова, 80-летию академика О.В. Оганесяна. Москва, 6-7 июня 2013 года.

— Межрегиональная научно-практическая конференция «Современный опыт реабилитации пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата». Обнинск, 27 февраля 2014 г.

— V Межрегиональное совещание Национальное общество детских гематологов и онкологов «Достижения и перспективы детской гематологии-онкологии». Москва, 5-8 июня 2014 года.

— X Юбилейный Всероссийский съезд травматологов-ортопедов. Москва, 16-19 сентября 2014 года

— VI съезд детских онкологов с международным участием «Достижения и перспективы детской онкологии». Москва, 1-3 октября 2015

— XIV Московская Ассамблея «Здоровье столицы». Москва, 19-20 ноября 2015 года

- Московский международный форум по костно-суставной патологии. Москва, 19-21 апреля 2016 г.
- XVI конгресс физиотерапевтов и курортологов Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики и физиотерапии», 21-22 апреля 2016г. г. Евпатория.
- Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Вреденовские чтения». Санкт-Петербург, 22-24.09.2016
- Крымский форум травматологов ортопедов 2016. Республика Крым, г. Ялта, 19-20 сентября 2016г.
- III Конгресс травматологов и ортопедов Москвы «Травматология и ортопедия столицы. Время перемен». Москва, 5-8 февраля 2015
- Заседание Московского общества рентгенологов и специалистов ультразвуковой диагностики. Секция «Педиатрия», Москва, 04 марта 2016 г.
- XI международная научно-практическая конференция, посвященная 140 летию В.Ф.Войно-Ясенецкого. «Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи детям». Москва, 17-19 апреля 2017 г.
- Евразийский ортопедический форум, Москва, 29-30 июня 2017
- I съезд травматологов-ортопедов ЦФО, Смоленск, 14-15 сентября 2017 г.
- Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Вреденовские чтения». Санкт-Петербург, 21-23 сентября 2017 г.
- III московский городской Съезд педиатров с международным участием «Трудный диагноз» в педиатрии. Мультидисциплинарный подход. От простого к сложному» Москва, 4-6 октября 2017 г.
- V Всероссийская научно-практическая конференция «Приоровские чтения (опухоли костей). Конференция молодых ученых». Россия, Москва, 7-8 декабря 2017 г.
- XI всероссийский съезд травматологов-ортопедов. Санкт-Петербург, 11-13 апреля 2018 г.
- Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Вреденовские чтения». Санкт-Петербург, 27-29 сентября 2018 г.
- VII Съезд детских онкологов России с международным участием «достижения и перспективы детской онкологии». 25 – 26 октября 2018, Москва
- I Международная научно-практическая конференция по медицинской реабилитации и санаторно-курортному лечению «Наука. Образование. Медицина. Производство. Долголетие.» (S.E.M.P.L.), Ялта, Республика Крым, 17-19 ноября 2018г.

- XVII Ассамблея «Здоровье Москвы 2018» 05 – 06 декабря 2018 г.
- Десятый конгресс национального общества детских гематологов и онкологов «Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации», Сочи, 25-27 апреля 2019 г.
 - Научно-практическая конференция «Пироговские курсы 2019». Севастополь, 13-14 июня 2019 г.
 - Евразийский ортопедический форум, Москва, 28-29 июня 2019 г.
 - Зарубежных:
 - 19th European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine and 29th Annual Congress of the French Society of Physical and Rehabilitation Medicine, Marseille (France), 26th - 31st May 2014
 - 16th PanCare Meeting, Vienna, September 23-25, 2015
 - 37th SICOT Orthopaedic World Congress, 8-10 September 2016, Rome, Italy 30th
 - Annual Meeting of the musculo-skeletal oncology society, 18th EMSOS Nurse and Allied Professions Group Meeting, Budapest, Hungary, 26-28 April 2017
 - BIT's 5th Annual World Congress of Orthopaedics - 2018 (WCORT-2018). Theme: Breaking the Barriers in Orthopaedic Research. Milano, Italy, 25-28.07.2018.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Костные саркомы - редкие новообразования, на примере которых можно продемонстрировать основополагающие принципы мультидисциплинарного подхода к стратегии лечения. Их можно классифицировать по трем общим типам на основе опухолеобразующей ткани: остеосаркомы, возникающие из остеобластов; хондросаркомы, возникающие из хряща; и примитивные нейроэктодермальные опухоли, также называемые саркомой Юинга, источник которых неясен. Существуют другие, еще более редкие опухоли кости, такие как адамантинемы, злокачественные фиброзные гистиоцитомы кости, недифференцированная плеоморфная саркома кости и злокачественная гигантоклеточная опухоль кости. Всего в Классификации опухолей мягких тканей и костей ВОЗ [1] выделяется порядка 13 типов злокачественных опухолей костей.

1.1 Эпидемиология и патогенез

Первичные опухоли кости относятся к редким заболеваниям, что составляет <0,2% злокачественных опухолей, зарегистрированных в базе данных EUROCARE [20]. Относительно высокая заболеваемость остеосаркомой (ОС) и саркомой Юинга (СЮ) отмечается во втором десятилетии жизни, тогда как хондросаркомы (ХС) чаще встречаются в старших возрастных группах. Остеосаркома - наиболее часто встречающаяся первичная злокачественная опухоль кости (заболеваемость: 0,2-0,3 / 100000 / год), составляет порядка 35% от всех злокачественных опухолей костей [1]. Заболеваемость выше у подростков (0,8-1,1 / 100000 / год в возрасте 15-19 лет), где на нее приходится > 10% всех солидных злокачественных опухолей. Соотношение мужчин и женщин составляет 1,4:1. Стандартизованный возрастной показатель частоты остеосаркомы в Соединенных Штатах составляет 3,1 случая / 1 миллион человек с небольшим преобладанием мужчин. На долю ОС приходится 5% всех злокачественных опухолей детского возраста. Склонность к заболеваемости ОС в подростковом возрасте относится к периоду максимального скелетного роста, связанного с интенсивной пролиферацией остеобластов и образованием костей [21]. Инициальные метастазы при ОС выявляются в 23,2% случаях по данным канцер-регистра США (The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program database) [2]. Молекулярная генетика остеосаркомы отражает геномно-неустойчивый характер этого типа злокачественных опухолей [22]. Сообщается о мутациях, влияющих на гены p53 и RB1 (ретинобластомы), амплификации генов MDM2 и c-myc, утрате функции в локусе CDKN2A. [23]. В отличие от саркомы Юинга, для остеосаркомы нет выявленных патогномонических генетических событий. Недавно были оценены несколько прогностических биомаркеров: ген p53, экспрессия циклооксигеназы-2 (COX-2), матричной металлопротеиназы 2 (MMP2) и цитовиллина, повышение которых коррелирует с более низкой выживаемостью при

остеосаркоме [24]. Клиническую значимость этих маркеров еще предстоит установить. Факторы риска возникновения остеосаркомы включают предыдущую лучевую терапию, болезнь Педжета костей [26] у взрослых и такие врожденные аномалии, как синдром Ли-Фраумени, синдром Вернера, синдром Ротмунда-Томсона, синдром Блума и наследственная ретинобластома [27] у детей.

СЮ - третья по распространенности первичная злокачественная костная саркома, составляет порядка 16% от всех злокачественных опухолей костей [1], чаще всего встречается у детей и подростков, но также наблюдается у взрослых. Медиана возраста при постановке диагноза составляет 15 лет, а соотношение мужчин и женщин составляет 1,5 / 1. Инициальные метастазы при СЮ выявляются в 32,1% случаях по данным канцер-регистра США (The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program database) [28]. В основе развития СЮ лежит хромосомная транслокация гена EWS на хромосоме 22q12 с генами семейства ETS, наиболее распространенной транслокацией является t (11; 22) (q24; q12), а также целый ряд альтернативных транслокаций с фузией гена EWS /R1 на гены ERG (от 10% до 15%), ETV1, FEV и ZSG. [29] Онкогенная роль этих гибридных генов была продемонстрирована экспериментально, хотя точный механизм действия остается неизвестным.

Хондросаркома (ХС) относится к наиболее часто встречающемуся костным саркомам взрослого возраста, но возникать ХС могут в любом возрасте и, в отличие от остеосаркомы, заболеваемость с возрастом возрастает. Частота заболевания составляет около 0,2 / 100000 в год, причем наиболее распространенный возраст при диагнозе составляет от 30 до 60 лет, а соотношение мужчин и женщин составляет 1:1 [31]. Хондросаркомы составляют примерно 20% всех злокачественных опухолей костей [1]. Они могут возникать *de novo*, а также на фоне дисхондроплазий, включая болезнь Оллье и синдром Маффуччи [32], множественной экзостозной хондродисплазии (болезнь Эренфрида (Ehrenfried)). Доброкачественные хрящобразующие опухоли гораздо чаще встречаются, чем злокачественные поражения, а дифференциальный диагноз между хондросаркомой низкой злокачественности и доброкачественными опухолями из хрящевой ткани достаточно сложная задача, требующей интеграции результатов патоморфологии и диагностики. Общий риск развития хондросаркомы в солитарной доброкачественной хондроме оценивается <2%; при установлении болезни Оллье он может достигать 25% и может быть значительно выше при синдроме Маффуччи. [1] Фактически, ретроспективный анализ 144 пациентов с болезнью Оллье и 17 с синдромом Маффуччи определил, что общая распространенность хондросаркомы составляет 40%. [33]. Высокая частота мутаций в изоцитратдегидрогеназе 1 (IDH1) и IDH2 была зарегистрирована в энхондромах, центральных хондросаркомах и гемангиомах как спорадически, так и при болезни Оллье и синдроме Маффуччи [34; 35]. Еще в одной статье также идентифицировала

мутации в IDH1 или IDH2 (59%), наряду с белком p53 (20%), RB 1 (33%) и Hedgehog (18%) в хондросаркоме [36]. Характерные для хондросаркомы транслокации: t (9; 22) (q22, q11-12) или t (9; 17) (q22; q11), генерируют EWS / CHN или RBP56 / CHN, соответственно [37].

1.2 Диагностика и стадирование

Ошибки диагностики, несвоевременное обращение к врачу, скрытое течение заболевания приводят к поздней верификации диагноза и увеличению количества больных, поступающих на лечение в запущенных стадиях болезни.

Для выявления костных сарком, либо исключения опухолевого поражения ставятся следующие задачи:

1. Выявить наличие объемного образования;
2. Уточнить источник опухолевого роста;
3. Установить морфологический диагноз;
4. Определить распространенность опухолевого процесса.

Задачи могут быть решены с применением комплекса клинических (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация), лабораторных (клинический и биохимический анализы крови, миелограмма, цитологическое исследование материала новообразования), морфологических (гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярно-генетическое исследования, электронная микроскопия), а также инструментальных (рентгенография, УЗВТ, РКТ и МРТ) методов обследования. Комплекс диагностических мероприятий подробно описывается в специализированной литературе - справочниках, учебниках по детской онкологии, а также в Национальном руководстве «Детская онкология», 2012 г. [38].

При костных саркомах у детей, боль может быть единственным симптомом. Наличие стойкой немеханической боли в проекции любой кости в течение нескольких недель должно вызывать беспокойство и привести к немедленному обследованию [39]. Пальпируемое новообразование при клиническом осмотре будет присутствовать только в том случае, если опухоль прорастает корковый слой и растягивает надкостницу. Злокачественные опухоли костей у детей подлежат дифференциальной диагностике с доброкачественными опухолями или метастазами, что встречается значительно чаще, чем первичные злокачественные опухоли кости [40]. Наиболее вероятный диагноз предполагаемой опухоли кости связан с возрастом: до 5 лет деструктивное поражение кости чаще всего будет проявлением метастатической нейробластомы или эозинофильной гранулемы; старше 5 лет - первичная костная саркома. Диагностика костных сарком чрезвычайно трудна, поэтому, все пациенты с подозрением на первичную злокачественную опухоль кости должны быть направлены в специализированное онкологическое учреждение для проведения биопсии [40, 43, 44, 45, 64].

При сборе анамнеза необходимо особое внимание уделять таким симптомам, как продолжительность, интенсивность и срок предъявления жалоб, указание на ночной характер боли или наличие перелома. Предшествующая травма не исключает злокачественную опухоль и не должна препятствовать надлежащим диагностическим процедурам. Все пациенты должны пройти полное медицинское обследование. Особое внимание следует уделять размеру, консистенции новообразования, его локализации и подвижности, соотношению припухлости с вовлеченной костью и наличию увеличенных региональных лимфатических узлов.

Рентгенологическое исследование костей является обязательным при болях неясного характера. Стандартные рентгенограммы в двух плоскостях всегда должны быть первым исследованием. На рентгенограммах можно выявить периостальную реакцию кости, участки костной деструкции, остеопороз и зоны минерализации патологических очагов [46, 47, 48]. Саркому Юинга на простых рентгенограммах бывает трудно отличить от некоторых других типов костных повреждений, таких, как остеомиелит, неходжкинская лимфома и метастазы нейробластомы. Чаще всего саркому Юинга можно спутать с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, мелкоклеточной остеосаркомой, мезенхимальной хондросаркомой и даже адамантиномой. Рентгенологически кость выглядит как «съеденная молью», что свидетельствует о наличии мелких литических очагов, которые со временем сливаются. Корковый слой в месте поражения часто расширяется, а надкостница смещается опухолью, что приводит к появлению такого клинического признака, как треугольник Кодмана. Характерная периостальная реакция образует слои реактивной кости, в форме лукового периостоза. Мягкотканый компонент опухоли редко кальцифицируется. Склероз, если он присутствует, представляет собой вторичную костную реакцию, а не первичное формирование кости, характеризующее остеосаркому. УЗТ незаменима при исследовании регионарных групп лимфатических узлов, печени, органов и тканей, в которые чаще всего метастазируют костные опухоли. Метод обладает высокой информативностью при исследовании конечностей и туловища [47, 48]. Использование доплерографии с цветным картированием позволяет выявить сосудистый компонент опухоли и оценить величину кровотока, анализ которых может быть полезным в дифференциальной диагностике. Кроме того, УЗИ часто используется для наведения при выполнении биопсии.

По сравнению с простыми рентгенограммами, рентгеновская компьютерная томография (РКТ) – метод, позволяющий получить послойное изображение, обладает более высокой разрешающей способностью, позволяет с большой точностью определять размеры опухоли, распространение опухолевой инфильтрации на соседние органы и ткани, выявлять увеличенные лимфатические узлы и метастатическое поражение отдаленных органов, оценивать состояние нормальных органов и тканей и крупных сосудов [46, 47]. Под контролем РКТ возможно

выполнять биопсию тех областей, где применение УЗИ невозможно, например, для диагностики опухолей костей таза. Кроме того, РКТ используется в качестве метода контроля над эффективностью противоопухолевого лечения [49]. КТ визуализирует более четкую кальцификацию, формирование периостальной реакции кости или разрушение коркового слоя. РКТ - самая эффективная методика в оценке костной системы [50], оценивает костное ремоделирование, зоны сниженной минерализации костной ткани, периостальную реакцию надкостницы и вовлечение кости в патологический процесс в тех случаях, когда рентгенография оказывается бессильной. Разрешающие способности РКТ значительно превосходят обычные рентгенологические методы в диагностике метастатического поражения легких, поэтому РКТ является предпочтительным методом при визуализации метастазов в легкие [49, 50].

Однако определение размера опухоли, внутрикостное распространение и отношение опухоли к окружающим мягким тканям, сосудам, нервам и органам лучше всего определять с помощью МРТ. Если диагноз злокачественного поражения не может быть достоверно исключен, следует выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастированием всего сегмента конечности с прилегающими суставами [51]. Это необходимо для того, чтобы диагностировать опухолевое поражение в пределах одной и той же кости, но не в непосредственной близости с первичным поражением, skip-метастазы выявляются в 1,4% случаев остеосаркомы. [52]. МРТ позволяет получить изображение мягкотканого и костного компонентов опухоли, оценить степень вовлечения окружающих структур [46, 47, 50]. Нарушение проницаемости клеточных мембран обеспечивает накопление контрастного парамагнетика в зоне поражения и четкое отграничение контрастно усиленной опухолевой ткани от низкоинтенсивного сигнала неизмененного костного мозга или перифокального отека, что позволяет оценивать точные размеры мягкотканого компонента опухоли, его структуру, наличие очагов некроза и кровоизлияний, контур мягкотканого компонента, а также степень деструкции кортикального слоя кости и распространения опухолевого процесса на окружающие ткани: инфильтративный рост, прорастание в сосудисто-нервный пучок [53]. МРТ позволяет точно дифференцировать различные группы мышц, костей и сосудистых структур от опухоли, что очень важно при исследовании сарком конечностей. МРТ и КТ - методы выбора для выявления опухолевого процесса у детей, следующие за стандартной рентгенографией [54].

Радионуклидная диагностика – метод, при котором радионуклиды и меченые им соединения после внутривенного введения пациенту «деликатно» включаются в биологические процессы организма. Регистрация излучения с помощью специальной радиодиагностической аппаратуры позволяет количественно оценивать функциональную активность исследуемого объекта, а также обеспечивает его визуализацию [55, 56]. Позволяет проводить

функциональную количественную оценку уровня биологической активности опухолевых очагов, выявлять первичную опухоль, её метастазы, диагностировать рецидивы, оценивать эффективность противоопухолевого лечения [57].

С помощью лабораторных анализов крови обнаруживают умеренно повышенную СОЭ, незначительную анемию, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение ЦРБ, то есть признаки, присущие любому воспалительному процессу. Лабораторной диагностики костных сарком не существует, но определение щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы (LDH) имеет прогностическую ценность, повышение уровня сывороточной ЛДГ коррелирует с неблагоприятным прогнозом [58, 59, 60, 61].

Конечный этап диагностического поиска складывается из гистологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического и цитохимического исследований, материал для которых получают с помощью биопсии. Биопсия первичной злокачественной опухоли кости должна проводиться в специализированном учреждении с соблюдением следующих принципов:

- должна быть выполнена с минимальной контаминацией здоровых тканей;
- трепанбиопсия выполненная под контролем УЗВТ и/или представляет собой адекватную альтернативу открытой биопсии, точность биопсий под контролем КТ, составляет до 74% [62];
- необходимо обеспечить адекватную выборку репрезентативных областей для гистологии;
- образцы должны всегда отправляться на микробиологическое исследование во всех случаях, влекущих за собой потенциальную дифференциальную диагностику, чтобы исключить остеомиелит;
- образцы должны интерпретироваться опытным патологом в сотрудничестве с врачом лучевой диагностики;

По данным, полученным на основании изучения 233 трепанбиопсий, 212 (91%) были диагностически точными для злокачественных новообразований опорно-двигательного аппарата. Четырнадцать (6%) биопсий были недиагностическими. В семи случаях (3%) злокачественные опухоли были диагностированы, как доброкачественные. Незначительные ошибки в гистопатологическом диагнозе или степени злокачественности, произошли в 24 биопсиях (10%). Осложнений, связанных с биопсией, отмечено не было [63].

Открытая биопсия выполняется через продольный разрез, в соответствии с запланированной последующей резекцией. Тщательный гемостаз и дренаж необходимы для профилактики распространения опухолевых клеток, содержащихся в гематоме. Для уверенности, что место биопсии является адекватным, а ткань является репрезентативной,

рекомендуется делать рентгеновские снимки места биопсии. При агрессивных и злокачественных опухолях кости, биопсийный тракт следует считать загрязненным опухолевыми клетками и должен быть удален в процессе последующей резекции, чтобы избежать локальных рецидивов, включая возможные каналы, через которые были установлены дренажи.

В случаях поражения позвоночника следует избегать ламинэктомии или декомпрессии, если это не требуется для облегчения компрессии спинного мозга. Образцы должны быть быстро представлены для патологической оценки, в идеале в течение получаса; по прибытии и перед фиксацией в формалине должны быть взяты отпечатки опухолей для определения опухолеспецифической транслокации с помощью флуоресценции *in situ* гибридизации, FISH) [45]. Морфологическая диагностика детально представлена в 4-ом издании «Классификации опухолей мягких тканей и костей ВОЗ», 2013 года [1] и Национальном руководстве «Патологическая анатомия», 2013, под редакцией М.А. Пальцева [64]. Проведение полной панели иммуногистохимических и генетических исследований оправдано высокой специфичностью данных методов, необходимых для дифференциальной диагностики мелкокруглоклеточных сарком, таких, как саркома Юинга, альвеолярная рабдомиосаркома, нейробластома, лимфосаркома, мелкоклеточная остеосаркома. Иммуногистохимический метод исследования позволяет идентифицировать опухолевые клетки и межклеточное вещество, выявляя специфические антигены с помощью поликлональных и моноклональных антител, которые окрашиваются специфическими антителами [65]. Метод позволяет проводить дифференциальную диагностику, особенно мелкокруглоклеточных опухолей с голубой цитоплазмой, определить свойства опухоли, ее пролиферативную активность, чувствительность опухоли к химиотерапии, прогнозировать течение болезни. [66]. Исследование цитологических препаратов – важное звено диагностического поиска при костных саркомах. Чрезвычайно полезным представляется комбинированное изучение цитологических и гистологических препаратов. Еще в 1980 Sanerkin NG рекомендовал комбинированное изучение цитологических препаратов и гистологических срезов с целью диагностики и определения степени злокачественности хондросарком кости [67].

Выбор адекватного лечения возможен только при правильном стадировании болезни. В настоящее время используется несколько систем стадирования для костных опухолей [1, 68, 69]. Однако ни одна из них не относится к совершенным или общепринятым. Необходимо провести оценку степени распространенности болезни, с помощью сцинтиграфии костей, компьютерной томографии (КТ) грудной клетки с контрастом, поскольку 80% метастатических поражений при остеосаркоме локализуются в легких [70, 71], КТ легких более чувствительный метод для определения метастазов, чем позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). МРТ всего

тела и ПЭТ / КТ или ПЭТ / МРТ выполняются как для стадирования и определения распространенности процесса, так и для оценки эффективности проводимого лечения [72], особенно ФДГ/ПЭТ эффективна при саркоме Юинга и частично при остеосаркоме [73, 74]. Результаты исследований показали, что исследования МРТ всего тела и ПЭТ / КТ или ПЭТ / МРТ представляют собой надежный метод визуализации для скрининга метастазов в скелет и намного более точный, чем сцинтиграфия скелета. Отсутствие облучения также дает дополнительное преимущество МРТ всего тела, особенно в педиатрической практике [75, 76, 77]. В отличие от других солидных опухолей, для саркомы Юинга не существует общепринятых систем стадирования. Несмотря на то, что существуют система TNM [1, 69] для первичных опухолей как костей, так и мягких тканей, она широко не применяется. Система стадирования, используемая для костных сарком – саркомы Юинга, остеосаркомы и хондросаркомы, была разработана Эннекингем и коллегами [68], основана на ретроспективном обзоре случаев первичных злокачественных опухолей костей, после первичной резекции.

Саркомы костей могут развиваться как проявления наследственных заболеваний [1, 78]. В случае диагностики злокачественной опухоли костной системы у ребенка необходима консультация генетика, для исключения, либо подтверждения синдромальности патологии. При подтверждении генетической природы заболевания, необходимо учитывать все возможные его проявления, включая пороки развития, с целью подбора адекватного сопроводительного лечения и минимизации развития токсических эффектов, повреждающих органы и ткани. В результате генетических аномалий, происходит нарушение ремоделирования костной ткани, резкое увеличение щелочной фосфатазы в сыворотке крови, высокое содержание кальция в моче, деминерализация костей. Нарушение ремоделирования костной ткани и формирования остеокластов лежат в основе патологических процессов, ассоциированных с опухолевым ростом, в том числе при первичных опухолях костей [79]. Клиническая постановка диагноза включает в себя все данные, полученные в результате визуализации, лабораторных исследований, физического обследования и биопсии опухоли, сцинтиграфия костей, рентгенография грудной клетки и компьютерная томография являются важными для определения распространения болезни. Все случаи предполагаемых опухолей кости должны обсуждаться на междисциплинарном консилиуме радиологом, патологоанатомом, лучевым терапевтом, ортопедом и детским онкологом, цель первичной оценки - установить диагноз, оценить первичный очаг и определить наличие и локализацию метастатического распространения, что минимизирует риск ошибок в диагностике, постановке диагноза, оценке риска и выборе адекватного лечения.

1.3 Прогностические факторы

Определение факторов прогноза необходимо для планирования стратегии лечения. В одном из самых крупных исследований, проведенных Кооперативной Исследовательской группой по изучению остеосаркомы проанализированы прогностические факторы у 1702 пациентов, больных высокозлокачественной остеосаркомой туловища или конечностей, диагностированной до июля 1998 года. Аксиальная локализация опухоли, мужской пол и длительный анамнез коррелировали с плохим ответом на химиотерапию при однофакторном и многофакторном анализе. Среди переменных, оцениваемых при диагностике, возраст пациентов (10-летняя выживаемость $>$ или $=$ 40, 41,6%, $<$ 40, 60,2%, $P = 0,012$), локализация опухоли (аксиальная, 29,2%, конечности, 61,7%, $P < 0.0001$) инициальные метастазы (да, 26,7%, нет, 64,4%, $P < 0,0001$), а для остеосаркомы конечностей также размер ($>$ или $=$ одна треть, 52,5%, $<$ одна треть, 66,7%, $P < 0.0001$), и местоположение в пределах конечности (проксимальное, 49,3%, другое, 63,9%, $P < 0.0001$), оказало значительное влияние на результат. Два дополнительных важных прогностических фактора были связаны с лечением: ответ на химиотерапию (плохой, 47,2%, хороший, 73,4%, $P < 0,0001$) и резекция (по краю опухоли, 14,6%, макроскопически полная, 64,8%, $P < 0,0001$). Все факторы, кроме возраста, сохраняли свое значение при многофакторном анализе, при этом хирургическая ремиссия и гистологический ответ были ключевыми прогностическими факторами [80].

Крупномасштабное исследование проведено в результате международного сотрудничества 10 групп исследователей (2680 пациентов), оценивалась прогностическая значимость традиционных клинических предикторов при остеосаркоме. В многомерных моделях риск смертности увеличивался с более старшим возрастом, наличием инициальных метастазов, развитием местного рецидива, выполнением ампутации вместо сохранения конечностей / широкой резекцией, применением нетрадиционных методов лечения, применением химиотерапевтических режимов без антрациклинов, платины и метотрексата. На смертность также влияла локализация опухоли. Риск метастазирования увеличивался, при наличии инициальных метастазов, а также при использовании ампутации или нетрадиционных комбинаций схем химиотерапии, не включающих антрациклины и платину. Риск локального рецидива был выше у пациентов старшего возраста, и при исключении в программе химиотерапии антрациклинов и платины [81]. Результаты комбинированного лечения детей с остеосаркомой также коррелировали с используемыми схемами химиотерапии по данным отечественных исследователей. Наиболее высокие результаты имели больные, получавшие терапию комбинацией цис-платина с доксорубицином и цисплатина, доксорубицина и ифосфамида. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у них составила 71,1 и 53,2%, соответственно ($p = 0,004$) [82].

Факторы прогноза были определены для саркомы Юинга на примере 220 пациентов Детской исследовательской больницы Св. Иуды с 1979 по 2004 год. Средний возраст при постановке диагноза составил 13,7 года (диапазон 1,1-25,2 года). Диссеминация процесса была связана с опухолями размером > 8 см ($P = 0,002$) и осевым расположением ($P = 0,014$). Стадия и размер опухоли оказались единственными независимыми предикторами исхода. Было установлено, что протокол ПХТ и выбор метода локального контроля опухоли влияет на результаты у пациентов с локализованным заболеванием. Были определены четыре группы риска: благоприятный риск (возраст < 14 лет с локализованными опухолями, кроме поражения костей таза), промежуточный риск (локализованный процесс, возраст ≥ 14 лет или поражение костей таза), неблагоприятный прогноз, с поражением легких (изолированные метастазы в легкие) и неблагоприятный прогноз – внелегочное поражение (внелегочные метастазы). 5-летние оценки ОВ для этих групп составили 88,1% \pm 4,4%, 64,9% \pm 5,2%, 53,8% \pm 9,4% и 27,2% \pm 7,3% соответственно ($P < 0,001$). Частота лейкоза, связанная с терапией, была значительно выше при использовании более интенсивных схем ПХТ (6,1% \pm 2,7% против 0% \pm 0%, $P = 0,005$) [83].

При саркоме Юинга применение ЛТ часто ассоциируется с возникновением вторых опухолей, поэтому чрезвычайно интересным представляется исследование, проведенное в Онкологическом Центре MD Anderson США, задачи которого были определить прогностические факторы и модели рецидива у 66 пациентов с саркомой Юинга, перенесших ПХТ и резекцию R0 без лучевой терапии, в период с 2000 по 2013 год. Средний возраст был 19 лет, от 4 до 55 лет. Медиана наблюдения составила 5,6 года. Среднее сокращение опухоли по данным лучевой диагностики было 73%. Частичный ответ по критериям оценки ответа солидных опухолей был достигнут у 17 пациентов (40%). Через 5 лет БРВ была 78%, выживаемость без прогрессирования была 59%, а общая выживаемость составляла 65%. Плохой гистологический ответ (некроз $\leq 95\%$) был независимым предиктором локального контроля (отношение риска [HR] 6.8, $P = 0.004$), выживаемость без прогрессирования (HR 5.2, $P = 0.008$) и OS (HR 5.0, $P = 0.008$). Инициальные метастазы также были независимым предиктором локального контроля (HR 6.3, $P = 0.011$), выживаемость без прогрессирования (HR 6.8, $P = 0.002$) и общая выживаемость (HR 6.7, $P = 0.002$). Частичный ответ был предиктором выживаемости без прогрессирования (HR 0.26, $P = 0.012$), а объем опухоли после химиотерапии был связан с общей выживаемостью (HR 1,06, $P = 0,015$). Всем летальным случаям предшествовал отдаленный рецидив. Из 8 локальных рецидивов, у 5 (63%) вскоре последовал отдаленный рецидив. Предикторы низкой выживаемости были время рецидива < 1 год (HR 11,5, $P = 0,002$) и одновременный локальный и отдаленный рецидив (HR 16.8, $P = 0.001$). Патоморфоз и эффект химиотерапии были независимыми предикторами исхода, определяющими показания

к адъювантной лучевой терапии для пациентов с плохим гистологическим ответом после резекции R0 [84].

В исследовании, проведенном в Институте ортопедии Rizzoli, Италия, были оценены факторы, влияющие на локальный рецидив и конечный результат, у 789 пациентов больных локализованной остеосаркомой конечностей, лечившихся в одном учреждении в период с марта 1983 по март 1999 года. При однофакторном анализе безрецидивная выживаемость была связана с возрастом пациентов, уровнем щелочной фосфатазы сыворотки крови, объемом опухоли, гистологическим подтипом, краем резекции, гистологическим ответом на предоперационное лечение и протоколом химиотерапии. Местные рецидивы (4,8%) достоверно коррелировали с краем резекции. 5-летняя безрецидивная выживаемость после рецидива составила 17% и была значительно ниже для пациентов с локальным рецидивом и метастазами, чем для пациентов с метастазами. Пациенты, у которых был рецидив только в легком, имели выживаемость после рецидива значительно лучше, чем другие, выживаемость коррелировала с количеством метастатических узелков и длиной безрецидивного интервала. При многофакторном анализе возраст \leq 14 лет, высокие уровни щелочной фосфатазы в сыворотке крови, объем опухоли $>$ 200 мл, химиотерапия с двумя препаратами, неадекватная хирургическая резекция и плохой гистологический ответ на лечение коррелировали с плохим прогнозом [85].

Многоцентровое исследование, проведенное в Японии, на примере 1070 пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию и хирургическое лечение для локализованной остеосаркомы выявило, что возраст пациента, локализация опухоли и гистологический ответ оказывают более сильное влияние на выживаемость без метастазов и общую выживаемость, чем пол, размер опухоли или наличие патологического перелома [86]. Долгосрочная выживаемость для всех пациентов с остеосаркомой с использованием современной агрессивной адъювантной химиотерапии и хирургической резекции составляет от 60% до 70%. Но, при попытке сохранить конечность, микроскопически положительные хирургические края резекции могут отрицательно влиять на безрецидивную выживаемость.

В США была выполнена ретроспективная оценка 51 пациента, лечившегося в период с 1999 по 2011 год. Состояние края резекции было определено как (1) микроскопически положительным; (2) отрицательный \leq 1 мм; и (3) отрицательный $>$ 1 мм. Для каждого пациента регистрировались статус края резекции, гистологический ответ (некроз опухоли), тип остеосаркомы, тип операции, наличие локального рецидива, метастатическая болезнь и общая выживаемость. Средний возраст составлял 22 года (диапазон - 12-74 года), а средний период наблюдения - 3 года (диапазон - 0,1-14 лет). Состояние края резекции было положительным в 10% (пять из 51), отрицательное \leq 1 мм 26% (13 из 51) и отрицательное $>$ 1 мм 65% (33 из 51).

Было отмечено, что выживаемость без локального рецидива составляет 14% (семь из 51) при продолжительности наблюдения 3,4 года. Наличие положительного края по сравнению с отрицательным запасом в крае резекции > 1 мм было единственным независимым предиктором локального рецидива (отношение рисков [HR], 8,006, доверительный интервал 95% [CI], 1,314-48,781; $p = 0,0241$). В среднем 3,4 года у 29% (15 из 51) пациентов развилось метастатическое заболевание, без статистически значимых различий по количеству пациентов среди трех групп ($p = 0,614$). Общая выживаемость при сроке 3,8 года составила 75% (38 из 51). Пациенты с положительным краем резекции чаще умирают от болезни, чем пациенты с отрицательным краем (HR, 6,26, 95% ДИ, 1,50-26,14, $p = 0,0119$). Пациенты, больные локализованной высокозлокачественной остеосаркомой, у которых был положительный край резекции, наблюдалась более высокая вероятность локального рецидива по сравнению с пациентами с отрицательным хирургическим краем. Учитывая, что положительный край резекции, по-видимому, связан с более низкой выживаемостью у пациентов с остеосаркомой конечностей высокой степени злокачественности, хирурги должны стремиться к достижению отрицательного края резекции [87].

Согласно данным Финского национального канцер-регистра, в период с 1990 по 2009 год, 54 пациента, больных саркомой Юинга, были прооперированы. Реконструкция кости проводилась у 6 пациентов с аксиальной и 15 с периферической локализацией опухоли. Положительные края резекции коррелировали с худшей пятилетней выживаемостью без локального рецидива выживаемости (33% против 84% с краями резекции без опухолевых клеток, $p = 0,003$). Пятилетняя выживаемость без болезни была хуже у пациентов с аксиальной локализацией (61% против 89% для пациентов с периферической опухолью, $p = 0,031$). Неблагоприятные последствия, в основном, были связаны с реконструкцией кости и чаще встречались среди пациентов с периферической локализацией опухоли по сравнению с аксиальной ($p = 0,031$) [88].

Неблагоприятный прогноз у пациентов с аксиальной локализацией саркомы Юинга был отмечен исследователями Института ортопедии Rizzoli: 43 пациента, больных локализованной саркомой Юинга позвоночника и крестца, наблюдались в период с 1983 по 2000 год. Программа лечения включала неoadьювантную химиотерапию, только лучевую терапию в 26 случаях и оперативное лечение с последующей лучевой терапией с уменьшением дозы в 17 случаях. 5 - 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 37 и 30%, а общая выживаемость составила 42 и 32%. Прогноз не зависел от пола и возраста, объема опухоли, протокола химиотерапии и локального воздействия. Результат оказался хуже для пациентов с локализацией в крестце, чем для пациентов с опухолями, расположенными в других отделах позвоночника (5-летняя БРВ = 23 против 46%). Не наблюдалось различий между пациентами, которые лечились только

лучевой терапией, и теми, кто лечился лучевой терапией и перенесли хирургическое вмешательство [89].

В исследовании, проведенном онкологическим отделением Hospital for Sick Children, Канада, изучались различия в терапевтической стратегии и корреляция с клиническими результатами у детей и взрослых. Были проанализированы данные 52 пациентов (24 взрослых и 29 детей), больных локализованной саркомой Юинга, в период между 1990 и 2005 годами в детских и взрослых учреждениях. Педиатрические пациенты получали в среднем 16 циклов химиотерапии, включающих доксорубин, винкристин, циклофосфамид, ифосфамид и этопозид. Взрослые пациенты получали в среднем 10 циклов лечения и значительно более низкую общую кумулятивную дозу ифосфамида и циклофосфамида ($P < 0,0001$). Не было различий в общей дозе доксорубина или вида локального контроля (хирургия или лучевая терапия). Тем не менее, локальный контроль был выполнен раньше у детей по сравнению со взрослыми (3,7 месяца против 7,4 месяцев, $P = 0,0003$). Уровень 3-летней безрецидивной выживаемости у детей и взрослых составлял $70\% \pm 9\%$ и $43\% \pm 13\%$ ($P = 0,1$), соответственно. 3-летняя общая выживаемость составила $81\% \pm 7,7\%$ и $59\% \pm 12\%$ ($P = 0,02$) для детей и взрослых соответственно. Факторами неблагоприятного прогноза при однофакторном анализе, были: тазовая локализация опухоли, доза циклофосфамида и время до локального контроля. При многофакторном анализе было установлено, что только тазовая локализация (отношение риска [HR] 4.26, $P = .018$) и время до локального контроля имели худший прогноз (HR, 1.19, $P = 0.002$) [90].

Такие же данные получили при анализе данных канцер-регистра Калифорнии, в период с 1989 по 2007 год. Было изучено 725 случаев заболевания саркомой Юинга, в том числе 372 (51,3%) детей и 353 (48,7%) взрослых. При тазовой локализации отмечался больший размер опухоли (> 8 см, $P < 0,0001$), больше диссеминированных случаев ($P < 0,0002$) и более низкая выживаемость ($P < 0,0001$). Статистически значимое снижение общей выживаемости наблюдалось у взрослых (отношение рисков [HR], 1,71, 95% доверительный интервал [CI], 1,35-2,17), при наличии метастазов (HR, 2,74, 95% ДИ, 2,14-3,49), большом размере опухоли (HR, 1,65, 95% ДИ, 1,17-2,34) и отсутствии хирургического лечения [91]. Агрессивная тактика для достижения локального контроля при диссеминированной саркоме Юинга может улучшить прогноз. При многофакторном анализе у 30 пациентов, больных саркомой Юинга, неблагоприятными факторами были атипичная локализация метастазов (мозг, печень, селезенка) ($P < 0,0001$). Локальный контроль не был достигнут у 8 пациентов, получавших только химиотерапию. У всех выживших был локальный контроль, в том числе ЛТ, на метастатические очаги в костях и облучение всего легкого при метастазах в легких [92]. У 20% - 25% больных саркомой Юинга диагностируется метастатическая болезнь (10%: легкие - 10%:

кости / костный мозг - 5%: комбинации или другие) [93]. Множественные метастазы в кости дают более низкий результат, чем метастазы легких / плевры (<20% по сравнению с 20% -40% 5-летней выживаемостью). Другими известными прогностическими факторами являются размер или объем опухоли, осевая локализация или возраст более 15 лет. Слабый гистологический ответ на предоперационную химиотерапию и отсутствие хирургической ремиссии или отсутствие операции на этапе локального контроля являются еще более неблагоприятными прогностическими факторами [94]. Тазовая локализация и гистологический тип опухоли были определены, как прогностические факторы у больных хондросаркомой исследователями, выполнившими систематический обзор литературы в сентябре 2014 года с использованием баз данных Pubmed, Embase и Cochrane, включающих 13 исследований, 1114 пациентов. Прогноз при центральной хондросаркоме был благоприятным при низкой степени злокачественности опухолей. Прогноз для хондросаркомы высокой степени злокачественности и дедифференцированной хондросаркоме неблагоприятный, с низкой выживаемостью. Неблагоприятными прогностическими факторами при конвенциональной хондросаркоме для общей выживаемости были высокая степень злокачественности и аксиальная и тазовая локализация опухолей. В дедифференцированной хондросаркоме процент дедифференцированного компонента оказывает значительное влияние на безрецидивную выживаемость [95]. Изучение национальной базы данных США SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), на примере 2890 случаев хондросаркомы с 1973 по 2003 год, показало, что только степень злокачественности и стадия являются независимыми прогностическими факторами в случае хондросаркомы. Современные алгоритмы лечения не улучшили выживаемость пациентов с хондросаркомой за последние тридцать лет [96].

Патологический перелом может привести к распространению опухолевых клеток в окружающие ткани и повысить риск локального рецидива. В случае существующего патологического перелома необходимо провести адекватную визуализацию, включая МРТ с последующей биопсией. Следует помнить, что внутренняя фиксация противопоказана, поскольку она контаминирует опухолевыми клетками не только кость на всем протяжении, но и мягкие ткани и увеличивает риск локального рецидива. Рекомендуется использовать внешнюю фиксацию, что способствует также контролю болевого синдрома. Иммобилизация показана так же при наличии угрозы патологического перелома [45]. Влияние патологического перелома на хирургическое лечение, локальный рецидив и выживаемость были оценены у пациентов с высокой степенью злокачественности, локализованной остеосаркомой конечности (n = 484), хондросаркомой (n = 130) и саркомой Юинга (n = 156). Органосохраняющее лечение можно было выполнить 79% пациентов с переломом по сравнению с 84% пациентов без перелома (p = 0,17). Различий в частоте возникновения локального рецидива не было обнаружено. При

однофакторном анализе выживаемость в группе пациентов с переломами была ниже, чем в контрольной группе для остеосаркомы (34% против 58%, $p < 0,01$) и хондросаркомы (35% против 63%, $p = 0,04$), но не для саркомы Юинга (75% против 64%, $p = 0,80$). При многофакторном анализе перелом оставался значительным предиктором выживания для остеосаркомы, но не для хондросаркомы, где недифференцированный подтип оказался решающим. Патологический перелом независимо предсказывает худшее выживание при остеосаркоме, но не влияет на выживаемость при хондросаркоме и саркоме Юинга. Органосохраняющее лечение возможно, если достигнуты адекватные края резекции [97].

1.4. Хирургическое лечение, функциональный результат и осложнения.

Хирургическое лечение представляет собой необходимый компонент программы лечения костных сарком, согласно руководствам и клиническим рекомендациям США и Европейского союза [3; 45]. Выбор хирургической тактики зависит от анатомического расположения и размера первичного очага. Предпочтение отдается органосохраняющему хирургическому лечению. Исследования, сравнивающие ампутацию и органосохраняющее лечение, не показали улучшения выживаемости или более высокий риск рецидива заболевания, в настоящее время ампутации не выполняются даже у паллиативных пациентов [9, 10, 11]. Функциональный результат хирургического лечения традиционно оценивается по шкале MSTS [19]. Исследователи Института ортопедии Rizzoli сравнивали выживаемость, локальный рецидив, функцию и осложнения у пациентов с остеосаркомой дистального отдела голени, одной из самых неблагоприятных для достижения функционального результата локализаций. Было ретроспективно рассмотрено 42 пациента в период с 1985 по 2010 год. У девятнадцати пациентов были ампутации, а у 23 – органосохраняющее лечение. Минимальный период наблюдения составил 8 месяцев (медиана, 60 месяцев, диапазон - 8-288 месяцев). Выживаемость пациентов, перенесших органосохраняющее лечение, было аналогичным выживанию пациентов с ампутацией: 84% при 120 и 240 месяцах против 74% соответственно. Частота локального рецидива была одинаковой. Средний функциональный результат по MSTS, как правило, был выше у пациентов, с сохраненной конечностью, по сравнению с теми, у кого были ампутации: 76% (диапазон, 30% -93%) против 71% (диапазон, 50% -87%), соответственно. Частота осложнений была сходной. Локальные рецидивы и осложнения чаще встречаются у пациентов после органосохраняющих операций [11]. В том же институте ортопедии Rizzoli представили результаты у 32 детей (16 мальчиков и 16 девочек, средний возраст 9 лет) с костными саркомами бедренной кости, перенесших эндопротезирование удлиняющимся эндопротезом. Использовались протез Kotz Growing и неинвазивные Repiphysis и Stanmore. Средняя продолжительность наблюдения составила 49 месяцев. Выживание первичных

протезов составило 78% и 66% - через 48 и 72 месяца; выживаемость была значительно выше только для Kotz по сравнению с протезами Repiphysis ($P = 0,026$). Частота осложнений, связанных с имплантатом, составила 51,3%; 9 протезов (23%) были удалены из-за асептической нестабильности, инфекции и поломки. Среднее общее удлинение 28 мм (от 4 до 165 мм) было достигнуто 84 процедурами (2,6 процедуры / пациент). У 3 из 9 детей, достигших скелетной зрелости, были равновеликие конечности, у 6 неравенство в длине составило от 15 до 30 мм. Средняя оценка по шкале Musculoskeletal Tumor Society была отличной (79%) без существенной разницы между типом протезов ($P = 0,934$) [98]. У пациентов детского возраста выживаемость эквивалентна при ампутации и органосохраняющем лечении. Осложнения происходят чаще при органосохраняющем лечении. Долгосрочные результаты существенно не различались в отношении качества жизни [99]. Чтобы избежать плохого онкологического исхода, локальный контроль над опухолью должен быть основной проблемой, а функциональный результат - вторичной целью. Операция при костных саркомах должна приводить к отрицательному краю резекции. Широким местным иссечением удаляется опухоль en bloc вместе с реактивной зоной в пределах нормальной ткани во всех плоскостях, окружающих опухоль [100]. Расположение и степень злокачественности опухоли являются наиболее важными детерминантами операбельности конечности. Среди противопоказаний к органосохраняющей хирургии, прорастание сосудов и нервов опухолью, наличие большой гематомы после биопсии, и, возможно, наличие патологического перелома. Все хирургические подходы имеют свои ограничения, а также преимущества и недостатки. Ротационная пластика занимает промежуточное положение между ампутацией и органосохраняющим лечением, применяется при опухолях, расположенных в дистальном отделе бедренной кости или проксимальном отделе костей голени, особенно у пациентов в возрасте до 8 лет. Основной недостаток - косметическая проблема, которая может быть неприемлемой, особенно для подростков и женщин. При отказе от ротационной пластики, применяются аллотрансплантаты для восстановления дефекта с последующим удлинением конечностей, либо удлиняющиеся, по мере роста ребенка, или модульные эндопротезы, как альтернатива аллотрансплантатам. После того, как молодой взрослый перестанет расти, можно выполнить более прочную и долговечную реконструкцию эндопротезом [13, 101, 102, 103]. Реконструкция путем эндопротезирования, наиболее распространенный вариант органосохраняющих операций, представляет собой привлекательную альтернативу другим хирургическим вариантам и играет ключевую роль в сохранении качества жизни пациентов. Этот хирургический метод может обеспечить раннюю мобилизацию, стабильность и переносимость для пациентов [12; 13; 14], и, как сообщается, он приводит к лучшему и более прогнозируемому результату, чем реконструкция аллотрансплантатом [104].

С другой стороны, следует учитывать недостатки эндопротезирования, такие как инфекция, нестабильность эндопротеза, тугоподвижность суставов, укорочение конечностей или удлинение и перелом имплантата. В частности, инфекция, связанная с эндопротезом, является серьезной проблемой среди этих осложнений. Инфекции наблюдались у 11 – 26% взрослых пациентов с опухолями костной ткани, перенесших эндопротезирование [105, 106, 107], а показатель инфицирования у детей составлял около 20% [108, 109]. При инфицировании требуется оптимальная антибактериальная терапия во время острой фазы, в хроническую фазу должна проводиться двухступенчатая ревизионная хирургия с вероятностью успеха около 70%, некоторых случаях необходима ампутация [96, 106, 110].

В НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1979 по 2014 г. было выполнено 420 хирургических вмешательств в объеме резекции или экстирпации длинных трубчатых костей с последующим эндопротезированием. Из них у 188 (45%) пациентов были имплантированы удлиняющиеся эндопротезы. У 82 пациентов старше 12 лет применены удлиняющиеся эндопротезы типа *mini invaziv* производства LINK (Германия) и ProSpon (Чехия) с последующей поэтапной коррекцией длины конечности при дополнительных микрохирургических вмешательствах. У 106 пациентов (3–12 лет) применены удлиняющиеся эндопротезы типа *non invaziv* производства Wright (США), Implantcast (Германия), Stanmore Implants (Великобритания), у которых увеличение длины протезированной конечности достигалось без повторного оперативного вмешательства в результате воздействия на эндопротез электромагнитного поля (эндопротезы Wright и Stanmore Implants) или через имплантируемый порт (продукция Implantcast). Как правило, коррекция длины конечности осуществлялась от 2 до 6 раз в год. Частота местных рецидивов после органосохраняющих операций составила 6% случаев, асептическая нестабильность — 12%, инфицирование ложа эндопротеза — 14%. Функциональная оценка осуществлялась по шкале MSTS и составила в среднем 85% при резекции дистального отдела бедренной кости с замещением дефекта эндопротезом коленного сустава, 80% при эндопротезировании голеностопного и тазобедренного суставов, 72% при резекции проксимального отдела большеберцовой кости, 70% при эндопротезировании локтевого и плечевого суставов, 55% при тотальном замещении бедренной или плечевой кости [111].

По данным ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России медиана функционального результата по шкале MSTS через 3 мес. после операции, 17 пациентов с модульными эндопротезами составила 70% (разброс – 50–93), через 6 мес. после операции 10 пациентов – 76% (разброс – 50–93) [112].

В ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины» эндопротезирование суставов выполнено у 16 детей с опухолями костей. При эндопротезировании использовались

индивидуальные онкологические модульные эндопротезы с раздвижной конструкцией фирмы Инмед и Stryker с цементным видом фиксации. Произведено эндопротезирование коленного сустава: дистальный отдел бедренной кости – 6 случаев, проксимальный отдел большеберцовой кости – 3; локтевого – 3, тазобедренного – 2, плечевого – 1, голеностопного – 1. Функциональные результаты прооперированной конечности оценивали по системе MSTS. Послеоперационные осложнения наблюдались у 2 пациентов, рецидивы опухоли – у 1, метастазы – у 1. Функциональные результаты конечности (по системе MSTS) составили при эндопротезировании коленного сустава: дистальный отдел бедренной кости – 86,4%, проксимальный отдел большеберцовой кости – 80,2%; локтевого – 92,0%, тазобедренного – 72,0%, плечевого – 4,0%, голеностопного – 82,2%. [113].

В совместном исследовании, проведенном в Великобритании и Турции, были прослежены 230 пациентов. Их средний возраст при постановке диагноза составлял 20,7 лет (от пяти до 62). Наиболее распространенным диагнозом была остеосаркома (132). Наиболее распространенным участком была дистальная бедренная кость (102). Средний период наблюдения составил 29,4 года (от 25 до 43). Всего было проведено 610 дальнейших операций, в среднем по 2,7 дополнительных операций на одного пациента. Только у 42 пациентов (18%) сохранился первоначальный имплантат. Риск ампутации составил 16% через 30 лет (31 пациент). Пациенты без инфицирования, перенесли в среднем по 2,1 дополнительных операций (от 1 до 9), в то время пациенты с инфицированием, перенесли в среднем 4,6 дополнительных операций (от 2 до 11). Риск инфицирования сохранялся на протяжении всей жизни эндопротеза со средним уровнем заражения 1% в год. Из 60 пациентов с инфицированием, у 21 (35%) осложнение произошло через 50 месяцев после операции, у 19 осложнение произошло в течение года после другого хирургического вмешательства. Риск инфицирования после любой последующей операции составил 2,7%. Самый высокий риск заражения был при саркомах проксимального отдела большеберцовой кости (43,3%). Это исследование подчеркивает неизбежную необходимость повторных хирургических вмешательств после первого эндопротезирования, но в большинстве случаев конечность сохраняется [114]. Поздние осложнения, особенно инфекции, продолжаются на протяжении жизни имплантата.

Удлиняющиеся эндопротезы доступны уже более 30 лет. Последнее поколение обладает «неинвазивным» механизмом distraction с помощью внешнего магнитного поля. В период с 2003 по июнь 2014 года 50 детям имплантировали 51 неинвазивный удлиняющийся эндопротез, по поводу костных сарком хирурги Австрии и Великобритании. Средний возраст составлял 10,4 года (от 6 до 14 лет). Средняя продолжительность наблюдения составила 64 месяца (от 20 до 145). Трех- и пятилетняя общая выживаемость пациентов составила 84% и 70%. Трех- и пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 81,7% и 61,6%. Глубокая инфекция

произошла у 19,6% имплантатов в среднем за 12,5 месяцев (от 0 до 55). Другими осложнениями были поломка удлиняющего механизма в пяти протезах (9,8%) и поломка имплантата у двух (3,9%). Выполнено 53 дополнительных операции (от 0 до 5 на пациента). В общей сложности 7 пациентов (14%) перенесли ампутацию, 3 в связи с местным рецидивом и 4 - из-за инфекции. Среднее расхождение в длине конечностей составило 4,3 мм (от 0 до 25) и средний балл по шкале MSTS составил 26.5 (от 18 до 30). Основными факторами риска инфицирования были плохое заживление ран и локализация первичного очага в проксимальном отделе большеберцовой кости [109].

В исследовании, проведенном в Австрии, представлен 27-летний опыт эндопротезирования удлиняющимися имплантами у 70 детей, больных саркомами конечностей, которые наблюдались более 24 месяцев (в среднем 131,6 месяца, диапазон от 27,2 до 281,8 месяцев) после резекции опухоли и эндопротезирования удлиняющимся имплантатом. Средний возраст на момент операции составлял 10 лет (от 4 до 16 лет). Умерли от болезни 12 из 71 пациента. Наиболее распространенными проблемами были осложнения, обусловленные мягкими тканями (46%), с последующей поломкой эндопротеза (28%), инфекцией (17%) и асептической нестабильностью (8%); только у 2% детей был местный рецидив. Для среднего удлинения конечностей на 70,8 мм (от 0 до 224 мм) потребовалось в среднем 4,4 процедуры удлинения на одного пациента. По поводу осложнений было выполнено в среднем 2,5 операции (от нуля до одиннадцати) на одного пациента. Общий показатель MSTS составлял в среднем 87,8% (диапазон от 23,3% до 100%) [115].

Потенциальные осложнения эндопротезирования включают нестабильность, инфекцию и механическое повреждение. Возрастающие проблемы могут привести к необходимости ампутации. В онкологическом отделении Королевского ортопедического госпиталя 1 261 пациент перенесли эндопротезирование в течении 34 лет, из них 112 пациентов перенесли последующую ампутацию. Причинами ампутации были локальные рецидивы в 71 случае, инфекция - в 38, механическая поломка - в 2 и хронический болевой синдром - в одном случае. Поражение проксимального отдела большеберцовой кости сопровождало наибольший риск ампутации (n = 38/245). Время ампутации варьировало от 2 дней до 16 лет, в среднем 31 месяц. Риск ампутации снижался со временем, хотя 10% ампутаций имели место после более чем 5 лет [116]. Модульные имплантаты ассоциируются с меньшим количеством механических осложнений и последующих инфекций. В Онкологическом институте Вашингтона ретроспективно рассмотрели 232 пациента (241 имплантант: 50 стандартных, 191 модульных), которые в период с 1980 по 2002 год перенесли эндопротезирование по поводу злокачественных опухолей костей. Осложнения были классифицированы как инфицирование, механические повреждения поверхностных мягких тканей, глубоких мягких тканей или

дислокация. Минимальный период наблюдения составлял 5 лет (среднее значение: 10 лет, диапазон: 5-27 лет). Из 232 пациентов 137 (59%) прошли единственную реконструкцию. У 95 пациентов было 242 повторных операции, 44 пациента сохранили свой первоначальный протез. Коэффициент сохранения конечности составлял 90%; удаление цементной части наблюдалось у 29% (70 из 241) со средней выживаемостью 190 месяцев, 25 из 50 имплантатов потерпели неудачу, 30 из 180 модульных имплантатов потерпели неудачу. Из 70 случаев отказа имплантата 38 были механическими, 27 инфекционными. Риск инфицирования увеличился на 30% после второй операции. Из-за инфекции было выполнено 16 из 24 ампутаций [117]. В ФГБУ МРНЦ г. Обнинска проведена функциональная реабилитация 29 онкоортопедическим пациентам, 11 человек (39%) - дети в возрасте от 11 до 18 лет, 18 (61%) - взрослые от 18 до 69 лет. Функциональные результаты рассчитаны по шкале MSTS. Средние показатели оценки функции конечности после эндопротезирования тазобедренного сустава составили 72%; после эндопротезирования коленного сустава у больных с опухолью дистального отдела бедренной кости - 83%; после замещения проксимального отдела большой берцовой кости - 76%; после тотального эндопротезирования бедренной кости - 67%; после протезирования голеностопного сустава - 83%, после реконструктивных вмешательств на плечевой кости - 80% [118]. Аутотрансплантация обычно выполняется с использованием васкуляризированных малоберцовых трансплантатов для заполнения диафизарных дефектов костей после широкой резекции опухоли. Малоберцовая кость лучше подходит для восстановления верхних конечностей, чем нижних конечностей; потому что не обладает достаточной прочностью для поддержания массы тела, что приводит к высокому риску переломов. Таким образом, в случае реконструкции нижней конечности васкуляризированная малоберцовая кость обычно вводится в аллотрансплантат, такой как большеберцовая кость [101, 119]. Эта комбинированная техника показала отличные результаты в функции конечности. Не существует единого мнения относительно наилучшего метода реконструкции в педиатрической практике после широкой резекции злокачественных опухолей.

Аллотрансплантаты из костного банка могут быть использованы для восстановления дефектов костей после резекции костей с опухолью с удовлетворительными долгосрочными результатами [103]. Реконструкция аллотрансплантатом у детей имеет ряд преимуществ, таких как биологическая интеграция и сохранение сустава по сравнению с металлическими имплантатами. Однако осложнения включают инфекцию, перелом и отсутствие консолидации. Эти осложнения обычно происходят в течение первых трех лет после операции [120, 121]. Глубокое исследование осложнений реконструктивной хирургии приводит к уменьшению существующих противоречий. В исследовании, проведенном в Иране были рассмотрены долгосрочные результаты и осложнения реконструкции аллотрансплантами при костных

саркомах дистального отдела бедренной кости у 22 детей со средним возрастом 10,7 лет. При среднем периоде наблюдения в течение 81 месяца были оценены результаты 16 пациентов с аллотрансплантатами. Как и ожидалось, расхождение длины конечностей наблюдалось у всех пациентов (среднее значение = 2,73 см), что значительно коррелировало со временем выживания аллотрансплантата ($P < 0,001$). Дегенеративное заболевание суставов также наблюдалось у всех пациентов, и также значительно коррелировало со временем выживания аллотрансплантата ($P < 0,001$). Средний результат по шкале MSTS составлял 74%, от 60% до 90%. Было установлено, что 5- и 10-летняя выживаемость аллотрансплантатов составляет 93,3% и 62,2% соответственно. Несмотря на значительное биологическое преимущество перед эндопротезом, реконструкция аллотрансплантатом является долговременным, но все еще временным решением перед установкой мегапротеза [122].

1.5. Результаты хирургического лечения.

Результат хирургического лечения 560 пациентов, больных остеосаркомой конечности, был представлен Институтом ортопедии Rizzoli, Италия. Из них, у 465 пациентов была органосохраняющая операция, у 95 ампутация или ротационная пластика. При медиане наблюдения 10,5 года было отмечено 225 рецидивов. 5-летняя выживаемость без болезни и общая выживаемость составили 60,7% и 68,5% соответственно, без существенной разницы между пациентами, перенесшими ампутацию, и перенесшими органосохраняющее лечение. Частота локального рецидива была одинаковой при ампутации и органосохраняющей операции и значительно коррелировала с краем резекции опухоли и гистологическим ответом на химиотерапию. Результат для пациентов с локальным рецидивом был значительно хуже, чем у тех, у кого был метастатический рецидив заболевания. Если края резекции неадекватны и гистологический ответ на химиотерапию плохой, следует рассмотреть немедленную ампутацию [9].

Целью исследования из Китая была оценка различных видов хирургического лечения пациентов с незакрытыми зонами роста, больных остеосаркомой области коленного сустава. Было проведено ретроспективное исследование 56 пациентов, средний возраст на момент постановки диагноза составлял 12-14 лет (от 3 до 15 лет), получавших лечение с января 2007 года по декабрь 2015 года. Дистальный отдел бедренной кости был поражен в 41 (82%) случае и 15 (18%) случаев были с локализацией поражения в проксимальном отделе большеберцовой кости. По Эннекингу 49 (87,5%) пациентов были с II стадией, 7 (12,5%) - с III стадией. Применялись различные хирургические методы, включая ампутацию, ротационную пластику, эндопротезирование и биологические реконструкции (например, аллотрансплантат). Во время наблюдения 21 пациент (37,5%) умерли от болезни. Основными осложнениями после

эндопротезирования были рецидивы (2 случая, 16,67%) и инфекция (2 случая, 16,67%), а основными осложнениями биологической реконструкции были замедленная консолидация (12 случаев, 57,14%) и перелом (3 случая, 14,29%). Разница в длине конечности составляла от 0 до 10 см при органосохраняющем лечении. Общая выживаемость составила 57,66% [123].

Исследование, проведенное Children's Oncology Group, США показало результаты локального контроля 465 пациентов, больных локализованной саркомой Юинга костей. Пациенты, перенесшие операцию, были моложе ($P = 0,02$), с локализацией опухоли в области конечностей ($P < 0,001$). По сравнению с хирургическим вмешательством, при ЛТ был более высокий риск рецидива (отношение рисков [HR], 1,70, доверительный интервал 95% [CI], 1,18-2,44), смерть (HR, 1,84, 95% ДИ, 1,18-2,85) и локальный рецидив (HR, 2,57, 95% ДИ, 1,37-4,83). При многофакторном анализе по сравнению с хирургическим вмешательством при ЛТ был более высокий риск локального рецидива (HR, 2,41, 95% ДИ, 1,24-4,68), хотя существенных различий в БРВ не было (HR, 1,42, 95% ДИ, 0,94-2,14), общей выживаемости (HR, 1,37, 95% ДИ, 0,83-2,26) или отдаленном рецидиве (HR, 1,13, 95% ДИ, 0,70-1,84). Полученные данные свидетельствуют в пользу хирургического лечения, когда это необходимо, тогда как лучевая терапия остается разумной альтернативой у некоторых пациентов. [124]

Отдельно было проведено исследование результатов локального контроля при поражении костей таза, поскольку локализация сарком в области костей таза относится к факторам неблагоприятного прогноза и часто бывает неоперабельной. Результаты локального контроля при саркоме Юинга костей таза был оценен у 75 пациентов. Медиана наблюдения составила 4,4 года (от 0,6 до 11,4 года). Оперированы были 12 пациентов, 44 получили ЛТ, а 19 были оперированы и облучены. 5-летняя безрецидивная выживаемость и кумулятивная частота локальных рецидивов составляли 49% и 21% (16%, только локальный рецидив, 5%, локальный и метастатический рецидив). Не было существенной разницы в БРВ или локальном рецидиве в зависимости от размера опухоли (< 8 см, $>$ или $= 8$ см), методу локального контроля. [125].

Крупнейшее европейское исследование EURO-E.W.I.N.G.99 представило результаты анализа данных 198 пациентов с локализованными саркомами Юинга грудной стенки, которые были зарегистрированы в базе данных Немецкого общества педиатрической гематологии и онкологии (German Society of Pediatric Hematology and Oncology) в период с июля 1998 года по апрель 2009 года. У большинства пациентов ($n = 130$) опухоль локализовалась в области ребер; 7 пациентов получили только ЛТ, у 85 пациентов была проведена только операция, и у 106 пациентов была проведена комбинация хирургического вмешательства и ЛТ. 3- и 5-летняя общая выживаемость у всех пациентов составила 78 и 71% соответственно. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 57% в группе с ЛТ в качестве локального контроля, 73% в группе хирургического вмешательства и 63% в группе хирургического лечения и ЛТ. У

пациентов с экстирпацией ребер 5-летняя БРВ не улучшалась с добавлением ЛТ по сравнению с одной только операцией. Экстирпация ребер - лучший способ добиться локального контроля; дополнительная ЛТ показана только пациентам с резекцией [126].

Детская исследовательской больницы Св. Иуды представила опыт наблюдения 36 пациентов с локализацией саркомы Юинга в области грудной стенкой с 1979 по 2009 год. Медиана наблюдения составила 14,2 года, 15-летняя оценка общей выживаемости составила 66%. У пациентов с локализованным заболеванием время операции не влияла на достижение отрицательного края резекции или использование адьювантной лучевой терапии, но уменьшало степень резекции грудной клетки. 15-летняя оценка общей выживаемости пациентов, получавших адьювантную лучевую терапию, составила 80 против 100% для тех, кто не ЛТ не получал. Отсрочка операции в пользу неоадьювантной ПХТ уменьшала степень резекции грудной клетки и помогала определять популяцию пациентов с благоприятной биологией опухоли. Пациенты с полными гистологическими ответами на химиотерапию и с опухолями <8 см и отрицательными хирургическими краями могут быть избавлены от адьювантной лучевой терапии без какого-либо снижения общей выживаемости [127].

Результат хирургического лечения больных диссеминированной саркомой Юинга на примере исследования EURO-E.W.I.N.G.99: представлен анализ 120 пациентов, наблюдавшихся в исследовательском центре Мюнстера с 1998 по 2006 год. Средний возраст составлял 16,2 года. Операция была проведена 26 из 120 пациентов, хирургия и лучевая терапия - 21 пациенту и только лучевая терапия - 40 пациентам. Метастазы удалены хирургически у 6 из 120 пациентов; хирургическое удаление и ЛТ перенесли 9 пациентов, и 33 пациента перенесли только ЛТ на метастатические очаги. 47 (39%) пациентов перенесли локальный контроль как первичной опухоли, так и метастазов, 41 (34%) пациентов - первичной опухоли или метастазов, а 32 (27%) не получили локального контроля. 3-х летняя безрецидивная выживаемость составила 0,24 (95% ДИ, 0,16-0,33). Однофакторный анализ продемонстрировал влияние локального контроля на первичную опухоль: 3-летняя БРВ составляла 0,25 при оперативном лечении, 0,47 при хирургическом и лучевом лечении, 0,23 только при лучевой терапии и 0,13 без локального контроля ($P < 0,001$). Со стороны метастатических очагов: 3-летняя БРВ составляла 0,33 при хирургическом удалении, 0,56 – при хирургическом и лучевом воздействии; 0,35 только при лучевой терапии; 0,16 при отсутствии локального контроля, ($P = 0,003$). 3-летняя БРВ составляла 0,39 у пациентов, получавших локальное лечение как первичной опухоли, так и метастатических очагов, по сравнению с 0,17 у пациентов с любым локальным лечением первичной опухоли или метастатических очагов и 0,14 у пациентов без локального контроля ($P < 0,001$). Многофакторный анализ показал отсутствие локального контроля в качестве основного фактора риска ($HR = 2,21, P = 0,27, n = 20$) [128].

В крупном исследовании, проведенном в Великобритании, показаны результаты хирургического лечения 153 пациентов с локализованной хондросаркомой. Минимальная продолжительность наблюдения составляла 5 лет; у 52 пациентов была аксиальная локализация, у 101 – в области конечностей. Ампутация выполнена в 27 случаях, органосохраняющее лечение - в 126. Общая 10 и 15 летняя выживаемость составила 70% и 63% соответственно; 40 пациентов развили локальный рецидив в сроки от 3 до 87 месяцев после операции, у 49 развился метастатический рецидив болезни [129].

1.6. Системная терапия и её результаты

Остеосаркома: мультимодальная терапия локализованной остеосаркомы высокой степени злокачественности увеличила выживаемость без болезни с 10% - 20% до > 60%, применяется у детей, подростков и взрослых до 60 лет [130, 131]. В настоящее время принято проводить ПХТ в неoadьювантном и адьювантном режимах и гистологический ответ на предоперационную химиотерапию является фактором прогноза [60, 80]. Большинство современных протоколов включают этап неoadьювантной химиотерапии, способствующий локальному контролю опухоли и позволяющий оценить патоморфоз [132, 133]. У пациентов с плохим ответом на химиотерапию выполняется ампутация [97]. В настоящее время при остеосаркоме применяется ПХТ препаратами доксорубицин, цисплатин, высокодозный метотрексат, ифосфамид и этопозид [134, 136]. Протокол XIV Scandinavian Sarcoma Group (SSG) был проведен у 63 пациентов с 2001 по 2005 год, получавших предоперационную химиотерапию метотрексатом (12 г / м²), цисплатином (90 мг / м²) и доксорубицином (75 мг / м²), пациенты с плохим ответом получали 3 дополнительных цикла ифосфамида (10-12 г / м²) в качестве терапии второй линии. При медиане наблюдения 77 месяцев выживаемость без метастазов и болезни в течение 5 лет составляла 70% и 76% соответственно, 53 пациентам выполнены органосохраняющие операции или ротационная пластика, у 2 пациентов наблюдался локальный рецидив. Было зарегистрировано 3 смертельных случая от острой токсичности химиотерапии. 5-летняя выживаемость с плохим гистологическим ответом, получавших добавочную терапию с ифосфамидом, составила 47%, по сравнению с 89% при хорошем гистологическом ответе [4].

В исследовании Italian sarcoma group ISG/OS-1 пациенты получали случайные схемы с одинаковыми кумулятивными дозами лекарств (ADM 420 мг / м², MTX 120 г / м², CDP 600 мг / м² и IFO 30 г / м²), но с различной продолжительностью (режим А, 44 недели, режим В, 34 недели), с апреля 2001 года по декабрь 2006 года было зарегистрировано 246 пациентов, 236 (94%) перенесли органосохраняющее лечение (режим А, 92%, режим В, 96%, P = 0.5). Хороший гистологический ответ был у 45% пациентов (48% в группе А, 42% в группе В, P = 0.3). Четыре

пациента умерли от токсичности, связанной с лечением (режим А, n = 1, режим В, n = 3). Значительно более высокая гематологическая токсичностью была зарегистрирована в группе В. При медиане наблюдения 66 месяцев (от 1 до 104 месяцев) 5-летняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость существенно не отличалась, при режиме А и В, ОВ составила 73% (95% ДИ, 65% -81%) в группе А и 74% (95% ДИ, 66% -82%) в группе В; БРВ составила 64% (95% ДИ, 56% - 73%) в группе А и 55% (95% ДИ, 46% - 64%) в группе В [5]. Рандомизированное многоцентровое исследование детских онкологов Франции SFOP-OS 94 провело исследование применения высокодозного метотрексата, этопозид и ифосфамида, по сравнению с режимом, основанным на высоких дозах метотрексата и доксорубицина, 234 пациента были рандомизированы в период с 1994 по 2001 год. В группе этопозид-ифосфамид было 56% ответов, в группе с доксорубицином - у 39% (р-значение = 0,009). При медиане наблюдения 77 месяцев 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 62%, несколько выше в группе этопозид-ифосфамид, чем в группе с доксорубицином, но разница была незначительной (HR = 0,71, 95% ДИ: 0,5-1,06, р-значение = 0,09). Пятилетняя общая выживаемость составила 76% в обеих группах (HR = 0,95, 95% ДИ: 0,6-1,6, р-значение = 0,85) [137]. В 2015 году были опубликованы результаты самого крупного исследования - EURAMOS-1. Хороший ответ был зарегистрирован в 1 041 из 2260 зарегистрированных пациентов; 716 были рандомизированы (МАР, n = 359, МАР plus IFN- α -2b, n = 357), 271 из 357 начали IFN - α -2b. Продолжительность применения IFN- α -2b составляла 67 недель. В общей сложности 133 из 268 пациентов, которые начали IFN - α -2b, и предоставили информацию о токсичности, сообщили о токсичности класса ≥ 3 во время лечения IFN- α -2b. При медиане наблюдения 44 месяца 3-летняя БРВ для всех 716 рандомизированных пациентов составила 76% (95% ДИ, 72% до 79%). При анализе режима МАР и IFN- α -2b статистически значимой разницы от МАР не было [6]. Так же провело исследование эффективности ПХТ у пациентов с плохим гистологическим ответом. Пациенты были рандомизированы (1:1) для применения послеоперационного цисплатина, доксорубицина, и метотрексата (МАР), либо МАР плюс ифосфамид и этопозид (МАРiE). С 14 апреля 2005 года и 30 июня 2011 года из 325 объектов в 17 странах было зарегистрировано 2260 пациентов: 618 пациентов с плохим ответом были рандомизированы; 310 для приема МАР и 308 для приема МАРiE. Сообщалось о 193 случаях смерти (101 в группе МАР против 92 в группе МАРiE). Безрецидивная выживаемость не различалась между группами лечения (p = 0,0003). Результаты EURAMOS-1 не поддерживают добавление ифосфамида и этопозид в послеоперационную химиотерапию у пациентов с плохо реагирующей остеосаркомой, потому что введение связано с повышенной токсичностью без улучшения безрецидивной выживаемости [138]. Примерно у 10-20% пациентов диагностируется первично диссеминированная остеосаркома. Наиболее распространены

метастазы в легкие и кости. Наличие или отсутствие инициальных метастазов представляет собой единственный достоверный прогностический фактор. [80]. Пациенты с первично диссеминированной остеосаркомой получают лечение, по протоколам, аналогичным локализованной [139]. При условии достижения хирургической ремиссии в результате удаления всех известных метастатических очагов, у пациентов с диссеминированным процессом может быть очень похожий или даже идентичный прогноз по сравнению с локализованным заболеванием: около 25% всех пациентов с первично диссеминированной остеосаркомой и > 40% из тех, кто достиг полной хирургической ремиссии, становятся долгосрочными выжившими. При рецидиве остеосаркомы необходимо учитывать сроки появления метастазов – при более длительном безрецидивном интервале лучше выживаемость ($P = 0,02$), количество метастазов и локализацию метастазов [140]. Наиболее благоприятные факторы прогноза при диссеминированной остеосаркоме - односторонние метастазы в легкие ($P = 0,006$), не более трех узлов ($P = 0,014$) и хирургическая ремиссия ($P = 0,001$) [141]. Лечение рецидивирующей остеосаркомы прежде всего хирургическое, в случае изолированных метастазов в легкие. Необходимо полностью удалить все метастазы, так как в противном случае болезнь смертельна, в то время как более трети пациентов со второй хирургической ремиссией выживают в течение > 5 лет. Даже пациенты с множественными рецидивами могут быть излечены до тех пор, пока рецидивные опухоли резектабельны, повторные торакотомии часто оправданы [71, 142]. Тем не менее, результаты многих исследований подтверждают, что прогноз пациентов с диссеминированной остеосаркомой остается неблагоприятным, несмотря на использование агрессивных методов лечения, 2-летняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость по опыту Института ортопедии Rizzoli составляют 21% и 55% соответственно [143]. Порядка 30% пациентов с первично локализованным процессом и 80% с диссеминированным процессом рецидивируют. Полное хирургическое удаление рецидивных опухолей имеет решающее значение в стратегии лечения. 5-летняя пострецидивная выживаемость пациентов, у которых полностью хирургически были удалены рецидивные опухоли достигла 39%, пациенты с неоперабельными рецидивами погибли в течение 3 лет ($P < 0,0001$). Для пациентов, у которых была достигнута хирургическая ремиссия, на пострецидивную выживаемость оказало влияние локализация метастатического рецидива (5-летняя ПРВ = 44% для легких, для других локализаций = 19%, $P < 0,06$), безрецидивный интервал (5-летняя ПР в <или = 24 месяца, 20%; в течение > 24 месяцев, 60%, $P < 0,0001$) и количества метастазов в легкие (5-летняя ПРВ, 2 или менее узлов, 59%, более двух узлов, 14%, $P < 0,0001$) [144]. Группа исследователей из США проанализировала результаты 39 пациентов, лечившихся по поводу рецидивирующей остеосаркомы с метастазированием в лёгкие через 1 год после постановки диагноза. Рецидив произошел при медиане 2,5 лет (от 1,2 до 8,2 лет) после первоначального диагноза. При

рецидиве все пациенты перенесли метастазэктомию; 12 (31%) пациентов также получили химиотерапию. Из 39 пациентов, 16 не имели последующего рецидива, 13 из которых выжили без признаков заболевания. 5-летние и 10-летние оценки безрецидивной выживаемости составили $33,0 \pm 7,5\%$ и $33,0 \pm 9,6\%$ соответственно и выживаемость после рецидива $56,8 \pm 8,6\%$ и $53,0 \pm 11,0\%$, соответственно [145]. Кооперированная группа по изучению остеосаркомы представила результаты лечения 409 пациентов с множественными рецидивами. 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 16% и 9% для 249 пациентами с повторным рецидивом, 14% и 0% для 93 с третьим, 13% и 6% для 38 с четвертым и 18% и 0% для 14 с пятым рецидивом, соответственно. Доля рецидивов, ограниченных легкими, уменьшалась, и доля пациентов с вовлечением грудной клетки увеличивалась с увеличением числа рецидивов. Для пациентов с достигнутой полной хирургической ремиссией 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составляли 32% и 18% для 119 пациентом с повторным рецидивом, 26% и 0% для 45 с третьим, 28% и 13% для 20 с четвертым и 53% и 0% для 5 с пятым рецидивом, соответственно. Использование химиотерапии коррелировало с более длительной выживаемостью у пациентов без хирургических ремиссий. В целом, несмотря на лечение второй линии, прогноз рецидива заболевания остается неудовлетворительным [71]. Исследователи из Китая провели поиск в базах PubMed и EMBASE для определения опубликованных статей, в которых сообщается о проверенных клинических результатах (скорость полного ответа [CR] и частичный ответ [PR], скорость стабильного заболевания [SD] и прогрессирующая болезнь [PD] и 5-летняя общая выживаемость) после химиотерапии у пациентов с метастатической, рецидивирующей и рефрактерной остеосаркомой. Средневзвешенная общая частота ответа (CR + PR) для комбинации ифосфамида, этопозида и высокодозной терапии метотрексатом составляла 62%, а скорость контроля опухоли (CR + PR + SD) составляла 92,3% [146]. Саркома Юинга: 5-летняя выживаемость составляла <10% при применении только оперативного лечения или лучевой терапии. Применение современных мультимодальных протоколов, включающие химиотерапию, позволяет достичь выживаемости порядка 60% - 70% при локализованных и 20% - 40% диссеминированных саркомах Юинга. Во всех современных протоколах применяют 3-6 циклов неoadьювантной химиотерапии альтернирующими курсами после биопсии, затем следует этап локального контроля, и еще 6-10 циклов химиотерапии. Продолжительность лечения составляет 10-12 месяцев. Наиболее активными считаются препараты: доксорубицин, циклофосфамид, ифосфамид, винкристин, дактиномицин и этопозид [147, 148, 149, 150]. Почти все протоколы основаны на комбинациях из шести этих препаратов. Интенсивность химиотерапии связана с исходом. Лечение пациентов с внескелетной саркомой Юинга следует тем же принципам, что и для костной, поэтому включает химиотерапию, а также послеоперационную лучевую терапию. В Детской

исследовательской больнице Св. Иуды (Мемфис, штат Теннесси) у 33 пациентов больных локализованной саркомой Юинга, использовались два режима системной химиотерапии: 14 пациентов получили винкристин, доксорубин, циклофосфамид и актиномицин D (VACA), а 19 получили VACA в сочетании с ифосфамидом и этопозидом. Медиана наблюдения за пациентами составило 9,9 лет. 5-летняя и 10-летняя выживаемость составили 84,5% и 75,8% соответственно. Через 5 лет кумулятивная частота рецидива составила 12,5%, а бессобытийная выживаемость составила 71,7%. Те же значения были прослежены через 10 лет. Локализация опухоли было важным предиктором бессобытийной выживаемости. Выживаемость пациентов, у которых опухоль поражала кости, составила 78,6%, а выживаемость пациентов с внескелетной локализацией, составила 25,0% ($P = 0,028$) [7]. Интергруппа INT-0091, США продемонстрировала превосходство режима винкристина, циклофосфамида, доксорубина (VDC) и дактиномицина, чередующегося с ифосфамидом и этопозидом (IE) для пациентов, больных локализованной саркомой Юинга костей, 5-летняя бессобытийная выживаемость и общая выживаемость составили 71,1% (95% ДИ, 67,7% до 75,0%) и 78,6% (95% ДИ, 74,6% до 82,1%) соответственно. Не было существенной разницы ($P = 0,57$) между пациентами, получавшими стандартную терапию (5-летняя EFS, 72,1%, 95% ДИ, 65,8% до 77,5%) или усиленный режим (5-летняя EFS, 70,1%; 63,9% - 75%). Пациенты с экстраскелетной локализацией составили 20% исследуемой популяции, различий в результатах лечения не было [151]. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании с локализованной экстрадуральной саркомой Юинга NCT00006734, США, пациенты должны были начать циклы химиотерапии каждые 21 и 14 дней, соответственно, при условии абсолютного количества нейтрофилов более $750 \times 10^6/л$ и количества тромбоцитов больше $75 \times 10^9/л$. Пациенты получали винкристин $2 \text{ мг} / \text{м}^2$, доксорубин $75 \text{ мг} / \text{м}^2$ и циклофосфамид $1,2 \text{ г} / \text{м}^2$, чередующийся с ифосфамидом $9 \text{ г} / \text{м}^2$ и этопозидом $500 \text{ мг} / \text{м}^2$ в течение 14 циклов, с филграстимом $5 \text{ мг} / \text{кг}$ в день, максимум, 300 мг между циклами. В каждом режиме было 284 пациента. Для всех циклов средний интервал для стандартного лечения составил 21 день (в среднем 22,45 дня); для интенсивного лечения 15 дней (в среднем 17,29 дня). БСВ при медиане 5 лет составляла 65% в стандартном режиме и 73% в усиленном режиме ($P = 0,048$). Токсичность схем была аналогичной [152]. В исследование Euro-EWING99-R1 были включены пациенты, больные Саркомой Юинга с локализованным процессом, либо с хорошим гистологическим ответом на химиотерапию, либо с небольшими опухолями, которые были удалены при постановке диагноза или подверглись лучевой терапии в качестве местного лечения. Пациенты вошли в исследование после шести курсов VIDE + 1 VAI. Лечение проводилось в режимах либо 7 VAC курсов с циклофосфамидом $1,5 \text{ г} / \text{м}^2$ или 7 VAI-курсов с $6 \text{ г} / \text{м}^2$ ифосфамида. С февраля 2000 года по март 2010 года были включены 431 пациент,

получавших VAC и 425, получавших VAI, 3-летние БСВ составляли 75,4% и 78,2% соответственно. Таким образом, циклофосфамид может быть заменен ифосфамидом в процессе консолидации стандартной саркомы Юинга [8]. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией гематопозитических стволовых клеток все еще изучается при локализованных саркомах Юинга с высоким риском. ВХТ была добавлена к обычной химиотерапии (VACAc-IE) у 282 пациентов с низким патоморфозом после индукционной химиотерапии с целью улучшения их выживаемости, в исследовании проведенном Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group, они получили три цикла VAC-IE, цикл CE для мобилизации стволовых клеток и ВХТ с бусульфамом и мелфаланом с поддержкой аутоПСК, 5-летняя БРВ составляла 75% для пациентов с хорошим патоморфозом, 72% для пациентов с плохим патоморфозом, но получивших ВХТ, и 33% для пациентов с плохим патоморфозом, которые не получали ВХТ [153]. Пациенты с метастазами при постановке диагноза лечатся так же, как и пациенты с локализованным заболеванием, хотя болезнь, безусловно, имеет худший прогноз. В рандомизированное исследование Children's Cancer Group и Pediatric Oncology Group, США были включены 120 пациентов с диссеминированной саркомой Юинга костей. Режим А состоял из винкристина $2 \text{ мг} / \text{м}^2$, циклофосфамида $1200 \text{ мг} / \text{м}^2$ и либо доксорубина $75 \text{ мг} / \text{м}^2$, либо дактиномицина $1,25 \text{ мг} / \text{м}^2$. Режим В состоял из схемы А, чередующейся каждые 3 недели с ифосфамидом $1800 \text{ мг} / \text{м}^2 / \text{д}$ в течение 5 дней и этопозида $100 \text{ мг} / \text{м}^2 / \text{сут}$ в течение 5 дней. Пациенты, получавшие лечение по схеме В, не имели значительно более высокой выживаемости, чем пациенты, получавшие лечение по схеме А. 8-летняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость составили 20% (SE, 5%) и 32% (SE, 6%), соответственно, для пациентов, получавших лечение по схеме А и 20% (SE, 6%) и 29% (SE, 6%) соответственно для пациентов, получавших лечение по схеме В. У пациентов с метастазами в легкие, 8-летняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость составили 32% (SE, 8%) и 41% (SE, 9%), соответственно [154]. Сообщение Children's Oncology Group, Канада, представили результаты у 110 пациентов с диссеминированной саркомой Юинга. 36 пациентов получили терапию топотеканом, топотекан и циклофосфамид получали 37 пациентов. Для всех пациентов 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 24% (+/- 4%), а общая выживаемость составила 46% (+/- 5%). Для 39 пациентов с изолированными метастазами в легкие 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 31% (+/- 7%) по сравнению с 20% (+/- 5%) для пациентов с комбинированными метастазами [93]. В нескольких нерандомизированных исследованиях оценивались более интенсивные или высокодозные подходы к химиотерапии с последующей пересадкой аутологичных стволовых клеток, но, в отсутствие результатов, некоторые исследования были приостановлены [155]. Цель исследования, проведенном в США заключалась в оценке осуществимости и безопасности двух циклов высокодозной

химиотерапии с последующей аутоТПСК у пациентов с плохим прогнозом саркомы Юинга. В протокол лечения с двумя циклами ВХТ и аутоТПСК были включены 20 пациентов с первичной диссеминированной болезнью или рецидивом саркомы Юинга. 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 45% (доверительный интервал, CI 0,22, 0,69) и 47% (CI 0,25, 0,70) соответственно для всей группы и 58% (CI 0,30, 0,86) для пациентов, которые завершили оба цикла [156]. С 1999 по 2005 год 281 пациент с первично диссеминированной саркомой Юинга были включены в исследование Euro-EWING 99 R3. Программа лечения состояла из шести циклов препаратами винкристин, ифосфамид, доксорубин и этопозид (VIDE), и одного цикла препаратами винкристин, дактиномицин и ифосфамид (VAI), этапа локального контроля (хирургия и / или лучевая терапия) и последующей ВХТ бусульфаном-мелфаланом и аутологичной трансплантацией стволовых клеток. 3-летняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость для всех 281 пациентов составили 27% +/- 3% и 34% +/- 4% соответственно. 3-летняя БРВ с начала ВХТ / аутоТПСК составляла 45% для 46 детей в возрасте до 14 лет. Возраст 16 лет и более, объем опухоли более 200 мл и степень метастатического распространения являются важными факторами риска [155]. В Онкологическом центре памяти Sloan-Kettering, Нью-Йорк провели ретроспективный обзор 30 пациентов с диссеминированной саркомой Юинга, по оригинальному протоколу MSKCC «EFT». Схема включала интенсификацию дозы ифосфамида с 1800 мг / м² / сут × 5 дней за цикл до 2800 мг / м² / день × 5 дней за цикл. 4-летняя безрецидивная выживаемость составила 27%, а общая выживаемость составила 39%. Усиление режима не улучшало результаты для пациентов с диссеминированным процессом [157]. Пациенты с множественными метастазами в кости или метастазы в костный мозг и с рецидивирующим заболеванием по-прежнему имеют плохой прогноз. Прогноз для пациентов с рецидивирующей саркомой Юинга очень низок, с 5-летней выживаемостью 13%. У пациентов с безрецидивным интервалом более 2 лет после первоначального диагноза, лучший прогноз [158]. В многоцентровое исследование INT0091 Children's Oncology Group, США включено 260 пациентов с рецидивом заболевания. Время до первого рецидива от даты первоначального диагноза было предиктором выживаемости после рецидива (P <0,0001), у 21% пациентов с рецидивом или прогрессирующим заболеванием > или = 2 года от первоначального диагноза 5-летняя выживаемость составила 30%, при более раннем рецидиве - 7%. [61]. В анализ Института ортопедии Rizzoli были включены 107 пациентов, больных саркомой Юинга, зарегистрированные в исследованиях ISG / SSG III и IV, которые рецидивировали после достижения полной ремиссии. У пациентов, ранее лечившихся ВХТ, был значительно более короткий безрецидивный интервал (P = 0,02). Статус второй полной ремиссии был достигнут у 42 (39%) пациентов. Пятьдесят пациентов получали IFO с высокой дозой (20 человек пошли на консолидацию ВХТ). 5-летняя пострецидивная выживаемость

составила 19% (95% ДИ от 11 до 27%). Со второй полной ремиссией 5-летняя пострецидивная выживаемость составляла 48% (95% ДИ от 31 до 64%). Без второй полной ремиссии среднее время до смерти составило шесть месяцев (от 1 до 45 месяцев). Согласно многофакторному анализу, пациенты в возрасте до 15 лет, рецидив только в легкие, и безрецидивный интервал более 24 месяцев значительно влияли на пострецидивную выживаемость [159]. В Мюнстерском университете сравнили результаты при проведении высокодозной химиотерапии по сравнению с традиционной химиотерапией у пациентов с рецидивом саркомы Юинга. Проанализированы данные 239 пациентов с первым рецидивом, зарегистрированным в 2000-2011 гг. 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 10% (SE = 0,02) у пациентов, получавших ПХТ второй линии без ВХТ и 45% (SE = 0,09) у пациентов, получавших ВХТ. На втором этапе проведена оценка результатов лечения пациентов, которые достигли полной ремиссии или частичной ремиссии после четырех-шести циклов ПХТ второй линии. Здесь 2-летняя БРВ составляла 31% (SE = 0,08) без ВХТ и 44% (SE = 0,09) с ВХТ. Кроме того, многовариантный регрессионный анализ указывает на отсутствие ВХТ с коэффициентом Hazard (HR) 2,90 (95% ДИ 1.41-6.0) и ранним рецидивом с HR = 4,76 (95% ДИ 2,31-9,78), как независимый прогностический фактор для безрецидивной выживаемости [160]. Несмотря на плохой прогноз, рекомендуется локальный контроль метастазов в кости с помощью хирургии и лучевой терапии [128]. Схемы химиотерапии в случаях рецидивов не стандартизированы и обычно основаны на алкилирующих агентах (циклофосфамид и высокодозный ифосфамид) [161] в комбинации с ингибиторами топоизомеразы (этопозид и топотекан) или иринотеканом с темозоломидом [162, 163] или гемцитабин + доцетаксел. В исследовании, опубликованном Мюнстерским Университетом 54 пациента получали топотекан 0,75 мг / м² / день, дни 1-5 и циклофосфан 250 мг / м² / день, дни 1-5, по поводу первого (40) или второго (6) рецидива или прогрессирования на терапии первой линии (8). 1-летняя общая выживаемость составила 0,61 (95% -CI 0,47-0,74) [162]. В Онкологическом центре памяти Sloan-Kettering, Нью-Йорк провели ретроспективный обзор 20 пациентов с рецидивами / прогрессированием саркомы Юинга, получавших лечение препаратами иринотекан 2 введения по 20 мг / м² / день x 5 и темозоломид 100 мг / м² / сут x 5. Из 19 пациентов, получивших оценку, было 5 полных и 7 частичных ответов (общий объективный ответ 63%). Медиана времени до наступления прогрессирования для 20 пациентов составила 8,3 месяца; для подгруппы 14 пациентов с рецидивом саркомы Юинга - 16,2 месяца. [164].

Институт матери и ребенка, Варшава опубликовал данные 22 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной саркомой Юинга, лечившихся комбинацией винкристина 1,5 мг / м² в день 1, иринотекана 50 мг / м² / день внутривенного введения 1-5 день и темозоломида 125 мг / м² / день в день 1-5 (ВИТ) в период 2008-2012 гг. Результат был лучше для пациентов с

рецидивирующей саркомой Юинга по сравнению с пациентами, с рефрактерной опухолью: 2-летняя общая выживаемость составила 36,4% против 0%, соответственно) [165]. В Лейденском университетском медицинском центре 107 пациентов с диагнозом саркомы Юинга получали лечение между 1980 и 2012 годами, из которых 61 получали комбинацию этопозид и карбоплатина и 46 получали этопозид и цисплатин. 5-летняя ОВ составляла 24,5% для пациентов, получавших карбоплатин и этопозид, и 20% для тех, кто получал цисплатин и этопозид. Выживаемость без прогрессирования была лучше у пациентов, получавших комбинацию карбоплатина и этопозид (14,5 против 6,3 месяцев $P = 0,023$) [166]. Перспективное, многоцентровое, нерандомизированное, открытое исследование Spanish sarcoma group (GEIS) для 43 пациентов с диссеминированными, первичными аксиально-тазовой локализацией или микрометастазами в костный мозг саркомы Юинга получили лечение гемцитабином / доцетакселом, 5-летняя общая выживаемость составила 55,0% (95% ДИ, 41-74%), безрецидивная выживаемость 50,0% (95% ДИ, 36-68%). 5-летние показатели общей выживаемости и безрецидивной выживаемости для пациентов с стандартным риском составили 76,0% (95% ДИ, 57-100%) и 71,0% (ДИ, 54-94%); для высокого риска 36,0% (ДИ, 20-65%) и 29,0% (ДИ, 15-56%). [167].

1.7. Лучевая терапия

Остеосаркома не чувствительна к проведению лучевой терапии, но есть анатомические зоны, в которых возможность полной хирургической резекции ограничена. В этих случаях лучевая терапия может быть применена для увеличения времени до наступления прогрессирования. Новые методы лучевой терапии могут расширить показания к проведению ЛТ при остеосаркоме. В больнице Массачусетса с 1983 по 2009 гг. получили протонную терапию или смешанную фотон-протонную лучевую терапию 55 пациентов со средним возрастом 29 лет (от 2 до 76 лет). Критерии для протонной терапии заключались в необходимости высокой дозы высококонформной лучевой терапии частично резецированной остеосаркомы. Средняя доза составляла 68,4 Гр ($SD = 5,4$ Гр). Из общей дозы 58,2% (от 11% до 100%) были доставлены протонами. 3- и 5-летняя выживаемость без локального рецидива составлял 82% и 72% соответственно. 5-летняя безрецидивная выживаемость составляла 65%, а 5-летняя общая выживаемость - 67%. Степень хирургической резекции не коррелировала с исходом. Факторами риска локального отказа были заболевание высокой степени злокачественности ($P < 0,0001$) и общая продолжительность лечения ($P = 0,008$) [168].

Полное оперативное удаление, считается наилучшим способом достижения локального контроля при саркоме Юинга. Если опухолевый очаг неоперабелен, следует применить лучевую терапию, в диапазоне 45-60 Гр, в зависимости от местоположения. Послеоперационная

лучевая терапия применяется при низкой степени патоморфоза ($> 10\%$ жизнеспособных опухолевых клеток). Доза послеоперационной лучевой терапии также составляет 45-60 Гр, в зависимости от полей, гистологического ответа и локализации. Для экстраоссальной локализаций саркомы Юинга обычно используется послеоперационная лучевая терапия. В общей сложности 75 пациентов с локализованной саркомой Юинга конечности - 49 или таза - 26 получили ЛТ в Университете Флориды в период с 1970 по 2006 год. ЛТ проводили один раз в день (40%) или два раза в день (60%). СОД составляла 55,2 Гр при РОД= 1,8 Гр или СОД=55,0 Гр при РОД= 1,2-Гр дважды в день. Медиана наблюдения - 4,7 года. 10-летняя общая выживаемость, бессобытийная выживаемость, безрецидивная выживаемость и выживаемость без локального рецидива составили 48%, 48%, 42% и 71% соответственно. Из 72 пациентов 3 выполнили ампутации [169].

В Детской исследовательской больнице Св. Иуды пришли к выводу, что лучевая терапия с уменьшенной дозой приводит к неприемлемо высоким показателям локального рецидива. У 37 пациентов была проведена ПХТ препаратами винкристин, актиномицин D, циклофосфамид и доксорубин, у 42 - винкристин, актиномицин D и циклофосфамид с чередованием циклов ифосфамида и этопозиды; все прошли лучевую терапию либо с уменьшением дозы - менее 40 Гр или стандартной дозой $>$ или $= 40$ Гр, проведённой в соответствии с протоколом. Кумулятивная частота локального рецидива через 10 лет составила 30,4%, а рецидив заболевания - 40%. Общая выживаемость составила 64,5%. Возраст пациентов $>$ или $= 14$ лет и размер опухоли $>$ или $= 8$ см были неблагоприятными прогностическими факторами для локального рецидива; возраст пациента $>$ или $= 14$ лет также был связан с худшим прогнозом. Кумулятивная частота локального рецидива через 10 лет составляла 19%, при размере опухоли < 8 см и СОД < 40 Гр ($p = 0,084$) [170].

ЛТ, по-видимому, весьма эффективна для достижения локального контроля метастазов саркомы Юинга в кости. По данным Онкологического центра Sloan Kettering (MSKCC) в период с 1995 по 2013 год ЛТ была проведена 22 пациентам, больным саркомой Юинга с метастазами в кости. Средняя биологически эффективная доза составила 50,7 Гр (от 31,3 до 65,8). Кумулятивная частота локального рецидива составила 6,6% в течение 1 года и 9,0% через 3 года. Наличие более 5 костных метастазов ассоциировалось с худшим локальным контролем на облученном участке ($P = 0,07$), 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 16% [171].

1.8. Системная терапия редких опухолей

Резистентные, локально распространенные и метастатические хондросаркомы высокой степени злокачественности обладают плохим прогнозом из-за резистентности к традиционным методам лечения, таким как лучевая терапия и химиотерапия [172; 173]. Прогноз зависит от

гистологической классификации. В частности, дедифференцированные хондросаркомы являются агрессивными и часто метастазируют [172]. Большинство исследователей рекомендуют режимы химиотерапии для саркомы Юинга, либо остеосаркомы. Прогноз для пациентов с дедифференцированной хондросаркомой остается мрачным. Радикальное хирургическое лечение с чистыми краями остается основным лечением этого заболевания. По данным ретроспективного исследования Европейского общества мышечно-скелетной онкологии (EMSOS) из девяти европейских центров, плохими прогностическими факторами были наличие патологического перелома при постановке диагноза, локализация в костях таза и возраст. 5-летняя общая выживаемость составила 24% [174].

Мезенхимальная хондросаркома чувствительна к химиотерапии [175; 176]. По данным ретроспективного исследования Европейского общества мышечно-скелетной онкологии проведение химиотерапии у пациентов с локализованным заболеванием ассоциировалось с уменьшенным риском рецидива ($P = 0,046$, отношение риска (OR) = 0,482 95% ДИ: 0,213-0,996) и смерти ($P = 0,004$, HR = 0,445 95% ДИ: 0,256- 0,774). Чистые края резекции ассоциировались с уменьшением риска локального рецидива (2% против 27%, $P = 0,002$). Отсутствие метастазов было связано со значительно лучшим исходом ($P < 0,0001$). Метастазы при постановке диагноза оказывают самое сильное влияние на выживание [177].

Общая заболеваемость веретенноклеточными саркомами костей составляет 7,8% всех пациентов с первичной костной саркомой. Стратегия лечения высококачественной недифференцированной плеоморфной саркомой кости включает химиотерапию и радикальную операцию. Чувствительность к химиотерапии плохо изучена. Лучевая терапия может быть рассмотрена при неоперабельных поражениях. Протокол лечения аналогичен остеосаркоме. 5- и 10-летние показатели выживаемости составляют 67,0% и 60,0% соответственно. При однофакторном анализе, значительно снижают выживаемость возраст > 40 лет, размер > 8 см, наличие патологического перелома, вовлеченные края резекции и плохой ответ на предоперационную химиотерапию [178].

Хордомы - очень редкие опухоли, возникающие из остатков хорды в крестце (50%), основании черепа (30%), позвоночнике (20%). Хордома опухоль низкой степени злокачественности, но локально высоко инвазивная. Дедифференцированные случаи наблюдаются у 5% пациентов. Метастатический потенциал хордомы составляет порядка 30%. Метастазы обычно появляются поздно, главным образом после локального рецидива. Высокие уровни VEGF ассоциируются с плохим прогнозом [179].

Наиболее важный прогностический фактор - качество хирургического края. Резекция En bloc R0 представляет собой стандарт лечения. Если резекция en Bloc R0 невозможна, то только лучевая терапия рассматривается как альтернатива. При локальном рецидиве чрезвычайно

низкая выживаемость. При локализации хордомы верхних шейных путей в основании черепа и верхнем шейном отделе резекция R1-R2 плюс лучевая терапия с высокой дозой - это лечение выбора [180; 181; 182; 183]. Из-за относительной лучевой нечувствительности хордомы требуется высокая доза, до 74 Гр в традиционном фракционировании (1,8-2 Гр) при фотонной и протонной терапии [184; 185; 186]. В случае локального рецидива программа лечения может включать хирургическое лечение и/или лучевую терапию и/или системное лечение. При единичных метастазах радиочастотные абляции / стереотаксическая радиохирургия метастазов могут быть рассмотрены в отдельных случаях [187; 188]. Химиотерапия неактивна. Исключением может быть дедифференцированная хордома. Роль Иматиниба в стратегии лечения заслуживает дальнейшей оценки [189]. Умеренную противоопухолевую активность также показали лапатиниб и сорафениб [190; 191].

1.9. Ортопедические последствия

Выжившие после злокачественного заболевания дети подвержены риску возникновения ортопедических последствий, связанных с лечением. Раннее выявление и ортопедическое вмешательство могут помочь облегчить проявление ортопедических поздних эффектов и предотвратить последующие осложнения. Известно, что более молодой возраст, более высокая доза ЛТ и асимметричный или частичный объем облучения костной ткани влияют на костно-мышечную систему. Метотрексат и винкристин связаны с дефицитом эластичности и силы мышц. Ламинэктомия и резекция грудной стенки приводят к деформации позвоночника. Лучевая терапия, химиотерапия и хирургическое вмешательство влияют на развитие костно-мышечных последствий независимо и аддитивно [15; 16]. У большинства (77%) лиц, оставшихся в живых (≥ 5 лет) после перенесенной саркомы Юинга, были отдаленные последствия. Наиболее распространенными были нарушения опорно-двигательного аппарата (50%) и сердечной токсичности (28%). Риск второй опухоли составляет 5% через 10 лет [192].

В Швейцарском исследовании был проведен анализ выживших более 5 лет детей, у которых были диагностированы злокачественные опухоли в 1976-2003 годах в возрасте менее 16 лет. Проведена оценка ограничений физической активности в спорте и в повседневной деятельности. Наиболее сильно страдали выжившие после опухолей костей, и дети, получавшие лучевую терапию, в том числе, получавшие лечение по современным протоколам [193]. У выживших, перенесших саркому Юинга, общими хроническими побочными эффектами 2-й степени были генерализованная мышечная слабость (23%) и снижение общего диапазона движения (23%) [194].

Снижение минеральной плотности костной ткани наблюдалась у 48 долгосрочных выживших пациентов с остеосаркомой высокой степени злокачественности, которые получали

лечение в соответствии с протоколами химиотерапии Германско-швейцарско-австрийской кооперативной исследовательской группы остеосаркомы, которая включает высокодозный метотрексат. Средний период наблюдения составил $16 \pm 2,2$ года. У 10 пациентов был диагностирован остеопороз, 21 - остеопения и 17 были здоровы в соответствии с определением ВОЗ, у 18 пациентов были переломы после получения химиотерапии [195]. Дефицит в МПК и последующие переломы могут возникать после воздействия метотрексата [196], вследствие остановки клеточной активности в зонах роста, уменьшение образования кальцинированного хряща и первичных костных трабекул, путем уменьшения пулов метафизарных остеобластических клеток. При многофакторном анализе было выявлено что риск развития переломов возрастает среди выживших женщин ($P = 0,015$) перенесших терапию метотрексатом [197].

Руководство по выявлению неблагоприятных последствий (Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adults, Version 4.0.) Детской онкологической группы (COG) рекомендуют скрининг дефицита МПК среди выживших, получавших метотрексат [17]. Дефицит МПК среди детей и подростков также может быть вызван дефицитом витамина D [198], низким потреблением белка и низкой физической активностью [199]. Исследования *in vitro* показали, что доксорубицин, актиномицин D и цисплатин оказывают прямое влияние на хондроциты зон роста. Клинические исследования с применением полихимиотерапии показали, что антиметаболиты уменьшают рост кости и конечную высоту [200].

У растущих детей удлиняющийся эндопротез обычно используется после дистальной резекции бедренной кости, чтобы компенсировать потерю дистальной бедренной зоны роста, но такие имплантаты оказывают отрицательное влияние и на рост большеберцовой кости, что способствует несоответствию длины ног и может вызвать угловую деформацию. В совместном исследовании, проведенном в Канаде и США были представлены результаты эндопротезирования, проведенного с 1994 по 2012 год у 23 пациентов. У пациентов не было рентгенографических данных о повреждении проксимальной тибиальной зоны роста во время операции, кроме введения дистальной ножки. У 15 (65%) пациентов замедлился рост большеберцовой кости по сравнению с контралатеральной конечностью. У 10 (43%) пациентов разница в длине конечностей постепенно увеличивалась, в среднем на 4,0 мм в год, у 5 (22%) пациентов разница в длине конечностей стабилизировалась, у 7 пациентов не было разницы в длинах большеберцовых костей, а у одного пациента наблюдался чрезмерный рост большеберцовой кости. У пятерых (22%) пациентов наблюдалось ≥ 20 мм разницы в длине большеберцовой кости при последнем наблюдении. Три из этих пациентов подверглись контралатеральному тибиальному эпифизиодезу. Три пациента нуждались в коррекционной

операции по поводу угловой деформации. В исследовании показано, что зона роста большеберцовой кости не может возобновить нормальный рост после имплантации дистальной ножки эндопротеза бедренной кости [201].

Скелетные деформации включают деформации позвоночника [202], несоответствие длины конечностей [203, 204] и аномалии в грудной клетке [205]. Во многих случаях скелетная деформация обусловлена лучевой терапией, которая может остановить хондрогенез в трубчатых костях и позвонках и повлиять на мембранную оссификацию в плоских костях (например, череп, таз или ребра), что приводит к гипоплазии и асимметричному росту. Лучевая терапия повреждает ДНК в остеоцитах, продуцирует свободные гидроксильные радикалы [206; 207].

Клинические данные свидетельствуют о том, что ЛТ может влиять на формирование кости: вызывать остановку хондрогенеза в эпифизарной пластине роста, индуцировать абсорбционную недостаточность кальцинированного хряща и кости в метафизе и изменять диафизарную периостальную активность [208; 209; 210].

Деформации позвоночника также часто встречаются среди выживших после опухолей позвоночника [211], перенесших лучевую терапию и/или ламинэктомию [212]. Сколиоз, который включает грудные позвонки, способствует рестриктивным дефектам легких, характеризующимся сниженной суммарной емкостью легких, уменьшенным дыхательным объемом и повышенной частотой дыхания [213]. Эти условия увеличивают энергию, необходимую для дыхания, и со временем приводят к усталости дыхательной мышцы, дыхательной недостаточности и легочной гипертензии [214]. Кифоз и аномалии в грудной клетке также влияют на дыхание, сжимая легкие, и в тяжелых случаях вызывают слабость в нижних конечностях, усиливая давление на нервные корни спинного мозга [215; 216; 217]. Резекция ребер сопровождается развитием сколиотической деформации с выпуклостью, направленной в сторону резекции ребер. Течение сколиоза прогрессирующее, и чем моложе возраст во время резекции ребер, тем более серьезная прогрессия. Самая высокая скорость прогрессирования была наибольшей в течение первых 10 лет после резекции ребер [218; 219].

Остеонекроз - это заболевание, вызванное временным или постоянным прерыванием кровоснабжения кости. Симптоматический остеонекроз характеризуется болью, сниженной подвижностью и микропереломами [220]. Выжившие после перенесенного заболевания костной саркомой были в группе риска развития остеонекроза (RR = 7,3, 95% ДИ, 2,0-26,2) [221].

Основная патофизиология влияния ЛТ с поздними неблагоприятными мышечными эффектами, неясна. Острое облучение препятствует митозу миосателлитных клеток-предшественников [222], нарушает проницаемость клеточной мембраны и текучесть жидкости и может привести к отказу натрий-калиевого насоса в нервно-мышечном соединении [223].

Кроме того, постлучевое воспаление, опосредованное трансформирующим ростовым фактором- β , может предотвратить рост мышц [224], радиационно-индуцированное сосудистое и паренхиматозное повреждение может влиять на мышечное питание [225] и ЛТ может привести к миопатии [226], потенциально способствующей мышечной атрофии, фиброзу, гипоплазии и рубцовой дистрофии [227; 203]. Радиационный фиброз - это патологический склероз фиброзной ткани, который может возникать в ответ на лучевую терапию. Синдром радиационного фиброза описывает множество клинических проявлений прогрессирующего склероза фиброзной ткани в результате лучевой терапии. Повреждения, вызванные радиацией, может включать «миело-радикуло-плексо-нейромиопатию», вызывая мышечную слабость и дисфункцию и способствуя нейромышечной травме [228].

Контрактуры суставов, остеопороз, аваскулярный некроз развиваются как поздние проявления хронической РТПХ у детей, перенесших ТПСК [229].

Дети с опухолями конечностей в группе риска потери физической функции, хотя многие дети хорошо адаптируются к дисфункции или потере конечностей [230]. Тем не менее, недавний отчет исследователей пациентов, выживших после перенесенных в детстве злокачественных опухолей (CCSS), который включал 1094 выживших после перенесенных опухолей конечностей (медиана возраста 33 года), обнаружил, что расположение опухоли в области нижней конечности, женский пол, возраст, тип опухоли, ампутация выше колена были фактором риска для ограничения активности [231]. Для этих детей важна ранняя реабилитация, чтобы восстановить функцию, обучать компенсационным стратегиям или обеспечивать адаптацию к окружающей среде, чтобы максимально восстановить функцию [16]. Нарушения функции конечности после органосохраняющих операций были у 83%, связанная с этим инвалидность была зарегистрирована в 86% случаев, когда виды деятельности требовали больших углов сгибания в коленном суставе. Не было выявлено существенных различий в степени снижения функции ($P = 0,962$) или инвалидности ($P = 0,411$) между различными типами эндопротезов [232]. Объем движений после эндопротезирования удлиняющимися эндопротезами был следующим: средний объем движений в тазобедренном суставе у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, составляло 103° . Средний объем движений в коленном суставе у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, коленного сустава с резекцией дистального отдела бедренной кости или проксимального отдела большеберцовой кости, составляли 127° , 97° и 107° соответственно. Среднее удлинение во время скелетной зрелости составляло 4,5 см, а средняя разница длины конечности составляла 0,7 см [233]. Отдаленные последствия, влияющие на качество жизни, тех, кто перенес ампутации и органосохраняющее лечение, существенно не различались [99].

Выжившие после перенесенной остеосаркомы или саркомы Юинга нижней конечности (n = 629) хорошо адаптируются к окружающей их среде. В то время как некоторые из выживших могут сообщить об умеренных ограничениях в физической работоспособности и качестве жизни, большинство сообщают об отсутствии трудностей с социальной интеграцией [230].

1.10. Реабилитация

Дети, больные злокачественными новообразованиями, часто испытывают функциональные потери и приобретают инвалидность, как результат побочных эффектов заболевания и лечения [234; 235; 236; 237]. Согласно определению ВОЗ, функция определяется как «действия, как необходимое условие для поддержания физического, социального и психологического благополучия» [238]. Большинство пациентов испытывает необходимость в реабилитационном лечении. Однако, реабилитационные мероприятия, способные эффективно смягчать функциональные нарушения и предотвращать инвалидность практически не используются на всех этапах лечения онкологических больных [239]. Неудовлетворенные потребности объясняются дефицитом в комплексной помощи, ориентацию на достижение безрецидивной выживаемости или ремиссии, но не на поддержание функции. Реабилитация может быть оптимальным дополнением к противоопухолевой терапии для достижения профилактики инвалидности, улучшению физических, психологических, когнитивных, функциональных результатов и качества жизни [240]. Накоплены клинические данные свидетельствуют, что реабилитационные мероприятия эффективны на всех этапах противоопухолевого лечения [241; 242]. Несмотря на признанную растущую потребность в междисциплинарных услугах по реабилитации онкологических больных, в настоящее время существуют значительные пробелы в предоставлении этого вида медицинской помощи [235]. Работникам здравоохранения вообще не хватает знаний об основанных на фактических данных методах для всесторонней реабилитации онкологических больных. Хотя некоторые примеры клинической интеграции существуют в некоторых онкологических клиниках (например, Онкологический центр памяти Sloan Kettering, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), чаще формируются программы, направленные на устранения определенного нарушения, а не предлагающие комплексную реабилитационную помощь. Существует выраженный дефицит реабилитологов-онкологов, из-за отсутствия программ обучения специалистов, способных оказывать реабилитационную помощь онкологическим больным [243; 244].

Согласно рекомендациям группы экспертов по реабилитации онкологических больных, США [244], для достижения оптимальных результатов необходимо:

1. Обеспечить скрининг и оценку функциональных потребностей пациентов в рамках комплексного плана лечения злокачественного заболевания с момента постановки

диагноза, на протяжении всей болезни и после выздоровления, квалифицированными специалистами по реабилитации [245; 246];

2. Включить объективную оценку функционального состояния пациента до начала активного лечения, через равные промежутки времени во время лечения и в ремиссии для сохранения и оптимизации функциональных способностей, а также с целью контроля последствий противоопухолевой терапии [245];

3. Пациенты, вышедшие в ремиссию, должны наблюдаться в реабилитационных центрах. Должен соблюдаться принцип преемственности онкологических и реабилитационных клиник [247; 248; 249];

4. По отдельным нозологиям должна оказываться реабилитационная помощь для подготовки к хирургическому вмешательству и адъювантной терапии с целью сведения к минимуму токсичности и улучшения результатов лечения [245; 250];

5. Необходимо разработать практические руководства, касающиеся функциональной оценки, скрининга физических нарушений и реабилитации;

6. Необходимо расширить онкологическое обучение среди специалистов, оказывающих реабилитационную помощь через разработку учебных программ, образовательных курсов, профессиональное непрерывное медицинское образование и конференции;

7. Проведение научных исследований в области реабилитации онкологических больных.

В статье академика РАН Володина Н.Н. с соавторами, медицинская реабилитация детей с онкологическими заболеваниями определена, как совокупность оценки реабилитационного потенциала и диагностики нарушений, которые должна помочь преодолеть реабилитация. Программа реабилитации должна формироваться с использованием возможностей немедикаментозной терапии: физиотерапии, лечебной физкультуры (ЛФК), массажа, психотерапии, рефлексотерапии, методов с применением природных лечебных факторов, с учетом возраста, социальных и эмоциональных потребностей пациентов [251].

Задачи госпитального этапа медицинской реабилитации – профилактика и лечение осложнений химиолучевой терапии, оперативных вмешательств и сопутствующих заболеваний; профилактика и коррекция нарушений опорно-двигательного аппарата с помощью лечебной физкультуры, механотерапии, массажа. В ремиссии, при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления (компенсации) функций (реабилитационного потенциала) и отсутствии противопоказаний к применению методов реабилитации, проводятся II и III этап медицинской реабилитации, задачи которого – коррекция последствий перенесенного противоопухолевого лечения и сопутствующей патологии,

улучшение функционального состояния систем организма, повышение толерантности к физическим нагрузкам, повышение социальной адаптации и качества жизни [252]. Проведение III этапа возможно в условиях курорта.

На основании научных исследований, проведенных в ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова» и ГУ «Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины» показана возможность применения минеральных вод, процедур электросна, камерных вихревых ванн, суховоздушных углекислых ванн в санаторно-курортных комплексах у детей в период ремиссии солидных опухолей. Обоснованное назначение комплекса физических факторов с учетом клинико-функциональных изменений в состоянии основных систем организма направлено на формирование восстановительных реакций, повышение компенсаторных возможностей и качества жизни детей, перенесших онкологические заболевания [253].

В своей работе профессор, д.м.н. Каладзе Н.Н. обращает внимание, на исключительную важность щадящего режима для иммунокомпрометированных, ослабленных детей, больных злокачественными опухолями, комплекс восстановительного лечения детей, перенесших злокачественные опухоли, должен строго соответствовать адаптационным возможностям организма. Методики реабилитации должны быть щадящими, оптимальными для ослабленного организма, не вызывать резких сдвигов в функционировании системы, нагрузка должна распределяться равномерно с обязательным соблюдением времени отдыха после процедур. Щадящий режим предусматривает преобладание периодов отдыха и покоя над физической и психической нагрузкой [254].

Для повышения эффективности лечения онкологических больных в процессе реабилитации важно повышать неспецифическую резистентность организма, активность его защитных систем, измененных как самой болезнью, так и побочным действием специфической терапии. Выявлено, что у детей, перенесших онкологические заболевания, имеет место активация процессов перекисного окисления липидов и снижение активности антиоксидантной защиты. Санаторно-курортная реабилитация уменьшает дисбаланс между этими процессами [255].

Климатотерапии принадлежит важная роль в комплексе реабилитационных мероприятий. Проводится аэротерапия, воздушные ванны, солнечные ванны рассеянной радиации до 1 лечебной биодозы/день. Гелиотерапию сочетают с аэротерапией и талассотерапией. Назначаются морские купания в теплое время года, в холодное время года – купание в бассейне со слабоминерализованной скважинной хлоридно-натриевой водой [256].

Применение физиотерапевтического лечения 135 больных саркомами костей детально представлено в монографии Грушиной Т.И. «Реабилитация в онкологии: физиотерапия». В

монографии отражены возможности использования магнитного поля для снижения болевого синдрома, увеличения амплитуды движений, достижения трофического, спазмолитического, дегидратирующего эффектов, активации противосвертывающей функции крови. Под влиянием раздражения импульсным током (электростимуляция) происходит восстановление либо замещение утраченной сократительной функции, улучшение кровоснабжения мышечной ткани и трофики нервных проводников. Отражено широкое применение массажа и лечебной гимнастики. При лечении после эндопротезирования коленного сустава проводился массаж оперированной конечности, обходя послеоперационный рубец, и ягодичной группы мышц. После эндопротезирования плечевого сустава и лучевой кости назначался массаж оперированной верхней конечности, плечевого пояса, спины. Показано, что проведение таких лечебных мероприятий, как массаж, лечебная гимнастика и электростимуляцию мышц было возможно у пациентов с метастатическим поражением позвоночника [257].

Возможность применения физических, механических и электротерапевтических методов, включая электрическую мышечную стимуляцию и чрескожную электронейростимуляцию у онкологических больных отражено в зарубежной литературе [258; 259]. Применение массажа у детей, больных онкологическими заболеваниями, представлено в рандомизированном, контролируемом и однократное исследованием 52 детей в возрасте от 10 до 18 лет, которые были госпитализированы в детское онкологическое отделение в Португалии. Массаж был эффективен для уменьшения воздействия боли при ходьбе ($p < 0,05$), после каждого сеанса массажа интенсивность боли, испытываемой ребенком, уменьшалась ($p < 0,001$) [260]. Такие же результаты были получены в Турции, было установлено, что боль и уровни беспокойства в экспериментальной группе значительно уменьшились [261].

Важность физической активности в детском возрасте хорошо известна. Во время лечения физическая активность значительно снижается ($P < 0,001$). Наибольшее снижение физической активности во время лечения было выявлено у пациентов с костными саркомами и стационарным пребыванием, поэтому ЛФК должна сопровождать противоопухолевое лечение [262]. В США, в национальных руководствах рекомендуют 150 минут в неделю аэробной тренировки, силовых тренировок, и упражнения для гибкости в процессе лечения и после его окончания [263; 264]. Физическая активность способствует снижению усталости, улучшение качества жизни, улучшению кардиореспираторной функции, увеличения мышечной силы и лучшей физической функции [265; 266; 267]. Компенсирующая или адаптивная терапия используются для оказания помощи пациентам, когда им нужно приспособиться к постоянным функциональным потерям, например, обучение использованию вспомогательных устройств (например, трость или ортез) [268].

Пациенты с прогрессирующим, и метастатическим рецидивом болезни могут значительно выиграть от реабилитации, даже когда они близки к концу своей жизни. Пациенты, получающие паллиативную помощь, могут получать реабилитационную помощь для поддержания функции или адаптации к среде, даже если снижение функции неизбежно. Многие пациенты с распространенным метастатическим заболеванием будут жить годами от квалифицированных усилий по реабилитации [269; 270].

В основные направления реабилитации, помимо восстановительных медицинских мероприятий, реконструктивной хирургии и санаторно-курортного лечения, входит протезирование и ортезирование. Во исполнение статьи 10 Федерального закона «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» Правительством Российской Федерации было принято 30 декабря 2005 г. распоряжение № 2347-р об утверждении Федерального перечня реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду. Ортезы, согласно Федеральному перечню, относятся к техническим средствам реабилитации [271]. Ортезирование, как метод реабилитации позволяет добиться ранней вертикализации и нагрузки пораженной конечности, что способствует восстановлению функционального состояния в максимально короткие сроки [272]. Ортезы используются при лечении нестабильности сустава, ограничении функции, после ортопедических операций для разработки, стабилизации и защиты суставов [273]. Ортезирование позволяет достичь раннего дозированного увеличения динамической нагрузки поврежденного коленного сустава, что приводит к стабильному улучшению функции поврежденного сегмента у детей [274]. Современные ортезы для пациентов при отвисающей стопе позволяют улучшить функцию нижней конечности, опороспособность и устойчивость при стоянии, рисунок походки [275], в том числе у детей, больных злокачественными опухолями, получающих химиотерапию [276]. Основная функция ортезов - это разгрузка поврежденного участка кости [277]. Эффект разгрузки при наложении ортеза связан, очевидно, с тем, что часть веса тела снимается с трубчатых костей, переносится на корпус ортеза и передается на опору через него [278]. Ортезирование применяется при сложных операциях, таких, как резекции костей таза или субтотальная резекция большеберцовой кости по поводу сарком, позволяет ходить с опорой на костыли [279, 280]. Шарнирные ортезы широко применяются с целью иммобилизации/фиксации постоянно или периодически, в зависимости от этапа реабилитации при эндопротезировании крупных суставов конечностей у детей и взрослых [112, 281], либо при удалении эндопротеза вследствие нестабильности [282]. У всех пациентов с перенесших технически сложное эндопротезирование плечевого, либо тазобедренного сустава, обосновано применение иммобилизации конечности в отводящем ортезе сроком на 5-6 недель, с целью профилактики вывиха [283; 284; 285].

В главе были рассмотрены аспекты диагностики, лечения и реабилитации детей, больных костными саркомами, прогностические факторы, онкологический и ортопедический результаты, осложнения и последствия, представленные в отечественных и зарубежных публикациях, далее будут представлены данные, полученные в результате исследования костных сарком у детей, жителей города Москвы.

ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ – ЖИТЕЛЕЙ Г. МОСКВЫ, БОЛЬНЫХ КОСТНЫМИ САРКОМАМИ

В настоящее исследование включено 120 детей – жителей г. Москвы, больных костными саркомами, находившихся под наблюдением и получавших лечение в онкологических учреждениях г. Москвы в период с 1999 года по 2013 год, состоявших на учете в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения города Москвы», зарегистрированные в Московском городском Канцер-регистре, с последующим пятилетним наблюдением за выживаемостью.

2.1. Общая характеристика детей – жителей г. Москвы, больных костными саркомами

Наиболее часто была диагностирована саркома Юинга – 64 (53,3%) случая, остеосаркома диагностирована у 50 (41,7%) пациентов, другие злокачественные опухоли встречались крайне редко, были диагностированы у 6 (5%) детей: хондросаркома бедренных костей – у 2 (1,7%) детей, недифференцированная высокозлокачественная плеоморфная саркома кости – у 2 (1,7%): правой бедренной и левой подвздошной костей, злокачественная хордома С2-С5 – у 1 (0,8%) и злокачественная адвантинома – у 1 (0,8%) ребенка. Мальчиков было 62 (51,7%), девочек – 58 (48,3%), соотношение по полу мужской:женский = 1,06:1. Возраст детей был от 1 месяца до 17 лет, средний возраст составил $10,89 \pm 0,38$ (SD=4,16) лет (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение по возрасту и полу

Возраст:	N, (%)	Мужской пол	Женский пол	муж : жен
до 1 года	1 (0,8)	1	-	-
1-5 лет	17 (14,2)	8 (47,1%)	9 (52,9%)	0,9:1,0
6-12 лет	46 (38,3)	23 (50%)	23 (50%)	1,0:1,0
13-18 лет	56 (46,7)	30 (53,6%)	26 (46,4%)	1,15:1,0
Всего	120 (100)	62 (51,7)	58 (48,3)	1,06:1,0

Заболеваемость в зависимости от возраста колебалась незначительно, в возрасте до 6 лет чаще заболевали девочки – 52,9%, среди подростков чаще болели мальчики – 53,6%.

Остеосаркомой чаще болели мальчики – 58,0%, саркомой Юинга мальчики и девочки болели одинаково часто – 50,0% (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение по полу и морфологической форме опухоли

Пол	СЮ		ОС		Прочие	
	n	%	n	%	n	%
мальчики	32	50,0	29	58,0	1	16,7
девочки	32	50,0	21	42,0	5	83,3
Итого	64	100,0	50	100,0	6	100,0
муж : жен	1,0		1,4		0,2	

Саркомой Юинга и остеосаркомой чаще болели мальчики, в возрасте до 12 лет и 13-18 лет соответственно (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение по возрасту, полу и морфологической форме опухоли

Опухоль	Возраст:	N, (%)	Мужской	Женский	муж : жен
СЮ	до 1 года	1 (1,6)	1	-	-
	1-5 лет	13 (20,3)	6 (46,2)	7 (53,8)	0,8:1
	6-12 лет	26 (40,6)	15 (57,7)	11 (42,3)	1,4:1
	13-18 лет	24 (37,5)	10 (41,7)	14 (58,3)	0,7:1
ОС	до 1 года	0	-	-	-
	1-5 лет	2 (4,0)	2	-	-
	6-12 лет	19 (38,0)	7 (36,8)	12 (63,2)	0,6:1
	13-18 лет	29 (58,0)	20 (69,0)	9 (31,0)	2,2:1
Прочие	до 1 года	0	0	-	-
	1-5 лет	2 (33,3)	2	-	-
	6-12 лет	1 (16,7)	1	-	-
	13-18 лет	3 (50,0)	3	-	-

Средний возраст больных остеосаркомой – 12,4 лет, был незначительно больше, чем при других опухолях – 9,8 лет (Таблица 4).

Таблица 4 – Средний возраст и морфологическая форма опухоли

Опухоль	min	max	Средний возраст, ошибка	Стандартное отклонение
СЮ	1 месяц	17 лет	9,85 ± 0,58	4,65
ОС	5 лет	17 лет	12,38 ± 0,38	2,72
Прочие	3 года	14 лет	9,67 ± 1,15	5,28

Чаще всего опухоли поражались длинные трубчатые кости – в 71 (59,2%) случаях, позвонки, включая крестец и копчик, были поражены у 13 (10,8%) пациентов, плоские кости – у 13 (10,8%) детей, прочие кости – 15 (12,5%). Внескелетная локализация костных сарком была у 8 (6,7%) детей: у 7 детей морфологически диагностирована саркома Юинга/ПНЭО, с локализацией в левой ягодичной области – 1 случай, мягких тканей бедра – 2, паравертебрально – 4 и 1 ребенок был с экстраоссальной остеосаркомой передней грудной стенки (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение по костям в зависимости от морфологической формы опухоли

Кости скелета	СЮ		ОС		Прочие	
	n	%	n	%	n	%
ДТК	23	35,9	44	88,0	4	66,7
Позвонки	11	17,2	1	2,0	1	16,7
Плоские	10	15,6	2	4,0	1	16,7
Прочие кости	13	20,3	2	4,0	-	-
Внескелетные	7	10,9	1	2,0	-	-
Итого	64	100,0	50	100,0	6	100,0

Длинные трубчатые кости поражались в 35,5% случаев саркомы Юинга и 88,0% остеосаркомы (Таблица 6).

Таблица 6 – Локализации опухолевого очага

Локализация	n	%
подвздошная кость	8	6,7
подвздошная+лонная+седалищная	3	2,5
обе лонные+седалищная	1	0,8
бедренная кость	33	27,5
большеберцовая кость	19	15,8
малоберцовая кость	7	5,8
пяточная кость	2	1,7
лопатка	1	0,8
ключица	1	0,8
плечевая кость	10	8,3
лучевая кость	1	0,8
локтевая кость	1	0,8
фаланга пальца	1	0,8
позвонки	10	8,3
крестец	2	1,7
крестец и копчик	1	0,8
ребро	11	9,2
экстраоссальная локализация	8	6,6
Итого	120	100,0

Саркомой Юинга поражались практически все кости скелета, наиболее часто – ребра и позвонки – 15,6% и 12,5% случаев, остеосаркома чаще поражала бедренные и большеберцовые кости – 48,0 и 24,0% (Таблица 7).

Таблица 7 – Локализации опухолевого очага в зависимости от морфологической формы опухоли

Локализация	СЮ		ОС		Прочие	
	n	%	n	%	n	%
подвздошная кость	6	9,4	1	2,0	1	16,7
подвздошная+лонная+седалищная	2	3,1	1	2,0	-	-
обе лонные+седалищная	1	1,6	-	-	-	-
бедренная кость	6	9,4	24	48,0	3	50,0
большеберцовая кость	7	10,9	12	24,0	-	-
малоберцовая кость	6	9,4	-	-	1	16,7
пяточная кость	1	1,6	1	2,0	-	-
лопатка	1	1,6	-	-	-	-
ключица	1	1,6	-	-	-	-

плечевая кость	4	6,3	6	12,0	-	-
лучевая кость	-	-	1	2,0	-	-
локтевая кость	-	-	1	2,0	-	-
фаланга пальца	1	1,6	-	-	-	-
позвонки	8	12,5	1	2,0	1	16,7
крестец	2	3,1	-	-	-	-
крестец и копчик	1	1,6	-	-	-	-
ребро	10	15,6	1	2,0	-	-
экстраоссальная локализация (мягкие ткани туловища и конечностей)	7	10,9	1	2,0	-	-
Итого	64	100,0	50	100,0	6	100,0

По распространенности процесса, 82 (68,3%) ребенка были с локализованными костными саркомами, 38 (31,7%) – с диссеминированными (Таблица 8).

Таблица 8 – Распространенность патологического процесса

Стадия	СЮ		ОС		Прочие	
	n	%	n	%	n	%
локализованная	46	71,9	34	68,0	2	33,3
диссеминированная	18	28,1	16	32,0	4	66,7
Итого	64	100,0	50	100,0	6	100,0

Диссеминированный процесс был у 28,1% пациентов с саркомой Юинга и 32,0% – с остеосаркомой.

При стадировании костных сарком применялась классификация TNM (WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 4th Edition, Volume 5, 2013) [1]. Поражение костей было у 112 детей (Таблица 9).

Таблица 9 – Распределение детей по стадии заболевания

Стадия	TNM	n	%
IIA	T1N0M0	16	14,3
IIB	T2N0M0	45	40,2
III	T3N0M0	14	12,5
IVA	T1-3N0M1a	13	11,6
IVB	T1-3N1M0-1a,b T1-3N0-1M1b	24	21,4
Итого		112	100,0

Наиболее часто встречались IIВ и IVВ стадия: 45 (40,2%) и 24 (21,4%) случаев соответственно.

Наиболее часто встречались IIВ стадия: 21 (36,8%) случай саркомы Юинга и 22 (44,9%) случая остеосаркомы. При саркоме Юинга чаще диагностировалась IVВ стадия – 14 (24,6%) случая, при остеосаркоме IVA стадия диагностировалась незначительно чаще: 8 (18,4%) случаев (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение детей по стадии заболевания и морфологической форме опухоли

Стадия	TNM	СЮ		ОС		Прочие	
		п	%	п	%	п	%
IIА	T1N0M0	10	17,5	6	12,2	-	-
IIВ	T2N0M0	21	36,8	22	44,9	2	33,3
III	T3N0M0	9	15,8	5	10,2	-	-
IVA	T1-3N0M1a	3	5,3	9	18,4	1	16,6
IVB	T1-3N1M0-1a,b T1-3N0-1M1b	14	24,6	7	14,3	3	50,0
Итого		57	100,0	49	100,0	6	100,0

Наиболее часто встречались IIВ стадия при поражении ДТК и плоских костей – 37 (52,1%) и 5 (38,5%) случаев; IVВ стадия встречалась при поражении позвонков, плоских костей и прочих костей почти одинаково часто: 4 (30,8%), 3 (23,1%) и 5 (33,3%) случаев соответственно, реже при поражении ДТК – 11 (15,5%) случаев (Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение детей по стадии заболевания и локализации поражения

Стадия	TNM	ДТК		Позвонки		Плоские кости		Прочие кости	
		п	%	п	%	п	%	п	%
IIА	T1N0M0	7	9,9	2	15,4	1	7,7	6	40,0
IIВ	T2N0M0	37	52,1	1	7,7	5	38,5	2	13,3
III	T3N0M0	7	9,9	5	38,5	2	15,4	-	-
IVA	T1-3N0M1a	8	11,2	1	7,7	2	15,4	2	13,3
IVB	T1-3N1M0-1a,b T1-3N0-1M1b	12	16,9	4	30,8	3	23,1	5	33,3
Итого		71	100,0	13	100,0	13	100,0	15	100,0

Согласно принятой международной классификации, оценивалась протяженность поражения по кости – Т критерий. Протяженность поражения по кости до 8 см. было у 36 (32,1%) детей, более 8 – у 76 (67,9%) (Таблица 12).

Таблица 12 – Зависимость протяженности опухолевого поражения от морфологической формы опухоли

Протяженность, см.	СЮ		ОС		Прочие	
	п	%	п	%	п	%
до 8	26	45,6	8	16,3	2	33,3
более 8	31	54,4	41	83,7	4	66,7
Итого	57	100,0	49	100,0	6	100,0

Протяженность по кости более 8 см. преобладала при всех морфологических формах и чаще всего при поражении длинных трубчатых и плоских костей (Таблица 13).

Таблица 13 – Распределение по костям протяженности опухолевого поражения

Протяжен- ность, см.	ДТК		Позвонки		Плоские кости		Прочие кости	
	п	%	п	%	п	%	п	%
до 8	9	12,7	11	84,6	3	23,1	13	86,7
более 8	62	87,3	2	15,4	10	76,9	2	13,3
Итого	71	100,0	13	100,0	13	100,0	15	100,0

Патологический перелом наблюдался у 9 (7,5%) детей: у 8 – с поражением ДТК (11,3% от ДТК) и 1 ребенка – с поражением СЮ левой подвздошной кости (7,7% от плоских костей). При СЮ и ОС патологический перелом встречался в 4 (6,3%) и 5 (10%) случаях соответственно. При локализованном процессе патологический перелом наблюдался у 7 (8,5%) детей, при диссеминированном – у 2 (5,3%) пациентов.

Экстраоссальная локализация костных сарком была у 8 детей: у 7 детей – СЮ (ПНЭО), у 1 ребенка – экстраоссальная локализация остеосаркомы (G3) (Таблица 14).

Таблица 14 – Распределение детей по стадии заболевания при экстраоссальной локализации поражения

Стадия	TNM	п	%
III	T2a, 2bN0M0 Любая T, N1M0	7	87,5
IV	Любая T, Любая N, M1	1	12,5
Итого		8	100,0

Объем первичной опухоли оценивали по данным ультразвуковой томографии по формуле определения объема тел эллипсоидной формы: объем мягкотканного компонента опухоли ($V, \text{см}^3$) = $0,52 \times a \times b \times c$; где a = размер опухоли по длине (в см); b = передне-поперечный размер (в см); c = боковой размер (в см), для цилиндрических опухолей длинных трубчатых костей с небольшим мягкотканым компонентом – $0,785 \times a \times b \times c$. Для поражения костей средний $V (\text{см}^3) = 192,31 \pm 34,86$ (от 0 до $1834,6 \text{ см}^3$; $SD=311,85$), мягкотканый

компонент не определялся у 17 пациентов (15,2%), объем опухоли менее 100 см³ был у 33 (29,5%), более 100 см³ – у 62 (55,4%). При саркоме Юинга средний V (см³) = 221,40 ± 58,49 (от 0 до 1834,6 см³; SD=392,34), при остеосаркоме – средний V (см³) = 153,90 ± 28,92 (от 0 до 690,0 см³; SD=161,05), при прочих опухолях – средний V (см³) = 159,4 ± 60,38 (от 0 до 266,0 см³; SD=120,76) (Таблица 15).

Таблица 15 – Объем опухоли по морфологической форме

V (см ³)	СЮ		ОС		Прочие	
	п	%	п	%	п	%
менее 100	30	52,6	19	38,8	1	16,7
более 100	27	47,4	30	61,2	5	83,3
Итого	57	100,0	49	100,0	6	100,0

Объем опухоли менее 100 см³ при саркоме Юинга и остеосаркоме был в 52,6% и 38,8% случаев соответственно (Таблица 16).

Таблица 16 – Распределение по костям объема опухолевого поражения

V (см ³)	ДТК		Позвонки		Плоские кости		Прочие кости	
	п	%	п	%	п	%	п	%
менее 100	33	46,5	6	46,2	4	30,8	7	46,7
более 100	38	53,5	7	53,8	9	69,2	8	53,3
Итого	71	100,0	13	100,0	13	100,0	15	100,0

Объем опухоли менее 100 см³ был при поражении длинных трубчатых костей – 46,5% и позвонков – 46,1% случаев, что связано с более высокой вероятностью ранней диагностики в связи с особенностями локализации, тогда, как при поражении плоских костей был наиболее выраженный объем опухоли – 69,2% случаев.

При экстраоссальной локализации костных сарком средний V (см³) = 429,36 ± 324,95 (от 1,9 до 1697,3 см³; SD=726,623), объем опухоли был менее 100 см³ – у 6 (75,0%), более 100 см³ – у 2 (25, %).

Объем опухоли менее 100 см³ при локализованном и диссеминированном процессе были в 53,6% и 31,6% случаев соответственно. Объем опухоли свыше 100 см³ ассоциировался с диссеминацией процесса (p=0,024) при анализе всей группы пациентов и в группе больных саркомой Юинга (p=0,007) (Таблица 17).

Таблица 17 – Объем мягкотканого компонента в зависимости от распространенности процесса

V (см ³)	Локализованный		Диссеминированный	
	n	%	n	%
менее 100	44	53,6	12	31,6
более 100	38	46,3	26	68,4
Итого	82	100,0	38	100,0

Небольшой объем опухоли в 31,6% случаев при диссеминированном процессе объясняется высокой агрессивностью костных сарком у детей. Пациенты дошкольного, младшего школьного возраста и подростки существенно различаются по анатомическим критериям, поэтому была произведена оценка объема опухоли в зависимости от распространенности процесса и возраста. (Таблица 18).

Таблица 18 – Объем опухоли в зависимости от распространенности процесса и возраста

V (см ³)	Возраст младше 12 лет				Возраст 12 лет и старше			
	Локализованный		Диссеминированный		Локализованный		Диссеминированный	
	n	%	n	%	n	%	n	%
менее 100	20	55,5	4	25,0	24	52,2	8	36,4
более 100	16	44,4	12	75,0	22	47,8	14	63,6
Итого	36	100,0	16	100,0	46	100,0	22	100,0

Объем опухоли менее 100 см³ при локализованном и диссеминированном процессе в младшей возрастной группе был в 55,6% и 25,0% случаев соответственно, в старшей возрастной группе - 52,2% и 36,4%. Объем опухоли свыше 100 см³ ассоциировался с диссеминацией процесса (p=0,041) в группе пациентов младшего возраста (рисунок 1), но не в группе больных старшего возраста (p=0,222).



Рисунок 1 – Ребенок Г., 6 лет. Мелкоклеточная остеосаркома правой бедренной кости, метастазы в легкие. Объем опухоли 310,9 см³

Среди 38 пациентов с диссеминированным процессом, комбинированные метастазы определялись у 13 (35,3%) детей, поражение 1 системы наблюдалось у 25 (65,7%) больных (Таблица 19).

Таблица 19 – Локализация метастатического поражения у детей с костными саркомами

Локализация метастазов	п	%
Легкие	14	36,9
Кости	6	15,8
Лимфоузлы	2	5,3
легкие+кости	2	5,3
мягкие ткани +к/мозг	1	2,6
легкие+плевра	3	7,9
плевра+л/узлы	1	2,6
плевра+легкие+л/узлы	1	2,6
мягкие ткани +плевра	1	2,6
мягкие ткани	3	7,9
легкие+л/узлы	2	5,3
кости+л/узлы	1	2,6
легкие+головной мозг	1	2,6
Итого	38	100,0

Единичные метастазы определялись у 12 (10%) всех обследованных больных, множественные – у 26 (21,7%) (Таблица 20).

Таблица 20 – Локализация метастатического поражения в зависимости от морфологической формы опухоли

Локализация метастазов	СЮ		ОС	
	п	%	п	п
Легкие	4	22,2	9	56,3
Кости	3	16,7	3	18,8
Лимфоузлы	1	5,6	1	6,3
легкие+кости	2	11,1	-	-
мягкие ткани +к/мозг	1	5,6	-	-
легкие+плевра	1	5,6	2	12,5
плевра+л/узлы	1	5,6	-	-
плевра+легкие+л/узлы	1	5,6	-	-
мягкие ткани +плевра	1	5,6	-	-
мягкие ткани	1	5,6	-	-
легкие+л/узлы	1	5,6	1	6,3
кости+л/узлы	1	5,6	-	-
Итого	18	100,0	16	100,0

Наиболее часто наблюдались метастазы в легкие – в 22,2% случаев саркомы Юинга и 56,3% – остеосаркомы. При саркоме Юинга единичные метастазы были в 6 (33,3%) случаях, комбинированные метастазы – в 9 (50%), при остеосаркоме – в 5 (31,3%) и 3 (18,8%) случаях соответственно. Диссеминированный процесс был выявлен у 4 из 6 детей с прочими опухолями: у ребенка с недифференцированной высокозлокачественной плеоморфной саркомой левой подвздошной кости были множественные метастазы в легкие; мезенхимальной хондросаркомой правой бедренной кости множественные метастазы – в легкие и единичный метастаз в головной мозг; злокачественной хордовой C2-C5 – множественные метастазы в мягкие ткани спины; злокачественной адамантиномой левой малоберцовой кости – единичный метастаз в мягкие ткани левой голени (Таблица 21).

Таблица 21 – Локализация метастатического поражения в зависимости от локализации первичного очага

Локализация метастазов	ДТК		Позвонки		Плоские кости		Прочие кости	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Легкие	8	40,0	1	20,0	2	40,0	2	28,6
Кости	3	15,0	1	20,0	1	20,0	1	14,3
Лимфоузлы	2	10,0	1	20,0	-	-	-	-
легкие+кости	-	-	-	-	1	20,0	-	-
мягкие ткани +к/мозг	1	5,0	-	-	-	-	-	-
легкие+плевра	2	10,0	-	-	-	-	1	14,3
плевра+л/узлы	-	-	-	-	-	-	1	14,3
плевра+легкие+л/узлы	-	-	-	-	-	-	1	14,3
мягкие ткани +плевра	-	-	-	-	-	-	1	14,3
мягкие ткани	1	5,0	1	20,0	1	20,0	-	-
легкие+л/узлы	2	10,0	-	-	-	-	-	-
кости+л/узлы	-	-	1	20,0	-	-	-	-
легкие+головной мозг	1	5,0						
Итого	20	100,0	5	100,0	5	100,0	7	100,0

При внескеленой локализации саркомы Юинга множественные метастазы в легкие были у 1 ребенка. Метастазирование в легкие и кости наблюдается при любой локализации первичного очага. Единичные метастазы были у 8 пациентов с поражением ДТК, у 1 ребенка – с поражением подвздошной кости и 3 детей – с поражением ребер. Комбинированные метастазы были у 5 пациентов с поражением ДТК, у 2 детей – с поражением позвонков, у 1 ребенка – с поражением левой и правой лонных костей, левой седалищной кости и у 4 детей – с поражением ребер.

2.2. Общая характеристика детей – жителей г. Москвы, больных костными саркомами, не получивших специальное противоопухолевое лечение

Из 120 детей – жителей г. Москвы, больных костными саркомами, состоявших на учете в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения города Москвы», зарегистрированных в Московском городском Канцер-регистре, 14 (11,7%) детей по различным причинам не получили противоопухолевое лечение в онкологических учреждениях г. Москвы в период с 1999 года по 2013 год, либо лечение было неадекватным. Отказались от лечения на различных его этапах родители 10 пациентов, у 4 пациентов лечение было принципиально неадекватным: родители ребенка с СЮ 4 ребра, метастазами в легкие, лимфоузлы и плевру, отказались от лечения после биопсии, проведенной в неспециализированном учреждении, через 6 месяцев обратились за противоопухолевым лечением, затем снова отказались от лечения после проведения ЛТ, 1 пациент с остеосаркомой правой бедренной кости был прооперирован в объеме резекции дистального метафиза бедренной кости, эндопротезирования коленного сустава после проведения 1 курса ПХТ, 1 ребенку с остеосаркомой большеберцовой кости была проведена лучевая терапия в качестве локального контроля, что нельзя считать адекватным лечением, по причине отсутствия радиочувствительности опухоли, 1 пациент с остеосаркомой L3, метастазами в легкие был прооперирован на первом этапе в объеме лапаротомии, удаления опухоли забрюшинного пространства вследствие неправильно установленного диагноза, и, соответственно, проведенное лечение ребенка нельзя считать адекватным при остеосаркоме.

В группе детей, не получивших лечение, остеосаркома диагностирована у 11 (78,6%) пациентов, саркома Юинга – у 2 (14,3%), недифференцированная высокозлокачественная плеоморфная саркома левой подвздошной кости – у 1 (7,1%) ребенка.

Мальчиков было 6 (42,9%), девочек – 8 (57,1%), соотношение по полу мужской:женский = 0,75. Возраст детей был от 3 до 15 лет, средний возраст составил $10,86 \pm 0,92$ (SD=3,46) лет. В возрастной группе до 6 лет было 2 (14,3%) детей, с 6 до 13 – 7 (50,0%), с 13 до 15 – 5 (35,7%).

Чаще всего опухолью поражались длинные трубчатые кости – в 8 (57,1%) случаях, позвонки, были поражены у 1 (7,1%) ребенка, плоские кости – у 4 (28,6%) детей, ребро – у 1 (7,1%) ребенка. Бедренная кость была поражена у 5 (35,7%) детей, большеберцовая кость – у 2 (14,3%), подвздошная кость – 3 (21,4%), тазовая кость: подвздошная, лонная и седалищная – 1 (7,1%), плечевая кость – 1 (7,1%), ребро – 1 (7,1%), позвонки – 1 (7,1%).

Локализованный процесс был у 9 (64,3%) детей – у 8 детей была остеосаркома, у 1 – саркома Юинга, диссеминированный – у 5 (35,7%), у 1 ребенка, больного саркомой Юинга, 3 детей, больных остеосаркомой и 1 ребенок с недифференцированной высокозлокачественной плеоморфной саркомой. Стадия IVB была у 7 (50,0%) детей, III – у 2 (14,3%), IVA – у 2 (14,3%),

IVB – у 3 (21,4%). Согласно принятой международной классификации, оценивалась протяженность поражения по кости. Протяженность поражения по кости до 8 см. было у 2 (14,3%) детей, более 8 – у 12 (85,7%). Патологический перелом наблюдался у 1 (7,1%) ребенка, больного остеосаркомой левой плечевой кости. Средний V первичной опухоли (см^3) = $123,76 \pm 68,22$ (от 0 до $235,4 \text{ см}^3$; $SD=118,17$). Объем мягкотканого компонента менее 100 см^3 был у 2 (14,3%) детей при поражении остеосаркомой L3 и правой большеберцовой кости, объем опухоли более 100 см^3 , был у 12 (85,7%) пациентов.

У 5 пациентов с диссеминированным процессом, комбинированные метастазы определялись у 2 детей, поражение 1 системы наблюдалось у 3 больных: метастазы в легкие были у 2 пациентов, кости – 1, поражение легких и плевры – 1, поражение плевры, легких и лимфоузлов – 1. Единичный метастаз определялся у 1 больного остеосаркомой дистального метадиафиза левой бедренной кости, трансартикулярный метастаз в левую большеберцовую кость, множественные – у 4 детей (Таблица 22). Все 14 пациентов, у которых не было проведено противоопухолевое лечение, либо его нельзя было считать адекватным, погибли вследствие прогрессирования.

Костные саркомы у детей относятся к редко встречающимся заболеваниям, поэтому за 14 лет в Москве было внесено в регистр 120 случаев заболевания костными саркомами опорно-двигательного аппарата, что составило 8,5 случаев в год. Ретроспективный анализ костных сарком показал, что диссеминация процесса на этапе первичной диагностики у детей, жителей города Москвы выявляется несколько чаще, чем в других странах, а именно в 31,7% случаев, тогда как, например, в США, инициальные метастазы диагностируются в 20 - 25% случаев. Поскольку профилактика осложнений и последствий тесно связана со своевременной диагностикой патологического процесса, позволяющей выявить болезнь на ранних стадиях, и, тем самым, минимизировать травму, нанесенную агрессивной противоопухолевой терапией, тем самым снизить количество и выраженность ортопедических осложнений и последствий, которые будут рассмотрены ниже.

Таблица 22 – Характеристика детей, больных костными саркомами, не получивших специальное противоопухолевое лечение

№	Год	Пол	Возраст, лет	Диагноз	Стадия	Объем помощи	Причина
1.	1999	ж	10	Остеосаркома L3, метастазы в легкие	IVA	Лапаротомия, удаление «опухоли забрюшинного пространства», торакотомия	ошибка диагностики, неадекватное оперативное вмешательство, выполнено на 1 этапе
2.	1999	ж	14	Остеосаркома левой бедренной кости	IIIB	3 курса ПХТ	отказ от лечения
3.	2000	м	13	Остеосаркома дистального метадиафиза левой бедренной кости, метастаз в левую большеберцовую кость	IVB	2 курса ПХТ	отказ от лечения
4.	2000	м	5	Остеосаркома левой плечевой кости, патологический перелом	III	3 курса ПХТ	отказ от лечения
5.	2001	ж	14	Остеосаркома правой бедренной кости	IIIB	8 курсов ПХТ, эндопротезирование правого коленного сустава	Неадекватный объем: операция после 1 курса ПХТ
6.	2002	м	12	Саркома Юинга правой подвздошной кости	IIIB	нет	отказ от лечения
7.	2002	ж	11	Остеосаркома дистального метафиза правой бедренной кости	IIIB	3 курса ПХТ	отказ от лечения
8.	2002	ж	13	Остеосаркома правой подвздошной, седалищной, лонной кости	III	4 курса ПХТ	отказ от лечения
9.	2002	м	15	Периостальная остеосаркома левой подвздошной кости	IIIB	2 курса ПХТ	отказ от лечения после 2 курса
10.	2003	м	10	Остеосаркома проксимального метадиафиза левой большеберцовой кости	IIIB	2 курса ПХТ+ЛТ	Неадекватный объем: ЛТ на этапе локального контроля
11.	2006	ж	12	Остеосаркома бедренной кости, метастазы в легкие и плевру	IVB	5 курсов ПХТ	Отказ от лечения
12.	2007	м	8	Саркома Юинга 4 ребра, метастазы в	IVB	ПХТ+КОЛ+экзартикуляция	Отказ от лечения

				плевру, лимфоузлы и легкие		4-5 ребер справа, атипичная резекция правого легкого+ ВХТ с аутоТПСК+ прецизионное удаление метастазов из правого легкого и заднего средостения+ЛТ	после биопсии. Повторный отказ после ЛТ
13.	2010	ж	3	Недифференцированная высокозлокачественная плеоморфная левой подвздошной кости, мтс в легкие	IVA	1 курс ПХТ	отказ от лечения
14.	2011	ж	12	Остеосаркома правой большеберцовой кости	IIВ	Нетрадиционная медицина	отказ от лечения после биопсии

ГЛАВА III. ДИАГНОСТИКА КОСТНЫХ САРКОМ У ДЕТЕЙ – ЖИТЕЛЕЙ Г. МОСКВЫ

Начало диагностической цепочки – первичный прием в поликлинике. Онкологическая настороженность ортопедов, педиатров, детских хирургов – важная составляющая своевременной диагностики. К сожалению, своевременная диагностика и начало лечения злокачественной опухоли были лишь у 55 (45,8%) пациентов: 25 (45,5%) детей, больных саркомой Юинга, 29 (52,7%) детей, больных остеосаркомой и 1 ребенка, больного злокачественной хордовой С2-С5 с множественными метастазами в мягкие ткани спины. По локализации опухоли, диагноз был своевременно выставлен 35 (63,6%) детям с поражением ДТК, 9 (16,4%) – позвонков, 4 (7,3%) детям с поражением плоских костей, 2 (3,6%) детям с экстраоссальной локализацией и 5 (9,1%) с поражением прочих костей. Позднее обращение к онкологу было лишь у 11 пациентов: у 7 (5,8%) детей был скрыто протекающий процесс, родители 4 (3,3%) детей поздно обратились за помощью. Среди детей со скрыто протекающим опухолевым процессом, 2 ребенка были больны саркомой Юинга подвздошной кости и ребра, 3 – остеосаркомой ДТК и 1 ребенок – с остеосаркомой ребра, 1 ребенок – вторичной хондросаркомой бедренной кости. Не полностью обследованы при первичном обращении были 8 (6,7%) детей: 5 были с поражением ДТК, 2 – плоскими костями таза и лопатки, 1 ребенок был с поражением ребра. В результате неполного обследования в поликлинике 4 детей были отправлены под динамическое наблюдение, 3 детям были установлены диагнозы: «растяжение» – 2, «ушиб» – 1, у 1 ребенка с поражением левой бедренной кости была заподозрена опухоль. Ошибки диагностики были у 46 (38,3%) пациентов. Ошибки клинической диагностики были у 9 (39,1%) с поражением ДТК, 3 (13,0%) – позвонков, 2 (8,7%) – плоских костей таза, 4 (17,4%) – поражением прочих костей и 5 (21,7%) – с экстраоссальной локализацией, в основном это были дети, которым позже был установлен диагноз саркомы Юинга – 15 (65,2%), 8 (34,8%) детям – остеосаркомы (Таблица 23).

Таблица 23 – Ошибки клинической диагностики у детей с костными саркомами

Ошибочный диагноз	n	%
Абсцесс	2	8,7
Артрит	3	13,0
Артроз	1	4,3
вторично-радикулярный синдром	1	4,3
воспалительный инфильтрат	1	4,3
Менингит	1	4,3
Миозит	2	8,7
невринома, невралгия, люмбаго	1	4,3
нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	1	4,3
болезнь Осгуд-Шляттера	1	4,3
Болезнь Шинца	1	4,3

Панкреатит	1	4,3
Пиелонефрит	2	8,7
ревматоидный артрит	1	4,3
Травма	3	13,0
Фиброма	1	4,3
Итого	23	100,0

Воспалительный процесс был диагностирован наиболее часто – в 10 (43,5%) случаях, заболевания внутренних органов, нервной системы и травма – по 3 (13,0%) случая, остеохондропатия – в 2 (8,7%) случаях, дегенеративно-дистрофический процесс и доброкачественная опухоль – по 1 (4,3%) случаю.

Ошибки лучевой диагностики были у 14 (73,7%) детей, больных саркомой Юинга и 5 (26,3%) детей, больных остеосаркомой. Поражение ДТК было у 14 (73,7%) детей, в 2 (10,5%) случаях было поражение плоских костей таза и 3 (15,8%) случаях – поражение ребер (Таблица 24).

Таблица 24 – Ошибки лучевой диагностики у детей с костными саркомами

Ошибочный диагноз	n	%
Туберкулез	3	15,8
протрузия диска	2	10,6
перелом	2	10,6
костная киста	1	5,3
левосторонняя плевропневмония	2	10,6
Остеомиелит	6	31,7
Остеохондрома	1	5,3
остеохондропатия	2	10,6
Итого	19	100,0

Воспалительный процесс (остеомиелит, в т.ч. туберкулезный) был диагностирован наиболее часто – в 9 (47,4%) случаев, заболевания внутренних органов, доброкачественные опухоли, остеохондропатия, дегенеративно-дистрофический процесс и травма – по 2 (10,5%) случая.

В причинах запущенности преобладали ошибки клинической и лучевой диагностики: 23 (19,2%) и 19 (15,8%) случаев, остальные причины встречались одинаково часто. При несвоевременном обращении к онкологу у всех 4 детей была заподозрена опухоль при первичном обращении. При скрытом течении, у 5 детей была заподозрена опухоль, у 1 ребенка установлен «бронхит», у 1 – вторичная хондросаркома развилась при малигнизации хондроматоза (Таблица 25).

Таблица 25 – Причины несвоевременной диагностики и лечения у детей с костными саркомами

Причина	n	%
Неполное обследование	8	6,7
Несвоевременное обращение	4	3,3
Скрытое течение	7	5,8
Ошибки клинической диагностики	23	19,2
Ошибки лучевой диагностики	19	15,8
Ошибки морфологической диагностики	4	3,3
Своевременная диагностика	55	45,8
Итого	120	100,0

Ошибки морфологической диагностики были лишь в 4 (3,3%) случаях и были следующими: ребенку с саркомой Юинга левой плечевой кости был диагностирован в результате открытой биопсии продуктивно-гнойный остеомиелит с участками некроза и рассасывания костной ткани, 2 детям с паравертебральной саркомой Юинга Th6-8 (5 лет) и саркомой Юинга L1-3 (13 лет) в результате трепанбиопсии диагностирована нейробластома, 1 ребенку, больному злокачественной адамантиномой левой малоберцовой кости в результате трепанбиопсии диагностирована доброкачественная адамантинома. Своевременная диагностика была лишь в 39,1% случаях при саркоме Юинга, 58% случаях при остеосаркоме и 1 из 6 случаев редких опухолей (Таблица 26).

Таблица 26 – Причины несвоевременной диагностики и лечения при различных морфологических формах опухоли

Причина	СЮ		ОС		Прочие	
	n	%	n	%	n	%
Неполное обследование	5	7,8	3	6,0	-	-
Несвоевременное обращение	-	-	1	2,0	3	50,0
Скрытое течение	2	3,1	4	8,0	1	16,7
Ошибки клинической диагностики	15	23,4	8	16,0	-	-
Ошибки лучевой диагностики	14	21,9	5	10,0	-	-
Ошибки морфологической диагностики	3	4,7	-	-	1	16,7
Своевременная диагностика	25	39,1	29	58,0	1	16,7
Итого	64	100,0	50	100,0	6	100,0

Лучше всего диагностировались опухоли позвонков, своевременная диагностика была у 69,2% пациентов, хуже всего – внескелетная локализация опухоли – 25,0% случаев диагностированы своевременно. Проанализирована распространенность процесса в зависимости от причины несвоевременной диагностики и лечения (Таблица 27).

Таблица 27 – Причины несвоевременной диагностики и лечения при различных локализациях опухоли

Причина	ДТК		Позвонки		Плоские кости		Прочие кости		Вне-скелетная	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Неполное обследование	5	7,0	-	-	2	15,4	1	6,7	-	-
Несвоевременное обращение	2	2,8	-	-	2	15,4	-	-	-	-
Скрытое течение	4	5,6	-	-	1	7,7	2	13,3	-	-
Ошибки клинической диагностики	9	12,7	3	23,1	2	15,4	4	26,7	5	62,5
Ошибки лучевой диагностики	14	19,7	-	-	2	15,4	3	20,0	-	-
Ошибки морфологической диагностики	2	2,8	1	7,7	-	-	-	-	1	12,5
Своевременная диагностика	35	49,3	9	69,2	4	30,8	5	33,3	2	25,0
Итого	71	100,0	13	100,0	13	100,0	15	100,0	8	100,0

Количество случаев своевременных диагностики и начала лечения у детей с локализованным процессом была почти в 2 раза выше, чем у детей с диссеминированным опухолевым процессом – 46 (56,1%) и 9 (23,7%) соответственно. У детей с локализованным и диссеминированным процессом ошибки диагностики встречались одинаково часто – 37,8% и 39,5% случаев, у детей с диссеминированным процессом чаще встречались неполное обследование и скрытое течение болезни – по 6 (15,8%) случаев (Таблица 28).

Таблица 28 – Зависимость распространенности процесса от причин несвоевременной диагностики и лечения у детей с костными саркомами

Распространенность	Локализованная		Диссеминированная	
	п	%	п	%
Причина				
неполное обследование	2	2,4	6	15,8
несвоевременное обращение	2	2,4	2	5,3
скрытое течение	1	1,2	6	15,8
ошибки клинической диагностики	16	19,5	7	18,4
ошибки лучевой диагностики	13	15,9	6	15,8
ошибки морфологической диагностики	2	2,4	2	5,3
Своевременно	46	56,1	9	23,7
Итого	82	100,0	38	100,0

Лучше всего диагностировались опухоли позвонков – 69,2% и ДТК – 49,3% случаев, при экстраоссальной локализации в 62,5% случаев были допущены ошибки клинической диагностики (Таблица 29).

Таблица 29 – Зависимость причины несвоевременной диагностики и лечения от локализации у детей с костными саркомами

Локализация	ДТК		Позвонки		Плоские кости		Прочие кости		Вне-скелетные	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
неполное обследование	5	7,0	-	-	2	15,4	1	6,7	-	-
несвоевременное обращение	2	2,8	-	-	2	15,4	-	-	-	-
скрытое течение	4	5,6	-	-	1	7,7	2	13,3	-	-
ошибки клинической диагностики	9	12,7	3	23,1	2	15,4	4	26,7	5	62,5
ошибки лучевой диагностики	14	19,7	-	-	2	15,4	3	20,0	-	-
ошибки морфологической диагностики	2	2,8	1	7,7	-	-	-	-	1	12,5
Своевременно	35	49,3	9	69,2	4	30,8	5	33,3	2	25,0
Итого	71	100,0	13	100,0	13	100,0	15	100,0	8	100,0

Наиболее трудной в постановке диагноза была экстраоссальная локализация опухоли – 28,6% случаев. (Таблицы 30 и 31).

Таблица 30 – Зависимость причины несвоевременной диагностики и лечения от локализации у детей с локализованными костными саркомами

Локализация	ДТК		Позвонки		Плоские		Прочие кости		Вне-скелетные	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
неполное обследование	1	2,0	-	-	1	12,5	-	-	-	-
несвоевременное обращение	-	-	-	-	1	12,5	-	-	-	-
скрытое течение	1	2,0	-	-	-	-	-	-	-	-
ошибки клинической диагностики	7	13,7	2	25,0	1	12,5	2	25,0	4	57,1
ошибки лучевой диагностики	11	21,6	-	-	1	12,5	1	12,5	-	-
ошибки морфологической диагностики	1	2,0	-	-	-	-	-	-	1	14,3

Своевременно	29	56,9	6	75,0	4	50,0	5	62,5	2	28,6
Итого	51	100,0	8	100,0	8	100,0	8	100,0	7	100,0

Таблица 31 – Зависимость причины несвоевременной диагностики и лечения от локализации у детей с диссеминированными костными саркомами

Локализация	ДТК		Позвонки		Плоские кости		Прочие кости		Вне-скелетные	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
неполное обследование	4	20,0	-	-	1	20,0	1	14,3	-	-
несвоевременное обращение	1	5,0	-	-	1	20,0	-	-	-	-
скрытое течение	3	15,0	-	-	1	20,0	2	28,6	-	-
ошибки клинической диагностики	2	10,0	1	20,0	1	20,0	2	28,6	-	-
ошибки лучевой диагностики	3	15,0	-	-	1	20,0	2	28,6	-	-
ошибки морфологической диагностики	1	5,0	1	20,0	-	-	-	-	-	-
Своевременно	6	30,0	3	60,0	-	-	-	-	-	-
Итого	20	100,0	5	100,0	5	100,0	7	100,0	1	100,0

При диссеминированном процессе своевременно были диагностированы только опухоли позвонков – 60% и ДТК – 30% случаев.

Ошибки диагностики неизбежно привели к ошибочному лечению детей, больных саркомами костей (Таблица 32).

Таблица 32 – Ошибки в лечении детей, больных костными саркомами

Лечение (первичное звено)	Неполное обследование		Ошибки клинической диагностики		Ошибки лучевой диагностики	
	п	%	п	%	п	%
динамическое наблюдение	5	62,5	9	39,1	7	36,8
НПВС	3	25,0	3	13,0	3	15,9
антибактериальная терапия	-	-	2	8,6	1	5,3
хирургическое лечение	-	-	3	13,0	4	21,2
Согревающие компрессы	-	-	1	4,3	-	-
ФТЛ	-	-	5	21,5	2	10,6

ЛФК	-	-	-	-	1	5,3
закрытая репозиция, иммобилизация гипсовой повязкой	-	-	-	-	1	5,3
Итого	8	100	23	100	19	100

Мероприятия, провоцирующие опухолевый рост, были применены к 17 (34%) детям, из 50 детей с неверным диагнозом: ФТЛ, ЛФК, компрессы с димексидом получили 9 (18%) пациентов, хирургическое лечение (корытообразная резекция левой большеберцовой кости, резекция легкого, краевая резекция правой бедренной кости, пластика дефекта коллапаном, удаление остеохондромы правой большеберцовой кости, остеоперфорация, санация и дренирование костномозгового канала правой бедренной кости, вскрытие и дренирование «абсцесса», гемилиаминэктомия) было выполнено 7 (14,0%) детям, 1 (2%) ребенку при патологическом переломе, была выполнена репозиция отломков правой плечевой кости с наложением иммобилизирующей гипсовой повязки. Под наблюдением были оставлены 21 (42%) ребенок, 12 (24%) детей получили неэффективное лечение антибактериальными и противовоспалительными препаратами.

Коварство злокачественных опухолей костей в том, что они могут поражать практически любую кость скелета, могут локализоваться в мягких тканях (6,7%), протекать скрыто (5,8%), имитировать воспалительный процесс, заболевания внутренних органов, нервной системы и провоцироваться травмой (Таблица.33).

Таблица 33 – Дифференциально-диагностический ряд при костных саркомах

Злокачественная опухоль	Дифференциально-диагностический ряд
остеосаркома	фиброзная дисплазия; солитарная, аневризмальная костные кисты; первично-хронический неспецифический атипичный остеомиелит; остеоид-остеома; туберкулез; остеобластокластома; периостит, оссифицирующий миозит
саркома Юинга	миозит; лимфаденит; гематома; острый гематогенный остеомиелит; остеомиелит Гарре, Броди; туберкулез; эозинофильные гранулемы
хондросаркома	костно-хрящевой экзостоз, остеохондрома, хондроматоз, оссифицирующий миозит, хондробластома, фиброма

Чаще всего костные саркомы следует дифференцировать с воспалительным процессом, в т.ч. туберкулезным. По клиническим, рентгенологическим и лабораторным данным СЮ иногда неотличима от гематогенного остеомиелита и только морфологическое исследование может

способствовать установлению правильного диагноза. При поражении плоских костей особенно затруднительно установить диагноз, особенно у детей младшего возраста (Таблица 34).

Таблица 34 – Дифференциально-диагностические признаки костных сарком

Признак	СЮ	ОС	ХС	Воспаление
Возраст	любой	старше 10	любой	любой
Локализация	любая кость	чаще ДТК	любая кость	любая кость
Отдел ДТК	диафиз	метафиз	любой	любой
Общий симптомокомплекс	есть	нет	нет	есть
Острое начало	есть	нет	нет	есть
Лихорадка	есть	нет	нет	есть
Боль	есть	есть	есть	есть
Гиперемия	есть	нет	нет	есть
Усиление венозного рисунка	нет	есть	нет	есть
Отек	есть	есть	нет	есть
Нарушение функции	есть	есть	есть	есть
Лейкоцитоз, ускорение СОЭ	есть	нет	нет	есть
Мягкотканый компонент	четкий	четкий	четкий	нечеткий
Костно-мозговой канал	расширен (на ранних стадиях)	сужен	сужен	сужен
Козырек Кодмена	есть	есть	есть	нет
Деструкция и периостальная реакция	появляется рано	появляется рано	появляется поздно	появляется поздно
Спикулы	могут быть	есть	могут быть	нет
Секвестры	нет	нет	нет	есть
Накопление РФП	есть	есть	есть	есть

Вышеперечисленные признаки могут отсутствовать или быть маловыраженными.

Запущенность процесса была диагностирована у 65 (100%) пациентов, в 54 (83,1%) случаях причины запущенности процесса обусловлены неполным обследованием – 8 (12,3%) и ошибками диагностики – 46 (70,8%). Лишь 11 (16,9%) случаев не связаны с обследованием и диагностикой, а приходится на скрытое течение – 7 (10,8%) и позднее обращение – 4 (6,1%). Преобладали ошибки клинической – 23 (35,4%) и лучевой диагностики – 19 (29,2%).

В группе детей, $n = 55$ (100%), где лечение было начато своевременно, число диссеминированных больных было 11 (18,6%), тогда как в группе, $n=46$ (100%), где были допущены ошибки диагностики, число пациентов с инициальными отдаленными метастазами составило 21 (38,9%), различия были статистически значимы, $p=0,017$ (χ^2 – Pearson) (рисунок 2).

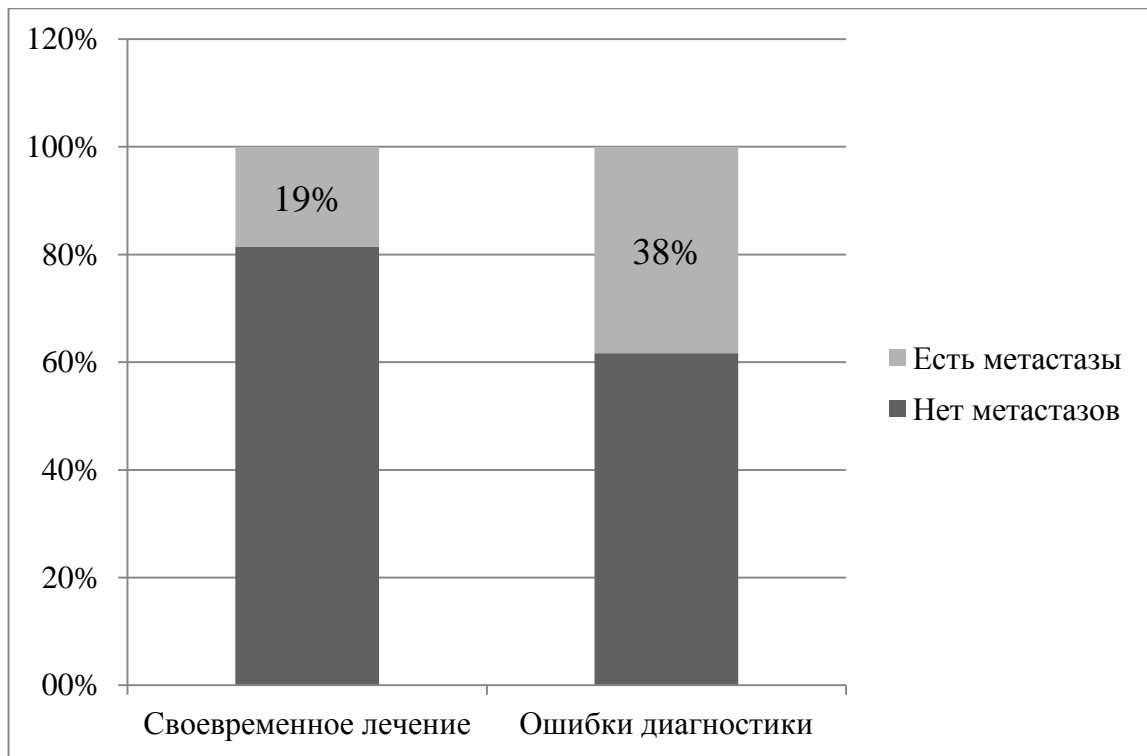


Рисунок 2 – Влияние ошибок диагностики на первичную диссеминацию костных сарком у детей

Диагностика костных сарком на ранних стадиях, как правило, весьма трудна. Об этом говорит тот факт, что у 65 (54,2%) пациентов больных диагноз не был установлен своевременно, позднее обращение к онкологу было лишь у 11 пациентов, 8 (6,7%) детей были не полностью обследованы при первичном обращении из-за отсутствия онкологической настороженности. Ошибки диагностики были у 46 (38,3%) пациентов, большинство детей в связи с этим получали неадекватное настоящему диагнозу лечение. Для минимизации количества ошибок диагностики, следует придерживаться установленного алгоритма на всех этапах диагностического и лечебного процесса, а также активного наблюдения после констатации ремиссии (рисунок 3):

1. Анализ жалоб и результатов физикального обследования (стойкая немеханическая боль ± новообразование) — заподозрена опухоль или диагноз не ясен;
2. Рентгенография сегмента конечности «от сустава до сустава», сравнение с контралатеральной конечностью — заподозрена опухоль или диагноз не ясен;
3. Визуализирующие и лабораторные методы: УЗИ, РИД скелета и мягких тканей, МРТ всего тела, РКТ и МРТ с контрастным усилением, миелограмма, анализы крови и мочи — заподозрена опухоль или диагноз не ясен;
4. Морфологическое подтверждение диагноза — опухоль исключена или;
5. Опухоль подтверждена

6. Визуализирующие методы, определение распространенности процесса: УЗИ, РКТ и МРТ с контрастным усилением очагов накопления РФП и возможных очагов метастазирования – РКТ грудной полости, костей черепа, МРТ ЦНС, УЗВТ брюшной полости, забрюшинного пространства, регионарных лимфоузлов

7. Противоопухолевое лечение — оценка эффективности противоопухолевого лечения, выявление прогрессии и/или рецидива заболевания - визуализирующие и лабораторные методы: УЗИ, РИД скелета и мягких тканей, РКТ и МРТ с контрастным усилением первичного очага и возможных очагов метастазирования, миелограмма, анализы крови и мочи.

8. Лечение:

- продолжается
- смена линии ПХТ
- констатация ремиссии,
- констатация инкурабельности

9. Реабилитация + активное наблюдение: выявление и коррекция ортопедических последствий или паллиативное лечение.

Для сарком костей нет типичных, патогномоничных, присущих только им клинических признаков, у данных заболеваний отмечается коварный характер течения, а противоопухолевая терапия может значительно ухудшить здоровье пациентов в долгосрочной перспективе, поэтому так важно прибегать к представленному алгоритму не только на этапе первичной диагностики, но и диагностики рецидива, осложнений и последствий.



Рисунок 3 – Диагностический алгоритм при костных саркомах

ГЛАВА IV. ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОСТНЫХ САРКОМ У ДЕТЕЙ – ЖИТЕЛЕЙ г. МОСКВЫ

Лечение детей, больных саркомами костей до настоящего времени остается трудной и нерешенной задачей, несмотря на значительные достижения в педиатрической онкологии в целом. В настоящем исследовании специальное противоопухолевое лечение было проведено 106 (88,3%) детям из 120 (100%) пациентов. Лечение проводилось по программам и протоколам, соответствующим международным стандартам, в том числе в группе больных саркомой Юинга получили противоопухолевое лечение 62 (96,9%) пациента из 64 (100%), в группе больных остеосаркомой 39 (78,0%) детей из 50 (100%), а также 5 детям из 6, больным редкими костными саркомами.

Заболеваемость социально значимого контингента населения диктует необходимость поиска высокоэффективных многокомпонентных программ лечения. В мировой клинической практике к настоящему времени накоплен богатый опыт лечению детей со злокачественными новообразованиями костей (Рисунок 4).

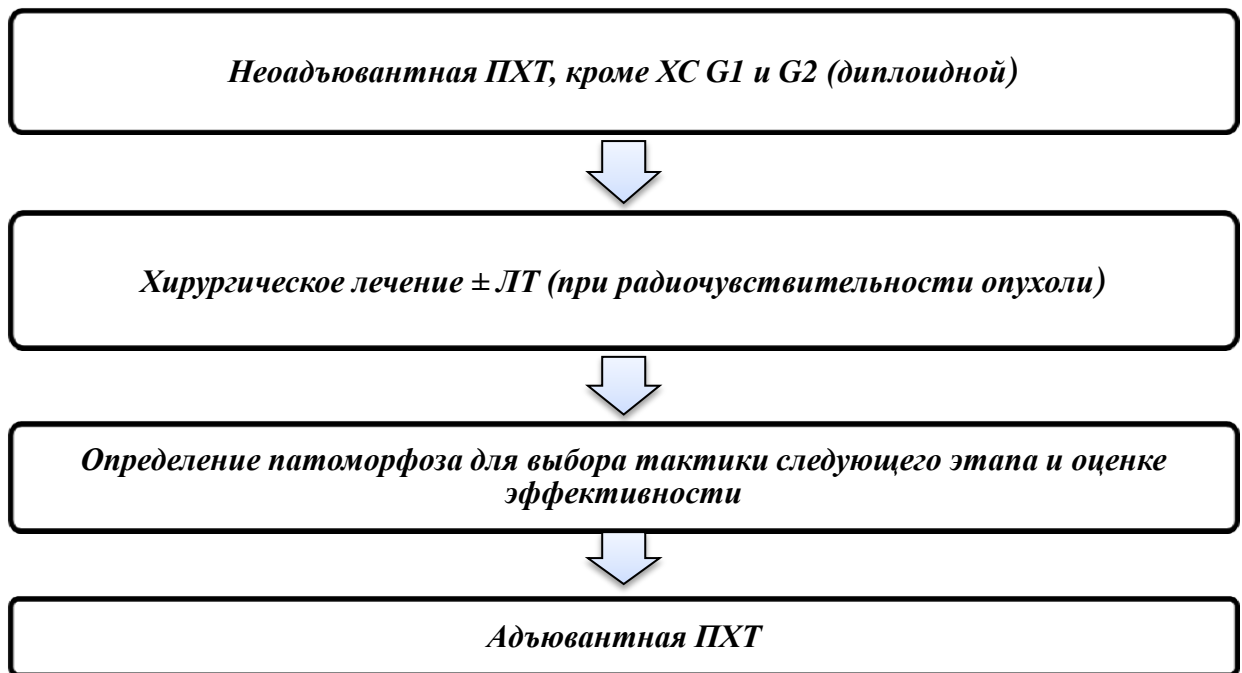


Рисунок 4 – Обобщенный алгоритм противоопухолевой терапии при костных саркомах у детей

Для лечения детей с костными саркомами применяются все существующие современные методы терапии злокачественных опухолей: хирургический, лучевой и лекарственный, с учетом возрастных особенностей организма ребенка и своеобразием злокачественных новообразований детского возраста. Современные протоколы лечения детей включают применение на первом этапе неoadъювантной ПХТ, с целью сокращения объемов опухолевого очага, некроза основного массива опухолевой ткани, что создает возможность отказаться от калечащих

операций в пользу выполнения органосохраняющего оперативного лечения, а также возможности эрадикации микрометастазов. На этапе локального контроля опухолевого очага проводится удаление опухоли хирургическим путем в объеме радикального оперативного вмешательства, поэтому выполнение органосохраняющего оперативного лечения на этапе локального контроля позволяет свести к минимуму проведение калечащих операций у детей, что имеет большое значение с деонтологических и социальных позиций, существенно повышая качество жизни пациентов. В настоящее время операции в объеме эндопротезирования проводятся даже тем детям, у которых диагностирована IV стадия заболевания, поскольку у большинства пациентов удается добиться полной редукции метастазов после проведения ПХТ и увеличить продолжительность жизни. Если же метастатические очаги сохраняются, производится их удаление хирургическим путем, после выполнения органосохраняющей операции на первичном очаге. В настоящее время органосохраняющее лечение невозможно только при отсутствии реакции опухоли на проводимую полихимиотерапию.

Нами применялись следующие методы специального противоопухолевого лечения.

4.1. Полихимиотерапия

Появление эффективных противоопухолевых лекарственных препаратов и рациональных схем полихимиотерапии позволило добиться существенного повышения выживаемости. До наступления эры полихимиотерапии, более 90% детей погибали в течение короткого промежутка времени после установления диагноза заболевания от генерализации процесса и опухолевой интоксикации. С 70-80-е гг. XX века во всем мире ведется интенсивный поиск химиопрепаратов, их комбинаций, доз и методов введения для максимального воздействия на костные саркомы с целью получения максимального некроза опухолевой ткани и, вследствие этого, возможности сохранения конечности. Схемы и режимы ПХТ постоянно совершенствуются [286].

Эффективность лечения оценивается по стандартным критериям ВОЗ для костных опухолей: полный эффект может быть установлен лишь после тотальной резекции опухолевого очага, морфологически подтвержденном лечебном патоморфозе опухоли 4 степени (т.е. при отсутствии жизнеспособной опухолевой ткани) и отсутствии отдаленных метастазов;

- частичный клинический эффект – редукция более 50% опухолевой массы по сравнению с первоначально диагностированным объемом продолжительностью не менее 2 недель, отсутствие новых опухолевых очагов;

- стабилизация заболевания – редукция менее 50% или увеличение не более 25% от первоначального объема опухоли для всех известных очагов;

- прогрессия заболевания – увеличение более 25% от первоначального объема

поражения или появление новых метастазов.

В представленном исследовании ПХТ была проведена 105 (99,1%) детям, в том числе 61 ребенку, больному СЮ, 39 детям, больным ОС и 5 детям с редкими опухолями, 1 ребенок 1 месяца жизни погиб после открытой биопсии СЮ L1-S2 позвонков. Схемы и режимы ПХТ при костных саркомах различаются, далее будут представлены режимы ПХТ, проведенные детям – жителям г. Москвы.

Режимы ПХТ при СЮ:

ПХТ, состоящую из неоадьювантной химиотерапии альтернирующими курсами VAC и IE и адьювантной химиотерапии аналогичной неоадьювантной, но со снижением доз на 30% поучили 44 (72,1%) из 61 детей, больных СЮ. ВХТ с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на адьювантном этапе была проведена 12 (19,6%) детям – 6 с диссеминированным процессом, 4 с локализацией в аксиальном скелете, 2 с поражением ребер и опухолевым плевритом.

Неоадьювантный этап ПХТ:

Блок VAC: 1, 3 и 5 курсы

- винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (максимальная доза 2,0 мг) в 1,8,15 дни в/в струйно (курсовая доза $4,5 \text{ мг/м}^2$)
- циклофосфамид 2100 мг/м^2 в 1 и 2 дни в/в капельно за 1 час (курсовая доза 4200 мг/м^2)
- уромитексан 2600 мг/м^2 в 1 и 2 дни в/в. Первые 400 мг/м^2 за 4 часа капельно, начать вместе с циклофосфамидом, затем в/в капельно в течение суток или по 300 мг/м^2 через каждые 3 часа в/в струйно или per os)
- доксорубин $37,5 \text{ мг/м}^2$ в 1 и 2 дни в/в капельно в виде 24-х часовой инфузии (курсовая доза 75 мг/м^2)

Блок IE: 2 и 4 курсы

- ифосфамид $2,4 \text{ г/м}^2$ 1-5 дни в/в капельно за 1 час (курсовая доза $12,0 \text{ г/м}^2$) на фоне уромитексана
- уромитексан 3000 мг/м^2 в 1-3 дни в/в. Первые 800 мг/м^2 за 4 часа капельно, затем в/в капельно в течение суток или по 600 мг/м^2 через каждые 3 часа в/в струйно
- этопозид 100 мг/м^2 в 1-5 дни в/в капельно 1 часовая инфузия (курсовая доза 500 мг/м^2)

Интервал между курсами составлял 21 день от начала предыдущего курса или при восстановлении абсолютного числа лейкоцитов $> 2000 \text{ кл/мкл}$, тромбоцитов $> 75 \text{ тыс. кл/мкл}$ (но не позднее 25 дня). Уровень креатинина сыворотки крови не должен был превышать 2-х кратного нормального уровня и 1,5-кратного перед назначением ифосфамида.

Адьювантный этап ПХТ:

Блок IE: 6, 8, 10 курсы

- ифосфамид 3,0 г/м² 1-3 дни в/в капельно в 200 мл 0,9% р-ра NaCl за 1 час (курсовая доза 9,0 г/м²).
- уромитексан 3000 мг/м² в 1-3 дни в/в. Первые 800 мг/м² за 4 часа капельно, затем в/в капельно в течение суток или по 600 мг/м² через каждые 3 часа в/в струйно
- этопозид 150 мг/м² 1-3 дни в/в капельно 1 часовая инфузия (концентрация этопозиды 0,2-0,4 мг/мл, разводят в 0,9% р-ре NaCl или 5% глюкозе) (курсовая доза 450 мг/м²).

Блок VAC: 7, 9 курсы

- винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2,0 мг) в 1,8,15 дни в/в струйно (курсовая доза 4,5 мг/м²)
- циклофосфамид 1400 мг/м² в 1 и 2 дни в/в капельно за 1 час (курсовая доза 2800 мг/м²)
- уромитексан 1600 мг/м² в 1 и 2 дни в/в. Первые 400 мг/м² за 4 часа капельно, начать вместе с циклофосфамидом, затем в/в капельно в течение суток или по 300 мг/м² через каждые 3 часа в/в струйно или per os)
- доксорубин 25 мг/м² в 1 и 2 дни в/в капельно в виде 24-х часовой инфузии (курсовая доза 50 мг/м²)

Адьювантный этап, высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток:

- бусульфан 4 мг/кг/день -7,-6,-5,-4 дни (курсовая доза 16 мг/кг)
- тиофосфамид 300 мг/м² /день -3,-2 (курсовая доза 600 мг/м²) или вепезид 1000 мг/м²/день -3,-2 (курсовая доза 2000 мг/м²)
- мелфалан 70 мг/м² /день -3,-2 дни (курсовая доза 140 мг/м²)
- трансплантация аутологичных стволовых клеток - 0 день.

Сбор периферических стволовых клеток (ПСК) и эксфузия костного мозга производились после 2-х курсов неоадьювантной ПХТ, если не был поражен костный мозг. Для пациентов с инициальными метастазами в костный мозг сбор ПСК и КМ производился только после санации костного мозга. Перед первым циклом сепарации ПСК в костном мозге больного не должно было определяться клеток опухоли при световой микроскопии. После 2-го курса ПХТ проводилась стимуляция кроветворения с помощью колониестимулирующих факторов (КСФ) и сбор и криоконсервация аутологичных периферических гемопоэтических стволовых клеток (ПСК). При недостаточном количестве (менее 2×10^6 CD 34+ кл/кг) собранных во время сеансов цитофереза ПСК предусматривалась эксфузия костного мозга. В день 0 ПСК

размораживались в водяной бане при температуре 38-40⁰ и быстро вводились внутривенно.

ПХТ, состоящую из шести курсов по схеме VIDE на этапе индукции (EURO-E.W.I.N.G. 99) (Режим 3), получили 5 (8,2%) детей, из них у 3 детей на адъювантном этапе была проведена ВХТ после курса по схеме VAI.

Режим VIDE:

- винкристин 1,5 мг/м² 1-й день (курсовая доза 1,5 мг/м²)
- ифосфамид 3 гр/м² 1-3 дни (курсовая доза 9 гр/м²) на фоне уромитексана
- доксорубин 20 мг/м² 1-3 дни (курсовая доза 60 мг/м²)
- этопозид 150 мг/м² 1-3 дни (курсовая доза 450 мг/м²)

Каждый последующий курс проводился на 21 день от начала предыдущего. На адъювантном этапе в зависимости от стадии, объема опухоли, наличия радикальной операции на этапе локального контроля и степени лечебного патоморфоза предусмотрены различные схемы ПХТ.

При локализованных неоперабельных СЮ, локализованных операбельных СЮ с плохим лечебным патоморфозом (более 5% живых клеток опухоли при гистологическом исследовании), и при метастатических СЮ с поражением только легких проводится или восемь курсов VAI - получили 2 детей: ребенок, больной локализованной неоперабельной СЮ левой подвздошной кости и ребенок, больной локализованной неоперабельной СЮ С1,7 позвонков, либо один курс VAI и далее высокодозная ПХТ по схеме бусульфан+мелфалан, получили 2 детей: ребенок, больной локализованной СЮ левой малоберцовой кости, лечебным патоморфозом I степени и ребенок, больной неоперабельной локализованной СЮ С1,7 позвонков. При метастатических СЮ (внелегочные или комбинированные метастазы) проводится ВХТ комбинацией бусульфан+мелфалан, получил ребенок, больной СЮ 10 ребра слева, с прорастанием в позвоночный канал и метастазами в легкие и плевру.

Режим VAI:

- винкристин 1,5 мг/м² 1-й день (курсовая доза 1,5 мг/м²)
- дактиномицин 0,75 мг/м² 1,2 дни (курсовая доза 1,5 мг/м²)
- ифосфамид 3000 мг/м² 1,2 дни (курсовая доза 6000 мг/м²) на фоне уромитексана

Режим ВХТ бусульфан+мелфалан:

- бусульфан 16 мг/кг (курсовая доза)
- мелфалан 140 мг/м² (курсовая доза)
- аутологичная трансплантация ПСК

При локализованных операбельных ОССЮ объемом менее 200 см³ и хорошим лечебным патоморфозом (менее 5% живых клеток опухоли) проводится восемь курсов по схеме VAI или один курс VAI и далее семь курсов по схеме VAC.

Режим VAC:

- винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ 1-й день (курсовая доза $1,5 \text{ мг/м}^2$)
- дактиномицин $0,75 \text{ мг/м}^2$ 1,2 дни (курсовая доза $1,5 \text{ мг/м}^2$)
- циклофосфамид 1500 мг/м^2 1-й день (курсовая доза 1500 мг/м^2) на фоне уромитексана

Режимы ПХТ при ОС:

С 1999 по 2003 год ПХТ получили 12 (30,7%) пациентов: 2 ребенка получили ПХТ по схеме:

Неoadьювантный этап ПХТ, 1-5 курс:

- платидиам 100 мг/м^2 в 1 день в/артериально
- доксорубицин 30 мг/м^2 в 2,3,4 дни в /артериально
- циклофосфамид 1200 мг/м^2 в 5 день в/в кап
- винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ в 5 день в/в струйно

Адьювантный этап ПХТ, 6 -10 курс:

- этопозид 100 мг/м^2 с 1 по 5 день
- ифосфамид $1,8 \text{ г/м}^2$ с 1 по 5 день, на фоне уромитексана $1,8 \text{ г/м}^2$ с 1 по 5 день

Поскольку при анализе итогов исследования на больших группах больных, таких, как COSS-86 [287], получавших внутриартериальную и внутривенную предоперационную химиотерапию, достоверной разницы в сроках выживания, появлении отдаленных метастазов и непосредственном воздействии на опухоль не получено, то от внутриартериального введения препаратов в дальнейшем, было решено отказаться, в связи с такими осложнениями метода, как экстравазаты, некроз кожи, образование булл. С 2003 г. 10 (25,6%) пациентам проводилась ПХТ (APIE) по схеме:

Неoadьювантный этап ПХТ: 1, 3 курс:

- цисплатин 50 мг/м^2 1, 2 дни, в/в капельно за 24
- доксорубицин 45 мг/м^2 3, 4 дни, в/в капельно за 24 часа 2, 4 курс:
- ифосфамид 3 гр/м^2 в 15, 16, 17 дни, в/в капельно за 1 час на фоне уромитексана
- этопозид 150 мг/м^2 в 15, 16, 17 дни, в/в капельно за 1 час

Адьювантный этап ПХТ был 6 (15,4%) пациентам с хорошим ответом на неoadьювантную ПХТ и при III-IV степени лечебного патоморфоза:

5, 7, 9 курс:

- ифосфамид 3 гр/м^2 1, 2, 3 дни, в/в капельно за 1 час
- этопозид 150 мг/м^2 1, 2, 3 дни, в/в капельно за 1 час

6, 8, 10 курс

- цисплатин 50 мг/м^2 15, 16 дни, в/в капельно за 24 часа

- доксорубин 45 мг/м² 17, 18 дни, в/в капельно за 24 часа

Адьювантный этап ПХТ проведен 4 (10,2%) пациентам при отсутствии хорошего ответа на неоадьювантную ПХТ и при I-II степени лечебного патоморфоза по схеме:

5, 7, 9 курсы полихимиотерапии

- цисплатин 50 мг/м² 15, 16 дни, в/в капельно за 24
- доксорубин 45 мг/м² 17, 18 дни, в/в капельно за 24 часа

6, 8 курсы полихимиотерапии

- этопозид 100 мг/м² 1, 2, 3, 4, 5 дни, в/в капельно за 1 час
- циклофосфамид 400 мг/м² 1, 2, 3, 4, 5 дни в/в капельно за 1 час на фоне

уромитексана

- карбоплатин 500 мг/м² 4-й день в/в капельно за 2 часа

С 2003 года 27 (69,2%) пациентам проводилась ПХТ (МАPIЕ) с высокими дозами метотрексата, в связи с доказанной высокой эффективностью метотрексата в составе многокомпонентных программ [288].

Неоадьювантный этап ПХТ:

Блок А (первая неделя)

- цисплатин 50 мг/м² 1, 2 дни, в/в капельно за 24
- доксорубин 45 мг/м² 3, 4 дни, в/в капельно за 24 часа

Блок В (четвертая неделя)

- метотрексат 12 гр/м² (максимальная разовая доза 20 гр.) в 1, 8 дни, в/в капельно за 4 часа
- лейковорин по 15 мг/м² в/в струйно, с 24 часа от начала инфузии метотрексата через каждые 6 часов, 10-12 введений
- ифосфамид 3 гр/м² в 15, 16, 17 дни, в/в капельно за 1 час на фоне уромитексана
- этопозид 150 мг/м² в 15, 16, 17 дни, в/в капельно за 1 час

Блок С (седьмая – восьмая неделя)

- метотрексат 12 гр/м² (максимальная разовая доза 20гр.) в 1, 8 дни, в/в капельно за 4 часа
- лейковорин по 15 мг/м² в/в струйно, с 24 часа от начала инфузии метотрексата через каждые 6 часов, 10-12 введений.
- цисплатин 50 мг/м² в 15, 16 дни, в/в капельно за 24 часа
- доксорубин 45 мг/м² в 17, 18 дни, в/в капельно за 24 часа

Блок D (двенадцатая неделя)

- цисплатин 50 мг/м² 1, 2 дни, в/в капельно за 24 часа
- ифосфамид 3 гр/м² 3, 4, 5 дни, в/в капельно за 1 час на фоне уромитексана

Адьювантный этап ПХТ (пять блоков) проведен 15 (38,4%) пациентам с хорошим ответом на неоадьювантную ПХТ и при III-IV степени лечебного патоморфоза:

Блок E (на 16 неделе)

- ифосфамид 3 гр/м² 1, 2, 3 дни, в/в капельно за 1 час
- этопозид 150 мг/м² 1, 2, 3 дни, в/в капельно за 1 час

Блок AA (на 19 неделе)

- метотрексат 8 гр/м² 1, 8 дни, в/в капельно за 4 часа
- лейковорин по 15 мг/м² в/в струйно, с 24 часа от начала инфузии метотрексата

через каждые 6 часов, 10-12 введений.

- цисплатин 50 мг/м² 15, 16 дни, в/в капельно за 24 часа
- доксорубин 45 мг/м² 17, 18 дни, в/в капельно за 24 часа

Блок BB (на 22 неделе)

- ифосфамид 3 гр/м² 1, 2, 3 дни, в/в капельно за 1 час
- этопозид 150 мг/м² 1, 2, 3 дни, в/в капельно за 1 час

Блок CC (на 25 неделе)

- метотрексат 8гр/м² 1, 8 дни, в/в капельно за 4 часа
- лейковорин по 15 мг/м² в/в струйно, с 24 часа от начала инфузии метотрексата

через каждые 6 часов, 10-12 введений.

- ифосфамид 3 гр/м² 15, 16, 17 дни, в/в капельно за 1 час на фоне уромитексана
- этопозид 150 мг/м² 15, 16, 17 дни, в/в капельно за 1 час

Блок DD (на 28 неделе)

- цисплатин 50 мг/м² 1, 2 дни, в/в капельно за 24 часа
- ифосфамид 3 гр/м² 3, 4, 5 дни, в/в капельно за 1 час на фоне уромитексана

Адьювантный этап ПХТ (4 курса) проведен 12 (30,7%) пациентам при отсутствии хорошего ответа на неоадьювантную ПХТ и при I-II степени лечебного патоморфоза по схеме:

1, 3 курсы полихимиотерапии (на 19 и 25 неделях, соответственно)

- цисплатин 50 мг/м² 15, 16 дни, в/в капельно за 24
- доксорубин 45 мг/м² 17, 18 дни, в/в капельно за 24 часа

2, 4 курсы полихимиотерапии (на 22 и 28 неделях, соответственно)

- этопозид 100 мг/м² 1, 2, 3, 4, 5 дни, в/в капельно за 1 час
- циклофосфамид 400 мг/м² 1, 2, 3, 4, 5 дни в/в капельно за 1 час на фоне уромитексана
- карбоплатин 500 мг/м² 4-й день в/в капельно за 2 часа

Оценка эффективности ПХТ при СЮ и ОС

Степень некроза опухоли (лечебный патоморфоз) после неoadъювантной химиотерапии – это прогностический фактор, достоверно влияющий на выживаемость [80]. После тотальной резекции опухолевого очага определяли количество жизнеспособных опухолевых клеток в гистотопографических срезах. Неoadъювантная химиотерапия может индуцировать некроз клеток в первичной опухоли, тем самым облегчить хирургическую резекцию и способствовать эрадикации микрометастазов [100].

Лечебный патоморфоз опухоли оценивали следующим образом: I степень – нет некроза клеток в опухоли, II – от 50% до 95% некротизированных клеток, III – более 95%, но менее 100% и IV – 100% некротизированных клеток. Пациенты с некрозом опухоли более 90%, т.е. с III и IV степенью патоморфоза, классифицировались как хорошо отвечающие на химиотерапию, соответственно, эффективность ПХТ можно оценивать по количеству пациентов с III и IV степенью патоморфоза. Для оценки патоморфоза использовали материал, полученный при тотальной резекции опухолевого очага, биопсийный материал использовать нецелесообразно, поскольку невозможно адекватно оценить количество погибших клеток по отношению ко всему объему остаточной опухоли.

У детей, перенесших операцию на первом этапе, либо не оперированных, эффективность ПХТ может быть оценена лишь косвенно, по отсутствию рецидива, сокращению мягкотканого компонента, накоплению контрастного вещества при выполнении КТ и МРТ, а также накоплению РФП, что не может быть достоверным показателем эффективности лечения. Основным показателем эффективности у таких детей – безрецидивная выживаемость. Лечебный патоморфоз был определен у 71 (67,0%) из 106 детей, получивших противоопухолевую терапию, перенесли операцию на первом этапе 13 (12,3%) детей, не были оперированы 19 (17,9%) детей, у 3 (2,8%) детей лечебный патоморфоз не был определен. Лечебный патоморфоз для детей, больных СЮ и ОС, оперированных после проведения неoadъювантной ПХТ (Таблица 35).

Таблица 35 – Лечебный патоморфоз

Патоморфоз	СЮ, VAC и IE		ОС, MAPIE	
	n	%	n	%
I	5	14,3	2	8,0
II	3	8,6	10	40,0
III	15	42,9	11	44,0
IV	12	34,3	2	8,0
Итого	35	100,0	25	100,0

Эффективность других схем трудно оценить, вследствие недостаточного количества случаев: патоморфоз I степени был отмечен у 1 ребенка, получившего VIDE, патоморфоз III степени был отмечен у 2 детей, получивших внутриаартериальное введение химиопрепаратов, среди 4 детей получивших АРІЕ, патоморфоз I степени был у 1 ребенка, III степени – 1 ребенка, IV степени – 2 детей.

Режимы ПХТ при редких костных саркомах:

Специальное противоопухолевое лечение было проведено 5 (83,3%) детям, больным редкими костными саркомами (Таблица 36).

Таблица 36 – ПХТ пациентов, больных редкими костными саркомами

Показатель	Характеристика пациентов				
	Локализованные		Диссеминированные		
	Пациент С.С.	Пациент Б.Д.	Пациент Г.К.	Пациент Г.Е.	Пациент Б.О.
Диагноз	Вторичная хондросаркома левой бедренной кости	Недифференцированная высокозлокачественная плеоморфная саркома правой бедренной кости	Мезенхимальная хондросаркома правой бедренной кости, мтс в легкие, головной мозг	Злокачественная адамантинома левой малоберцовой кости. Рецидив I: мтс в мягкие ткани левой голени	Злокачественная хордома C2-C5, мтс в мягкие ткани
Возраст, лет	14	14	3	13	11
Стадия	IIb	IIb	IVb	IVb	IVb
Стадия, TNM, G	T2N0M0 G2	T2N0M0 G3	T2N0M1bG3	рецидив	T3N0M1bG3
Мтс	нет	нет	множественные, легкие	единичные, мягкие ткани	множественные, мягкие ткани
ПХТ	АРІЕ	VAC и ІЕ	МАРІЕ	АРІЕ	Иматиниб 340 мг/м ² в день (таргетная терапия)
Патоморфоз	II	IV	II	I	оперирован на 1 этапе

При мезенхимальной ХС, ХС II степени злокачественности с низкой степенью плоидности и злокачественная адамантиноме проводилась ПХТ. При локализованной ХС II

степени злокачественности и рецидиве злокачественной адамантиномы с единичными метастазами в мягкие ткани, ПХТ проводилась так же, как при ОС, но без включения метотрексата –альтернирующими курсами, препаратами доксорубин, цисплатин, ифосфамид, этопозид, при диссеминированной мезенхимальной ХС, учитывая крайне агрессивную природу опухоли, с применением высоких доз метотрексата. ХС у детей встречается крайне редко, что затрудняет поиск эффективных режимов ПХТ. Ребенку, больному недифференцированной высокозлокачественной плеоморфной саркомой правой бедренной кости терапия проводилась аналогично саркоме Юинга и показала высокую эффективность. Пациенту, больному злокачественная хордой С2-С5, метастазами в мягкие ткани была проведена таргетная терапия, поскольку данная опухоль не чувствительна к другим видам ПХТ.

4.2. Хирургическое лечение

Хирургические вмешательства, выполненные на первом этапе лечения

На первом этапе противоопухолевого лечения выполнялись трепанбиопсии – 58 (54,7%) и открытые биопсии – 35 (33,0%) с диагностической целью. Так же на первом этапе были оперированы 13 (12,3%) детей, из них 10 (9,4%) в объеме удаления опухоли, 3 (2,8%) – в объеме ампутации нижних конечностей. При планировании операции в объеме удаления опухолевого очага учитывалось, что область проведения биопсии контаминирована опухолевыми клетками, поэтому разрез для биопсии выполнялся в пределах планируемого хирургического разреза. Биопсия очага поражения при костных саркомах требует значительный объем опухолевой ткани или несколько образцов для постановки диагноза, что позволяло патологоанатомам оценивать клеточные морфологические признаки и тканевую архитектуру с разных участков поражения. Кроме того, предоставлялся материал для проведения вспомогательных исследований, таких как иммуногистохимия, цитогенетика, молекулярная генетика, проточная цитометрия и электронная микроскопия, позволяющих не только диагностировать, но и классифицировать опухоли костей для выбора окончательного лечения. [289]. Биопсия выполнялась 37 (30,8%) пациентам, из продольного разреза, путем формирования продольного овального кортикального окна, при тщательном гемостазе, поскольку любая гематома вокруг опухоли контаминирована опухолевыми клетками. Большая гематома может расслаивать мягкие ткани и подкожную клетчатку, приводя к контаминации всей конечности, делая невозможным последующее органосохраняющее хирургическое вмешательство. В ряде случаев, учитывая высокую степень злокачественности костных сарком детского возраста, выполнение оперативного вмешательства на первом этапе в объеме удаления опухоли рассматривалось как расширенная биопсия, поскольку без диагноза и без предшествующей ПХТ нельзя гарантировать хирургическую санацию организма, исключением были 3 ребенка,

больные остеосаркомой левой большеберцовой кости, правой пяточной кости и правой бедренной кости, которым были выполнены ампутации нижних конечностей, вероятно, по жизненным показаниям (Таблица 37).

Таблица 37 – Характеристика пациентов, оперированных на первом этапе

№	Диагноз	Объем оперативного вмешательства
1.	Саркома Юинга основной фаланги 2 пальца левой кисти	Резекция основной фаланги
2.	Экстраоссальная паравертебральная саркома Юинга позвоночного канала на уровне Th4-Th8 позвонков	Удаление экстрадуральной опухоли позвоночного канала
3.	Экстраоссальная паравертебральная саркома Юинга позвоночного канала на уровне T4-5, параплегия	Удаление экстрадуральной опухоли
4.	Экстраоссальная паравертебральная саркома Юинга позвоночного канала на уровне Th6-8	Ляминэктомия, удаление экстрадуральной опухоли
5.	Злокачественная хордома с2-с5	Частичное удаление опухоли
6.	Саркома Юинга C1-C7	Частичное удаление экстрадуральной и паравертебральной опухоли C2-C6
7.	Саркома Юинга L1-S2	Удаление опухоли
8.	Саркома Юинга C4-C7	Частичное удаление экстрадуральной опухоли, декомпрессия СМ
9.	Саркома Юинга T8-9, параплегия	Удаление экстрадуральной опухоли, задний транспедикулярный спондилодез D7-D12 металлоконструкцией
10.	Саркома Юинга 10 ребра слева, с прорастанием в позвоночный канал, забрюшинное пространство, легкие	Удаление опухоли грудной клетки

Очевидно, что локализация опухоли вблизи позвоночного столба или позвонках, маскировала костные саркомы, и предположительный диагноз был, вероятно, опухоль ЦНС, что и служило основанием для выполнения оперативного вмешательства на первом этапе.

Хирургическая санация

Локальный контроль опухоли можно достигнуть путем хирургического вмешательства в объеме тотальной резекции опухолевого очага или лучевой терапии, в радикальной дозе, эквивалентной эффекту хирургического удаления опухоли. В последние годы принципиально изменились подходы к оперативному вмешательству по сравнению с ранее принятыми традиционными установками, когда операции выполнялись только по индивидуальным показаниям (рецидивы, патологические переломы, наличие кровотечения) у 10-20% больных.

В настоящее время все больные должны получать хирургическое лечение за

исключением неоперабельных локализаций, таких, как кости таза в большинстве случаев и позвоночный столб. Исключительно в редких случаях встречаются первичные операбельные опухоли костей таза. При наличии патологического перелома конечности, кровотечения в месте первичного очага поражения вследствие распада новообразования, показано удаление опухоли в объеме ампутации или экзартикуляции конечности на первом этапе лечения, до проведения индуктивной химиотерапии.

Улучшение результатов лечения с внедрением неoadьювантной интенсивной ПХТ послужило поводом для разработки органосохраняющих операций на конечностях. За последнее десятилетие в связи с большими достижениями в области ортопедии и протезирования, появлением новых видов эндопротезов, показания к проведению органосохраняющих операций расширились. В частности, появились эндопротезы, позволяющие выполнить экзартикуляцию трубчатой кости в двух суставах с замещением дефектов эндопротезами обоих суставов, в том числе «растущими» эндопротезами. В настоящее время операция остается неотъемлемой частью лечения костных сарком совместно с химиотерапией. Цель операции должна быть в полном удалении опухоли с широким краем интактной ткани, чтобы избежать местного рецидива и улучшить общую выживаемость. Необходимый объем резекции можно определить в соответствии с рекомендациями Эннекинга [68], разработанными в 1980 году (Таблица 38).

Таблица 38 – Хирургическое стадирование костных сарком по Эннекингу, 1980

Стадия	Локализация*	Степень злокачественности**	Метастазы***
IA	T1	G1	M0
IB	T2	G1	M0
IIA	T1	G2	M0
IIB	T2	G2	M0
III	Любая T	Любая G	M1

* T1 - в пределах надкостницы; T2 – в пределах смежного суставного хряща, коркового слоя кости, фасции, суставной капсулы или мышцы

** G1 – низкая степень злокачественности: однородный тип клеток без атипии, несколько митозов; G2 – высокая степень злокачественности: атипичные ядра, выраженные митозы

*** M0 – метастазов нет; M1 – метастазы есть

Костные саркомы у детей, практически всегда высокой степени злокачественности, следовательно, стадируется как IIA, IIB, III стадия. Выбор оптимального варианта хирургического лечения зависит от степени злокачественности опухоли, ее местоположения и реакции на неoadьювантную химиотерапию [12], а также ожидаемого функционального результата. Виды хирургического вмешательства на первичном очаге были следующие (Таблица 39):

1. ампутация или экзартикуляция;
2. органосохраняющие вмешательства, с последующей реконструкцией конечности;

3. резекция кости;
4. экстирпация кости.

Таблица 39 – Критерии оперативного вмешательства по Эннекингу

Разрез	Край	Вариант оперативного вмешательства	
		Органосохраняющий	Органуносящий
Внутри опухоли	Опухолевые клетки в крае резекции	Внутри капсулы опухоли, кускование	Внутри капсулы опухоли
По краю опухоли	Внутри реактивной зоны, эктсракапсулярно	Краевая резекция, en bloc	По краю опухоли
Широкое местное иссечение	За пределами реактивной зоны; внутри единого мышечно-фасциально-футлярного блока, в пределах здоровых тканей	Широкая резекция, en bloc	Широкий, по кости
Радикальное иссечение	Единым мышечно-фасциально-футлярным блоком, вместе с окружающими здоровыми тканями во всех направлениях	Радикальный en bloc	Экзартикуляция

Используются четыре основных типа резекций, каждое из которых основано на взаимосвязи плоскости разреза с опухолью и ее псевдокапсулой: внутриочаговые, краевые, широкие и радикальные иссечения. Операция с краями резекции внутри опухолевой массы приводит к удалению только части опухоли, псевдокапсула и макроскопическая опухоль сохраняются. При краевой резекции плоскость разреза проходит через псевдокапсулу опухоли. Такая резекция приводит к развитию локального рецидива. Широкая (en bloc) резекция приводит к удалению опухоли, ее псевдокапсулы и манжеты нормальной ткани, окружающей опухоль во всех направлениях. Это минимальный необходимый запас при резекции саркомы костей. Адекватная толщина нормальной манжеты ткани должна быть не менее 5 см. Радикальное удаление включает удаление опухоли и всего анатомического отдела, в котором она возникает. Все хирургические операции по поводу костных сарком у детей должны выполняться с соблюдением принципа хирургической санации – абластичной широкой резекции пораженной кости вместе с окружающими здоровыми тканями во всех направлениях, единым мышечно-фасциально-футлярным блоком, с обязательным удалением в блоке всех мест предыдущих биопсий и профилактикой имплантационных метастазов, насколько это возможно, должно быть тщательное избегание контаминации опухолевыми клетками ложа удаленной

опухоли.

Ампутация или экзартикуляция

Достижения в области химиотерапии, совершенствование хирургических методов, применение высокотехнологичных имплантов позволяют избегать оргауноносящих вмешательств. В настоящее время почти 90% пациентов подвергаются органосохраняющим операциям, ввиду отсутствия разницы в выживаемости между пациентами, которые подвергаются органосохраняющему лечению и ампутациям, но все же существует возможность локального рецидива при эндопротезировании. В педиатрической онкоортопедии показания к ампутации и/или экзартикуляции – это прогрессирование опухолевого процесса на фоне лечения ввиду отсутствия эффекта на проводимую ПХТ, размеры опухоли, не позволяющие выполнить оперативное вмешательство в радикальном объеме, прорастание опухоли сосудисто-нервного пучка, возраст больного до 3 лет, при отсутствии радиочувствительности опухоли. При наличии кровотечения в месте первичного очага поражения вследствие распада новообразования, показано удаление опухоли в объеме ампутации или экзартикуляции конечности на первом этапе лечения (до проведения неoadьювантной химиотерапии). Наличие патологического перелома в настоящее время не препятствует выполнению органосохраняющего лечения, при условии проведения эффективной ПХТ [290, 291].

Ввиду невозможности выполнения органосохраняющего лечения, были выполнены следующие виды оргауноносящих операций 7 детям, больным остеосаркомой, что составило 8,1% от всех 86 оперированных детей:

1.1. Экзартикуляция бедра: обычно используется при саркомах, располагающихся ниже малого вертела, при наличии метастазов в костный мозг, прорастании опухоли бедренной артерии, множественных метастазах в мягкие ткани бедра. Была выполнена ребенку 11 лет, больному остеосаркомой правой бедренной кости, T3N0M0, III стадия. Показания к операции: отрицательная динамика по данным R-графии, УЗВТ и РИД после проведения 1 курса ПХТ: поражение правой бедренной кости до подвертельной области, увеличение объема внекостного компонента, очаг накопления РФП в дистальном эпиметадиафизе правой бедренной кости до 16-17%, вовлечение в опухолевый процесс правой подколенной артерии. Ход операции стандартный. Ближайший и отдаленный послеоперационный период протекал гладко, швы сняты на 14 - 15 сутки, 2 курс ПХТ – на 8 сутки после операции. Жив без болезни 142 мес.

1.2. Ампутация бедра: используется при нерезектабельных местных рецидивах сарком костей голени, вовлечение магистральных сосудов и нервов, метастазах в мягких тканях. Уровень ампутации определяется локализацией опухоли, но не менее 5 см здоровых тканей от проксимальной границы опухоли. Была выполнена 3 детям: двум детям 11 и 13 лет, больным

остеосаркомой левой большеберцовой кости и ребенку 11 лет, больному остеосаркомой правой бедренной кости. Во всех случаях отмечалось отсутствие чувствительности опухоли к проводимой ПХТ. В отдаленном послеоперационном периоде у ребенка больного остеосаркомой правой бедренной кости через 6 месяцев после ампутации развился остеомиелит культы бедренной кости, была выполнена экзартикуляция культы правого бедра. Ребенок погиб от прогрессирования болезни, развились множественные метастазы в легкие и отдаленные лимфоузлы. У других детей, перенесших операцию в указанном объеме, ближайший и отдаленный послеоперационный период протекал гладко, швы сняты на 14 - 15 сутки, ПХТ проведена в положенные сроки. Ребенок 11 лет, больной остеосаркомой левой большеберцовой кости, погиб от множественных метастазов в легкие. Рецидив болезни наступил через 15 мес. Ребенок 13 лет, больной остеосаркомой левой большеберцовой кости, с метастазом в 4 ребро слева, жив без болезни 89 мес.

1.3. Радикальная межлопаточно-грудная ампутация с резекцией грудной стенки: наиболее часто применяется при рецидивах костных сарком плечевой кости, вовлечении сосудисто-нервного пучка и метастазах указанную область. Была выполнена ребенку 14 лет, больному остеосаркомой левой плечевой кости, патологическим переломом левой плечевой кости, прорастанием опухоли в мягкие ткани левого плеча, в левую аксиллярную область, метастазах в легкие и плевру, ввиду неэффективности ПХТ в отношении первичного очага, контроль метастазов в легкие был достигнут после операции на фоне применения высоких доз метотрексата. Ближайший и отдаленный послеоперационный период протекал гладко, швы сняты на 21 сутки, ПХТ проведена в положенные сроки с эффектом в виде редукции метастатических узлов в легких. Ребенок погиб от рецидива болезни, множественных метастазов в легкие, лимфоузлы, мягкие ткани. Рецидив наступил через 6 месяцев.

1.4. Ампутация плеча: применяется при местных рецидивах сарком костей предплечья и вовлечении сосудисто-нервного пучка, уровень ампутации должен быть не менее 5 см здоровых тканей от проксимальной границы опухоли, локализующейся на предплечьи. Была выполнена ребенку 10 лет, больному остеосаркомой левой лучевой кости, ввиду невозможности выполнения операции в радикальном объеме, поскольку опухоль прорастала сосудисто-нервный пучок. Ближайший и отдаленный послеоперационный период протекал гладко, швы сняты на 14 - 15 сутки, ПХТ проводилась без удлинения интервалов. Ребенок жив без болезни 64 месяца.

1.5. Ампутация голени: используется при саркомах и рецидиве сарком с обширной инфильтрацией окружающих продольных структур. При выполнении ампутации голени следует стремиться к сохранению длинной культы и головки малоберцовой кости для наилучшей фиксации и функции протеза, но уровень ампутации должен быть не менее 5 см

здоровых тканей от проксимальной границы опухоли. Была выполнена ребенку 13 лет, больному остеосаркомой правой пяточной кости на первом этапе. Течение послеоперационного периода позволило выполнить программное лечение, ребенок жив без болезни 48 мес.

У детей-жителей г. Москвы, больных костными саркомами, включенных в данное исследование, не выполнялись: резекция половины таза с использованием заднего и переднего лоскута; резекция половины таза с использованием переднего лоскута; межлопаточно-грудная ампутация; экзартикуляция плеча; ампутация предплечья.

Органосохраняющее лечение

Органосохраняющее лечение было выполнено 79 пациентам, что составило 91,9% от всех 86 детей, перенесших хирургическое лечение. У детей выполняются следующие виды органосохраняющих операций: эндопротезирование, костная пластика с применением аллотрансплантатов, аутотрансплантаты и ротационная пластика. Органосохраняющие оперативные вмешательства состояли из резекции опухоли, восстановления скелета и перемещения мягких тканей и мышц. Средний скелетный дефект после адекватной резекции опухоли кости составил 15-20 см. Перемещение мышц выполнялись для адекватного мягкотканного покрытия и для сохранения функции конечности, поскольку для снижения риска некроза кожного лоскута и вторичной инфекции требовалось адекватное покрытие мягких тканей. При выполнении оперативных вмешательств, руководствовались следующими рекомендациями: отсутствие вовлечения в опухоль основного нервно-сосудистый пучка; достижение широкой резекции пораженной кости с нормальной мышечной манжетой во всех направлениях; все предыдущие участки биопсии и все потенциально загрязненные ткани должны быть удалены в блоке; кость должна быть удалена не менее, чем на 3 - 4 см за пределами границы опухоли, определенной по данным РКТ, МРТ и РИД костей; иссечение капсулы сустава и адекватная реконструкция двигательной функции за счет перемещения региональных мышц.

Эндопротезирование

У детей, жителей г. Москвы, перенесших эндопротезирование, применялись следующие основные типы онкологических мегаэндопротезов: стандартные, индивидуальные, модульные. Опухоли кости у детей встречались преимущественно в метафизарной области, близкой к зоне роста, поэтому у детей отдавалось предпочтение индивидуальным эндопротезам удлиняющейся («растущей» или «раздвижной») конструкции, поскольку дает возможность компенсировать разницу в длине конечностей, неизбежно возникающую по мере роста ребенка, либо модульным эндопротезам, применявшимся у мальчиков, старше 14 лет и у девочек, старше 12 лет. Предпочтение растущим эндопротезам отдавалось в том случае, если ожидаемая разница в длине нижних и верхних конечностей после достижения костной зрелости составляет

более 3 и 5 см соответственно. Если ожидаемая разница меньше указанных величин, применялись модульные протезы, с умышленным удлинением оперированной конечности до 2 - 3 см. Пациентам, у которых разница в длине ног составит менее 3 см, устанавливались стандартные протезы взрослого типа. Девочки старше 11 лет или мальчики старше 13 лет редко нуждаются в растущих эндопротезах. Стандартные эндопротезы аналогичны применяющимся у взрослых, имеют фирменные различия в зависимости от изготовителя имплантата. Растущие эндопротезы изготавливались на заказ по чертежам на основании представленных данных рентгенографии, РКТ и МРТ, позволяют проводить в последующем поэтапную коррекцию длины имплантата с помощью механизма дистракции, механического, с помощью поворота ключа через мини-разрез, либо неинвазивного, при котором дистракция происходит в результате воздействия на механизм электромагнитного поля или с помощью вмонтированного в эндопротез электрического двигателя, который приводится в действие устройством, выведенным наружу [292]. Универсальные модульные эндопротезы позволяли проводить коррекцию длины имплантата интраоперационно, в зависимости от выбора уровня резекции.

Показанием к эндопротезированию служило поражение ДТК морфологически подтвержденными злокачественными опухолями. Противопоказания были следующие:

1. вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудов и нервов;
2. инфицирование области эндопротезирования;
3. прогрессирование опухоли на фоне проведения ПХТ;
4. тяжелое общее состояние, угрожающее жизни больного.

Следует отметить, что в настоящее время локализация опухоли в диафизе, наличие патологического перелома и рост мальчиков менее 155 см, девочек – 150 см больше не лимитируют выполнение эндопротезирования. Наличие «растущих» конструкций позволял выполнять операции даже детям в возрасте младше 5 лет.

В настоящее исследование вошло 44 (41,5%) пациента перенесших эндопротезирование крупных суставов конечностей, что составило 51,2% от 86 (100%) оперированных больных: 23 (52,3%) мальчика, 21 (47,7%) девочки (Таблица 40).

Таблица 40 – Распределение пациентов, перенесших эндопротезирование, по полу и возрасту

Возраст (лет)	n	%	Пол			
			Мальчик		Девочка	
			n	%	n	%
1-5	1	2,3	-	-	1	100
6-12	16	36,4	8	34,8	8	38,1
13-17	27	61,4	15	65,2	12	57,1
Итого	44	100,0	23	100,0	21	100

Во всех возрастных группах мальчикам и девочкам эндопротезирование проводилось с одинаковой частотой. Средний возраст пациентов составил $12,40 \pm 0,47$ лет (от 3 до 17 лет; $SD=3,15$). Объем мягкотканого компонента опухоли до лечения менее 100 см^3 был у 12 (27,3%) пациентов, перенесших эндопротезирование, более 100 см^3 – был у 22 (50,0%), отсутствовал – у 10 (22,7%) детей. Средний объем мягкотканого компонента составил $198,40 \pm 52,53$ (от 0 до $1834,6 \text{ см}^3$; $SD=328,05$). Протяженность поражения по длиннику ДТК более 8 см. была у 40 (90,9%) детей, менее 8 см – у 4 (9,1%). Патологический перелом наблюдался у 5 (11,4%) пациентов. Наибольшее количество наблюдений было с морфологическим диагнозом остеосаркома – 27 (61,4%), саркома Юинга – 14 (31,8%), хондросаркома – 2 (4,5%), недифференцированная высокозлокачественная плеоморфная саркома – 1 (2,3%).

По локализации процесса преобладали саркомы бедренной кости – 23 (52,3%) случая, большеберцовой кости – 12 (27,3%), плечевой кости – 8 (2,3). Эндопротезирование правого тазобедренного сустава выполнено 1 (2,3%) ребенку с поражением саркомой Юинга подвздошной, лонной и седалищной костей. Распределение больных в зависимости от TNM стадии заболевания представлено в таблице 41.

Таблица 41 – Распределение детей, перенесших эндопротезирование, по стадии заболевания

Стадия	TNM	n	%
IIA	T1N0M0	4	9,1
IIIB	T2N0M0	23	52,3
III	T3N0M0	4	9,1
IVA	T1-3N0M1a	9	20,5
IVB	T1-3N1M0-1a,b T1-3N0-1M1b	4	9,1
Итого		44	100,0

Отдаленные метастазы определялись у 13 (29,5%) пациентов, у 31 (70,5%) был локализованный процесс.

Стандартное обследование с целью предоперационного планирования выполнялось по алгоритму, представленному выше, и включало:

- анализ жалоб, данных анамнеза и клинический осмотр пациентов;
- клиничко-лабораторные и инструментальные исследования: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, ЭКГ;
- лучевые методы обследования: рентгенограмма пораженного сегмента скелета в 2-х стандартных проекциях, а также пораженной и контрлатеральной конечности на всем протяжении; КТ и/или МРТ исследование пораженного отдела скелета, с целью оценки

деструкции кости и степени опухолевого поражения окружающих тканей, определения skip – метастазов;

- радионуклидное исследование применяли с целью выявления отдаленных метастазов;
- рентгенограмма кисти для оценки костного возраста [293].

Для расчета разницы в длине конечностей использовались различные таблицы и формула $L_m = L \times M$, где L_m – длина кости после достижения костной зрелости, L – текущая длина конечности, M – коэффициент, определяемый по таблицам [294].

Во время операций выполнялась абластичная резекция пораженного отдела ДТК или всей кости, единым блоком с пораженными мышечно-фасциальными футлярами и зоной реактивных изменений в пределах здоровых тканей и адекватным замещением образовавшегося дефекта с помощью установления эндопротеза крупного сустава, диафиза кости или тотального замещения двухсуставным эндопротезом пораженной кости. Этапы выполнения и техника эндопротезирования стандартны, многократно представлены в специальной литературе и глобально представляют собой обеспечение адекватного доступа, резекцию или экзартикуляцию кости с опухолью, имплантацию эндопротеза, реконструкцию мягких тканей и ушивание раны. Участок проведения биопсии, включая рубец на коже, удалялся единым блоком с опухолью.

Предоперационное планирование включало расчёт предполагаемой разницы длины конечности по достижению скелетной зрелости, выбор варианта эндопротезирования, представление инженерам компании-производителя размеченных рентгенограмм костей, подлежащих резекции, санацию потенциальных инфекционных очагов, обеспечение адекватного количества нейтрофилов и тромбоцитов перед операцией, если у пациента была проведена химиотерапия (количество лейкоцитов более 2500/мм³, нейтрофилов более 1000 /мм³ и количество тромбоцитов 150 000 /мм³ или выше).

Эндопротез коленного сустава был установлен 26 (59,0%) детям, плечевого сустава – 6 (13,6%), тазобедренного сустава – 4 (9,0%), тотальный двухсуставной эндопротез бедренной кости – 4 (9,0%), тотальный двухсуставной эндопротез плечевой кости – 2 (4,5%), тотальный двухсуставной большеберцовой кости – 1 (2,2%) и эндопротез диафиза большеберцовой кости – 1 (2,2%) (Таблица 42).

Таблица 42 – Виды установленных эндопротезов

Резецированный сустав	Эндопротез					
	Тип	n	%	Производитель	n	%
тазобедренный сустав	стандартный	4	9,0	Pro Spon	2	4,5
				Waldemar Link	2	4,5

коленный сустав, с резекцией дистального отдела бедренной кости	модульный	7	15,9	Implantcast	6	13,6
				Stanmore	1	2,2
	растущий инвазивный	3	6,8	Poldi	1	2,2
				Pro Spon	1	2,2
				Waldemar Link	1	2,2
	растущий неинвазивный	5	11,3	Implantcast	3	6,8
				Stanmore	1	2,2
				Rephyisis	1	2,2
стандартный	4	9,0	Pro Spon	2	4,5	
			Waldemar Link	2	4,5	
коленный сустав, с резекцией проксимальных отделов берцовых костей и пластикой перемещенной медиальной ножкой икроножной мышцы	модульный	4	9,0	Implantcast	4	9,0
	растущий неинвазивный	2	4,5	Waldemar Link	1	2,2
				Rephyisis	1	2,2
	стандартный	1	2,2	Pro Spon	1	2,2
тотально бедренная кость	модульный	1	2,2	Implantcast	1	2,2
	растущий неинвазивный	2	4,5	stanmore	1	2,2
				Implantcast, Mutars XP	1	2,2
стандартный	1	2,2	Pro Spon	1	2,2	
плечевой сустав	растущий неинвазивный	1	2,2	Rephyisis	1	2,2
	стандартный	5	11,3	ProSpon	5	11,3
тотально плечевая кость	растущий неинвазивный	1	2,2	Rephyisis	1	2,2
	стандартный	1	2,2	ProSpon	1	2,2
тотально большеберцовая кость	модульный	1	2,2	Stanmore	1	2,2
диафиз большеберцовой кости	растущий инвазивный	1	2,2	Waldemar Link	1	2,2

Чаще всего устанавливались модульные и стандартные эндопротезы – 13 (29,5%) и 16 (36,4%) случаев, растущие эндопротезы устанавливались в 15 (34,1%) случаях, в основном, с неинвазивным механизмом distraction – 11 (25,0%), растущий эндопротез с механическим механизмом distraction путем поворота ключа был установлен 4 (9,0%) детям. Чрескожное удлинение минимально инвазивных эндопротезов (Waldemar Link, Pro Spon) у детей более

старшего возраста может быть выполнено под местной анестезией, но общая анестезия все-таки более предпочтительна, особенно для детей младшего возраста. Процедура выполняется под контролем рентгенографии, чтобы максимально сократить разрез. После двойной подготовки кожи и внутривенной антибиотикопрофилактики надрез делается над точкой разъема до полости протеза. В одном из 3 случаев, у ребенка с диафизарным эндопротезом, требовалось очищение механизма от фибриновых наложений. Удлинение импланта производилось путем поворота ключа-отвертки. Для подтверждения удлинения выполнялось рентгенографическое исследование.

Для неинвазивных эндопротезов (Stanmore, Rephyisis Wright Medical Technology) удлиняющихся под воздействием электромагнитной индукции требовалось оборудование фирмы производителя. Техника distraction была достаточно проста, конечность, с предварительно маркированным на коже механизмом, помещалась в электромагнитный контур, после включения прибора создавалось магнитное поле, которое воздействовало на distractionный механизм. Величина distraction зависела от продолжительности воздействия. Процедура производится под легкой седацией. Удлинение неинвазивных эндопротезов Implantcast (MUTARS XPAND) осуществляется с помощью вмонтированного в эндопротез электрического двигателя, который приводится в действие через подкожный порт, не требует седации, может проводиться в домашних условиях, но требует дисциплины от пациента.

Однократное удлинение, как правило, составляло 10 мм, поскольку при большем удлинении возможно развитие неврологического дефицита из-за синдрома натяжения и болевой контрактуры. Удлинять имплантат необходимо по мере роста ребенка, нарушение походки наблюдается при разнице в длине конечностей более 15 мм. Пациентам с неинвазивными эндопротезами нельзя выполнять МРТ из-за риска поломки механизма distraction.

Иммобилизация конечности в ортезе выполнялась всем пациентам, перенесшим эндопротезирование. Предпочтение отдается длинным ортезам с регулируемыми шарнирами. При эндопротезировании коленного сустава длина ортеза выбиралась чуть ниже паховой складки до лодыжки, в случае необходимости – присоединялась поддержка стопы. При эндопротезировании двухсуставными протезами ортезировалась вся конечность. При эндопротезировании тазобедренного сустава предпочтение отдавалось конструкциям, позволяющим достичь отведения оперированной конечности, в ряде случаев для достижения отведения у маленьких детей стандартные ортезы дополнялись шинами Виленского. Верхняя конечность ортезировалась абдукционным ортезом. Ортез одевался в палате реанимации в первые сутки. Пациенты вертикализировались в 1-2 сутки и начинали передвигаться в ортезе с помощью костылей либо ходунков начиная с 5 суток.

Динамический контроль после операции проводился каждый месяц для оценки положения имплантата и онкологического контроля с целью раннего выявления локального рецидива болезни. Любая инфекция в организме может привести к инфицированию имплантата, поэтому иммунокомпрометированным в результате проведения ПХТ детям, перенесшим эндопротезирование, показано раннее лечение антибиотиками при малейшем подозрении на инфекционный процесс.

Прочие оперативные вмешательства

Опухолевым процессом у детей может быть поражена практически любая кость, в то же время, костные саркомы могут иметь экстраскелетную локализацию, радикальное удаление первичного очага необходимо для достижения хирургической ремиссии. Показанием к оперативному лечению служило поражение опорно-двигательного аппарата морфологически подтвержденными злокачественными опухолями. Противопоказаниями были тяжелое общее состояние, угрожающее жизни больного и неоперабельные локализации, когда выполнение оперативного вмешательства в радикальном объеме невозможно, либо объем резекции требует длительного восстановительного периода, при котором невозможно проведение адъювантной терапии и, следовательно, приводило к высокому риску развития рецидива, либо прогрессирования болезни. В случае вовлечения магистральных сосудов и нервов и прогрессирования опухоли на фоне проведения ПХТ выполнялись калечащие операции.

В настоящее исследование вошло 35 (29,2%) пациентов, перенесших оперативное лечение, что составило 40,7% от 86 (100%) оперированных больных: 15 (32,9%) мальчиков, 20 (57,1%) девочек (Таблица 43).

Таблица 43 – Распределение пациентов, перенесших прочие операции, по полу и возрасту

Возраст (лет)	n	%	Пол			
			Мальчик		Девочка	
			n	%	n	%
до 1 года	1	2,9	1	6,7	-	-
1-5	10	28,6	4	26,7	6	30,0
6-12	14	40,0	6	40,0	8	40,0
13-17	10	28,6	4	26,7	6	30,0
Итого	35	100,0	15	100,0	20	100

Во всех возрастных группах мальчикам и девочкам прочие оперативные вмешательства проводилось с одинаковой частотой. Средний возраст пациентов составил $9,36 \pm 0,70$ лет (от 1 месяца до 15 лет; SD=4,54).

Объем мягкотканого компонента опухоли до лечения менее 100 см³ был у 19 (54,3%) пациентов, более 100 см³ – у 13 (37,1%), отсутствовал – у 3 (8,6%) детей. Средний объем мягкотканого компонента составил 218,07±84,30 (от 0 1697,3 см³; SD=395,44). Наибольшее количество наблюдений было с морфологическим диагнозом саркома Юинга – 30 (85,7%), остеосаркома – 3 (8,6%), злокачественная хордома C2-C5 – 1 (2,9%) и злокачественная адвантинома – 1 (2,9%).

По локализации процесса преобладали саркомы ребер – 10 (28,6%) случая, малоберцовой кости – 7 (20,0%), внескелетная локализация – 7 (20,0%), позвонки – 5 (14,3), бедренная, большеберцовая, пяточная и локтевая кости, а также ключица и фаланга пальца – по 1 (2,9%) случаю. Распределение больных в зависимости от TNM стадии заболевания представлено в таблице 44.

Таблица 44 – Распределение детей, перенесших прочие операции по поводу сарком костей, по стадии заболевания

Стадия	TNM	n	%
IIA	T1N0M0	7	25,0
IIB	T2N0M0	7	25,0
III	T3N0M0	2	7,1
IVA	T1-3N0M1a	5	17,9
IVB	T1-3N1M0-1a,b T1-3N0-1M1b	7	25,0
Итого		28	100,0

Внескелетная локализация была у 7 детей: стадия III (T2a, 2bN0M0; Любая T, N1M0) – у 6, стадия IV (Любая T, Любая N, M1) – у 1 ребенка.

Отдаленные метастазы определялись у 10 (28,6%) пациентов, у 25 (71,4%) был локализованный процесс.

Стандартное обследование с целью предоперационного планирования выполнялось по алгоритму, представленному выше, и включало:

- анализ жалоб, данных анамнеза и клинический осмотр пациентов;
- клиничко-лабораторные и инструментальные исследования: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, ЭКГ;
- лучевые методы обследования: рентгенограмма пораженного сегмента скелета в 2-х стандартных проекциях, а так же пораженной и контрлатеральной конечности на всем протяжении; КТ и/или МРТ исследование пораженного отдела скелета, с целью оценки деструкции кости и степени опухолевого поражения окружающих тканей, определения skip – метастазов;

– радионуклидное исследование применяли с целью выявления отдаленных метастазов;

Во время операций выполнялась абластичная резекция пораженного отдела кости, всей кости или иссечение мягких тканей с опухолью, единым блоком с пораженными мышечно-фасциальными футлярами и зоной реактивных изменений в пределах здоровых тканей и адекватным замещением образовавшегося дефекта с помощью местных тканей. Этапы выполнения и техника операций стандартны, многократно представлены в специальной литературе, и глобально представляют собой, так же как при эндопротезировании, обеспечение адекватного доступа, резекцию, экзартикуляцию или экстирпацию кости с опухолью, реконструкцию мягких тканей и ушивание раны. Участок проведения биопсии, включая рубец на коже, удалялся единым блоком с опухолью.

Предоперационное планирование включало выбор варианта оперативного вмешательства (Таблица 45), санацию потенциальных инфекционных очагов, обеспечение адекватного количества нейтрофилов и тромбоцитов перед операцией, если у пациента была проведена химиотерапия (количество лейкоцитов более 2500/ мм³, нейтрофилов более 1000 / мм³ и количество тромбоцитов 150 000 / мм³ или выше).

Таблица 45 – Варианты оперативных вмешательств

Локализация	Операция	n	%	
Нижняя конечность	Бедренная кость, n=1	полная резекция, пластика малоберцовой костью отца, остеосинтез	1	2,8
	Большеберцовая кость, n=1	резекция, пластика аутокостью, остеосинтез	1	2,8
	Малоберцовая кость, n=7	резекция проксимального эпиметадиафиза малоберцовой кости	6	16,8
		Экстирпация малоберцовой кости	1	2,8
	Пяточная кость, n=1	экзартикуляция пяточной кости	1	2,8
	Мягкие ткани бедра, n=2	иссечение опухоли	2	5,6
	Мягкие ткани ягодичной области, n=1	иссечение опухоли	1	2,8
	Всего:		13	37,1
Верхняя конечность	Ключица, n=1	экстирпация правой ключицы	1	2,8
	Локтевая кость, n=1	резекция дистального отдела левой локтевой кости, пластика аутотрансплантатом малоберцовой кости	1	2,8
	Основная фаланга II пальца, n=1	Резекция фаланги	1	2,8

	Всего:		3	8,6
Туловище	Ребро, n=10	резекция ребра	1	2,8
		резекция 2 ребер	1	2,8
		резекция грудной стенки	1	2,8
		экзартикуляция ребра	4	11,2
		экзартикуляция ребра, резекция грудной стенки	1	2,8
		экзартикуляция ребра, резекция костальной плевры	1	2,8
		Экзартикуляция 2 ребер, резекция поперечного отростка позвонка, пластика дефекта викрил- проленовой сеткой и местными тканями	1	2,8
	Передняя грудная стенка, n=1	резекция грудной стенки	1	2,8
	Позвонки, n=5	Удаление экстрадуральной опухоли	1	2,8
		Удаление экстрадуральной опухоли, задний транспедикулярный спондилодез D7-D12 металлоконструкцией	1	2,8
		Частичное удаление экстрадуральной опухоли	3	8,6
Паравертебральная локализация, n=3	Удаление экстрадуральной опухоли	3	8,6	
	Всего		19	54,3
Общее количество операций			35	100%

Наибольшее количество вмешательств было выполнено по поводу сарком, локализовавшихся в области туловища (включая позвоночный столб) - 19 (54,3%). Ход прочих операций был стандартным. Имобилизация конечности в ортезе выполнялась всем пациентам, перенесшим операции на конечностях, иммобилизация в корсете выполнялась пациентам, перенесшим операции в области позвоночного столба. Ближайшие и отдаленные послеоперационные периоды протекали гладко, швы снимались на 14 - 15 сутки. Динамический контроль после операции проводился каждый месяц для онкологического контроля с целью раннего выявления локального рецидива болезни. Течение послеоперационного периода позволило выполнить программное лечение всем оперированным пациентам.

Хирургическое лечение диссеминированных больных

Выбор программы контроля метастатических очагов у детей и подростков с

диссеминированными костными саркомами относится к наиболее трудно решаемым задачам. Определение роли и места отдельных методов специальной терапии в зависимости от локализации метастатических очагов, их количества и генеза первичной опухоли, имеющее решающее значение в лечении детей, остается дискуссионным по сей день, не теряя остроту актуальности.

В настоящее исследование вошли 33 (31,1%) ребенка с диссеминированным процессом, получившие противоопухолевую терапию, из них хирургическое лечение в объеме локального контроля первичного очага было выполнено 25 (75,8%) детям: 13 (39,4%) перенесли эндопротезирование, 2 (6,1%) – выполнены ампутации, прочие вмешательства выполнены 10 (30,3%) детям. Средний возраст пациентов составил $10,72 \pm 0,83$ лет (от 2 до 17 лет; $SD=4,18$). Наибольшее количество наблюдений детей с диссеминированным процессом, перенесших операции на первичном очаге, было с морфологическим диагнозом остеосаркома – 12 (48,0%), саркома Юинга – 10 (31,8%), хондросаркома – 1 (4,0%), злокачественная адвантинома – 1 (4,0%). По локализации первичного очага преобладали саркомы бедренной кости – 9 (36,0%) случаев, ребер – 6 (24,0%), большеберцовой кости – 3 (12,0%), плечевой кости – 3 (12,0%), малоберцовой кости – 2 (8,0%), поражение позвонков и внескелетная локализация – по 1 случаю. Из 33 (100%) пациентов, 20 (60,6%) детям метастатические очаги были удалены хирургическим путем, 13 (39,4%) пациентов оперированы не были, из них 8 (24,2%) пациентам, больным саркомой Юинга была проведена лучевая терапия на область метастазов, 3 (9,0%) ребенка, больных остеосаркомой с метастазами в легкие дали полный ответ на программную ПХТ с высокодозным метотрексатом, у 2 детей констатировано прогрессирование заболевания до наступления этапа локального контроля метастазов. Распределение по полу и возрасту пациентов оперированных по поводу метастазов (Таблица 46):

Таблица 46 – Распределение пациентов, перенесших операции по поводу метастазов, по полу и возрасту

Возраст (лет)	n	%	Пол			
			Мальчик		Девочка	
			n	%	n	%
1-5	2	10,0	1	11,1	1	9,1
6-12	9	45,0	6	66,7	3	27,3
13-17	9	45,0	2	22,2	7	63,6
Итого	20	100,0	9	100,0	11	100

Средний возраст пациентов составил $10,95 \pm 0,85$ лет (от 3 до 17 лет; $SD=3,84$). Наибольшее количество наблюдений было с морфологическим диагнозом саркома Юинга – 9 (45,0%), остеосаркома – 8 (40,0%), злокачественная хордома C2-C5, хондросаркома и злокачественная адвантинома – по 1 (5,0%) случаю. По локализации процесса преобладали

саркомы бедренной кости – 7 (35,0%) случаев, ребер – 5 (25,0%) случаев, большеберцовой, малоберцовой и плечевой костей – по 2 (10,0%), позвонки и подвздошная кость – по 1 (5,0%) случаю.

По локализации метастатического процесса преобладали метастазы в легкие – 8 (40,0%) случаев, мягкие ткани – 3 (15,0%), кости и лимфоузлы – по 2 (10,0%) и 5 (25,0%) пациентов были с комбинированными метастазами. Единичные и множественные метастазы были выявлены одинаково часто – по 10 (50,0%), преобладали пациенты с одной областью распространения метастатического процесса – 18 (90%), у 2 (10%) больных было поражено 2 области (Таблица 47).

Таблица 47 – Распределение больных в зависимости от локализации первичного очага и локализации метастазов

Локализация первичного очага	Локализации метастазов									
	Легкие		Мягкие ткани		Кости		Лимфо- узлы		Комбини- рованные	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Бедренная кость	5	62,5	-	-	-	-	2	100	-	-
Ребро	1	12,5	-	-	1	50,0	-	-	3	60,0
Большеберцова я кость	1	12,5	-	-	1	50,0	-	-	-	-
Малоберцовая кость	-	-	1	33,3	-	-	-	-	1	20,0
Плечевая кость	1	12,5	-	-	-	-	-	-	1	20,0
Позвонки	-	-	1	33,3	-	-	-	-	-	-
Подвздошная кость	-	-	1	33,3	-	-	-	-	-	-
Всего:	8	100,0	3	100,0	2	100,0	2	100,0	5	100,0

Метастатическое поражение легких характерно для сарком костей любых локализаций, поэтому наиболее часто выполнялись операции на легких: торакотомия, атипичная резекция легкого – 6 (30,0%); двусторонняя торакотомия, удаление МТС – 1 (5,0%); торакоскопическая резекция легкого – 1 (5,0%); резекция грудной стенки – 1 (5,0%); резекция плевры – 2 (10,0%); резекция плевры и грудной стенки – 2 (10,0%); иссечение мягких тканей с МТС – 3 (15,0%); удаление имплантационного метастаза – 1 (5,0%); лимфодиссекция – 2 (10,0%); удаление метастаза теменной доли головного мозга – (5,0%) (Таблица 48).

Таблица 48 – Характеристика пациентов, оперированных по поводу метастазов

№ п/п	Морф. диагноз	Первичный очаг	Операция на первичном очаге	Метастазы	Операция на метастатическом очаге	Исход	Статус
1.	СЮ	бедренная кость	тотальный эндопротез	Легкие, единичные	атипичная резекция легкого	жив б/б	жив
2.	ОС	ребро	резекция 6 ребра	легкие, множественные	атипичная резекция легкого	прогрессия	мертв
3.	ОС	плечевая кость	эндопротез	легкие, множественные	атипичная резекция легкого	рецидив	мертв
4.	ОС	бедренная кость	эндопротез	легкие, множественные	атипичная резекция легкого	рецидив	мертв
5.	СЮ	малоберцовая кость	резекция малоберцовой кости	легкие+ л/узлы, множественные	атипичная резекция легкого	жив б/б	жив
6.	ОС	большеберцовая кость	эндопротез	легкие, единичные	атипичная резекция легкого	жив б/б	жив
7.	ОС	бедренная кость	эндопротез	легкие, множественные	удаление mts обоих легких	жив б/б	жив
8.	ХС	бедренная кость	эндопротез	легкие+ мозг, множественные	удаление mts в мозг	рецидив	мертв
9.	ОС	бедренная кость	эндопротез	легкие, единичные	торакоскопическая резекция легкого	жив б/б	жив
10.	ОС	большеберцовая кость	ампутация бедра	кости, единичные	резекция грудной стенки	жив б/б	жив
11.	СЮ	подвздошная кость	нет операции	м/ткани, единичные	иссечение мягких тканей с mts	прогрессия	мертв
12.	СЮ	плечевая кость	тотальный эндопротез	м/ткани+ к/мозг, множественные	иссечение мягких тканей плеча с mts	рецидив	мертв
13.	Хордома	позвонки	Частичное удаление опухоли	м/ткани, множественные	иссечение мягких тканей спины с mts	рецидив	мертв

14.	Злок ач. адам анти ном а	малоберцов ая кость	резекция малоберцов ой кости	м/ткани, единичные	удаление имплантаци онного mts в м/ткани голени	жив б/б	жив
15.	СЮ	бедренная кость	эндопротез	лимфоузлы, единичные	лимфодис секция	жив б/б	жив
16.	ОС	бедренная кость	эндопротез	лимфоузлы, единичные	лимфодис секция	жив б/б	жив
17.	СЮ	ребро	экзартикуля ция X ребра	кости, единичные	резекция плевры	реци- див	мертв
18.	СЮ	ребро	Удаление опухоли грудной клетки	легкие+ плевра, множествен ные	резекция плевры	реци- див	мертв
19.	СЮ	ребро	экзартикуля ция 5 ребра	плевра+ л/узлы	резекция плевры и грудной стенки	прогрессия	мертв
20.	СЮ	ребро	экзартикуля ция 10 ребра	м/ткани+ плевра	резекция плевры и грудной стенки	жив б/б	жив

Симультанные операции были выполнены 6 (30,0%) детям, вторым этапом – 13 (65,0%) и один ребенок был оперирован только по поводу метастаза саркомы Юинга в икроножную мышцу, на первичный очаг в подвздошной кости была проведена лучевая терапия. Симультанно были выполнены: одновременно с экзартикуляцией ребер – торакотомия, атипичная резекция легкого – 1, резекция плевры – 1, резекция плевры и грудной стенки – 2, и одновременно с эндопротезированием коленного сустава, резекцией бедренной кости были выполнены 2 лимфодиссекции. Операции на метастатическом очаге были выполнены нерадикально в 5 (25%) случаях: резекция плевры – 1, атипичная резекция легкого – 2, иссечение мягких тканей плеча – 1 и удаление имплантационного метастаза паравертебральной локализации – 1.

4.3. Лучевая терапия

Лучевое лечение применяли для лечения саркомы Юинга из-за высокой радиочувствительности, принципы ЛТ изложены в Национальном руководстве, в главе 17 «Саркома Юинга» [38]. Эффективность лучевой терапии (ЛТ) зависела от дозы и выбранного объема облучения. При полном радикальном удалении опухоли ЛТ можно не проводить. При микроскопически обнаруживаемой остаточной опухоли после ее удаления облучение

проводилось в суммарной очаговой дозе 35-45 Гр. При макроскопически остаточной опухоли и неоперабельных локализациях ЛТ проводилась в СОД = 50-55 Гр, более высокие дозы ЛТ (60 Гр и выше) использовать нецелесообразно, в связи с высоким риском развития поздних лучевых осложнений и увеличением риска появления вторичных опухолей в облученной кости.

Крупнопольное облучение легких было эффективно при профилактике рецидивов. Облучению в СОД=30-36 Гр подвергались все выявленные метастатические очаги, если их невозможно удалить радикально хирургическим путем. Необходимо отметить, что суммарная площадь облучения не должна превышать 30% поверхности тела (не более 50% миелопролиферативных зон). Если необходимо облучать большую площадь, то преимущество имели опухолевые очаги, плохо регрессировавшие после проведения неoadъювантной терапии. Программа облучения составлялась индивидуально.

Лучевая терапия была проведена 49 (46,2%) пациентам. В группе детей, перенесших ЛТ, мальчиков было 23 (46,9%), девочек – 26 (53,1%). Средний возраст пациентов составил $10,25 \pm 0,65$ лет (от 2 до 17 лет; SD=4,57) (Таблица 49).

Таблица 49 – Распределение пациентов, перенесших лучевую терапию, по полу и возрасту

Возраст (лет)	n	%	Пол			
			Мальчик		Девочка	
			n	%	n	%
1-5	11	22,4	5	21,7	6	23,1
6-12	17	34,7	9	39,1	8	30,8
13-17	21	42,9	9	39,1	12	46,2
Итого	49	100,0	23	100,0	26	100,0

Следует отметить, что беспокойным пациентам и пациентам до 3 лет ЛТ проводится в состоянии медикаментозной седации. Наибольшее количество наблюдений было с морфологическим диагнозом саркома Юинга – 47 (95,9%), так же ЛТ была проведена ребенку с рецидивом злокачественной аденокарциномы левой малоберцовой кости, метастазом в мягкие ткани левой голени, и больному злокачественной хордой С2-С5, метастазами в мягкие ткани спины (паравертебральные).

До 2003 года применялась дистанционная гамма-терапия (ДГТ), проведена 16 (32,6%) пациентам, после 2003 – облучение на электронном ускорителе (ЭУ) – 31 (63,2%) и протонное облучение проведено 2 (4,1%) детям. Чаще всего ЛТ проводилась на область ДТК – 15 (30,6%) и позвонков – 10 (20,4%), на область плоских костей – 8 (16,4%), при внескелетной локализации – 6 (12,2%), прочие кости – 10 (20,4%). Неоперабельные локализации составили 17 (34,7%) случаев. Распределение больных в зависимости от TNM стадии заболевания представлено в таблице 50.

Таблица 50 – Распределение детей, перенесших лучевую терапию по поводу сарком костей, по стадии заболевания

Стадия	TNM	n	%
IIA	T1N0M0	8	18,6
IIB	T2N0M0	14	32,6
III	T3N0M0	7	16,3
IVA	T1-3N0M1a	2	4,7
IVB	T1-3N1M0-1a,b T1-3N0-1M1b	12	27,9
Итого		43	100,0

Внескелетная локализация была у 6 детей: стадия III (T2a, 2bN0M0; Любая T, N1M0) – у 5, стадия IV (Любая T, Любая N, M1) – у 1 ребенка. ЛТ на первичный очаг была проведена 35 (71,4%) детям, только метастатический очаг был облучен 1 (2,0%) ребенку с метастатическим рецидивом злокачественной аденокарциномы, ЛТ на первичный очаг и метастазы была проведена 13 (26,5%) детям (Таблица 51 и 52).

Таблица 51 – ЛТ на первичный очаг

Локализация	n	%
лопатка	1	2,1
ключица	1	2,1
пяточная кость	1	2,1
подвздошная+лонная+седалищная	1	2,1
обе лонные+седалищная	1	2,1
крестец и копчик	1	2,1
крестец	2	4,2
бедренная кость	3	6,3
большеберцовая кость	3	6,3
плечевая кость	3	6,3
подвздошная кость	5	10,4
малоберцовая кость	5	10,4
мягкие ткани	6	12,5
позвонки	7	14,6
ребро	8	16,7
Итого	48	100,0

Наиболее часто ЛТ проводилась на область ребер – 8 (16,7%).

Таблица 52 – ЛТ на метастазы

Локализация метастазов	n	%
комбинированные	6	42,7
м/ткани	2	14,3
легкие	3	21,4
кости	3	21,4
Итого	14	100,0

Крупнопольное облучение легких (КОЛ) было проведено 7 (14,2%) пациентам.

Локальный контроль опухоли в объеме проведения ЛТ на первичный очаг был проведен 9 (18,4%) пациентам в СОД = 36 Гр на область ДТК, 45,6-53,0 Гр на позвонки и 39,0-55 Гр на плоские кости. Оперативное вмешательство и ЛТ на первичный очаг в СОД = 30 -54,0 Гр на область ДТК, 39,0 - 45,0 Гр на область позвонков, 45,6 Гр на прочие кости и 45,0 Гр на внескелетную локализацию СЮ перенесли 27 (55,1%) детей. Только ЛТ на первичный очаг в СОД=57,2 Гр на позвонки и 45,6-55,2 Гр на плоские кости и метастазы в СОД=40,0 на позвонки и КОЛ = 12 Гр проведена 6 (12,2%) пациентам. Оперативное лечение и ЛТ на первичный очаг в СОД = 45,6 - 50 Гр на позвонки и прочие кости и хирургическое удаление метастазов и ЛТ в СОД = 45,6 - 55,0 Гр на позвонки и прочие кости были проведены 3 (6,1%) детям. Операция на первичном очаге и операция и ЛТ в СОД = 39 Гр на метастатическом очаге выполнена 2 (4,1%) детям. Хирургическое лечение внескелетной локализации СЮ бедра и ЛТ на первичный очаг в СОД = 39,0 Гр и КОЛ в СОД=12 Гр проведено 1 ребенку. ЛТ на область подвздошной кости в СОД=45,6Гр и оперативное удаление метастаза в мягкие ткани голени выполнено 1 ребенку.

Локальный контроль опухоли в объеме хирургической санации был проведен 54 (50,9%) пациентам, в объеме ЛТ – 16 (15,1%) пациентам, хирургической санации и ЛТ – 32 (30, 2%) пациентам, 4 (3,8%) детей не достигли этапа хирургической и/или лучевой санации: ребенок, больной саркомой Юинга левой большеберцовой кости умер на этапе неoadьювантной ПХТ от кори; ребенок, больной остеосаркомой дистального метадиафиза правой бедренной кости и ребенок, больной остеосаркомой дистального метадиафиза правой бедренной кости, множественные МТС в легкие, паховые лимфоузлы умерли вследствие прогрессирования болезни до этапа локального контроля; ребенок, больной внескелетной СЮ L5-S1 умер на этапе ВХТ (Таблица 53).

Таблица 53 – Объем противоопухолевого лечения детей, больных костными саркомами

Объем лечения	Вид опухоли			
	Саркома Юинга		Остеосаркома	
	п	%	п	%
ПХТ+О	13	21,0	37	94,9
ПХТ+О+ЛТ	31	50,0	-	-
ПХТ+ЛТ	16	25,8	-	-
Нет локального	2	3,2	2	5,1
Всего	62	100	39	100

Противоопухолевое лечение в запланированном объеме перенесли 60 (96,8%) пациентов, больных саркомой Юинга, 37 (94,9%) детей, больных остеосаркомой и все пациенты с редкими опухолями (Таблица 54).

Таблица 54 – Объем противоопухолевого лечения детей, больных редкими костными саркомами

№	Диагноз	Стадия	Возраст	Лечение
1	вторичная хондросаркома левой бедренной кости	T2N0M0 G2, IIb	14	ПХТ+эндопротезирование левого тазобедренного сустава
2	мезенхимальная хондросаркома правой бедренной кости, мтс в легкие, головной мозг	T2N0M1b G3, IVb	3	ПХТ+эндопротезирование правого коленного сустава, удаление мтс правой теменной доли
3	недифференцированная высокозлокачественная плеоморфная саркома правой бедренной кости	T2N0M0 G3, IIb	14	ПХТ+эндопротезирование правого коленного сустава
4	злокачественная хордома C2-C5, мтс в мягкие ткани	T3N0M1b G3, IVb	11	Таргетная МХТ+частичное удаление опухоли+ иссечение мягких тканей спины+ ЛТ 50 и 55 Гр
5	злокачественная адамантинома левой малоберцовой кости, рецидив, мтс в мягкие ткани левой голени	IVb	13	Экстирпация культы м/берцовой кости+иссечение мягких тканей левой голени+ПХТ+ ЛТ 39 Гр

Лечение и выхаживание больных костными саркомами – это трудоемкий процесс, в котором задействованы специалисты детские онкологи, ортопеды, лучевые диагносты,

патоморфологи, сотрудники лабораторной диагностики, радиологи. Не смотря на применение эффективных международных протоколов, исход болезни может быть неудовлетворительным, особенно при распространенном опухолевом процессе. Далее будут рассмотрены исход заболевания и особенности метастазирования при костных саркомах.

ГЛАВА V. ИСХОД КОСТНЫХ САРКОМ И ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

5.1. Исход болезни костными саркомами у детей

Исход болезни у 120 детей – жителей г. Москвы, больных костными саркомами, зависел от наличия противоопухолевого лечения. Из 120 детей, взятых под наблюдение по поводу костных сарком, противоопухолевое лечение было проведено 106 (88,3%) пациентам, 14 (11,7%) детей лечение не получали: родители 11 пациентов отказались от лечения на различных его этапах, у 3 пациентов лечение было принципиально неадекватным, поскольку проводилось в неспециализированных учреждениях (Таблица 55).

Таблица 55 – Исход болезни у детей, больных костными саркомами, не получивших специальное противоопухолевое лечение

№	Диагноз, стадия	Объем помощи	Причина	Исход, время (мес)
1.	Остеосаркома L3, метастазы в легкие, IVA	Лапаротомия, удаление «опухоли брюшинного пространства», торакотомия	ошибка диагностики, неадекватное оперативное вмешательство, выполнено на 1 этапе	Прогрессирование вследствие неадекватного лечения, 1 мес.
2.	Остеосаркома левой бедренной кости, IIВ	3 курса ПХТ	отказ от лечения	Прогрессирование в отсутствии терапии, 2 мес.
3.	Остеосаркома дистального метадиафиза левой бедренной кости, метастаз в левую большеберцовую кость, IVB	2 курса ПХТ	отказ от лечения	Прогрессирование в отсутствии терапии, 2 мес.
4.	Остеосаркома левой плечевой кости, патологический перелом, III	3 курса ПХТ	отказ от лечения	Прогрессирование в отсутствии терапии, 3 мес.
5.	Остеосаркома правой бедренной кости, IIВ	8 курсов ПХТ, эндопротезирование правого коленного сустава	Неадекватный объем: операция после 1 курса ПХТ	Прогрессирование вследствие неадекватного лечения – имплантационные метастазы, 2 мес.
6.	Саркома Юинга правой подвздошной кости, IIВ	нет	отказ от лечения	Прогрессирование в отсутствии терапии, 0 мес.

7.	Остеосаркома дистального метафиза правой бедренной кости, IIВ	3 курса ПХТ	отказ от лечения	Прогрессирование в отсутствии терапии, 8 мес.
8.	Остеосаркома правой подвздошной, седалищной, лонной кости, III	4 курса ПХТ	отказ от лечения	Прогрессирование в отсутствии терапии, 5 мес.
9.	Периостальная остеосаркома левой подвздошной кости, IIВ	2 курса ПХТ	отказ от лечения после 2 курса	Прогрессирование в отсутствии терапии, 1 мес.
10.	Остеосаркома проксимального метадиафиза левой большеберцовой кости, IIВ	2 курса ПХТ+ЛТ	Неадекватный объем: ЛТ на этапе локального контроля	Прогрессирование вследствие неадекватного лечения – ЛТ при отсутствии радиочувствительности, 20 мес.
11.	Остеосаркома бедренной кости, метастазы в легкие и плевру, IVВ	5 курсов ПХТ	Отказ от лечения	Прогрессирование в отсутствии терапии, 8 мес.
12.	Саркома Юинга 4 ребра, метастазы в плевру, лимфоузлы и легкие, IVВ	ПХТ+КОЛ+экзартикуляция 4-5 ребер справа, атипичная резекция правого легкого+ ВХТ с аутоТПСК+ прецизионное удаление метастазов из правого легкого и заднего средостения+ЛТ	Отказ от лечения после биопсии. Повторный отказ после ЛТ	Рецидив болезни, множественные метастазы в кости и легкие, 54 мес.
13.	Недифференцированная высокозлокачественная плеоморфная левая подвздошной кости, мтс в легкие, IVA	1 курс ПХТ	отказ от лечения	Прогрессирование в отсутствии терапии, 0 мес.
14.	Остеосаркома правой большеберцовой кости, IIВ	Нетрадиционная медицина	отказ от лечения после биопсии	Прогрессирование в отсутствии терапии, 13 мес.

Все 14 пациентов, не получившие противоопухолевое лечение, либо получившие неадекватное лечение, погибли, в сроки от 2 до 70 месяцев с момента установления диагноза, средняя продолжительность жизни составила $17,42 \pm 4,67$ месяца ($SD=17,47$), медиана составила 11,05 мес. Полное отсутствие ремиссии в связи с отказом родителей от проведения противоопухолевого лечения, быстрое прогрессирование болезни и смерть указывали на необходимость проведения интенсивного противоопухолевого лечения, позволяющего получить безрецидивный период даже у пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом – отягощенным анамнезом, прогностически неблагоприятным морфологическим вариантом опухоли, высокой степенью злокачественности, сложной для выполнения радикальной операции локализацией и IV стадией болезни с множественным метастатическим процессом.

Исход болезни у 106 детей, получивших противоопухолевое лечение, при пятилетнем наблюдении, был следующим (Таблица 56).

Таблица 56 – Исход болезни у детей, больных костными саркомами, получивших противоопухолевое лечение

ИСХОД	N	%
жив без болезни	59	55,7
рецидив, жив	3	2,8
рецидив болезни, умер	26	24,5
умер на ВХТ	2	1,9
умер на индукции	1	0,9
умер на консолидации	1	0,9
умер после операции	1	0,9
вторая/вторичная опухоль	1	0,9
прогрессирование	11	10,4
смерть от других причин	1	0,9
Итого	106	100,0

Удалось достичь ремиссии у 90 детей – 84,9%, 16 (15,1%) детей в ремиссию не вышли – у 11 (10,4%) развилось прогрессирование. Хирургической ремиссии не удалось достичь у 2 детей, больных остеосаркомой правых бедренных костей, на фоне лечения у детей развилось прогрессирование в виде метастазирования в легкие и в легкие и лимфоузлы, и прогрессирование первичного очага, у 9 детей развилось метастатическое прогрессирование болезни после этапа локального контроля. Умерли на лечении 5 (4,7%) детей.

Исход болезни у детей, получивших противоопухолевое лечение, в зависимости от морфологической формы опухоли, был следующим (Таблица 57).

Таблица 57 – Исход болезни у детей, больных костными саркомами, получивших противоопухолевое лечение, в зависимости от морфологической формы опухоли

Исход	СЮ		ОС	
	п	%	п	%
жив без болезни	35	56,5	21	53,8
рецидив, жив	1	1,6	2	5,1
рецидив болезни, умер	14	22,6	10	25,6
умер на ВХТ	2	3,2	-	-
умер на индукции	1	1,6	-	-
умер на консолидации	1	1,6	-	-
умер после операции	1	1,6	-	-
прогрессирование	5	8,1	6	15,4
вторая/вторичная опухоль	1	1,6	-	-
смерть от других причин	1	1,6	-	-
Итого	62	100,0	39	100,0

Удалось достичь ремиссии у 52 (83,9%) детей, больных СЮ и 33 (84,6%) детей, больных ОС. 16 (15,1%) детей, в ремиссию не вышли 10 (16,1%) детей, больных СЮ и 6 (15,4%) детей, больных ОС. Следовательно, программы лечения были одинаково эффективны. Однако программа лечения саркомы Юинга переносилась тяжелее, на что указывали ятрогенные смерти и развитие второй опухоли. Смерть ребенка, больного локализованной СЮ/ПНЭО L1-S2 в ближайшем послеоперационном периоде операции была связана с возрастом ребенка – 1 месяц. Один ребенок, больной саркомой Юинга правой малоберцовой кости погиб от несчастного случая без признаков болезни.

Исход болезни у детей, получивших противоопухолевое лечение, в зависимости от стадии, был следующим (Таблица 58).

Таблица 58 – Исход болезни у детей, больных костными саркомами, получивших противоопухолевое лечение, в зависимости от стадии

Исход	Локализованные		Диссеминированные	
	п	%	п	%
жив без болезни	47	64,4	12	36,4
рецидив, жив	2	2,7	1	3,0
рецидив болезни, умер	14	19,2	12	36,4
умер на ВХТ	1	1,4	1	3,0
умер на индукции	1	1,4	-	-
умер на консолидации	1	1,4	-	-
умер после операции	1	1,4	-	-
прогрессирование	5	6,8	6	18,2
вторая/вторичная опухоль	-	-	1	3,0

смерть от других причин	1	1,4	-	-
Итого	73	100,0	33	100,0

Удалось достичь ремиссии у 64 (87,7%) детей с локализованным процессом и 26 (78,8%) детей с диссеминированным процессом. Рецидив болезни и прогрессирование чаще встречались у детей с метастазами.

Исход болезни у детей, получивших противоопухолевое лечение, в зависимости от морфологической формы опухоли и стадии, был следующим (Таблица 59).

Таблица 59 – Исход болезни у детей, больных костными саркомами, получивших противоопухолевое лечение, в зависимости от стадии и морфологической формы опухоли

Исход	СЮ				ОС			
	Локализован- ные		Диссеминирова- нные		Локализован- ные		Диссеминирова- нные	
	п	%	п	%	п	%	п	%
жив без болезни	29	64,4	6	35,3	16	61,5	5	38,5
рецидив, жив	1	2,2	-	-	1	3,8	1	7,7
рецидив болезни, умер	8	17,8	6	35,3	6	23,1	4	30,8
умер на ВХТ	1	2,2	1	5,9	-	-	-	-
умер на индукции	1	2,2	-	-	-	-	-	-
умер на консолидации	1	2,2	-	-	-	-	-	-
умер после операции	1	2,2	-	-	-	-	-	-
прогрессирование	2	4,4	3	17,6	3	11,5	3	23,1
вторая/вторичная опухоль	-	-	1	5,9	-	-	-	-
смерть от других причин	1	2,2	-	-	-	-	-	-
Итого	45	100,0	17	100,0	26	100,0	13	100,0

Удалось достичь ремиссии у 39 (86,7%) детей, больных саркомой Юинга с локализованным процессом и 23 (88,5%) детей, больных остеосаркомой с локализованным процессом. Удалось достичь ремиссии у 13 (76,5%) детей, больных саркомой Юинга с диссеминированным процессом и 10 (76,9%) детей, больных остеосаркомой с диссеминированным процессом. Программы лечения детей, больных саркомой Юинга и остеосаркомой были одинаково эффективны, как при локализованном, так и при диссеминированном процессе.

В группе детей с редкими костными саркомами живы без болезни 3 ребенка, умерли от рецидива болезни 2 детей. Ребенок, больной вторичной хондросаркомой левой бедренной кости

получил лечение по программе лечения ОС и перенес оперативное вмешательство в радикальном объеме, которое было проведено в два последовательных этапа с интервалом в 11 месяцев, во время которого проводилась интенсивная ПХТ, на первом этапе была выполнена поперечная остеотомия левой бедренной кости на границе верхней и средней трети по поводу 3 рецидива хондроматоза (болезни Оллье). После гистологического исследования были выявлены в препарате очаги вторичной хондросаркомы промежуточной степени злокачественности G2, опухоль была отнесена к метастазирующим на основании цитофлуорометрического исследования – был выявлен анеуплоидном набор ДНК и высокая пролиферативная активность, что послужило основанием для проведения ПХТ. Вторым этапом было выполнено эндопротезирование левого тазобедренного сустава онкологическим эндопротезом с цементной фиксацией.

Ребенок, больной недифференцированной высокозлокачественной (G3) плеоморфной саркомой правой бедренной кости, получил лечение по программе лечения СЮ и перенес оперативное вмешательство в объеме резекции правой бедренной кости с опухолью, эндопротезирования правого коленного сустава онкологическим эндопротезом. Этап локального контроля и адъювантный этап лечения ребенку по желанию родителей был проведен в Германии, в Университетской клинике. Локального, регионального и метастатического рецидива у детей отмечено не было, что говорит о радикальности оперативного вмешательства и эффективности ПХТ.

Аналогичный положительный результат был получен у ребенка, больного злокачественной адамантиномой левой малоберцовой кости, метастатическим рецидивом в мягкие ткани левой голени (единичный имплантационный метастаз). Ребенок на первом этапе перенес резекцию левой малоберцовой кости на уровне проксимального метадиафиза по поводу доброкачественного процесса и был отпущен под наблюдение. Через 24 месяцев был выявлен локальный рецидив в культе левой малоберцовой кости и единичный метастаз в мягких тканях левой голени. Была выполнена экстирпация культы левой малоберцовой кости, гистологически установлена злокачественная адамантинома левой малоберцовой кости и, вторым этапом, в связи с установленным злокачественным характером новообразования, выполнено иссечение мягких тканей левой голени, удаление метастазов, проведена ПХТ по программе лечения ОС. Учитывая IVB стадию заболевания, ребенку была проведена послеоперационная ЛТ на ложе удаленной опухоли в СОД = 39 Гр. В результате радикального хирургического лечения, адекватной ПХТ и последующего облучения, была достигнута ремиссия у ребенка с отягощенным анамнезом, IVB стадией болезни, но единичным, полностью контролирующимся хирургически, метастазом. Локального, регионального и метастатического рецидива отмечено не было, что говорит об эффективности лечения – ребенок жив без болезни.

Неудовлетворительные результаты были у детей с диссеминированным процессом и множественными метастазами. У ребенка из группы высокого риска, больного мезенхимальной хондросаркомой правой бедренной кости, метастазами в легкие, метакронным солитарным метастазом в головной мозг удалось достичь ремиссии, в результате комплексного лечения: интенсивной ПХТ с применением высокодозного метотрексата, нивелировавшей множественные метастазы в легкие и позволившей выполнить в радикальном объеме оперативное вмешательство – резекцию правой бедренной кости с опухолью, эндопротезирование правого коленного сустава и достичь хирургической ремиссии. Через 6 месяцев был выявлен метакронный солитарный метастаз правой теменной доли и удален, проведена противорецидивная ПХТ. Общая продолжительность ремиссии составила 12 месяцев, после чего наступил метастатический рецидив болезни в виде множественного метастазирования.

У ребенка, больного злокачественной хордомой C2-C5, множественными метастазами в мягкие ткани продолжительность ремиссии после таргетной монокимиотерапии препаратом иматиниб, хирургического лечения в объеме нерадикального удаления опухоли и послеоперационной ЛТ в СОД=50 Гр на первичный очаг, удаления метастатических очагов в мягких тканях спины и послеоперационной ЛТ в СОД=55 Гр. составила 6 месяцев. Нечувствительность опухоли к ХТ, невозможность выполнить оперативное вмешательство в радикальном объеме, множественные метастазы – факторы крайне неблагоприятного прогноза, у ребенка развился рецидив болезни в виде множественных метастазов, ребенок погиб через 13 месяцев от начала лечения.

5.2. Особенности метастазирования при костных саркомах у детей

Изучение закономерностей метастазирования позволили прогнозировать рецидив болезни. Успех в лечении детей, страдающих костными саркомами, был связан, прежде всего, с применением адекватного мультимодального лечения. Показатели, отражающие успех в лечении – продолжительность ремиссии и частота метастазирования.

Метастатический рецидив/прогрессирование метастазов при пятилетнем наблюдении констатированы у 35 (100%) детей – 20 (57,1%) мальчиков, 15 (42,9%) девочек, перенесших удаление первичной опухоли, что составило 32,1% из 106 перенесших противоопухолевую терапию, из них у 29 (82,9%) был констатирован метастатический рецидив болезни, у 6 (17,1%) детей – прогрессирование болезни, метастазирование после удаления первичного очага (Таблица 60).

Таблица 60 – Частота наступления метастазирования и/или прогрессирования болезни у детей, больных костными саркомами

Группа	n	%
Локализованные	18	51,4
Диссеминированные	17	48,6
СЮ	19	54,3
ОС	14	40,0
Локализованные, СЮ	10	52,6
Диссеминированные, СЮ	9	47,4
Локализованные, ОС	8	57,1
Диссеминированные, ОС	6	42,9
Всего:	35	100

Средний возраст детей составил $11,05 \pm 0,68$ (от 2,0 до 17,0; SD=4,08) лет (Таблица 61).

Таблица 61 – Распределение больных по возрасту

Возраст, лет	n	%
1-5	4	11,4
6-12	16	45,7
13-18	15	42,9
Всего	35	100,0

Преобладали дети старше 6 лет, 31 (88,6%) человек, в возрастных группах от 6 до 12 лет и с 13 до 18 лет количество детей распределилось практически поровну.

В группе детей с локализованным процессом метастатический рецидив/прогрессирование метастазов констатированы у 18 (100,0%) детей – 11 (61,1%) мальчиков, 7 (38,9%) девочки.

Средний возраст детей с локализованным процессом составил $10,22 \pm 1,03$ (от 2,0 до 15,0; SD=4,37) лет (Таблица 62).

Таблица 62 – Распределение больных с локализованным процессом по возрасту

Возраст, лет	n	%
1-5	3	16,7
6-12	10	55,6
13-18	5	27,8
Всего	18	100,0

Преобладали дети старше 6 лет – 15 (83,3%) человек.

В группе детей с диссеминированным процессом метастатический рецидив/прогрессирование метастазов констатированы у 17 (100,0%) детей – 9 (52,9%)

мальчиков, 8 (47,1%) девочек. Средний возраст детей с диссеминированным процессом составил $11,94 \pm 0,88$ (от 3,0 до 17,0; $SD=3,66$) лет (Таблица 63).

Таблица 63– Распределение больных с диссеминированным процессом по возрасту

Возраст, лет	n	%
1-5	1	5,9
6-12	6	35,3
13-18	10	58,8
Всего	17	100,0

Преобладали дети старше 6 лет – 16 (94,1%) человек.

Метастатический рецидив так же констатирован у 2 (7,1%) детей с редкими саркомами: у ребенка, больного мезенхимальной хондросаркомой правой бедренной кости, метастазами в легкие, метакриальным солитарным метастазом в головной мозг и ребенка, больного злокачественной хордовой C2-C5, множественными метастазами в мягкие ткани (Таблица 64).

Таблица 64 – Распределение больных в зависимости от локализации метастазирования

Локализация метастатических рецидивов/прогрессии мтс	n	%
лимфоузлы	1	2,9
комбинированные: плевра+л/узлы	1	2,9
мягкие ткани	1	2,9
комбинированные: легкие+л/узлы	1	2,9
кости+костный мозг	1	2,9
комбинированные: легкие+кости+мягкие ткани	1	2,9
комбинированные: плевра+кости	1	2,9
имплантационный+легкие	1	2,9
комбинированные: легкие+головной мозг	1	2,9
комбинированные: кости+л/узлы+печень	1	2,9
комбинированные: кости+костный мозг+головной мозг	1	2,9
комбинированные: легкие+ мягкие ткани	2	5,7
имплантационный	2	5,7
комбинированные: легкие+л/узлы+ мягкие ткани	3	8,6
кости	4	11,4
легкие	6	17,1
комбинированные: легкие+кости	7	20,0
Итого	35	100,0

Комбинированные метастазы были в 19 (54,2%) случаев. Наиболее часто метастазирование происходит в легкие – 22 (62,8%) и кости – 16 (45,7%) случаев.

Распределение больных в зависимости от локализации первичного очага и локализации метастазирования представлено в таблице 65.

Таблица 65 – Распределение больных в зависимости от локализации метастазирования и локализации первичного очага

Локализация метастатических рецидивов/прогрессии	ДТК		Позвонки		Плоские		Прочие кости	
	п	%	п	%	п	%	п	%
лимфоузлы	-	-	1	25,0	-	-	-	-
комбинированные: плевра+л/узлы	-	-	-	-	-	-	1	25,0
мягкие ткани	-	-	1	25,0	-	-	-	-
комбинированные: легкие+л/узлы	1	4,5	-	-	-	-	-	-
кости+костный мозг	-	-	-	-	1	25,0	-	-
комбинированные: легкие+кости+мягкие ткани	-	-	1	25,0	-	-	-	-
комбинированные: плевра+кости	-	-	-	-	-	-	1	25,0
имплантационный+лег кие	-	-	-	-	-	-	1	25,0
комбинированные: легкие+головной мозг	1	4,5	-	-	-	-	-	-
комбинированные: кости+л/узлы+печень	-	-	-	-	1	25,0	-	-
комбинированные: кости+костный мозг+ головной мозг	-	-	-	-	1	25,0	-	-
комбинированные: легкие+ мягкие ткани	2	9,1	-	-	-	-	-	-
имплантационный	1	4,5	1	25,0	-	-	-	-
комбинированные: легкие+л/узлы+ мягкие ткани	3	13,6	-	-	-	-	-	-
кости	3	13,6	-	-	-	-	1	25,0
легкие	6	27,3	-	-	-	-	-	-
комбинированные: легкие+кости	5	22,7	-	-	1	25,0	-	-
Итого	22	100,0	4	100,0	4	100,0	4	100,0

Наиболее часто при первичном поражении ДТК метастазирование происходит в легкие – 18 (81,8%) случаев, при первичном поражении прочих костей – в кости 7 (58,3%). Всего

метастазировали 22 (34,9%) больных с поражением ДТК от всех пациентов, с поражением ДТК и 12 (34,2%) больных с поражением прочих костей от всех пациентов, с поражением прочих костей. Так же метастатический рецидив – комбинированные метастазы в кости и легкие был выявлен у ребенка с локализованной экстраоссальной СЮ мягких тканей правого бедра - 12,5% больных от всех пациентов, с поражением мягких тканей.

Распределение больных в зависимости от морфологической формы опухоли и локализации метастазирования представлено в таблице 66.

Таблица 66 – Распределение больных в зависимости от локализации метастазирования и морфологической формы опухоли

Локализация метастатических рецидивов/прогрессии	СЮ		ОС	
	n	%	n	%
лимфоузлы	1	5,3	-	-
комбинированные: плевра+л/узлы	1	5,3	-	-
комбинированные: легкие+л/узлы	-	-	1	7,1
кости+костный мозг	1	5,3	-	-
комбинированные: легкие+кости+мягкие ткани	1	5,3	-	-
комбинированные: плевра+кости	1	5,3	-	-
имплантационный+легкие	1	5,3	-	-
комбинированные: легкие+головной мозг			-	-
комбинированные: кости+л/узлы+печень	1	5,3	-	-
комбинированные: кости+костный мозг+головной мозг	1	5,3	-	-
комбинированные: легкие+ мягкие ткани	1	5,3	1	7,1
имплантационный	1	5,3	1	7,1
комбинированные: легкие+л/узлы+ мягкие ткани	-	-	3	21,4
кости	2	10,5	2	14,3
легкие	1	5,3	5	35,7
комбинированные: легкие+кости	6	31,6	1	7,1
Всего	19	100,0	14	100,0

Наиболее часто при саркоме Юинга метастазирование происходит в кости – 13 (68,4%) случаев, при остеосаркоме – в легкие 11 (78,5%). Всего метастазировали 19 (30,6%) больных саркомой Юинга от всех пациентов, больных саркомой Юинга и 14 (35,8%) больных остеосаркомой от всех пациентов, больных остеосаркомой. Двое детей, больных злокачественной хордовой С2-С5 и мезенхимальной хондросаркомой правой бедренной кости был выявлен метастатический рецидив – метастазы в мягкие ткани спины и метастазы в легкие, головной мозг, что составило 40,0% от всех пациентов, больных прочими саркомами.

Распределение больных с первично локализованным процессом в зависимости от локализации метастазирования представлено в таблице 67.

Таблица 67 – Распределение больных с первично локализованным процессом в зависимости от локализации метастазирования

Локализация метастатических рецидивов/прогрессии	n	%
лимфоузлы	1	5,6
комбинированные: легкие+л/узлы	1	5,6
кости+костный мозг	1	5,6
комбинированные: легкие+л/узлы+ мягкие ткани	1	5,6
имплантационный	2	11,1
кости	3	16,7
комбинированные: легкие+кости	4	22,2
легкие	5	27,8
Всего	18	100,0

Наиболее часто метастазирование происходит в легкие – 11 (61,1%) и кости – 8 (44,4%) случаев. Метастазирование было множественным, комбинированные метастазы были в 6 (33,3%) случаях. Всего метастазировали 18 (24,6%) больных от всех первично локализованных пациентов, перенесших противоопухолевую терапию.

Распределение больных с первично локализованным процессом в зависимости от локализации первичного очага и локализации метастазирования представлено в таблице 68.

Таблица 68 – Распределение больных с первично локализованным процессом в зависимости от локализации метастазирования и локализации первичного очага

Локализация метастатических рецидивов/прогрессии	ДТК		Прочие кости	
	n	%	n	%
лимфоузлы	-	-	1	25,0
комбинированные: легкие+л/узлы	1	7,7	-	-
кости+костный мозг	-	-	1	25,0
комбинированные: легкие+л/узлы+ мягкие ткани	1	7,7	-	-
имплантационный	1	7,7	1	25,0
кости	2	15,4	1	25,0
комбинированные: легкие+кости	3	23,1	-	-
легкие	5	38,5	-	-
Всего	13	100,0	4	100,0

Наиболее часто при локализованном первичном поражении ДТК метастазирование происходит в легкие – 10 (76,9%) случаев.

Распределение больных с первично локализованным процессом в зависимости от морфологической формы опухоли и локализации метастазирования представлено в таблице 69.

Таблица 69 – Распределение больных с первично локализованным процессом в зависимости от локализации метастазирования

Локализация метастатических рецидивов/прогрессии	СЮ		ОС	
	n	%	n	%
лимфоузлы	1	10,0	-	-
комбинированные: легкие+л/узлы	-	-	1	12,5
кости+костный мозг	1	10,0	-	-
комбинированные: легкие+л/узлы+ мягкие ткани	-	-	1	12,5
имплантационный	1	10,0	1	12,5
кости	2	20,0	1	12,5
комбинированные: легкие+кости	4	40,0	-	-
легкие	1	10,0	4	50,0
Всего	10	100,0	8	100,0

Наиболее часто при локализованной саркоме Юинга метастазирование происходит в кости – 7 (70,0%) и легкие – 5 (50,0%) случаев, при остеосаркоме – в легкие 6 (75,0%). Всего метастазировали 10 (22,2%) больных саркомой Юинга от всех первично локализованных пациентов, больных саркомой Юинга и 8 (30,7%) больных остеосаркомой от всех первично локализованных пациентов, больных остеосаркомой.

Распределение больных с первично диссеминированным процессом в зависимости от локализации метастазирования представлено в таблице 70.

Таблица 70 - Распределение больных с первично диссеминированным процессом в зависимости от локализации метастазирования

Локализация метастатических рецидивов/прогрессии	n	%
мягкие ткани	1	5,9
комбинированные: плевра+л/узлы	1	5,9
комбинированные: легкие+кости+мягкие ткани	1	5,9
комбинированные: плевра+кости	1	5,9
имплантационный+легкие	1	5,9
комбинированные: легкие+головной мозг	1	5,9
комбинированные: кости+л/узлы+печень	1	5,9
комбинированные: кости+костный мозг+ головной мозг	1	5,9
кости	1	5,9
легкие	1	5,9

комбинированные: легкие+ мягкие ткани	2	11,8
комбинированные: легкие+л/узлы+ мягкие ткани	2	11,8
комбинированные: легкие+кости	3	17,6
Всего	17	100,0

Наиболее часто метастазирование происходит в легкие – 11 (64,7%) и кости – 8 (47,0%) случаев. Метастазирование было множественным, комбинированные метастазы были в 13 (76,4%) случаев. Всего метастазировали 17 (51,5%) больных от всех первично диссеминированных пациентов.

Распределение больных с первично диссеминированным процессом в зависимости от локализации первичного очага и локализации метастазирования представлено в таблице 71.

Таблица 71 – Распределение больных с первично диссеминированным процессом в зависимости от локализации метастазирования и локализации первичного очага

Локализация метастатических рецидивов/прогрессии	ДТК		Прочие кости	
	п	%	п	%
мягкие ткани	-	-	1	12,5
комбинированные: плевра+л/узлы	-	-	1	12,5
комбинированные: легкие+кости+мягкие ткани	-	-	1	12,5
комбинированные: плевра+кости	-	-	1	12,5
имплантационный+легкие	-	-	1	12,5
комбинированные: легкие+головной мозг	1	11,1	-	-
комбинированные: кости+л/узлы+печень	-	-	1	12,5
комбинированные: кости+костный мозг+головной мозг	-	-	1	12,5
кости	1	11,1	-	-
легкие	1	11,1	-	-
комбинированные: легкие+ мягкие ткани	2	22,2	-	-
комбинированные: легкие+л/узлы+ мягкие ткани	2	22,2	-	-
комбинированные: легкие+кости	2	22,2	1	12,5
Всего	9	100,0	8	100,0

Наиболее часто при первичном поражении ДТК и диссеминированном процессе метастазирование происходит в легкие – 8 (88,9%) случаев, при первичном поражении прочих костей и диссеминированном процессе – в кости 5 (62,5%). Распределение больных с первично диссеминированным процессом в зависимости от морфологической формы опухоли и локализации метастазирования представлено в таблице 72.

Таблица 72 – Распределение больных с первично диссеминированным процессом в зависимости от локализации метастазирования

Локализация метастатических рецидивов/прогрессии	СЮ		ОС	
	n	%	n	%
комбинированные: плевра+л/узлы	1	11,1	-	-
комбинированные: легкие+кости+мягкие ткани	1	11,1	-	-
комбинированные: плевра+кости	1	11,1	-	-
имплантационный+легкие	1	11,1	-	-
комбинированные: кости+л/узлы+печень	1	11,1	-	-
комбинированные: кости+костный мозг+головной мозг	1	11,1	-	-
кости	-	-	1	16,7
легкие	-	-	1	16,7
комбинированные: легкие+ мягкие ткани	1	11,1	1	16,7
комбинированные: легкие+л/узлы+ мягкие ткани	-	-	2	33,3
комбинированные: легкие+кости	2	22,2	1	16,7
Всего	9	100,0	6	100,0

Наиболее часто при саркоме Юинга метастазирование происходит в кости – 6 (66,6%) случаев, при остеосаркоме – в легкие 5 (83,3%). Всего метастазировали 9 (52,9%) больных саркомой Юинга от всех первично диссеминированных пациентов, больных саркомой Юинга и 6 (46,1%) больных остеосаркомой от всех первично диссеминированных пациентов, больных остеосаркомой. В обоих случаях преобладали комбинированные метастазы – 8 (88,9%) и 4 (66,7%) случаев.

В 3 (23,1%) случаев из 13 (100%) метастатический рецидив развился в областях инициального метастазирования, в 10 (76,9%) метастазирование затронуло другие области, помимо инициальных. В 2 (50,0%) случаях из 4 (100%) прогрессирование метастатического процесса развилось в области инициального метастазирования, в 1 (25,0%) случае произошло метастазирование в другие области и в 1 (25,0%) метастазирование затронуло другие области, помимо инициальных.

Достоверно значимой разницы локализации метастазирования от пола ($p=0,745$) и возраста ($p=0,296$) и локализации первичной опухоли ($p=0,060$) не было. Статистически значимая разница локализации метастазирования была выявлена только от морфологической формы опухоли ($p=0,043$): при ОС чаще поражались легкие, при СЮ - кости.

Были определены сроки появления метастазов/прогрессирования метастазов для всех метастазировавших пациентов ($n=35$): от 6 до 12 месяцев метастазы появились у 11 (31,4%)

пациентов, от 1 года до 2 лет – у 14 (40,0%) и после 2 лет до 5 лет (59 мес.) – у 10 (28,6%) пациентов. Большинство пациентов – 25 (71,4%) метастазировали в срок до 24 месяцев.

Зависимость сроков метастазирования от стадии болезни представлена в таблице 73.

Таблица 73 – Зависимость сроков метастазирования от стадии болезни

Срок метастазирования	Локализованная		Диссеминированная	
	п	%	п	%
6-12 мес	4	22,2	7	41,2
12-24	7	38,9	7	41,2
24-60	7	38,9	3	17,6
Всего	18	100,0	17	100,0

В срок до 24 месяцев метастазировали 11 (61,1%) пациентов с локализованным процессом и 14 (82,4%) пациентов с диссеминированным процессом.

Зависимость сроков метастазирования от первичного очага поражения представлена в таблице 74.

Таблица 74 - Зависимость сроков метастазирования от первичного очага поражения опухоли

Срок метастазирования	ДТК		Позвонки		Плоские		Прочие кости	
	п	%	п	%	п	%	п	%
6-12 мес	7	31,8	1	25,0	2	50,0	1	25,0
12-24	9	40,9	1	25,0	1	25,0	2	50,0
24-60	6	27,3	2	50,0	1	25,0	1	25,0
Всего	22	100,0	4	100,0	4	100,0	4	100,0

В срок до 24 месяцев метастазировали 16 (72,7%) пациентов, с первичным поражением ДТК и 8 (66,7%) пациентов, с первичным поражением прочих костей.

Зависимость сроков метастазирования от морфологической формы опухоли представлена в таблице 75.

Таблица 75 – Зависимость сроков метастазирования от морфологической формы опухоли

Срок метастазирования	СЮ		ОС	
	п	%	п	%
6-12 мес	5	26,3	5	35,7
12-24	9	47,4	4	28,6
24-60	5	26,3	5	35,7
Всего	19	100,0	14	100,0

В срок до 24 месяцев метастазировали 14 (73,7%) пациентов, больных саркомой Юинга и 9 (64,3%) пациентов, больных остеосаркомой.

Достоверно значимой разницы сроков метастазирования от возраста ($p=0,581$), локализации ($p=0,915$), стадии ($p=0,302$) и морфологической формы опухоли ($p=0,721$) выявлено не было.

Продолжительность ремиссии оценивалась по времени до наступления метастазирования (Time to distant progression), это показатель, измеряющий продолжительность времени до наступления диссеминации процесса, позволяет оценить эффективность лечения (Таблица 76). Рассчитывалось от даты начала лечения до даты метастатического рецидива или прогрессирования.

Таблица 76 – Время до наступления метастазирования и/или прогрессирования метастазов у детей, больных костными саркомами

Группа	Средняя продолжительность времени до наступления метастазирования, месяцы, стандартная ошибка среднего	Minimum – maximum, стандартное отклонение, месяцы	Медиана, месяцы
Все, n=35	21,52±2,46	6-59; SD=14,60	15,33
СЮ, n=19	21,93±3,18	9-50; SD=13,87	15,33
ОС, n=14	22,68±4,35	6-59; SD=16,27	19,63
Локализованные, n=18:	25,60±3,91	6-59; SD=16,61	20,16
Диссеминированные, n=17:	17,20±2,67	6-49; SD=11,00	13,12
Локализованные, СЮ, n=10:	23,71±4,73	9-50; SD=14,97	16,91
Локализованные, ОС, n=8:	27,96±6,80	6-59; SD=19,24	26,49
Диссеминированные, СЮ, n=9:	19,96±4,37	9-49; SD=13,13	14,50
Диссеминированные, ОС, n=6:	15,64±3,31	7-27; SD=8,12	12,45

Медиана метастатического рецидива соответствовала срокам 14 - 26 месяцев, при диссеминированном процессе метастатический рецидив возникал раньше на 7 месяцев, чем при локализованном (рисунок 5).

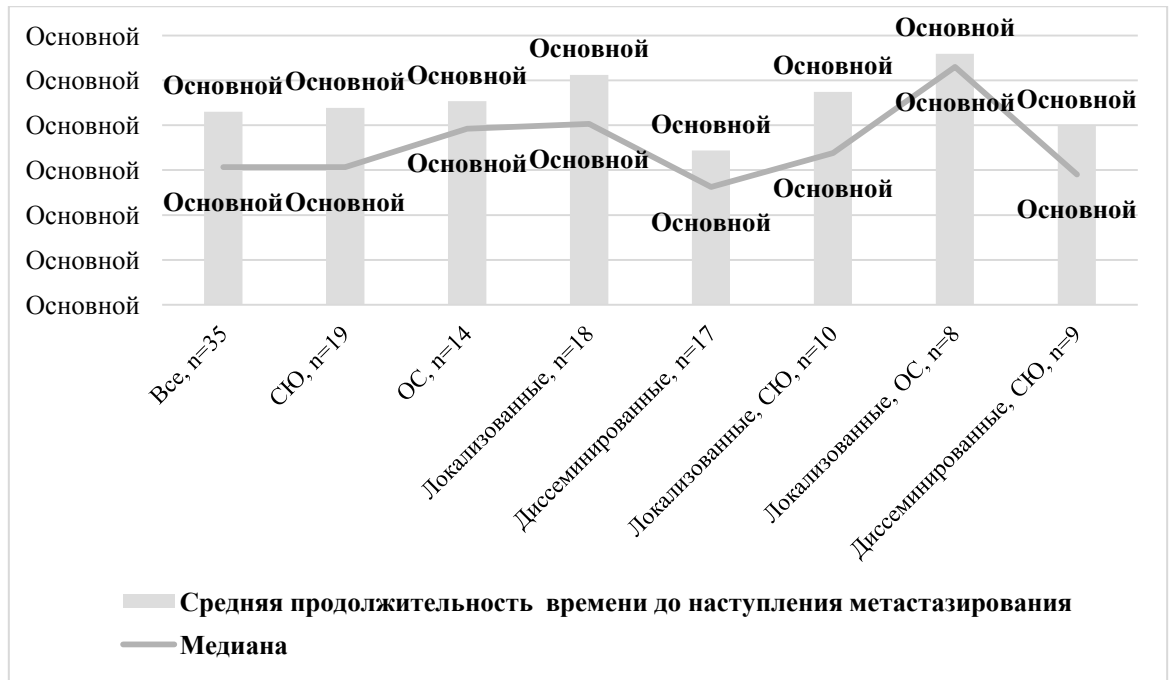


Рисунок 5 – Время (месяцы) до наступления метастазирования и/или прогрессирования метастазов у детей, больных костными саркомами

Проведенное исследование показало, что в ремиссию вышли 90 детей, что составило 84,9% от получивших противоопухолевую терапию. Учитывая сроки метастазирования при костных саркомах от 6 до 24 мес. после окончания противоопухолевой терапии, очевидно, что для планирования медицинской реабилитации в ремиссии и своевременного выявления рецидива болезни, ежемесячное комплексное обследование пациентов необходимо проводить в течение 6 месяцев, затем, не реже 1 раза в 3 месяца в течение 24 месяцев после окончания специального лечения. В следующей главе представлены онкологический и ортопедический результаты противоопухолевой терапии.

ГЛАВА VI. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ – ЖИТЕЛЕЙ Г. МОСКВЫ, БОЛЬНЫХ КОСТНЫМИ САРКОМАМИ

6.1. Результаты хирургического и лучевого лечения

Проведена оценка ортопедического и онкологического результата лечения детей, больных костными саркомами. Ортопедический результат эндопротезирования традиционно оценивался по общепринятой в мире шкале MSTS (Muscular-Skeletal Society Tumor Score) [19 - Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ.], оценивающей следующие параметры: боль, диапазон движения, силу, стабильность сустава, деформацию сустава, эмоциональное принятие и функцию в целом. Каждый пункт оценивался от 0 - 5 баллов, максимально – 35. Расчет проводился по формуле $MSTS \% = n * 100/35$, где n – количество баллов у пациента. Оценка проводилась после окончания противоопухолевого лечения (Таблица 77).

Таблица 77 - Клинический результат эндопротезирования

Резецированный сустав	n	min	max	Среднее	Стд. ошибка	Стд. отклонение
тазобедренный сустав	4	54,2	57,1	55,67	0,82	1,64
коленный сустав, с резекцией дистального отдела бедренной кости	19	25,7	100,0	80,27	4,57	19,41
коленный сустав, с резекцией проксимальных отделов берцовых костей и пластикой перемещенной медиальной ножкой икроножной мышцы	7	34,3	88,5	64,47	6,92	18,32
тотально бедренная кость	4	31,4	77,1	59,97	10,93	21,87
плечевой сустав	6	42,8	82,8	65,66	9,39	20,997
тотально плечевая кость	2	42,8	51,4	47,10	4,30	6,08
тотально большеберцовая кость	1	34,3	34,3	34,30	-	-
диафиз большеберцовой кости	1	42,8	42,8	42,80	-	-

Следует заметить, что в настоящее время специальные шкалы оценки эффективности реабилитационного лечения у детей отсутствуют, имеющиеся опросники по изучению качества жизни для взрослых не подходят детям, поскольку не учитывают их психоэмоциональное состояние в разные возрастные периоды.

Минимальное время наблюдения после операции эндопротезирования до достижения пациентом возраста 18 лет, либо смерти, составило 2 мес., максимальное время – 91 мес., среднее – $36,40 \pm 3,09$ (SD =20,54). Поскольку достоверных данных о судьбе эндопротеза после выбытия пациента по достижению 18-летнего возраста нет, оценивалась общая 3-летняя выживаемость эндопротеза от даты эндопротезирования до даты реэндопротезирования, либо достижения возраста 18 лет или смерти. Также оценивалась 3-летняя бессобытийная выживаемость эндопротеза от даты эндопротезирования до даты реэндопротезирования или другого события, не повлекшее эндопротезирование (вывих, поверхностное инфицирование), либо достижения возраста 18 лет или смерти (Таблица 78).

Таблица 78 – Выживаемость эндопротеза

Выживаемость	3-летняя выживаемость
Общая, n=44	$0,856 \pm 0,061$ (85,6 ± 6,1%)
Общая, нерастущий, n=29	$0,947 \pm 0,051$ (94,7 ± 5,1%)
Общая, растущий, n=15	$0,689 \pm 0,133$ (68,9 ± 13,3%)
Бессобытийная , n=44	$0,709 \pm 0,081$ (70,9±8,1 %)
Бессобытийная, нерастущий, n=29	$0,768 \pm 0,095$ (76,8±9,5 %)
Бессобытийная, растущий, n=15	$0,602 \pm 0,148$ (60,2±14,8 %)

Общая выживаемость нерастущего эндопротеза была достоверно выше, $p=0,003$ (рисунок 6); статистически значимых различий в бессобытийной выживаемости при сравнении удлиняющихся и неудлиняющихся эндопротезов получено не было, $p =0,219$ (рисунок 7).

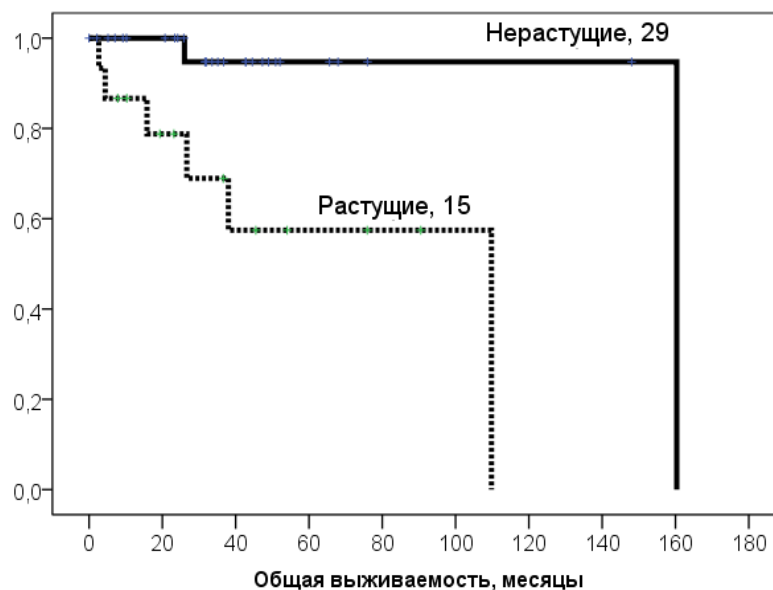


Рисунок 6 – Общая выживаемость эндопротезов

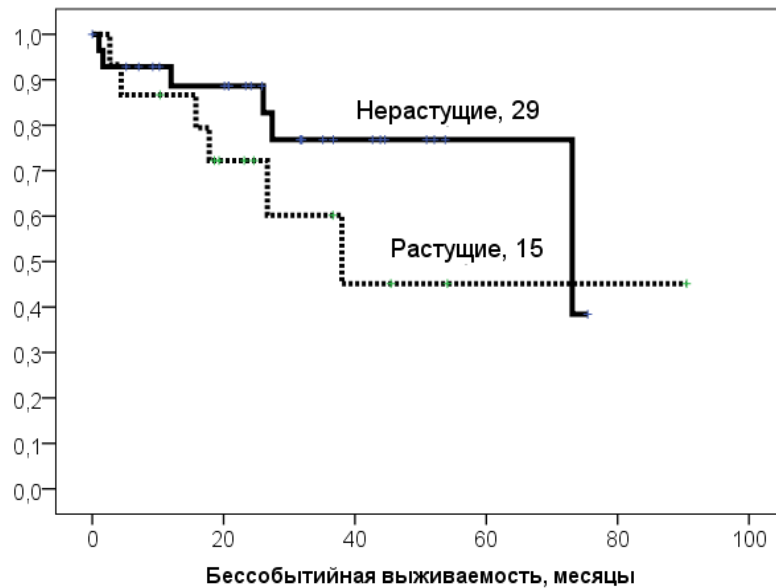


Рисунок 7 – Бессобытийная выживаемость эндопротезов

Ортопедический результат у пациентов, с локализацией опухоли в области суставов (13; 37,1%), но перенесшие другие виды операций (не эндопротезирование), так же оценивался по шкале MSTS (Таблица 79).

Таблица 79 – Клинический результат хирургического лечения

Сустав, область	n	min	max	Среднее	Стд. ошибка	Стд. отклонение
Тазобедренный сустав	1	40,0	40,0	40,0	-	-
Коленный сустав	1	88,5	88,5	88,5	-	-
Голеностопный сустав	9	28,5	82,8	56,0	5,81	17,43
Плечевой сустав	1	94,2	94,2	94,2	-	-
Лучезапястный сустав	1	51,4	51,4	51,4	-	-

Самый низкий результат был при локализации опухоли в области тазобедренного сустава – 40,0%.

Помимо ортопедического результата у больных костными саркомами оценивался онкологический результат – выживаемость и продолжительность хирургической ремиссии после санации организма от опухолевого процесса, что следует считать одним из наиболее важных факторов эффективности проведенного лечения. С целью определения качества этапов локального контроля и последующего этапа - противорецидивной адъювантной терапии была выполнена оценка следующих видов выживаемости в зависимости от наличия и вида этапа локального контроля (Таблица 1):

– *безрецидивная выживаемость* (relapse-free survival): рассчитывалась от даты удаления первичной опухоли до даты рецидива. Учитывались события: смерть от первичного заболевания, метастазов и местный, метастатический и региональный рецидив. Не учитывались заболевание второй опухолью, смерть от причин, не связанных с заболеванием, смерть,

наступившая на лечении. Проведена оценка 5-летней RFS, в зависимости от вида воздействия на опухолевый очаг.

– *выживаемость без метастатического рецидива заболевания (Distant metastases-free survival)*: рассчитывалась от даты удаления первичной опухоли до даты метастатического рецидива. Учитывались события: смерть от первичного заболевания, метастазов и смерть, наступившая на лечении, заболевание второй опухолью, смерть от причин, не связанных с заболеванием, метастатический рецидив. Не учитывались: местный и региональный рецидив. Проведена оценка 5-летней DMFS, в зависимости от вида воздействия на опухолевый очаг.

– *выживаемость без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания (Locoregional relapse-free survival)* – показатель, позволяющий оценить эффективность локального контроля опухоли. Рассчитывалась от даты удаления первичной опухоли хирургически и/или после проведения ЛТ в неоперабельных случаях, либо констатации прогрессирования и/или отказа от лечения до даты локального и регионального рецидива, прогрессии. Метастатический рецидив не учитывался, оценивалась смерть от первичного заболевания, метастазов и смерть, наступившая на лечении, локальный и региональный рецидивы. Проведена оценка 5-летней LRRFS (Таблица 80).

– *время до наступления локорегионального прогрессирования (Time to locoregional progression)* - показатель, измеряющий продолжительность времени до наступления локального и регионального прогрессирования, позволяет оценить эффективность локального контроля опухоли. Рассчитывался от даты начала лечения до даты локального и регионального рецидива или прогрессирования, только для пациентов, у которых развились локальный и/или региональный рецидив, либо прогрессирование, n=20, метастатический рецидив не учитывался.

Таблица 80 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, в зависимости от вида воздействия на опухолевый очаг

Выживаемость	Оперированные, n=86	Нет операции, n=20
5-летняя RFS	62,0 ± 5,3 %	61,4 ± 11,6%
Log- rank:	p = 0,408; $\chi^2 = 0,686$	
5-летняя DMFS	60,4 ± 5,0 %	50,0 ± 11,2%
Log- rank:	p = 0,129; $\chi^2 = 2,302$	
5-летняя LRRFS	62,5 ± 4,6%	45,0 ± 11,1 %
Log- rank:	p = 0,097; $\chi^2 = 2,757$	

При оценке безрецидивной выживаемости не было получено статистически значимой разницы между оперированными и не оперированными пациентами, в связи с влиянием ЛТ у

больных СЮ. Размер опухолевого очага у оперированных больных может быть рассмотрен, как прогностический фактор (Таблица 81 и 82).

Таблица 81 – Выживаемость оперированных детей, больных костными саркомами, в зависимости от объема опухоли

Выживаемость	Менее 100 см³, n=46	Более 100 см³, n=40
5-летняя RFS	72,9 ± 6,0 %	50,0 ± 7,9 %
Log- rank:	p =0,038; $\chi^2=4,304$	
5-летняя DMFS	69,5 ± 6,3 %	50,0 ± 7,9 %
Log- rank:	p =0,149; $\chi^2=2,081$	
5-летняя LRRFS	69,5 ± 6,1 %	54,6 ± 7,7 %
Log- rank:	p =0,278; $\chi^2=1,174$	

Таблица 82 – Выживаемость оперированных детей, больных костными саркомами, в зависимости от объема опухолевого очага и локализации

Выживаемость	ДТК		Прочие кости	
	Менее 100 см³, n=30	Более 100 см³, n=29	Менее 100 см³, n=11	Более 100 см³, n=9
5-летняя RFS	76,5 ± 7,8 %	48,3 ± 9,3 %	60,0 ± 15,5 %	55,6 ± 15,7 %
Log- rank:	p =0,025; $\chi^2=5,032$		p =0,739; $\chi^2=0,111$	
5-летняя DMFS	76,5 ± 7,8 %	48,3 ± 9,3 %	54,5 ± 15,0 %	55,6 ± 16,6 %
Log- rank:	p =0,045; $\chi^2=4,014$		p =0,839; $\chi^2=0,041$	
5-летняя LRRFS	76,5 ± 7,8 %	54,8 ± 9,3 %	54,5 ± 15,0 %	55,6 ± 16,6 %
Log- rank:	p =0,096; $\chi^2=2,776$		p =0,732; $\chi^2=0,118$	

При оценке влияния объема первичного очага на безрецидивную выживаемость была получена статистически значимая разница, с одинаковым влиянием на развитие метастатического и локорегионального рецидива (рисунок 8).

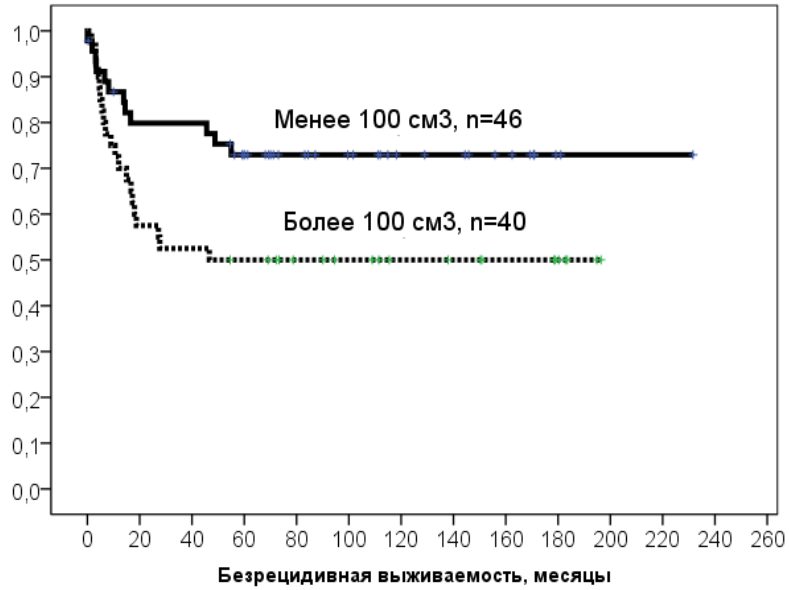


Рисунок 8 – Безрецидивная выживаемость оперированных детей в зависимости от объема опухоли

При оценке влияния объема первичного очага на безрецидивную выживаемость и выживаемость без метастатического рецидива при локализации опухоли в ДТК была получена статистически значимая разница.

При оценке влияния объема операции, а именно, органосохраняющего лечения в объеме эндопротезирования по сравнению с другими видами оперативных вмешательств, в том числе органосохраняющих, на продолжительность хирургической ремиссии статистически значимой разницы получено не было (Рисунок 9, таблица 83).

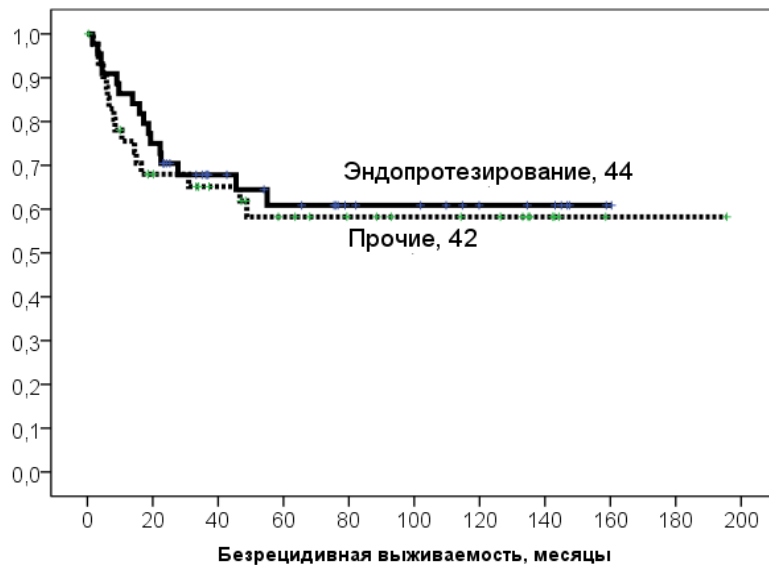


Рисунок 9 – Безрецидивная выживаемость детей, больных костными саркомами, в зависимости от вида оперативного вмешательства на опухолевом очаге

Таблица 83 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, в зависимости от вида оперативного вмешательства на первичном опухолевом очаге

Выживаемость	Эндопротезирование, n=44	Прочие операции, n=42
5-летняя RFS	63,6 ± 7,3 %	60,4 ± 7,7 %
Log- rank:	p =0,656; $\chi^2=0,198$	
5-летняя DMFS	63,6 ± 7,3 %	57,1 ± 7,6 %
Log- rank:	p =0,265; $\chi^2=1,241$	
5-летняя LRRFS	67,8 ± 7,1%	57,1 ± 7,6 %
Log- rank:	p =0,121; $\chi^2=2,407$	

Учитывая влияние степени распространенности процесса на выживаемость, была проведена оценка 5-летней выживаемости, в зависимости от вида воздействия на опухолевый очаг и распространенности процесса (таблица 84, 85, 86, 87).

Таблица 84 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, в зависимости от вида воздействия на опухолевый очаг при локализованном процессе

Выживаемость	Оперированные, n=61	Нет операции, n=12
5-летняя RFS	69,5 ± 6,0 %	71,3±14,1%
Log- rank:	p =0,844; $\chi^2=0,039$	
2-летняя DMFS	67,1 ± 6,4%	58,3±14,2%
Log - rank:	p =0,363; $\chi^2=0,829$	
5-летняя LRRFS	68,6 ± 6,0%	58,3±14,2%
Log- rank:	p =0,356; $\chi^2=0,851$	

Из 73 пациентов с локализованным процессом, 61 ребенку первичный очаг был удален хирургическим путем, 12 пациентов оперированы не были, при сравнении выживаемости статистически значимой разницы получено не было вследствие влияния на выживаемость лучевой терапии при саркоме Юинга.

Таблица 85 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, в зависимости от вида оперативного вмешательства на опухолевом очаге при локализованном процессе

Выживаемость	Эндопротезирование, n=31	Прочие операции, n=30
5-летняя RFS	71,0 ± 8,2 %	68,1 ± 8,8 %
Log- rank:	p =0,729; $\chi^2=0,120$	
5-летняя DMFS	71,0 ± 8,2 %	63,3 ± 8,8%
Log- rank:	p =0,314; $\chi^2=1,012$	
5-летняя LRRFS	73,9 ± 7,9 %	63,3 ± 8,8%
Log- rank:	p =0,207; $\chi^2=1,590$	

При сравнении выживаемости 31 детей с локализованным процессом, получивших специальное лечение и перенесших эндопротезирование, и 30 пациентов, перенесших другие виды оперативных вмешательств, в том числе, оргауносящие (2 ампутаций, 3 экзартикуляции), статистически значимая разница получена не была, что указывает на отсутствие влияния техники операции при различных локализациях опухоли на радикальность вмешательства.

Из 33 пациентов с диссеминированным процессом, 25 детям первичный очаг был удален хирургическим путем, 8 пациентов оперированы не были, из них 7 пациентов были с неоперабельными локализациями опухолей, 1 ребенку выполнить оперативное вмешательство было невозможно из-за быстрого прогрессирования процесса. 5-летняя RFS для 25 пациентов, перенесших оперативное вмешательство в объеме удаления первичного очага, составила $44,0 \pm 9,9\%$, 5-летняя DMFS, составила $44,0 \pm 9,9\%$, 5-летняя LRRFS составила $47,7 \pm 10,1\%$.

Из 8 неоперированных детей, 2 ребенка живы без болезни, 1 пациент умер на лечении после этапа локального контроля, 2 детей погибли от рецидива болезни, у 3 детей наступило прогрессирование процесса. Из 33 пациентов с диссеминированным процессом, 20 детям метастатические очаги были удалены хирургическим путем, 13 пациентов оперированы не были, из них 8 пациентам с СЮ была проведена лучевая терапия на область метастазов, 3 ребенка с ОС и метастазами в легкие дали полный ответ на программную ПХТ с высокодозным метотрексатом, у 2 детей констатировано прогрессирование заболевания.

Таблица 86 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, в зависимости от вида оперативного вмешательства на опухолевом очаге при диссеминированном процессе

Выживаемость	Эндопротезирование, n=13	Прочие операции, n=12
5-летняя RFS	$46,2 \pm 13,8 \%$	$41,7 \pm 14,2 \%$
Log- rank:	$p = 0,695; \chi^2 = 0,154$	
5-летняя DMFS	$46,2 \pm 13,8 \%$	$41,7 \pm 14,2 \%$
Log- rank:	$p = 0,695; \chi^2 = 0,154$	
5-летняя LRRFS	$52,7 \pm 14,1 \%$	$41,7 \pm 14,2 \%$
Log- rank:	$p = 0,448; \chi^2 = 0,475$	

При сравнении выживаемости 13 пациентов с диссеминированным процессом, перенесших эндопротезирование крупных суставов конечностей и 12 пациентов, перенесших другие виды оперативных вмешательств, в том числе, оргауносящие (1 ампутация, 1 межлопаточно-грудное вычленение верхней конечности), статистически значимая разница так же получена не была, как и при локализованном процессе.

Таблица 87 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, в зависимости от вида воздействия на метастатический очаг

Выживаемость	Оперированные, n=20	Нет операции, n=13
5-летняя RFS	40,0 ± 11,0 %	52,7±14,1%
Log- rank:	p =0,712; $\chi^2=0,136$	
5-летняя DMFS	40,0 ± 11,0 %	46,2±13,8%
Log - rank:	p =0,981; $\chi^2=0,001$	
5-летняя LRRFS	44,4 ± 11,2 %	38,5±13,5%
Log- rank:	p =0,623; $\chi^2=0,241$	

При сравнении выживаемости, не была получена статистически значимая разница вследствие влияния на этот показатель ЛТ в дозах, эквивалентных хирургическому вмешательству. Локорегиональный рецидив развивается реже, чем метастатический.

С целью оценки результатов локального контроля при различных морфологических формах опухоли выполнена оценка результатов хирургического и лучевого лечения детей, больных саркомой Юинга (Таблица 88).

Таблица 88 – Выживаемость детей, больных саркомой Юинга, в зависимости от воздействия на опухолевый очаг

Выживаемость	Оперированные, n=44	Нет операции, n=18
5-летняя RFS	66,9 ± 7,2 %	68,2±11,8%
Log- rank:	p =0,598; $\chi^2=0,278$	
5-летняя DMFS	63,6 ± 7,3 %	55,6±11,7%
Log- rank:	p =0,329; $\chi^2=0,952$	
5-летняя LRRFS	63,6 ± 7,3%	50,0±11,8%
Log- rank:	p =0,335; $\chi^2=0,935$	

При сравнении выживаемости 44 пациентов больных СЮ, перенесших оперативное вмешательство в объеме удаления первичного очага и 18 пациентов, больных СЮ, у которых первичный очаг не был удален хирургически, не была получена статистически значимая разница, вследствие влияния ЛТ в дозах, эквивалентных хирургическому вмешательству. Для пациентов, больных саркомой Юинга была выполнена оценка выживаемости, в зависимости от объема проведенного лечения на этапе локального контроля: только оперативное удаление первичного очага, только лучевая терапия на первичный очаг и комплексное воздействие – операция и лучевая терапия (Таблица 89).

Таблица 89 – Выживаемость детей, больных саркомой Юинга, в зависимости от вида воздействия на опухолевый очаг

Выживаемость	Только оперированные n=13	Только ЛТ, n=16	Комплексное лечение (операция+ЛТ), n=31
5-летняя RFS	58,3 ± 14,2%	68,2 ± 11,8%	70,3 ± 7,3%
Log- rank:	p =0,594; $\chi^2=1,043$		
5-летняя DMFS	53,8 ± 13,8%	62,5 ± 12,1%	67,7 ± 7,6%
Log- rank:	p =0,647; $\chi^2=0,870$		
5-летняя LRRFS	53,8±13,8 %	56,3 ± 12,4 %	67,7 ± 8,4%
Log- rank:	p =0,668; $\chi^2=0,808$		

При сравнении выживаемости больных СЮ, а именно: 13 пациентов, перенесших только оперативное вмешательство, 16 пациентов, перенесших только ЛТ и 31 пациента, перенесших оперативное вмешательство и ЛТ не была получена статистически значимая разница, следовательно, при радикальном объеме оперативного вмешательства возможен отказ от последующей лучевой терапии, в то же время, при сомнительном радикализме или неоперабельных локализациях лучевая терапия необходима (Таблица 90).

Таблица 90 – Выживаемость детей, больных саркомой Юинга, в зависимости от вида оперативного вмешательства на опухолевом очаге

Выживаемость	Эндопротезирование, n=14	Прочие операции, n=30
5-летняя RFS	71,4 ± 12,1%	64,7± 9,0 %
Log- rank:	p =0,706; $\chi^2=0,142$	
5-летняя DMFS	71,4 ± 12,1%	60,0± 8,9 %
Log- rank:	p =0,323; $\chi^2=0,978$	
5-летняя LRRFS	71,4 ± 12,1%	60,0± 8,9 %
Log- rank:	p =0,297; $\chi^2=1,085$	

При сравнении выживаемости 14 детей, больных СЮ, перенесших эндопротезирование и 30 пациентов с СЮ, перенесших другие виды оперативных вмешательств, в том числе, 1 ампутацию статистически значимая разница получена не была.

Учитывая влияние степени распространенности процесса на выживаемость, была проведена оценка 5-летней выживаемости, оценка средней продолжительность жизни и выживаемости при средней продолжительности жизни, в зависимости от вида воздействия на опухолевый очаг и распространенности процесса (таблица 91 и 92):

Таблица 91 – Выживаемость детей, больных саркомой Юинга, в зависимости от вида воздействия на опухолевый очаг при локализованном процессе

Выживаемость	Оперированные, n=34	Нет операции, n=11
5-летняя RFS	72,0 ± 7,9%	77,8±13,9%
Log- rank:	p =0,843; $\chi^2=0,039$	
5-летняя DMFS	67,6 ± 8,0%	63,6±14,5%
Log - rank:	p =0,718; $\chi^2=0,131$	
5-летняя LRRFS	67,6 ± 8,0%	63,6±14,5%
Log- rank:	p =0,750; $\chi^2=0,101$	

Из 45 пациентов с локализованным процессом, больных саркомой Юинга, 34 детям первичный очаг был удален хирургическим путем, 11 пациентов оперированы не были, из них 8 пациентов были с неоперабельными локализациями опухолей, 2 детям выполнение органосохраняющего лечения было невозможно по возрасту (3 и 3,5 года), 1 ребенок умер от фатальной токсичности неoadьювантной ПХТ до оперативного этапа лечения.

Таблица 92 – Выживаемость детей, больных саркомой Юинга, в зависимости от вида оперативного вмешательства на опухолевом очаге при локализованном процессе

Выживаемость	Эндопротезирование, n=11	Прочие операции, n=23
5-летняя RFS	72,7 ± 13,4%	71,6± 9,8 %
Log- rank:	p =0,988; $\chi^2=0,000$	
5-летняя DMFS	72,7 ± 13,4%	60,2± 10,4 %
Log- rank:	p =0,563; $\chi^2=0,334$	
5-летняя LRRFS	72,7 ± 13,4%	65,2± 9,9 %
Log- rank:	p =0,557; $\chi^2=0,344$	

В группе больных локализованной СЮ 9 пациентам на этапе локального контроля было выполнено только оперативное вмешательство, 9 пациентам – только ЛТ и 25 пациентам было выполнено оперативное вмешательство и ЛТ. 5-летняя RFS для 25 пациентов, перенесших оперативное вмешательство в объеме удаления первичного очага и ЛТ, составила 75,1 ± 8,8%, 2-х и 5-летняя DMFS составила 72,0 ± 9,0%, 2-х и 5-летняя LRRFS составила 72,0 ± 9,0%.

Из 17 пациентов, больных диссеминированной саркомой Юинга, 10 детям первичный очаг был удален хирургическим путем, 7 пациентов были с неоперабельными локализациями опухолей. 5-летняя RFS, DMFS и LRRFS для 10 пациентов с диссеминированным процессом, перенесших оперативное вмешательство в объеме удаления первичного очага, составила 50,0 ± 15,8%. Локальный контроль в объеме только операции был у 4 детей, 2 детей живы без болезни,

у 1 ребенка, больного опухолью Аскина 5 ребра слева, мтс по плевре слева, лимфоузлы средостения, получившего лечение по программе лечения СЮ, перенесшего экстирпацию 5 ребра, резекцию грудной стенки, констатировано прогрессирование процесса через 5 мес., у 1 ребенка, больного саркомой Юинга левой плечевой кости с метастазами в мягкие ткани, костный мозг развился метастатический рецидив болезни через 7 мес. Локальный контроль в объеме только ЛТ был у 7 детей с неоперабельными локализациями опухоли, живы без признаков рецидива заболевания 2 детей, рецидивы болезни развили 2 детей, прогрессирование – 2 детей, 1 ребенок погиб от токсичности ВХТ. Локальный контроль в объеме операции и ЛТ был проведен 6 детям, живы без признаков рецидива заболевания 2 детей. Вторая опухоль – острый миелоидный лейкоз развилась у ребенка, больного СЮ 11 ребра справа, мтс в легкие, получившего лечение по программе лечения СЮ, ВХТ с аутоТПСК, перенесшего экзартикуляцию 11 ребра, ЛТ в СОД =45,6 Гр и КОЛ в СОД=12 Гр. Рецидивы болезни были констатированы у 3 детей. Из 10 оперированных детей с диссеминированным процессом, 3 пациентам было выполнено эндопротезирование крупных суставов конечностей, 2 детей с единичными метастазами живы без признаков рецидива болезни, у 1 ребенка, больного саркомой Юинга левой плечевой кости, мтс в мягкие ткани, костный мозг, получившего лечение по программе лечения СЮ, перенесшего экзартикуляцию левой плечевой кости, тотальный эндопротез развился метастатический рецидив. Другие виды оперативных вмешательств перенесли 7 пациентов. Живы без признаков рецидива болезни 2 детей, 4 ребенка погибли от метастатического рецидива, 1 – от прогрессирования заболевания и 1 – от второй опухоли.

Из 17 пациентов, 9 детям метастатические очаги были удалены хирургическим путем, 8 пациентам была проведена лучевая терапия на область метастазов, т.е. все дети прошли этап локального контроля метастазов. В группе из 9 пациентов, оперированных в объеме удаления метастазов, живы без признаков рецидива заболевания 3 детей, у 2 детей констатировано прогрессирование, у 4 детей развились рецидивы болезни. В группе из 8 пациентов, перенесших ЛТ на метастатические очаги живы без рецидива заболевания 3 детей, 1 ребенок погиб от токсичности ВХТ, у 2 детей развились рецидивы, у 1 ребенка констатировано прогрессирование.

С целью оценки результатов локального контроля при различных морфологических формах опухоли выполнена оценка результатов хирургического лечения детей, больных остеосаркомой (таблица 93).

Таблица 93 – Выживаемость детей, больных остеосаркомой, перенесших операции на первичном опухолевом очаге

Выживаемость	Оперированные, n=37
5-летняя RFS	56,8 ± 8,1%
5-летняя DMFS	56,8 ± 8,1%
5-летняя LRRFS	61,5 ± 8,1%

Перенесли операцию на первичном очаге, 2 детям выполнить оперативное вмешательство было невозможно из-за быстрого прогрессирования процесса. Среди 37 оперированных детей 27 пациентам было выполнено эндопротезирование крупных суставов конечностей (таблица 94).

Таблица 94 – Выживаемость детей, больных остеосаркомой, в зависимости от вида оперативного вмешательства на опухолевом очаге

Выживаемость	Эндопротезирование, n=27	Прочие операции, n=10
5-летняя RFS	59,3 ± 9,5%	50,0 ± 15,8%
Log-rank:	p = 0,401; $\chi^2 = 0,705$	
5-летняя DMFS	59,3 ± 9,5%	50,0 ± 15,8%
Log-rank:	p = 0,401; $\chi^2 = 0,705$	
5-летняя LRRFS	65,5 ± 9,4%	50,0 ± 15,8%
Log-rank:	p = 0,192; $\chi^2 = 1,699$	

При сравнении выживаемости 27 детей, больных ОС, перенесших эндопротезирование и 10 пациентов, больных ОС, перенесших другие виды оперативных вмешательств, в том числе, 4 ампутации, 3 экзартикуляции статистически значимая разница получена не была.

Учитывая влияние степени распространенности процесса на выживаемость, была проведена оценка 2-летней выживаемости, оценка средней продолжительности жизни и выживаемости при средней продолжительности жизни, в зависимости от вида воздействия на опухолевый очаг и распространенности процесса (таблица 95).

Таблица 95 – Выживаемость детей, больных остеосаркомой и локализованным процессом, перенесших операции на первичном опухолевом очаге

Выживаемость	Оперированные, n=25
5-летняя RFS	64,0 ± 9,6%
5-летняя DMFS	64,0 ± 9,6%
5-летняя LRRFS	67,6 ± 9,5%

Из 26 пациентов с локализованным процессом, больных остеосаркомой и получавших специальное противоопухолевое лечение, 25 детям первичный очаг был удален хирургическим путем, 1 ребенку выполнить оперативное вмешательство было невозможно из-за быстрого прогрессирования процесса, ребенок погиб. Среди 25 оперированных детей 18 пациентам было выполнено эндопротезирование крупных суставов конечностей (таблица 96).

Таблица 96 – Выживаемость детей, больных остеосаркомой и локализованным процессом, перенесших эндопротезирование

Выживаемость	Эндопротезирование, n=18
5-летняя RFS	66,7 ± 11,1%
5-летняя DMFS	66,7 ± 11,1%
5-летняя LRRFS	71,4 ± 9,8%

Прочие виды оперативных вмешательств перенесли 7 детей, больных локализованной остеосаркомой в том числе, 3 ампутации, 2 экзартикуляции, резекцию дистального отдела левой локтевой кости, пластика аутотрансплантатом малоберцовой кости и резекцию грудной стенки. Из детей, перенесших оргауноносящие операции, живы без болезни 3 ребенка, 2 детей погибли от прогрессирования и метастатического рецидива (множественные метастазы) болезни. У ребенка, перенесшего резекцию грудной стенки, развилось прогрессирование, ребенок с резекцией дистального отдела левой локтевой кости, пластикой аутотрансплантатом м/берцовой кости жив без болезни.

Из 13 пациентов с диссеминированным процессом, больных остеосаркомой, 12 детям первичный очаг был удален хирургическим путем (таблица 97), 1 ребенку выполнить оперативное вмешательство было невозможно из-за стремительного прогрессирования процесса.

Таблица 97 – Выживаемость детей, больных остеосаркомой и диссеминированным процессом, перенесших операции на первичном опухолевом очаге

Выживаемость	Оперированные, n=12
5-летняя RFS	41,7 ± 14,2%
5-летняя DMFS	41,7 ± 14,2%
5-летняя LRRFS	48,6 ± 14,8%

Из 12 оперированных детей с диссеминированным процессом, 9 пациентам было выполнено эндопротезирование крупных суставов конечностей, живы без рецидива заболевания 4 детей, 1 ребенок жив с рецидивом заболевания, у 3 детей развились рецидивы болезни. Двум детям были выполнены оргауноносящие операции, 1 ребенок, перенесший

ампутацию на уровне нижней трети левого бедра жив без рецидива, ребенок, больной остеосаркомой левой плечевой кости, метастазами в лимфоузлы, легкие, плевру, перенесший межлопаточно-грудное вычленение левой верхней конечности развил метастатический рецидив болезни через 6 месяцев, у 1 ребенка с резекцией 6 ребра и грудной стенки развилось прогрессирующее. Из 13 пациентов, 8 детям метастатические очаги были удалены хирургическим путем, 5 пациентов оперированы не были: у 2 детей констатировано прогрессирующее заболевание, 3 ребенка с ОС и метастазами в легкие дали полный ответ на программную ПХТ с высокодозным метотрексатом, из них 1 жив без признаков болезни, 2 погибли от метастатического рецидива. В группе из 8 детей, оперированных по поводу метастазов, живы без признаков метастатического рецидива первичного заболевания 4 детей, 1 ребенок жив с рецидивом болезни, у 1 ребенка развилось прогрессирующее через 3 мес., метастатический рецидив болезни развился у 2 детей.

Для определения влияния локализации опухолевого процесса на результаты хирургического лечения, была выполнена оценка 5-летней выживаемости без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания в зависимости от локализации опухолевого очага - ДТК конечностей, прочие локализации, включая кости таза и аксиальный скелет (таблица 98).

Таблица 98 – Выживаемость детей без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания, в зависимости от локализации первичного очага

Выживаемость	ДТК, n=59	Прочие кости, n=20
5-летняя LRRFS	65,8±6,2 %	55,0±11,1%
Log-rank:	p=0,209; $\chi^2=1,576$	

При сравнении выживаемости оперированных детей с поражением ДТК и прочими костями, несмотря на более высокую 5-летнюю выживаемость при поражении ДТК, не была получена статистически значимая разница.

Для определения влияния локализации опухолевого процесса на результаты хирургического лечения при различных морфологических формах опухоли, была выполнена оценка выживаемости без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания (таблица 99).

Таблица 99 – Выживаемость детей, больных саркомой Юинга без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания, в зависимости от локализации первичного очага

Выживаемость	ДТК, n=21	Прочие кости, n=17
5-летняя LRRFS	66,7±10,3 %	58,8±11,9%
Log- rank:	p =0,533; $\chi^2=0,389$	

При сравнении выживаемости детей с поражением ДТК и прочими костями не была получена статистически значимая разница.

5- летняя LRRFS для 34 пациентов, больных ОС с локализацией в ДТК конечностей, составила 64,0±8,4%.

Для определения влияния локализации опухоли на результаты хирургического лечения при локализованном процессе и различных морфологических формах опухоли, была выполнена оценка выживаемости без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания (таблица 100 и 101).

Таблица 100 – Выживаемость детей с локализованным процессом, без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания, в зависимости от локализации первичного очага

Выживаемость	ДТК, n=42	Прочие кости, n=13
5-летняя LRRFS	71,2±7,0 %	58,8±11,9%
Log- rank:	p =0,997; $\chi^2=0,000$	

При сравнении выживаемости детей с поражением ДТК и прочими костями не была получена статистически значимая разница.

5- летняя LRRFS для 17 пациентов с локализацией в ДТК конечностей и диссеминированным процессом, составила 58,8±1,19% и 52,3±12,3%.

Таблица 101 – Выживаемость детей, больных локализованной саркомой Юинга без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания, в зависимости от локализации первичного очага

Выживаемость	ДТК, n=17	Прочие кости, n=12
5-летняя LRRFS	70,6±11,1 %	66,7±13,6%
Log- rank:	p =0,912; $\chi^2=0,012$	

При сравнении выживаемости детей, больных локализованной саркомой Юинга с поражением ДТК и прочими костями, не была получена статистически значимая разница.

5-летняя LRRFS для 23 пациентов, больных локализованной ОС с локализацией в ДТК конечностей, составила $78,3 \pm 8,6\%$ и $69,1 \pm 9,7\%$.

В группе больных диссеминированными костными саркомами возможен был анализ LRRFS для детей с поражением ДТК конечностей, $n=17$, 2-х и 5-летняя LRRFS составила $58,8 \pm 11,9\%$ и $52,3 \pm 1,23\%$.

Для обобщенной оценки эффективности локального контроля опухоли, включающего операцию и ЛТ, выполнен анализ общей выживаемости детей, больных костными саркомами, без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания для всей группы пациентов. Проведена оценка 5-летней летней LRRFS, в т.ч. с локализованным и диссеминированным процессом (таблица 102) и в зависимости от морфологической структуры опухоли: 5-летняя LRRFS для 102 пациентов, больных костными саркомами, перенесших этап локального контроля, составила $61,5 \pm 4,8\%$.

Таблица 102 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания, в зависимости от распространенности процесса

Выживаемость	Локализованные, n=70	Диссеминированные, n=32
5-летняя LRRFS	$69,8 \pm 5,5\%$	$43,2 \pm 8,8\%$
Log-rank:	$p=0,003; \chi^2=8,864$	

При сравнении выживаемости, была получена статистически значимая разница, выживаемость детей с диссеминированным процессом была достоверно ниже (Рисунок 10).

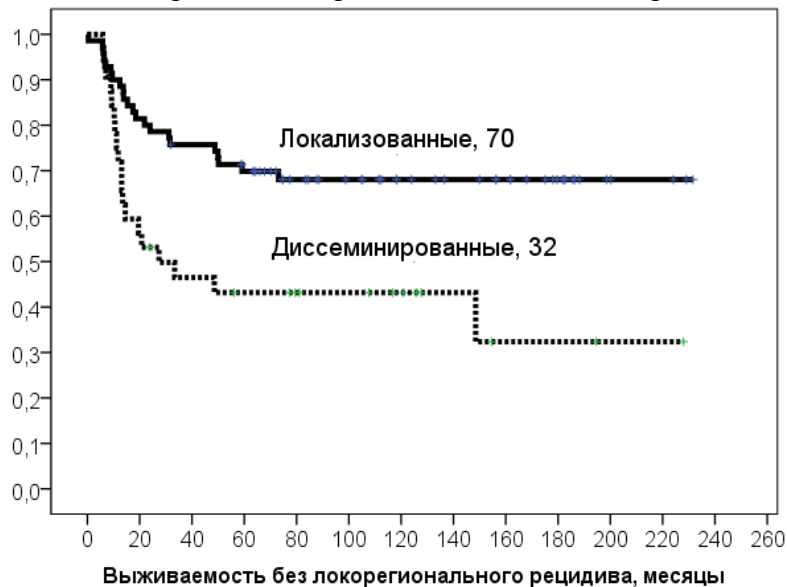


Рисунок 10 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания, в зависимости от распространенности процесса

Так же была проанализирована выживаемость детей, прошедших этап локального контроля опухоли, в зависимости от распространенности метастатического процесса (Таблица 103 и 104).

Таблица 103 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания, в зависимости от распространенности метастатического процесса

Выживаемость	Единичные mts, n=11	Множественные mts, n=21
5-летняя LRRFS	81,8±11,6%	21,8±10,4 %
Log-rank:	p=0,010; $\chi^2=6,617$	

При сравнении выживаемости, была получена статистически значимая разница, выживаемость детей с множественными метастазами была достоверно ниже (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания, в зависимости от распространенности метастатического процесса

Таблица 104 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания, в зависимости от распространенности метастатического процесса

Выживаемость	Единичные mts, n=11	Локализованные, n=70
5-летняя LRRFS	81,8±11,6%	69,8±5,5 %
Log-rank:	p=0,773; $\chi^2=0,083$	

При сравнении выживаемости детей с единичными метастазами (n = 11) и детей с локализованным процессом (n = 70), прошедших этап локального контроля опухоли, статистически значимая разница не была получена (Рисунок 12).

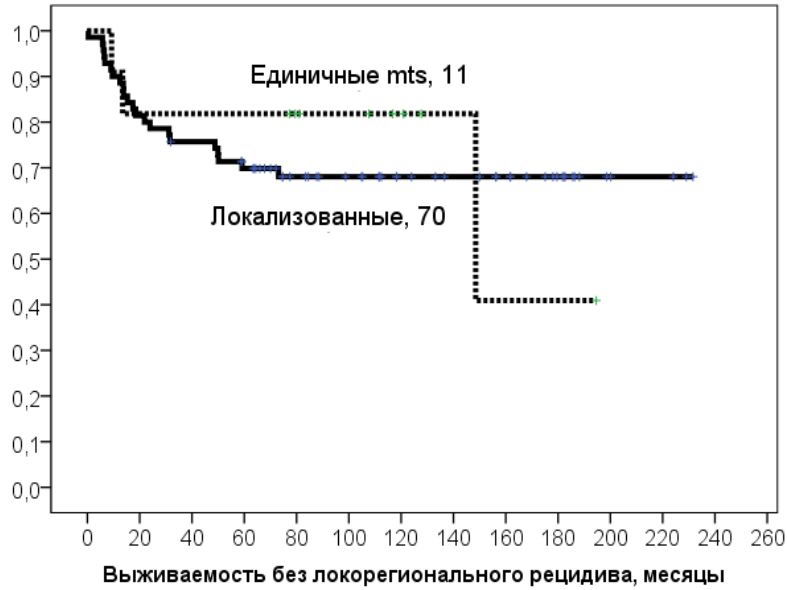


Рисунок 12 – Выживаемость детей больных костными саркомами, с единичными метастазами и локализованным процессом, без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания

При сравнении выживаемости детей, больных СЮ и ОС, не была получена статистически значимая разница (таблица 105).

Таблица 105 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания, в зависимости от морфологической структуры опухоли

Выживаемость	СЮ, n=60	ОС, n=37
5-летняя LRRFS	61,7±6,3 %	61,5±8,1 %
Log-rank:	p=0,868; $\chi^2=0,028$	

При сравнении выживаемости детей с локализованным процессом и диссеминированным процессом, больных СЮ и ОС не была получена статистически значимая разница, Log-rank: p =0,974; $\chi^2=0,001$ и p =0,910; $\chi^2=0,013$ (таблица 106).

Таблица 106 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания, в зависимости от морфологической структуры опухоли и распространенности

Выживаемость	Локализованные СЮ, n=43	Диссеминированные СЮ, n=17	Локализованные ОС, n=25	Диссеминированные ОС, n=12
5-летняя LRRFS	69,8±7,0 %	41,2±11,9 %	67,6±9,5 %	48,6±14,8 %
Log-rank:	p=0,020; $\chi^2=5,448$		p=0,026; $\chi^2=1,597$	

Для оценки этапа локального контроля опухоли, была выполнена оценка времени до наступления локорегионального прогрессирования/рецидива. Локорегиональное прогрессирование/рецидив развилось у 9 (8,5%) детей, получивших специальное противоопухолевое лечение, прошедших этап локального контроля опухоли. Средняя продолжительность времени до наступления локорегионального прогрессирования составила $18,97 \pm 7,16$ месяцев (0-59; SD=21,47), медиана составила 6,68 мес.

Всего был оперирован 86 пациент с костными саркомами, из них у 8 (9,3%) детей наступил локальный и/или региональный рецидив: локальный рецидив болезни наступил у 3 пациентов, перенесших эндопротезирование, 2 детям были выполнены операции на грудной стенке, 2 детям – на шейном отделе позвоночника, 1 ребенку – на поясничном.

Раннее выявление, своевременная диагностика и сложное, мультимодальное высокотехнологичное лечение опухолей опорно-двигательного аппарата у детей, направленное на санацию организма от опухолевых клеток комплексным воздействием, включающим как системное действие интенсивной ПХТ, так и локальное удаление всех имеющихся опухолевых очагов, приводит к достижению оптимистичных результатов. Далее рассмотрим общие показатели выживаемости, характеризующие системное противоопухолевое лечение в комплексе.

6.2. Результаты комбинированного и комплексного лечения

С целью оценки эффективности всех этапов терапии, системного противоопухолевого действия – хирургического, лекарственного и лучевого была выполнена оценка следующих видов выживаемости:

– *бессобытийная выживаемость* (Disease-specific survival) – показатель, позволяющий оценить смертность от конкретного заболевания в определенный период времени. Рассчитывалась от даты удаления опухоли хирургически и/или после проведения ЛТ в неоперабельных случаях, либо констатации прогрессирования до даты последнего наблюдения. Заболевание второй опухолью, смерть от причин, не связанных с заболеванием, местный, метастатический и региональный рецидив не учитывались, оценивалась смерть от заболевания, метастазов и смерть, наступившая на лечении.

– *выживаемость без прогрессии заболевания* (Progression-free survival) - показатель, позволяющий оценить, насколько хорошо работают применяемые методы лечения. Рассчитывалась от даты начала лечения до даты последнего наблюдения. Учитывались все события: смерть от первичного заболевания, метастазов и смерть, наступившая на лечении, заболевание второй опухолью, смерть от причин, не связанных с заболеванием, местный, метастатический и региональный рецидив.

– *выживаемость без метастатического рецидива заболевания* (Distant metastases-free survival) - показатель, позволяющий оценить смертность от метастатического рецидива болезни. Рассчитывалась от даты удаления первичной опухоли до даты метастатического рецидива. Учитывались события: смерть от первичного заболевания, метастазов и смерть, наступившая на лечении, заболевание второй опухолью, смерть от причин, не связанных с заболеванием, метастатический рецидив. Не учитывались: местный и региональный рецидив.

– *выживаемость без прогрессирования метастазов заболевания* (metastatic progression-free survival) - показатель, позволяющий оценить насколько хорошо работают применяемые методы лечения при диссеминированном процессе. Рассчитывалась от даты начала лечения до даты метастатического рецидива. Учитывались события: смерть от первичного заболевания, метастазов и смерть, наступившая на лечении, заболевание второй опухолью, смерть от причин, не связанных с заболеванием, метастатический рецидив. Не учитывались: местный и региональный рецидив.

– *безрецидивная выживаемость* (relapse-free survival) - показатель, позволяющий оценить, насколько хорошо работают применяемые методы лечения. Рассчитывалась от даты удаления первичной опухоли до даты рецидива. Учитывались события: смерть от первичного заболевания, метастазов и местный, метастатический и региональный рецидив. Не учитывались заболевание второй опухолью, смерть от причин, не связанных с заболеванием, смерть, наступившая на лечении

– *общая выживаемость* (overall survival) - показатель, позволяющий оценить, насколько хорошо работают применяемые методы лечения. Рассчитывалась от даты начала лечения до даты последнего наблюдения. Учитывались события: смерть от первичного заболевания, метастазов и смерть, наступившая на лечении, смерть от причин, не связанных с заболеванием. Не учитывались события, не приведшие к смерти - заболевание второй опухолью, местный, метастатический и региональный рецидив.

Оценка выживаемости проводилась в группе пациентов, получивших специальное противоопухолевое лечение, n=106. В этой группе была выполнена оценка выживаемости больных саркомой Юинга, n=62 и больных остеосаркомой, n=39. Поскольку стадия болезни оказывает существенное влияние на прогноз, были рассмотрены показатели выживаемости, в зависимости от распространенности процесса. Была выполнена оценка выживаемости всех больных с локализованным процессом, получивших специальное противоопухолевое лечение, n=73, в том числе, больных саркомой Юинга, n=45 и остеосаркомой, n=26. Результаты лечения детей с диссеминированными саркомами костей существенно не улучшились за последние 20 лет, что послужило основанием считать эту группу больных прогностически наиболее неблагоприятной. Поэтому были рассмотрены показатели выживаемости диссеминированных

больных с костными саркомами, получивших специальное противоопухолевое лечение, $n=33$, в том числе, больных саркомой Юинга, $n=17$ и остеосаркомой, $n=13$. Оценивалась 5-летняя выживаемость (таблица 107).

Таблица 107 – Выживаемость детей, больных костными саркомами

Выживаемость	Все, $n=106$	СЮ, $n=62$	ОС, $n=39$
5-летняя DSS	64,2±4,7 %	64,5±6,1%	61,1±7,9%
Log- rank:	$p=0,851; \chi^2=0,035$		
5-летняя PFS	61,2±4,7 %	62,9±6,1%	59,0±7,9 %
Log- rank:	$p=0,830; \chi^2=0,046$		
5-летняя DMFS	58,4±4,8 %	61,3±6,2 %	53,8±8,0 %
Log- rank:	$p=0,730; \chi^2=0,119$		
5-летняя RFS	61,7±4,8 %	67,1±6,2 %	53,8±8,0 %
Log- rank:	$p=0,217; \chi^2=1,526$		
5-летняя OS	63,2±4,7 %	62,9±6,1 %	64,1±7,7 %
Log- rank:	$p=0,960; \chi^2=0,003$		

При сравнении выживаемости детей с СЮ ($n=62$) и ОС ($n=39$), не была получена статистически значимая разница. Показатели выживаемости в зависимости от распространенности процесса представлены в таблице 108.

Таблица 108 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, в зависимости от стадии болезни

Выживаемость	Локализованные, $n=73$	Диссеминированные, $n=33$
5-летняя DSS	72,6±5,2%	45,5±8,7 %
Log- rank:	$p=0,007; \chi^2=7,388$	
5-летняя PFS	71,2±5,3%	39,0±8,6%
Log- rank:	$p=0,004; \chi^2=8,095$	
5-летняя DMFS	65,7±5,6%	42,4±8,6 %
Log- rank:	$p=0,002; \chi^2=9,285$	
5-летняя RFS	69,7±5,5 %	44,8±8,8 %
Log- rank:	$p=0,001; \chi^2=10,374$	
5-летняя OS	72,6±5,2%	42,2±8,6 %
Log- rank:	$p=0,005; \chi^2=7,802$	

При оценке влияния распространенности процесса была получена статистически значимая разница, выживаемость детей с диссеминацией процесса была достоверно ниже (Рисунок 13).

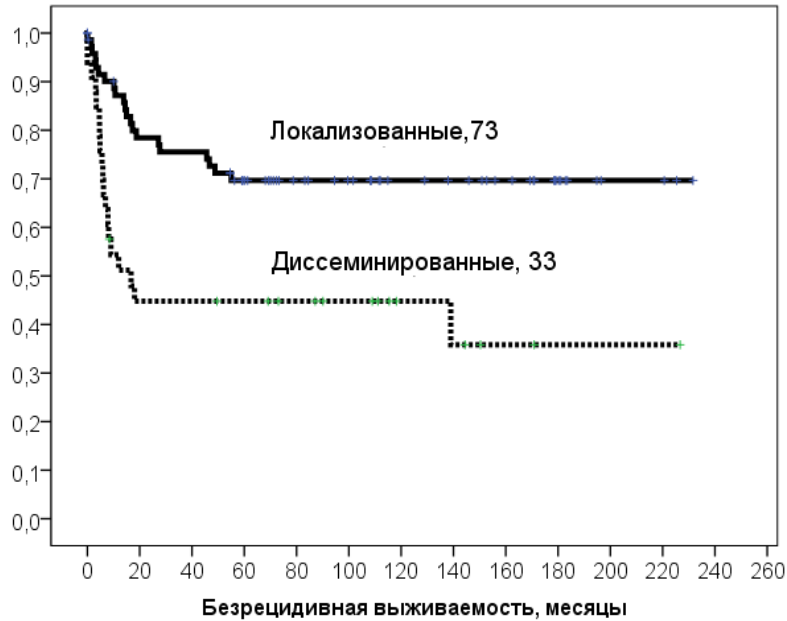


Рисунок 13 – Безрецидивная выживаемость детей, больных костными саркомами, в зависимости от стадии болезни

Учитывая влияние степени распространенности процесса на выживаемость, была проведена оценка 5-летней выживаемости в зависимости от распространенности процесса и морфологической форме опухоли (Таблица 109).

Таблица 109 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, в зависимости от стадии болезни и морфологической формы опухоли

Выживаемость	СЮ, n=62		ОС, n=39	
	Локализованные, n=45:	Диссеминированные, n=17:	Локализованные, n=26:	Диссеминированные, n=13:
5-летняя DSS	71,1 ±6,8 %	47,1 ±12,1 %	73,1 ±8,7 %	46,2 ±13,8%
Log- rank:	p =0,038; $\chi^2=4,325$		p =0,018; $\chi^2=7,038$	
Log- rank (локализованные):	p=0,828; $\chi^2=0,051$			
Log- rank (диссеминированные):	p =0,898; $\chi^2=0,016$			
5-летняя PFS	71,1 ±6,8 %	41,2±11,9%	69,2±9,1 %	38,5±13,5%
Log- rank:	p =0,036; $\chi^2=4,412$		p =0,044; $\chi^2=3,140$	
Log- rank (локализованные):	p =0,860; $\chi^2=0,031$			
Log- rank (диссеминированные):	p =0,976; $\chi^2=0,001$			
5-летняя DMFS	66,7±7,0 %	47,1±12,1%	61,5±9,5 %	38,5±13,5%
Log- rank:	p =0,030; $\chi^2=4,724$		p =0,008; $\chi^2=6,914$	
Log- rank (локализованные):	p =0,879; $\chi^2=0,023$			
Log- rank (диссеминированные):	p =0,621; $\chi^2=0,245$			

5-летняя RFS	73,3±6,9 %	52,3±12,3 %	61,5±9,5 %	38,5±13,5%
Log- rank:	p =0,020; $\chi^2=5,418$		p =0,008; $\chi^2=6,914$	
Log- rank (локализованные):	p =0,326; $\chi^2=0,965$			
Log- rank (диссеминированные):	p =0,461; $\chi^2=0,544$			
5-летняя OS	71,1 ±6,8 %	41,2±11,9%	73,1 ±8,7 %	46,2 ±13,8%
Log- rank:	p =0,027; $\chi^2=4,909$		p =0,018; $\chi^2=7,038$	
Log- rank (локализованные):	p =0,751; $\chi^2=0,101$			
Log- rank (диссеминированные):	p =0,930; $\chi^2=0,008$			

Для определения влияния локализации опухолевого процесса на развитие метастатического рецидива, была выполнена оценка безрецидивной выживаемости в зависимости от локализации опухолевого очага: ДТК конечностей, прочие локализации, включая аксиальный скелет и аксиальный скелет (Таблица 110).

Таблица 110 – Выживаемость детей без признаков рецидива заболевания, в зависимости от локализации первичного очага

Выживаемость	ДТК, n=63	Прочие кости, n=35	Аксиальный скелет, n=20
5-летняя DMFS	60,3±6,2 %	57,1±8,4%	50,0± 11,2%
Log- rank:	p1 =0,486; $\chi^2=0,485$; p2 =0,268; $\chi^2=1,226$		
5-летняя RFS	61,3±6,2 %	61,3±8,4%	56,7± 11,6%
Log- rank:	p1 =0,747; $\chi^2=0,104$; p2 =0,468; $\chi^2=0,526$		

При сравнении выживаемости детей с поражением ДТК и прочими костями (p1), и с поражением ДТК и аксиального скелета, включающего позвонки и кости таза (p2), не была получена статистически значимая разница.

Для определения влияния локализации опухолевого процесса на развитие рецидива, при различных морфологических формах опухоли, была выполнена оценка безрецидивной выживаемости заболевания (Таблица 111).

Таблица 111 – Выживаемость детей, больных саркомой Юинга без признаков рецидива заболевания, в зависимости от локализации первичного очага

Выживаемость	ДТК, n=23	Прочие кости, n=32	Аксиальный скелет, n=19
5-летняя DMFS	65,2±9,9 %	59,4±8,7%	52,6± 11,5%
Log- rank:	p1 =0,603; $\chi^2=0,271$; p2 =0,408; $\chi^2=0,684$		
5-летняя RFS	68,2±9,9 %	64,0±8,7%	59,8± 11,8%
Log- rank:	p1 =0,583; $\chi^2=0,301$; p2 =0,411; $\chi^2=0,676$		

При сравнении выживаемости детей с поражением ДТК и прочими костями (p1), и с поражением ДТК и аксиального скелета, включающего позвонки и кости таза (p2) не была получена статистически значимая разница.

5-летняя DMFS и RFS для 36 пациентов, больных ОС с локализацией в ДТК конечностей, составила 55,6±8,3%.

Для определения влияния локализации опухоли на развитие рецидива при локализованном процессе и различных морфологических формах опухоли, была выполнена оценка выживаемости безрецидивной выживаемости заболевания (Таблица 112 и 113).

Таблица 112 – Выживаемость детей с локализованным процессом, без признаков рецидива заболевания, в зависимости от локализации первичного очага

Выживаемость	ДТК, n=45	Прочие кости, n=21	Аксиальный скелет, n=12
5-летняя DMFS	66,6±7,0%	71,4±9,9%	58,3± 14,2%
Log- rank:	p1 =0,589; $\chi^2=0,292$; p2 =0,635; $\chi^2=0,225$		
5-летняя RFS	68,1±7,0%	75,0±9,7%	63,6± 14,5%
Log- rank:	p1 =0,569; $\chi^2=0,324$; p2 =0,753; $\chi^2=0,099$		

При сравнении выживаемости детей с поражением ДТК и прочими костями (p1), и с поражением ДТК и аксиального скелета, включающего позвонки и кости таза (p2), не была получена статистически значимая разница.

Таблица 113 – Выживаемость детей, больных локализованной саркомой Юинга без признаков рецидива заболевания, в зависимости от локализации первичного очага

Выживаемость	ДТК, n=19	Прочие кости, n=20	Аксиальный скелет, n=12
5-летняя DMFS	68,4±10,7 %	70,0±10,2%	58,3± 14,2%
Log- rank:	p1 =0,628; $\chi^2=0,234$; p2 =0,786; $\chi^2=0,074$		
5-летняя RFS	72,2±10,6 %	73,7±10,1%	63,6± 14,5%
Log- rank:	p1 =0,879; $\chi^2=0,023$; p2 =0,638; $\chi^2=0,222$		

При сравнении выживаемости детей с поражением ДТК и прочими костями (p1), и с поражением ДТК и аксиального скелета, включающего позвонки и кости таза (p2) не была получена статистически значимая разница.

5-летняя DMFS и RFS для 24 пациентов, больных ОС с локализацией в ДТК конечностей и локализованным процессом, составила 62,5±9,9%.

В группе больных саркомой Юинга и диссеминацией процесса, была возможна оценка 5-летней выживаемости для 12 пациентов с поражением прочих костей, и 5-летняя DMFS и RFS

составила $41,7 \pm 14,2\%$ и $50,0 \pm 14,4\%$. С поражением ДТК были 4 ребенка, 2 живы без болезни – ребенок, больной саркомой Юинга левой бедренной кости с метастазом в правое легкое и ребенок, больной саркомой Юинга правой бедренной кости с метастазом в лимфоузлы. В группе больных остеосаркомой и диссеминацией процесса, была возможна оценка 5-летней выживаемости для 12 пациентов с поражением ДТК, 5-летняя DMFS и RFS составила $41,7 \pm 14,2\%$, с поражением прочих костей был 1 ребенок, больной остеосаркомой 6 ребра справа с метастазами в легкие, погиб от прогрессирования болезни. В группе больных диссеминированными костными саркомами оценивалась 5-летняя выживаемость без прогрессирования метастазов, и выживаемость без прогрессирования метастазов для диссеминированных больных с множественными и единичными метастазами (Таблица 114).

Таблица 114 – Выживаемость без прогрессирования метастазов детей, больных костными саркомами с диссеминированным процессом

Выживаемость	Все, n=33	СЮ, n=17	ОС, n=13
5-летняя MPFS	$44,3 \pm 8,8\%$	$45,8 \pm 12,4\%$	$44,9 \pm 14,1\%$
Log- rank:	$p = 0,697; \chi^2 = 0,151$		

При сравнении выживаемости детей с диссеминированным процессом, больных СЮ (n=17) и ОС (n=13), не была получена статистически значимая разница.

В группе больных диссеминированными костными саркомами возможен был анализ DMFS и RFS для детей с поражением ДТК конечностей, n=18 и с поражением прочих костей, включая аксиальный скелет, n=14 (Таблица 115).

Таблица 115 – Выживаемость детей, больных диссеминированными костными саркомами, без прогрессирования метастазов и без признаков рецидива, в зависимости от локализации первичного очага

Выживаемость	ДТК, n=18	Прочие кости, n=14
5-летняя MPFS	$54,3 \pm 12,1\%$	$28,6 \pm 12,1\%$
Log- rank:	$p = 0,157; \chi^2 = 2,002$	
5-летняя DMFS	$44,4 \pm 11,7\%$	$35,7 \pm 12,8\%$
Log- rank:	$p = 0,337; \chi^2 = 0,920$	
5-летняя RFS	$44,4 \pm 11,7\%$	$42,9 \pm 13,2\%$
Log- rank:	$p = 0,595; \chi^2 = 0,282$	

При сравнении выживаемости детей с диссеминированным процессом и поражением ДТК конечностей, и прочими костями, не была получена статистически значимая разница.

Так же была проанализирована выживаемость в зависимости от распространенности метастатического процесса (таблица 116).

Таблица 116 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, без признаков рецидива заболевания, в зависимости от распространенности метастатического процесса

Выживаемость	Единичные mts, n=11	Множественные mts, n=22
5-летняя MPFS	54,3±12,1 %	23,4±9,7%
Log-rank:	p =0,005; $\chi^2=7,931$	
5-летняя DMFS	81,8±11,6%	22,7±8,9 %
Log-rank:	p =0,004; $\chi^2=8,284$	
5-летняя RFS	81,8±11,6%	25,3±9,6 %
Log-rank:	p =0,002; $\chi^2=9,197$	

При сравнении выживаемости, была получена статистически значимая разница, выживаемость детей с множественными метастазами была достоверно ниже (рисунок 14).

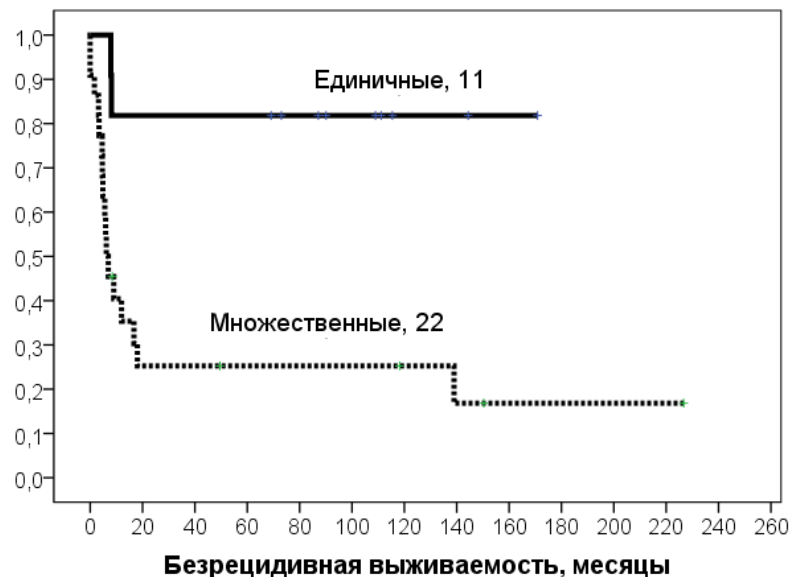


Рисунок 14 – Безрецидивная выживаемость детей, больных костными саркомами, в зависимости от распространенности метастатического процесса

При сравнении выживаемости детей с единичными метастазами (n = 11) и детей с локализованным процессом (n = 73), получивших противоопухолевое лечение, статистически значимая разница не была получена, Log-rank (DMFS): p =0,579; $\chi^2=0,308$ и Log-rank (RFS): p =0,459; $\chi^2=0,549$ (рисунок 15).

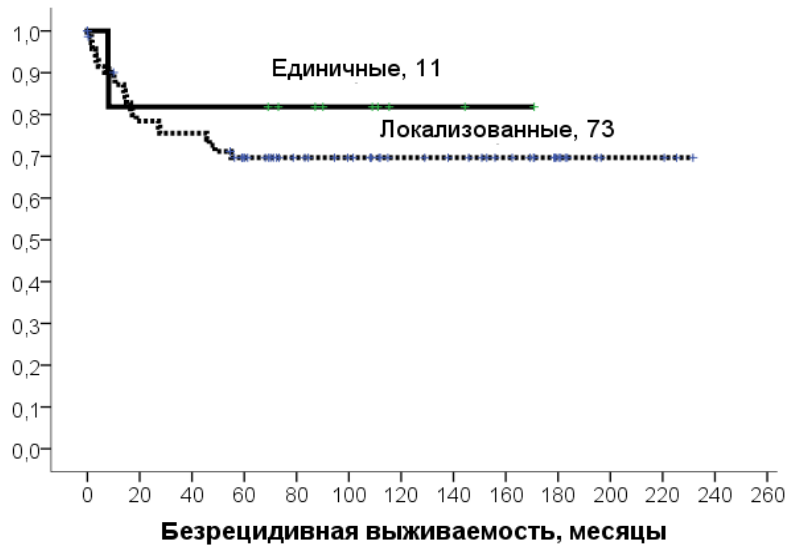


Рисунок 15 – Безрецидивная выживаемость детей больных костными саркомами, с единичными метастазами и локализованным процессом

Для оценки системного контроля опухоли, была так же выполнена оценка следующих показателей:

– *время до наступления прогрессирования* (Time to progression) – показатель, измеряющий продолжительность времени до наступления прогрессирования, позволяет оценить эффективность лечения (Таблица 117). Рассчитывалось от даты начала лечения до даты рецидива или прогрессирования.

Прогрессирование процесса или рецидив констатированы у 40 (37,7%) больных костными саркомами из 106 пациентов, получавших противоопухолевое лечение.

Таблица 117 – Время до наступления прогрессирования/рецидива у детей, больных костными саркомами

Группа	Средняя продолжительность времени до наступления прогрессирования, месяцы, стандартная ошибка среднего	Minimum – maximum, стандартное отклонение, месяцы	Медиана, месяцы
Все, n=40	19,36±2,34	0-59; SD=14,82	13,76
Локализованные, n=21:	22,70±3,70	3-59; SD=16,96	17,43
Диссеминированные, n=19	15,66±2,60	0-49; SD=11,35	12,07
СЮ, n=20	21,17±3,11	7-50; SD=14,93	14,92
ОС, n=18	18,50±3,86	0-59; SD=16,39	12,45
Локализованные, СЮ, n=11:	22,16±4,55	7-50; SD=15,10	15,33
Диссеминированные, СЮ, n=9:	19,96±4,37	9-49; SD=13,13	14,50

Локализованные, ОС, n=10:	23,30±6,20	3-59; SD=19,62	19,63
Диссеминированные, ОС, n=8:	12,50±3,23	0-27; SD=9,14	11,15

Медиана прогрессирования соответствовала срокам от 10 до 15 месяцев (Рисунок 16).

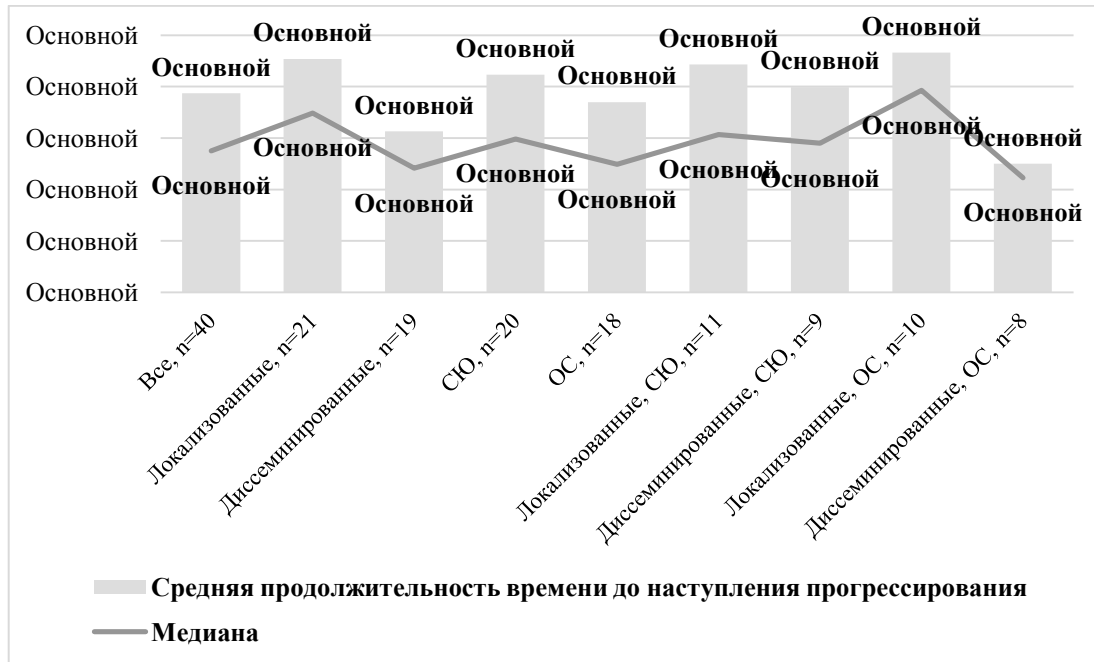


Рисунок 16 – Время (месяцы) до наступления прогрессирования/рецидива у детей, больных костными саркомами

6.3. Результаты лечения детей – жителей г. Москвы, больных редкими костными саркомами

В группу детей, больных редкими костными саркомами, вошли 6 детей (Таблица 118). Родители 1 ребенка 3 лет, больного недифференцированной высокозлокачественной плеоморфной саркомой левой подвздошной кости, множественными метастазами в легкие отказались от лечения после проведения 1 курса ПХТ, ребенок погиб от прогрессирования болезни через 2 месяца от начала лечения.

Таблица 118 – Характеристика пациентов, больных редкими костными саркомами и результаты лечения

Показатель	Характеристика пациентов				
	Локализованные		Диссеминированные		
	Пациент С.С.	Пациент Б.Д.	Пациент Г.К.	Пациент Г.Е.	Пациент Б.О.
Диагноз	Вторичная хондросаркома левой бедренной кости	Недифференцированная высококачественная плеоморфная саркома правой бедренной кости	Мезенхимальная хондросаркома правой бедренной кости, мтс в легкие, головной мозг	Злокачественная адамантинома левой малоберцовой кости. Рецидив I: мтс в мягкие ткани левой голени	Злокачественная хордома C2-C5, мтс в мягкие ткани
Возраст, лет	14	14	3	13	11
Стадия	IIb	IIb	IVb	IVb	IVb
Стадия, TNM, G	T2N0M0 G2	T2N0M0 G3	T2N0M1bG3	рецидив	T3N0M1bG3
Мтс	нет	нет	множественные	единичные	множественные
Локализация мтс	нет	нет	легкие	мягкие ткани	мягкие ткани
Объем терапии	ПХТ+эндопротезирование левого тазобедренного сустава	ПХТ+эндопротезирование правого коленного сустава	ПХТ+эндопротезирование правого коленного сустава, удаление мтс правой теменной доли	Экстирпация культи малоберцовой кости+иссечение мягких тканей левой голени с опухолью+ ЛТ 39 Гр	таргетная МХТ+частичное удаление опухоли+ иссечение мягких тканей спины с опухолью+ ЛТ 50 и 55 Гр
Рецидив/ прогрессия	нет	нет	рецидив болезни	нет	рецидив болезни
Время, мес	-	-	12	-	6
Статус	жив б/б	жив б/б	умер	жив б/б	умер
БСВ (DSS), мес.	137	79	19	171	12
ВВП (PFS), мес.	137	83	26	195	13
ВБМР (DMFS), мес.	137	79	6	171	5

БПИМ (MPFS), мес.	Нет мтс	Нет мтс	13	195	6
БЛРР (LRRFS), мес.	137	83	13	195	6
БРВ (RFS), мес.	137	79	6	171	5
ОВ (OS), мес.	137	83	26	195	13

Наилучший результат получен у детей с локализованным процессом – оба ребенка живы без болезни. Ребенок, больной вторичной хондросаркомой левой бедренной кости получил лечение по программе лечения ОС и перенес оперативное вмешательство в радикальном объеме, которое было проведено в два последовательных этапа с интервалом в 11 месяцев, во время которого проводилась интенсивная ПХТ, на первом этапе была выполнена поперечная остеотомия левой бедренной кости на границе верхней и средней трети по поводу 3 рецидива хондроматоза (болезни Оллье). После гистологического исследования были выявлены в препарате очаги вторичной хондросаркомы промежуточной степени злокачественности G2, опухоль была отнесена к метастазирующим на основании цитофлуорометрического исследования – был выявлен анеуплоидном набор ДНК и высокая пролиферативная активность, что послужило основанием для проведения ПХТ. Вторым этапом было выполнено эндопротезирование левого тазобедренного сустава онкологическим эндопротезом с цементной фиксацией. Ребенок, больной недифференцированной высокозлокачественной (G3) плеоморфной саркомой правой бедренной кости, получил лечение по программе лечения СЮ и перенес оперативное вмешательство в объеме резекции правой бедренной кости с опухолью, эндопротезирования правого коленного сустава онкологическим эндопротезом. Этап локального контроля и адъювантный этап лечения ребенку по желанию родителей был проведен в Германии, в Университетской клинике. Локального, регионального и метастатического рецидива у детей отмечено не было, что говорит о радикальности оперативного вмешательства и эффективности ПХТ. Аналогичный положительный результат был получен у ребенка, больного злокачественной адамантиномой левой малоберцовой кости, метастатическим рецидивом в мягкие ткани левой голени (единичный имплантационный метастаз). Ребенок на первом этапе перенес резекцию левой малоберцовой кости на уровне проксимального метадиафиза по поводу доброкачественного процесса и был отпущен под наблюдение. Через 24 месяцев был выявлен локальный рецидив в культе левой малоберцовой кости и единичный метастаз в мягких тканях левой голени. Была выполнена экстирпация культи левой малоберцовой кости, гистологически установлена злокачественная адамантинома

левой малоберцовой кости и, вторым этапом, в связи с установленным злокачественным характером новообразования, выполнено иссечение мягких тканей левой голени, удаление метастазов, проведена ПХТ по программе лечения ОС. Учитывая IVB стадию заболевания, ребенку была проведена послеоперационная ЛТ на ложе удаленной опухоли в СОД = 39 Гр. В результате радикального хирургического лечения, адекватной ПХТ и последующего облучения, была достигнута ремиссия у ребенка с отягощенным анамнезом, IVB стадией болезни, но единичным, полностью контролирующимся хирургически, метастазом. Локального, регионального и метастатического рецидива отмечено не было, что говорит об эффективности лечения – ребенок жив без болезни. Неудовлетворительные результаты были у детей с диссеминированным процессом и множественными метастазами. У ребенка из группы высокого риска, больного мезенхимальной хондросаркомой правой бедренной кости, метастазами в легкие, метахронным солитарным метастазом в головной мозг удалось достичь ремиссии, в результате комплексного лечения: интенсивной ПХТ с применением высокодозного метотрексата, нивелировавшей множественные метастазы в легкие и позволившей выполнить в радикальном объеме оперативное вмешательство – резекцию правой бедренной кости с опухолью, эндопротезирование правого коленного сустава и достичь хирургической ремиссии. Через 6 месяцев был выявлен метахронный солитарный метастаз правой теменной доли и удален, проведена противорецидивная ПХТ. Общая продолжительность ремиссии составила 12 месяцев, после чего наступил метастатический рецидив болезни в виде множественного метастазирования. У ребенка, больного злокачественной хордомой C2-C5, множественными метастазами в мягкие ткани продолжительность ремиссии после таргетной монокимиотерапии препаратом иматиниб, хирургического лечения в объеме нерадикального удаления опухоли и послеоперационной ЛТ в СОД=50 Гр на первичный очаг, удаления метастатических очагов в мягких тканях спины и послеоперационной ЛТ в СОД=55 Гр. составила 6 месяцев. Нечувствительность опухоли к ХТ, невозможность выполнить оперативное вмешательство в радикальном объеме, множественные метастазы – факторы крайне неблагоприятного прогноза, у ребенка развился рецидив болезни в виде множественных метастазов, ребенок погиб через 13 месяцев от начала лечения. Полное отсутствие ремиссии в связи с отказом родителей от проведения противоопухолевого лечения, быстрое прогрессирование болезни и смерть через 2 месяца наступили у ребенка с недифференцированной высокозлокачественной плеоморфной саркомой левой подвздошной кости, множественными метастазами в легкие, что указывает на необходимость проведения интенсивного противоопухолевого лечения, позволяющего получить безрецидивный период даже у пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом – отягощенным анамнезом, прогностически неблагоприятным морфологическим вариантом опухоли, высокой степенью

злокачественности, сложной для выполнения радикальной операции локализацией и IV стадией болезни с множественным метастатическим процессом.

Противоопухолевое лечение больных костными саркомами сопряжено с риском развития не только осложнений, но и отдаленных последствий, ухудшающих здоровье в долгосрочной перспективе, которые и будут рассмотрены в следующей главе.

**ГЛАВА VII. ОСЛОЖНЕНИЯ И ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ КОСТНЫМИ
САРКОМАМИ**

7.1 Осложнения хирургического лечения

Хирургическое лечение больных костными саркомами может быть сопряжено с целым рядом осложнений, связанных с необходимостью удаления большого объема тканей и сложной реконструкцией. Для оценки осложнений, возникших в результате выполнения эндопротезирования, нами была применена модифицированная система оценки, предложенная E. R. Henderson с соавторами [18]. Осложнения при эндопротезировании у детей (до достижения ими возраста 18 лет) наступили в 12 (27,3%) случаях (Таблица 119).

Таблица 119 – Осложнения при эндопротезировании

Резецированный сустав	Эндопротез		Осложнение	Тип*
коленный сустав, с резекцией дистального отдела бедренной кости	модульный	Implantcast	поверхностное инфицирование	IVA
	растущий инвазивный	Pro Spon	асептическая нестабильность (перелом проксимальной ножки), реэндопротезирование	IIIA IIIB
		Waldemar Link	глубокое инфицирование, реэндопротезирование	IVA
		Poldi	глубокое инфицирование, реэндопротезирование	IVB
	растущий неинвазивный	Implantcast	асептическая нестабильность, реэндопротезирование	IIIB
	стандартный	Waldemar Link	глубокое инфицирование, перипротезный перелом, реэндопротезирование	IVB, IIIB
коленный сустав, с резекцией проксимальных отделов берцовых костей и пластикой перемещенной медиальной ножкой икроножной мышцы	модульный	Implantcast	поверхностное инфицирование	IVB
	Растущий инвазивный	Waldemar Link	глубокое инфицирование, реэндопротезирование	IVB
	стандартный	Pro Spon	глубокое инфицирование, реэндопротезирование	IVB
тотально бедренная кость	растущий неинвазивный	Implantcast, Mutars XP	асептическая нестабильность (поломка мотора), реэндопротезирование	IIIA IIIB

	стандартный	Pro Spon	вывих тазобедренного компонента	ША
тотально большеберцовая кость	модульный	Stanmore	вывих голеностопного компонента	ША

* по Eric R. Henderson, 2014 [E. R. Henderson, Bone Joint J 2014;96-B:1436–40]

Инфицирование (IV тип) ложа эндопротеза было отмечено в 8 (18,2%) случаях, в 5 (11,4%) - глубокое, приведшее к удалению инфицированного имплантата, в 2 (4,5%) случаях – поверхностное, процесс удалось купировать проведением приточно-отточного дренирования раны с промыванием 0,1% раствором Полигексанида (Лавасепт) в послеоперационном периоде, иссечением свища в 1 случае, а также антибактериальной и иммуностимулирующей терапией. Асептическая нестабильность (III тип) наблюдалась в 3 (6,8%) случаях, вывих эндопротеза наблюдался только при тотальном эндопротезировании в 2 (4,5%) случаях, потребовал открытого вправления. Механические и инфекционные осложнения развивались одинаково часто (таблица 120).

Таблица 120 – Сравнение осложнений эндопротезирования

Резецированный сустав	Механические (I-III тип)		Инфекционные (IV тип)	
	n	%*	n	%*
плечевой	нет	нет	нет	нет
тазобедренный	нет	нет	нет	нет
коленный сустав, с резекцией дистального отдела бедренной кости	4	21,0	4	21,0
коленный сустав, с резекцией проксимальных отделов берцовых костей и пластикой перемещенной медиальной ножкой икроножной мышцы	нет	нет	3	42,8
тотально бедренная кость	3	75,0	нет	нет
тотально большеберцовая кость	1	100	нет	нет
Всего от операций в объеме эндопротезирования:	8	18,1	7	15,9

* доля от резекций суставов в указанном объеме.

Всего развилось 15 осложнений, что составило 34,0% от выполненных операций в объеме эндопротезирования.

Согласно классификации осложнений, прогрессирование опухолевого процесса/локальный рецидив относится к V типу осложнений. В настоящем исследовании, первичный опухолевый очаг был радикально удален (R0) у 41 (93,2%) пациентов, опухолевые клетки в ложе опухоли (R1) определялись в 3 (6,8%) случаях: при объемах мягкотканых компонентов 310,9 см³, 112,3 см³ и 1834,6 см³, все дети перенесли повторные вмешательства (Таблица 121), с целью предотвращения прогрессирования опухолевого процесса (V тип).

Таблица 121 – Характеристика пациентов, перенесших нерадикальные (R1) оперативные вмешательства

Диагноз	Объем мягкотканного компонента	Объем 1 операции	Объем 2 операции, срок, мес.	Радикальность 2 операции
Остеосаркома левой плечевой кости, mts в легкие	112,3	Эндопротезирование левого плечевого сустава (Rephysis)	аксиллярная подмышечная диссекция, 30 мес.	нет
Остеосаркома правой бедренной кости	310,9	экзартикуляция правой бедренной кости, замещение дефекта тотальным эндопротезом (Stanmore)	Ревизия мышц правого бедра и правого коленного сустава, экзартикуляции правой нижней конечности в правом тазобедренном суставе, 8 мес.	нет
Саркома Юинга левой плечевой кости, mts в мягкие ткани, костный мозг	1834,6	экзартикуляция левой плечевой кости, замещение дефекта тотальным эндопротезом (Rephysis)	удаление метастазов мягких тканей левого плеча, 16 мес.	нет

К сожалению, достичь локального контроля опухоли не удалось, дети погибли от рецидива болезни.

У 35 пациентов, перенесших прочие виды оперативного лечения, было отмечено отсутствие инфекционных осложнений. Отсутствие опухолевых клеток по краю резекции (R0) было в 30 (71,4%) случаев, у 12 (28,6%) пациентов выполнить операцию в радикальном объеме не удалось, что привело к прогрессированию опухолевого процесса (V тип) у 5 (14,3%) больных (Таблица 122).

Таблица 122 – Характеристика пациентов, перенесших нерадикальные (R1/R2) оперативные вмешательства

Диагноз	Объем 1 операции	Объем 2 операции, срок мес.	Радикальность 2 операции	Статус
Остеосаркома VI ребра справа, mts в легкие	Резекция VI ребра, R1	нет	-	Прогрессия

Внескелетная саркома Юинга позвоночного канала на уровне Th4-Th8 позвонков	Удаление экстрадуральной опухоли позвоночного канала на уровне Th4-Th8 позвонков, R1	нет	ЛТ	Умер на лечении
Злокачественная хордома C2-C5	Частичное удаление опухоли на уровне C2-C3, R2	Частичное удаление опухоли на уровне C2-C4, 1 мес.	Нет	Рецидив
Внескелетная саркома Юинга позвоночного канала T4-5	Удаление экстрадуральной опухоли, R1	Удаление экстрадуральной опухоли, 4 мес.	есть	жив без болезни
Внескелетная саркома Юинга позвоночного канала Th6-8	Ляминэктомия, удаление экстрадуральной опухоли, R1	нет	ЛТ	жив без болезни
Рецидив злокачественной аденомы левой малоберцовой кости, mts в мягкие ткани левой голени	Резекция левой малоберцовой кости на уровне проксимального метадиафиза, R1	Экстирпация культи левой малоберцовой кости, 24 мес.	есть	жив без болезни
Саркома Юинга T8-9	Удаление экстрадуральной опухоли, задний транспедикулярный спондилодез D7-D12 металлоконструкцией, R1	нет	ЛТ	жив без болезни
Саркома Юинга 8 ребра справа	Резекция 7 и 8 ребер справа, R1	Удаление остаточных фрагментов ребра, 1 мес.	есть	Рецидив
Саркома Юинга C1-C7	Частичное удаление экстрадуральной и паравертебральной опухоли C2-C6, R2	нет	нет	Рецидив
Саркома Юинга L1-S2	Удаление опухоли, R1	нет	нет	Умер на лечении
Саркома Юинга C4-C7	Частичное удаление экстрадуральной опухоли, декомпрессия СМ, R2	нет	ЛТ	Рецидив
Саркома Юинга правой малоберцовой кости	Резекция правой малоберцовой кости, R1	Экстирпация культи правой малоберцовой кости, 16 дней	есть	Смерть от других причин

Радикального удаления опухоли не удалось достичь, в основном, при локализации сарком в области позвонков, локализацию сарком в области аксиального скелета принято считать неоперабельной, либо условно операбельной, поэтому ребенок в возрасте 1 месяца, оперированный в объеме удаления опухоли по поводу саркомы Юинга L1-S2 умер в ближайшем послеоперационном периоде. Операция ребенку выполнялась на первом этапе, была выполнена нерадикально, вероятно, диагноз стал гистологической находкой.

7.2. Последствия противоопухолевого лечения

Дети, вышедшие в ремиссию, наблюдаются онкологом до достижения возраста 18 лет, что позволяет проследить катамнез, но не позволяет выявить последствия со стороны опорно-двигательного аппарата, поскольку пациенты наблюдаются ортопедами поликлиник г. Москвы по месту жительства. Тем не менее, удалось обследовать 46 детей из числа приходивших на онкологический контроль, что составило 51,1% детей от 90 детей, вышедших в ремиссию. Следует отметить, что не существует регламентированных декретированных сроков ортопедического обследования больных, перенесших заболевание костными саркомами, поэтому дети обследовались в различные сроки после окончания специального лечения. Период наблюдения от начала лечения до 01.06.2018 года составил от 22 до 228 месяцев, в среднем – $113,09 \pm 7,65$ мес. (SD= 51,92). Мальчиков было 22 (47,8%), девочек – 24 (52,2%). Средний возраст на момент ортопедического осмотра составил $15,09 \pm 0,65$ лет (от 6,0 до 23,0 лет, SD=4,42). В возрастной группе от 6 до 12 лет было осмотрено 13 (28,3%) детей, с 13 до 18 лет – 24 (52,2%), старше 18 лет – 9 (19,6%) (Таблица 123).

Таблица 123 - Распределение по возрасту и полу детей в ремиссии костных сарком, осмотренных ортопедом

Возраст:	Мальчики		Девочки	
	n	%	n	%
6-12 лет	5	22,7	8	33,3
13-18 лет	12	54,5	12	50,0
19 – 23 года	5	22,7	4	16,7
Всего	22	100,0	24	100,0

Чаще обращались дети старше 13 лет – 33 (71,8%) ребенка, что объясняется скачком роста, изменением пропорций и массы тела в период с 11 до 18 лет [295] и, как следствие, проявление неблагоприятных мышечно-скелетных эффектов. Распределение по морфологической форме опухоли: 29 (63,0%) пациентов перенесли саркому Юинга, 15 (32,6%) – остеосаркому, по 1 (2,2%) были с хондросаркомой левой бедренной кости и рецидивом злокачественной аденомы левой малоберцовой кости.

Чаще всего опухолью поражались длинные трубчатые кости - в 32 (69,6%) случаях, позвонки, включая крестец и копчик, были поражены у 4 (8,7%) пациентов, плоские кости – у 3

(6,5%) детей, прочие кости – 5 (10,9%). Внескелетная локализация костных сарком была у 2 (4,3%) детей: саркома Юинга/ПНЭО мягких тканей левого бедра и паравертебральная саркома Юинга/ПНЭО области Th8 (Таблица 124).

Таблица 124 – Распределение по костям в зависимости от морфологической формы опухоли у детей, в ремиссии костных сарком

Кости скелета	СЮ		ОС		Прочие	
	п	%	п	%	п	%
ДТК	15	51,7	15	100,0	2	100,0
Позвонки	4	13,8	-	-	-	-
Плоские	3	10,3	-	-	-	-
прочие кости	5	17,2	-	-	-	-
Внескелетные	2	6,9	-	-	-	-
Итого	29	100,0	15	100,0	2	100,0

Длинные трубчатые кости были поражены в 51,7% случаев саркомы Юинга и 100% остеосаркомы и прочих опухолей (Таблица 125).

Таблица 125 – Локализации опухолевого очага в зависимости от морфологической формы опухоли

Локализация	СЮ		ОС		Прочие	
	п	%	п	%	п	%
лучевая кость	-	-	1	6,7		
лопатка	1	3,4	-	-	-	-
крестец	1	3,4	-	-	-	-
подвздошная+лонная+седалищная	1	3,4			-	-
пяточная кость	1	3,4	-	-	-	-
обе лонные+седалищная	1	3,4	-	-	-	-
крестец и копчик	1	3,4	-	-	-	-
плечевая кость	2	6,9	1	6,7	-	-
позвонки	2	6,9	-	-	-	-
мягкие ткани	2	6,9	-	-	-	-
большеберцовая кость	3	10,3	5	33,3	-	-
бедренная кость	4	13,8	8	53,3	1	50,0
ребро	4	13,8	-	-	-	-
малоберцовая кость	6	20,7	-	-	1	50,0
Итого	29	100,0	15	100,0	2	100,0

Дети, перенесшие саркомы с локализацией в области костей нижней конечности и ребер обращались чаще, чем при других локализациях.

Поражение костей было у 45 детей, распределение детей по стадии заболевания представлена в таблице 126.

Таблица 126 – Распределение детей по стадии заболевания

Стадия	TNM	n	%
IIA	T1N0M0	7	15,9
IIIB	T2N0M0	20	45,5
III	T3N0M0	5	11,4
IVA	T1-3N0M1a	7	15,9
IVB	T1-3N1M0-1a,b T1-3N0-1M1b	5	11,4
Итого		44	100,0

Преобладали дети с IIIB стадией: 20 (45,5%) случаев. Протяженность поражения по кости до 8 см. было у 12 (27,3%) детей, более 8 – у 32 (72,7%), что определило уровень резекции (Таблица 127).

Таблица 127 – Распределение по костям протяженности опухолевого поражения

Протяжен- ность, см.	ДТК		Позвонки		Плоские кости		Прочие кости	
	n	%	n	%	n	%	n	%
до 8	4	12,5	3	75,0	1	33,3	4	80,0
более 8	28	87,5	1	25,0	2	66,7	1	20,0
Итого	32	100,0	4	100,0	3	100,0	5	100,0

Масштаб унесенных мягких тканей определялся по объему мягкотканного компонента опухоли. Средний V первичной опухоли (см^3) = $190,28 \pm 52,84$ (от 0 до $1697,3 \text{ см}^3$; $SD=330,04$), мягкотканый компонент не определялся у 9 пациентов (19,6%), объем опухоли был менее 100 см^3 – у 17 (37,0%), более 100 см^3 – у 20 (43,5%).

По распространенности процесса, 33 (71,7%) ребенка были с локализованными костными саркомами, 13 (28,3%) – с диссеминированными (Таблица 128).

Таблица 128 – Распределение по стадии и морфологической форме опухоли

Стадия	СЮ		ОС		Прочие	
	n	%	n	%	n	%
локализованная	21	72,4	11	73,3	1	50,0
диссеминированная	8	27,6	4	26,7	1	50,0
Итого	29	100,0	15	100,0	2	100,0

Диссеминированный процесс был у 27,6% пациентов с саркомой Юинга и 26,7% – с остеосаркомой.

Среди 13 пациентов с диссеминированным процессом, комбинированные метастазы определялись у 4 (30,8%) детей, поражение 1 системы наблюдалось у 12 (92,3%) больных (Таблица 129).

Таблица 129 – Локализация метастатического поражения у детей, больных костными саркомами, вышедших в ремиссию

Локализация метастазов	п	%
легкие	6	46,2
лимфоузлы	2	15,4
легкие+кости	1	7,7
м/ткани+плевра	1	7,7
м/ткани	1	7,7
легкие+л/узлы	1	7,7
кости+л/узлы	1	7,7
Итого	13	100,0

Единичные метастазы определялись у 7 (53,8%) больных, множественные – у 6 (46,2%).

Распределение метастатического процесса, в зависимости от морфологической формы опухоли представлена в таблице 130.

Таблица 130 – Локализация метастатического поражения в зависимости от морфологической формы опухоли, у детей в ремиссии

Локализация метастазов	СЮ		ОС	
	п	%	п	п
легкие	3	37,5	3	75,0
лимфоузлы	1	12,5	1	25,0
легкие+кости	1	12,5	-	-
м/ткани+плевра	1	12,5	-	-
легкие+л/узлы	1	12,5	-	-
кости+л/узлы	1	12,5	-	-
Итого	8	100,0	4	100,0

Наиболее часто наблюдались метастазы в легкие – в 37,5% случаев саркомы Юинга и 75,0% случаях остеосаркомы. Диссеминированный процесс был у 1 из 2 детей с прочими опухолями: у ребенка, больного злокачественной адамантиномой левой малоберцовой кости, единичный метастаз в мягкие ткани левой голени.

Распределение метастатического процесса, в зависимости от локализации первичного очага представлена в таблице 131.

Таблица 131 – Локализация метастатического поражения в зависимости от локализации первичного очага

Локализация метастазов	ДТК		Позвонки		Плоские кости		Прочие кости	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Легкие	4	50,0	-	-	-	-	1	50,0
Лимфоузлы	2	25,0	-	-	-	-	-	-
легкие+кости	-	-	-	-	1	100,0	-	-
мягкие ткани +плевра	-	-	-	-	-	-	1	50,0
мягкие ткани	1	12,5	-	-	-	-	-	-
легкие+л/узлы	1	12,5	-	-	-	-	-	-
кости+л/узлы	-	-	1	100,0	-	-	-	-
Итого	8	100,0	1	100,0	1	100,0	2	100,0

При внескеленой локализации саркомы Юинга множественные метастазы в легкие были у 1 ребенка.

Специальное противоопухолевое лечение, поведенное детям, соответствовало морфологической форме опухоли, детально описано в главе «Лечение». Характеристика пациентов по объему специального лечения в анамнезе представлена в таблице 132.

Таблица 132 – Характеристика пациентов по объему специального лечения в анамнезе

Объем специального лечения	Число пациентов	%
ПХТ+операция+ЛТ	19	41,3
ПХТ+операция	22	47,8
ПХТ+ЛТ	5	10,9

Оперативное лечение было проведено 41 (89,1%) детям: эндопротезирование – 24 (58,5%), прочие операции – 17 (41,4%), 21 (45,6%) ребенок перенесли 2 и более оперативных вмешательств. Лучевая терапия была проведена 24 (52,2%) пациентам.

Наблюдение за выжившими пациентами показало, что ортопедические последствия ПХТ, лучевой терапии и агрессивной хирургической тактики лечения были следующими (Таблица 133).

Таблица 133 – Ортопедические последствия

Неблагоприятный эффект	Количество	%
Лимфостаз	1	2,2
Фиброз соединительной ткани	1	2,2
Вывих	2	4,3
Перелом	3	6,5

Парез	13	28,3
Нарушение походки	17	36,9
Деформации	18	39,1
Укорочение конечности	25	54,3
Нарушение костного метаболизма	28	60,9
Сколиоз	31	67,4
Тугоподвижность сустава	31	67,4
Мышечная (рубцовая) дистрофия	42	91,3

Количество неблагоприятных эффектов специального противоопухолевого лечения, выявленных у каждого пациента, варьировало от 1 до 10 у каждого обследованного.

Наиболее часто определялась мышечная рубцовая дистрофия – 42 (91,3%), у 4 (8,7%) детей уменьшения объема мышечной массы в области воздействия на опухолевый очаг не определялось: у 2 детей, осмотренных в возрасте 18 лет, перенесших эндопротезирование модульным стандартным эндопротезом, достигших окончания роста, 1 ребенка, осмотренного в возрасте 19 лет, перенесшего ЛТ, так же по достижению окончания роста и 1 ребенка, перенесшего экзартикуляцию бедренной кости, эндопротезирование тотальным двухсуставным эндопротезом, осмотренного в возрасте 7 лет, погибшего от рецидива болезни через 4 месяца после достижения ремиссии. Всего ЛТ была проведена 24 (57,1%) детям с мышечной дистрофией, 18 (42,9%) детей ЛТ не получали (рисунок 17). Мышечная рубцовая дистрофия создавала косметический дефект, который можно было скрыть одеждой. Применение ЛФК не позволило устранить дефект в полном объеме вследствие большой потери мышечной ткани.



Рисунок 17 – Саркома Юинга правой малоберцовой кости, состояние после комплексного лечения в 2008 году. Мышечная дистрофия через 6 лет после лечения

Нарушение походки было у 16 (34,8%) пациентов, в виде легкой хромоты у 7 (43,8% из всех детей с нарушением походки) детей, 9 (56,3%) пациентов были вынуждены пользоваться дополнительной опорой – тростью: 2 детей с парезом стопы, 7 детей с укорочением нижней конечности более 5 см., способность к самостоятельному передвижению отсутствовала у 1 пациента, перенесшего удаление экстрадуральной опухоли, задний транспедикулярный спондилодез D7-D12 металлоконструкцией.

Тугоподвижность сустава была выявлена у 31 (67,4%) ребенка, из них 21 (67,7% от всех детей с тугоподвижностью) пациент перенес эндопротезирование, в том числе у 7 (22,5% от всех детей с тугоподвижностью) – вплоть до контрактуры, 7 (22,5%) – резекцию/экстирпацию малоберцовой кости, так же тугоподвижность голеностопного сустава была выявлена у 1 ребенка после экзартикуляции пяточной кости, тугоподвижность тазобедренного и коленного суставов у 1 ребенка после удаления опухоли мягких тканей бедра, ЛТ на ложе удаленной опухоли и лимфатический коллектор, и у 1 ребенка тугоподвижность всех суставов и сгибательная контрактура суставов пальцев кистей вследствие генерализованного фиброза соединительной ткани после ВХТ по поводу развития второй опухоли (о. миелоидный лейкоз), развившейся после противоопухолевого лечения по поводу саркомы Юинга 11 ребра, метастазов в легкие. Редрессация коленного сустава проводилась 1 ребенку с установленным тотальным двухсуставным эндопротезом бедренной кости, успеха не имела. Из 31 ребенка с выявленной тугоподвижностью суставов консервативная терапия в объеме ЛФК была проведена 27 (87,0%) детям. При сравнении разницы в объеме движений у детей, перенесших

эндопротезирование и детей, перенесших прочие оперативные вмешательства, статистически значимой разницы получено не было, $p=0,064$ (χ^2 Pearson). Всего у 9 (29,0%) из 31 (100%) детей развилась контрактура, 5 детей получали ЛТ, 4 – нет. Всего ЛТ была проведена 15 (48,4%) детям с тугоподвижностью, 16 (51,6%) детей ЛТ не получали.

Сколиотическая деформация была выявлена у 31 (67,4%) детей: у 20 (64,5% от всех со сколиотической деформацией) – менее 20° , что соответствует I - II степени; у 7 (22,6%) – от 20° до 45° , что соответствует III степени и у 4 (12,9%) – более 45° , что соответствует IV степени. Из 20 детей с I - II степенью деформации у 18 (90%), была выявлена разница в длине конечностей, т.е. сколиоз носил установочный характер, у 2 детей с равновеликими конечностями, так же был установочный сколиоз вследствие относительного укорочения из-за тугоподвижности в оперированных суставах. Деформация III степени была выявлена на стороне укороченной конечности у 4 детей с укорочением от 5 см до 8 см, у которых не было компенсации укорочения, по мере его развития, у 3 детей деформация развилась вследствие отставания в росте грудной стенки после ЛТ, по поводу саркомы Юинга лопатки – 1 ребенок и экстирпации ребер с последующей ЛТ по поводу саркомы Юинга. Деформация IV степени была выявлена у 4 детей (рисунки 18, 19), перенесших ЛТ на область позвонков, им была рекомендована хирургическая коррекция, выполнена 1 ребенку, с хорошим эффектом, 2 детей от операции отказались из-за приемлемого косметического дефекта, 1 – вследствие остеопороза. У детей, перенесших эндопротезирование, сколиотическая деформация более 45° отмечена не была, в отличие от детей, перенесших прочие оперативные вмешательства и ЛТ, $p=0,007$ (χ^2 Pearson). Всего ЛТ была проведена 15 (48,4%) детям со сколиозом, 16 (51,6%) детей ЛТ не получали.



Рисунок 18 – Саркома Юинга Th5, состояние после химиолучевого лечения в 2004 году. Левосторонний грудной сколиоз через 9 лет после лечения



Рисунок 19 – Саркома Юинга костей таза, метастазы в правую плечевую кость, множественные метастазы в легкие, химиолучевое лечение и ВДХТ в 1999 году, левосторонний поясничный сколиоз через 14 лет после лечения

Из 31 ребенка со сколитотической деформацией 25 (80,6%) были проведены реабилитационные мероприятия, в том числе – 24 (77,4%) консервативного характера – ЛФК, гидрокинезотерапия.

Укорочение конечности (VI тип осложнений) было у 25 (54,3%) детей: из них 17 (68,0% от всех детей с укорочением) детей перенесли эндопротезирование, 3 (12,0%) – резекцию/экстирпацию малоберцовой кости, так же укорочение конечности было выявлено у 1 ребенка после экзартикуляции пяточной кости, у 1 ребенка после удаления опухоли мягких тканей бедра, ЛТ на ложе удаленной опухоли и лимфатический коллектор, и 3 детей, получивших ЛТ: 2 – на область таза, 1 – на область лопатки. Всего ЛТ была проведена 11 (44,0%) детям с укорочением, 14 (56,0%) детей ЛТ не получали. Укорочение конечности составило от 1 до 11 см, в среднем – $3,74 \pm 0,53$ см ($SD=2,65$) (рисунок 20 и 21). Компенсация укорочения достигалась применением ортопедической обуви, дополнительных накладок на подошву обычной обуви, при небольшой разнице – подпяточниками и вкладными стельками, набойками на каблук.



Рисунок 20 – Саркома Юинга дистального эпиметадиафиза левой бедренной кости, солитарный метастаз в правое легкое, состояние после комплексного лечения в 2009 году, механическая нестабильность эндопротеза, укорочение левой нижней конечности на 11 см. через 6 лет после лечения



Рисунок 21 – Хондросаркома проксимального эпифиза левой бедренной кости, состояние после комбинированного лечения в 2006 году. Укорочение левой нижней конечности на 5 см. через 6 лет после лечения

Укорочение конечности менее 2 см было выявлено у 5 (20,0%) детей, от 2 до 5 см – 13 (52,0%), более 5 см – у 7 (28,0%) детей (Таблица 134).

Таблица 134 – Характеристика пациентов с укорочением конечности более 5 см

№	Операция	Укорочение		Эндопротез	Осложнение
		конечность	см		
1.	Эндопротезирование коленного сустава, с резекцией проксимального отдела большеберцовой кости	нижней конечности за счет голени	6	растущий неивазавный	инфицирование (резэндопротезирование)
2.	Эндопротезирование большеберцовой кости диафизарным эндопротезом	нижней конечности за счет голени	6	растущий инвазивный	нет
3.	Эндопротезирование коленного сустава, с резекцией проксимального отдела большеберцовой кости	нижней конечности за счет голени и бедра	8	модульный стандартный	Инфицирование, перелом шейки бедренной кости на фоне остеопороза
4.	Эндопротезирование коленного сустава, с резекцией проксимального отдела большеберцовой кости	нижней конечности за счет голени	6	стандартный	инфицирование, хронический остеомиелит (резэндопротезирование)
5.	Эндопротезирование бедра тотальным двухсуставным эндопротезом	нижней конечности за счет бедра	11	растущий неивазавный	нестабильность, (резэндопротезирование)
6.	Эндопротезирование коленного сустава, с резекцией дистального отдела бедренной кости, предоперационная ЛТ	нижней конечности за счет бедра	8	стандартный	инфицирование, остеомиелит, перипротезный перелом (резэндопротезирование)
7.	Удаление опухоли мягких тканей бедра, ЛТ на ложе удаленной опухоли и лимфатический коллектор	нижней конечности за счет бедра	6		лимфостаз, перелом бедренной кости на фоне лучевого остеонекроза (аппаратное удлинение голени)

Из 7 пациентов, с укорочением более 5 см, у 3 укорочение было за счет повреждения зон роста костей голени, 3 – за счет повреждения зон роста бедра, 1 – голени и бедра, 6 перенесли эндопротезирование, 3 – удлиняющимся эндопротезом, у 3 был перелом, ЛТ перенесли 2 ребенка. При сравнении разницы в длине конечностей у детей, перенесших эндопротезирование и детей, перенесших прочие оперативные вмешательства, была статистически значимая разница, $p=0,014$ (χ^2 Pearson).

Скелетная деформация была выявлена у 18 (39,1%) обследованных, из них у 10 (55,6%) была деформация оси конечности, у 5 (27,8%) – передней грудной стенки, у 3 (16,7%) – задней грудной стенки. Деформация грудной стенки была обусловлена формированием рубцовых тканей и отставанием их в росте от неповрежденных отделов туловища. Из 11 пациентов с деформацией оси конечности у 7 развился деформирующий остеоартроз. Из 10 детей с деформацией оси конечности, 4 перенесли эндопротезирование, 4 – резекцию/экстирпацию малоберцовой кости, у 1 ребенка после экзартикуляции пяточной кости развился деформирующий остеоартроз голеностопного сустава у 1 ребенка после удаления опухоли мягких тканей бедра, ЛТ на ложе удаленной опухоли и лимфатический коллектор, развилась вальгусная деформация голени. Деформации при эндопротезировании развивались реже, разница была достоверной, $p=0,003$ (χ^2 Pearson). Из 5 детей с деформацией грудной стенки, 4 детей перенесли экстирпацию ребер с резекцией грудной стенки и ЛТ, 1 ребенку была проведена ЛТ на область лопатки, у 3 детей с деформацией спины была проведена ЛТ на область позвоночника. Всего ЛТ была проведена 14 (77,8%) детям с мышечно-скелетной деформацией, 4 (22,2%) детей ЛТ не получали. В группе детей, получавших ЛТ, деформации возникали чаще, разница была статистически значимой – $p=0,011$ (χ^2 Pearson). Коррекция оси конечности пациентам не выполнялась, для повышения опороспособности конечности применялись различные ортезы и брейсы, подбирались индивидуально.

Неврологическое расстройство в виде пареза было диагностировано у 14 (28,4%) детей. Парез стопы был выявлен у 4 детей, перенесших эндопротезирование: у 3 детей, перенесших резекцию большеберцовой кости и 1 ребенка с резекцией коленного сустава, интраоперационной травмой седалищного нерва на фоне пареза сформировались паралитическая косолапость и длительно незаживающая трофическая язва в области подошвенной поверхности стопы, была проведена хирургическая коррекция, 6 детей перенесли резекцию/экстирпацию малоберцовой кости. При парезе стоп пациенты использовали брейсы на голеностопный сустав в сочетании с динамическим стоподержателем. Подбор ортезов осуществлялся индивидуально. Паралич нижних конечностей развился у 1 пациента, перенесшего удаление экстрадуральной опухоли, задний транспедикулярный спондилодез D7-D12 металлоконструкцией. При сравнении частоты развития парезов после эндопротезирования и прочих операций статистически значимой разницы получено не было, $p=0,060$ (χ^2 Pearson). Парез мочевого пузыря был у 2 детей, перенесших ЛТ на область крестца. Всего ЛТ была проведена 8 (61,5%) детям с парезом, 5 (38,5%) детей ЛТ не получали.

Нарушение костного метаболизма, выявленного на рентгенограммах, было у 28 (60,9%) детей, из них ЛТ была проведена 13 (46,4%) детям. Лабораторно возможно было определить лишь показатели биохимического анализа крови: белок, белковые фракции, Са, Р, ЩФ

(костная), Са ++, креатинин, мочеви́на, и биохимический анализ суточной мочи: Са, Р. Дезоксипиридинолин (ДПИД) утренней мочи, паратгормон, остеокальцин, β – cross-laps крови, 25(ОН)D3 – витамин Д крови при онкологическом обследовании не выполняются, поэтому недоступны в качестве скрининга, для детей, перенесших костные саркомы. В поликлиниках по месту жительства обследование на остеопороз детям не проводилось. Коррекция нарушений костного метаболизма проводилась медикаментозно, применялись препараты кальция и витамина D3.

Переломы костей диагностированы у 3 (6,5%) детей:

1. У ребенка, перенесшего саркому Юинга левой бедренной кости, после комплексного лечения (ПХТ, предоперационной ЛТ и эндопротезирования), через 5 месяцев после эндопротезирования на фоне остеопороза и остеомиелита культы бедренной кости развился перипротезный перелом. Длительное консервативное лечение проведено без эффекта, выполнено реэндопротезирование.

2. У ребенка, перенесшего остеосаркому правой большеберцовой кости, солитарный метастаз в правое легкое, после комбинированного лечения (ПХТ и эндопротезирования), через 40 и 47 месяцев на фоне нейропатии правого малоберцового нерва и остеопороза в результате падения произошли закрытый перелом шейки правого бедра со смещением и закрытый перелом диафиза правой бедренной кости со смещением (рисунок 22).

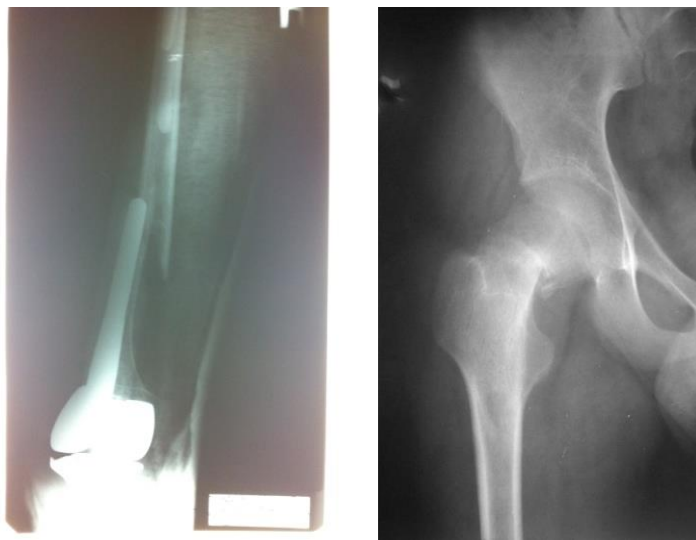


Рисунок 22 – Закрытый перелом шейки правого бедра со смещением и закрытый перелом диафиза правой бедренной кости со смещением. Выполнены тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава и открытая репозиция перелома диафиза правой бедренной кости на границе средней и нижней трети, фиксация блокируемой пластиной, аллопластика. Консолидация была достигнута

3. У ребенка, перенесшего экстраоссальную саркому Юинга мягких тканей левого бедра, метастазы в легкие, после комплексного лечения (ПХТ, удаления опухоли, ЛТ и ВХТ), через 45 месяцев на фоне лимфостаза после облучения лимфатического коллектора, остеопороза и лучевого остеонекроза в результате падения произошел перелом левой бедренной кости, наложено скелетное вытяжение за левое бедро, консолидация была достигнута.

Вывихи были диагностированы у 2 детей: ребенка, перенесшего саркому Юинга правой бедренной кости, после комбинированного лечения (ПХТ и эндопротезирования тотальным двухсуставным эндопротезом) через 12 месяцев после занятий фитнесом произошел вывих тазобедренного компонента, выполнено открытое вправление, затем - реэндопротезирование и ребенка, перенесшего саркому Юинга левой большеберцовой кости, после комбинированного лечения (ПХТ, эндопротезирования тотальным двухсуставным эндопротезом) через 8 месяцев произошел вывих голеностопного компонента, выполнено открытое вправление.

Отдельного описания заслуживает клинический случай: девочка, 27.03.01 г.р. перенесла в 2003 г. саркому Юинга XI ребра справа, метастатическое поражение легких, проведено комплексное лечение: ПХТ, экстирпация ребра, крупнопольное облучение легких в СОД=12 Гр, ЛТ на первичный очаг в СОД=50 Гр, высокодозная терапия с аутотрансплантацией ПСК. Достигнута ремиссия. В 2007 году, через 33 месяца диагностирована вторая опухоль: острый миелобластный лейкоз, M2 морфологический вариант. Проведено 4 курса ПХТ, аллогенная частично-совместимая родственная трансплантация ПСК, достигнута ремиссия. Развилась хроническая РТПХ, на фоне которой постепенно развивался генерализованный фиброз соединительной ткани. В 2015 году у ребенка при осмотре выявлялись выраженная мышечная дистрофия и деформация грудной стенки, нарушение костного метаболизма, тугоподвижность суставов верхних и нижних конечностей, стенозирующий лигаментит, сгибательные контрактуры суставов пальцев кистей, деформирующий остеоартроз коленных и голеностопных суставов. В 2016 году ребенок погиб от хронической пневмонии на фоне пневмофиброза.

Тяжесть неблагоприятных последствий привела к необходимости выполнения реэндопротезирования в 8 случаях, двум детям с парезом стопы была выполнена пластика дефекта кожи переднелатеральной поверхности голени и корригирующая операция, устраняющая паралитическую косолапость, двум детям произведено открытое вправление вывихов и 1 ребенку выполнена хирургическая коррекция кифосколиоза, что составило 28,3% от 46 обследованных детей.

В настоящем исследовании использовалась четвертая версия шкалы оценки последствий противоопухолевой терапии - СТСАЕ (Common terminology criteria for Adverse Events (СТСАЕ))

Version 4.0) [296]. Степень тяжести ортопедических последствий оценивалась следующим образом (Таблица 135).

Таблица 135 – Степень тяжести последствий по STCAE Version 4.0

Последствие	I	II	III
Мышечная дистрофия	незначительная	средняя	ограничение самообслуживания
Тугоподвижность	ограничение объема движений <25%	ограничение объема движений >25 - 50%	ограничение объема движений >50%, контрактура
Сколиоз	<20°; клинически не выявляемый	>20 - 45°; клинически выявляемый при наклоне вперед	>45°; наличие реберного горба, показана хирургическая коррекция
Нарушение костного метаболизма	Снижение плотности костной ткани, подтвержденная радиологически	Выраженные изменения костной ткани, перелом	ограничение самообслуживания, стационарное лечение
Укорочение конечности	Незначительное укорочение, <2 см	Требуется коррекция длины, укорочение от 2 до 5 см	Выраженная разница в длине конечностей, укорочение >5 см; требуется хирургическая коррекция
Деформации	Косметически и функционально незначительная асимметрия	Выраженный косметический и функциональный дефект, можно скрыть одеждой или корригирующими приспособлениями	Выраженный косметический и функциональный дефект, нельзя скрыть одеждой или корригирующими приспособлениями
Неврологические расстройства	Слабо выраженные	Умеренно выраженные	Парез
Нарушение походки	Хромота	Использование дополнительной опоры	Отсутствует самостоятельное передвижение
Перелом	Бессимптомный	Требуемый иммобилизации	Требуемый репозиции, хирургического вмешательства
Лимфостаз	5 - 10% несоответствия между конечностями по объему или окружности в точке наибольшей видимой разницы	> 10 - 30% несоответствия между конечностями по объему или окружности в точке наибольшей видимой разницы	> 30% несоответствия между конечностями по объему

К IV степени относятся угрожающие жизни состояния, паралич, urgentные состояния, острый миелобластный лейкоз, M2 морфологический вариант, к V степени – смерть в

результате последствий. Вывихи и переломы сопровождались тяжелыми симптомами, смещением отломков, нарушением функции конечности и потребовали оперативных вмешательств, что соответствовало 3 степени классификации последствий. Количество пациентов по степени тяжести последствий по STCAE Version 4.0 было следующим (таблица 136).

Таблица 136 – Количество пациентов по степени тяжести последствий по STCAE Version 4.0

Последствие	I	II	III	IV	Всего
Мышечная дистрофия	8 (19,0%)	25 (59,5%)	9 (21,4%)	-	42 (100%)
Тугоподвижность	2 (6,5%)	16 (51,6%)	13 (41,9%)	-	31 (100%)
Сколиоз	20 (64,5%)	7 (22,6%)	4 (12,9%)	-	31 (100%)
Нарушение костного метаболизма	13 (46,4%)	12 (42,9%)	3 (10,7%)	-	28 (100%)
Укорочение конечности	5 (20,0%)	13 (52,0%)	7 (28,0%)	-	25(100%)
Деформации	2 (11,1%)	7 (38,9%)	9 (50,0%)	-	18 (100%)
Неврологические расстройства	-	1 (7,7%)	11 (84,6%)	1 (7,7%)	13 (100%)
Нарушение походки	7 (41,2%)	9 (52,9%)	1 (5,9%)	-	17(100%)
Перелом	-	-	5 (100,0%)	-	5 (100%)
Лимфостаз	-	1 (100%)	-	-	1 (100%)
Всего:	57 (20,0%)	91 (43,1%)	62 (29,4%)	1 (7,7%)	211 (100%)

Преобладала II степень тяжести последствий – 91 (43,1%) случай, IV степень отмечена в 2 (0,9%) случаях – нижняя параплегия у ребенка с поражением D7-D12 позвонков и острый миелобластный лейкоз, M2 морфологический вариант, V степень – смерть от генерализованного фиброза соединительной ткани – в 1 (0,5%) случае.

У детей, перенесших костные саркомы, одновременно наблюдалось несколько видов мышечно-скелетных нарушений, в различных сочетаниях, от 1 до 10, в среднем $4,61 \pm 0,28$ (SD=1,96) (Таблица 137).

Таблица 137 – Количество последствий в зависимости от локализации первичного очага

Количество	Локализация первичного очага									
	ДТК		Позвонки		Плоские		Прочие		Экстраоссальная	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-2	4	12,5	1	25,0	-	-	-	-	-	-

3-5	17	53,1	3	75,0	2	66,7	4	80,0	1	50,0
6-8	10	31,3	-	-	1	33,3	1	20,0	-	-
9-10	1	3,1	-	-	-	-	-	-	1	50,0
Всего	32	100,0	4	100,0	3	100,0	5	100,0	2	100,0

Количество последствий, менее 5, отмечено у 32 (69,6%) обследованных, более 5 – 14 (30,4%) (рисунок 23).



Рисунок 23 – Саркома Юинга проксимального эпиметадиафиза левой большеберцовой кости, состояние после комбинированного лечения в 2011 году, сгибательная контрактура левого коленного сустава, укорочение левой нижней конечности, левосторонний грудопоясничный сколиоз через 4 года после лечения

По объему проведенного специального лечения в анамнезе, статистически значимой разницы по количеству последствий между комплексным (ПХТ+операция+ЛТ) и комбинированным (ПХТ+операция или ПХТ+ ЛТ) лечением не было получено, $p = 0,215$ (χ^2 - Пирсона) (Таблица 138).

Таблица 138 – Анализ количества последствий, в зависимости от объема лечения

Объем специального лечения	Число пациентов		Всего
	менее 5	более 5	
ПХТ+операция+ЛТ	12 (63,2%)	7 (36,8%)	19 (100%)
ПХТ+операция	14 (66,7%)	7 (33,3%)	21 (100%)
ПХТ+ ЛТ	6 (100,0)	-	6 (100,0)

При анализе зависимости наличия последствий специального лечения от включения в программу ЛТ значимых различий получено не было, $p = 0,695$ (χ^2 – Пирсона, рисунок 24).

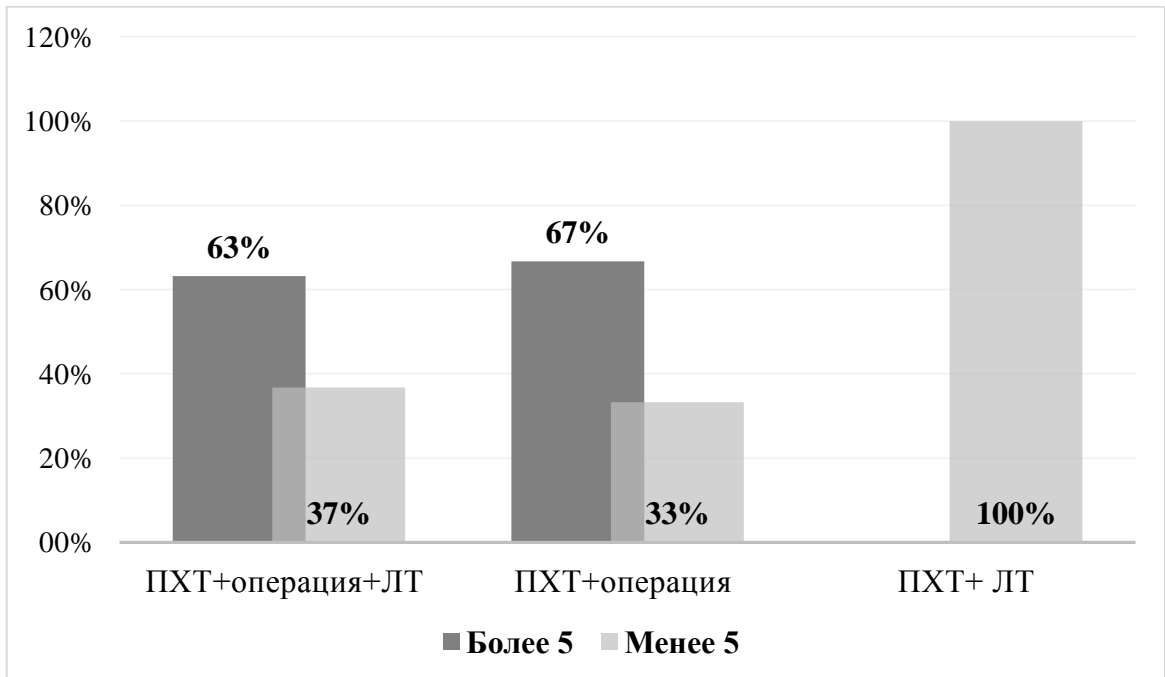


Рисунок 24 – Зависимость количества последствий от объема лечения

7.3. Медицинская реабилитация детей, жителей г. Москвы, больных костными саркомами

Показанием к восстановительному лечению служило снижение качества жизни вследствие неблагоприятных эффектов болезни и/или наличие последствий специального противоопухолевого лечения. Мы считаем, что восстановительное лечение нужно начинать с момента постановки диагноза и проводить во все периоды противоопухолевой терапии, с целью адаптации пациента к проводимому лечению, а также для восстановления функций в послеоперационном периоде, и в ремиссии для минимизации последствий агрессивного лечения. Цель – восстановление максимального, для остаточных способностей, качества жизни детей, больных костными саркомами. Можно выделить следующие периоды реабилитации:

1. Предоперационный, сопровождал неоадьювантную ПХТ. Цель реабилитационного лечения в этот период – подготовить пациента и анатомической области к хирургическому лечению, минимизировать осложнения, сопровождающие ПХТ, поддерживать неизбежно снижающуюся физическую активность на приемлемом уровне.

2. Ранний послеоперационный, с первых суток после операции и до 21 дня. Следует помнить, что ранний послеоперационный период у онкологических больных удлинялся, в связи с неблагоприятным воздействием на организм предшествующей интенсивной ПХТ. Сопровождал адьювантную ПХТ. Цель – полное, либо частичное восстановление функции конечности после операции.

3. Поздний послеоперационный, с 22 до 60 дня. Сопровождал адьювантную ПХТ.

Цель – полное, либо частичное восстановление функции конечности после операции.

4. Отдаленный послеоперационный, с 2 месяцев после операции до 1 года. Сопровождал адьювантную ПХТ и начало ремиссии. Цель – адаптация пациента к новому психофизическому состоянию, положению в семье и обществе в случае невозможности полного восстановления функции.

5. Ремиссия, коррекция последствий противоопухолевого лечения.

Вышеуказанные периоды нами распространялись также на детей, получивших лучевую терапию в радикальной дозе, эквивалентной хирургическому удалению опухоли. У паллиативных больных, вышедших из ремиссии или не достигших ремиссии возможно проведение восстановительного лечения с целью повышения качества оставшейся жизни детей, больных костными саркомами.

С целью оценки реабилитационных возможностей пациента и возможности проведения реабилитационных мероприятий в целом, на различных этапах противоопухолевого лечения и после его окончания, нами проводилось комплексное обследование, которое включало: лабораторные методы исследования, ЭКГ, Эхо-КГ, исследование костного метаболизма, необходимого для определения процессов ремоделирования костной ткани; РКТ, МРТ, РИД скелета и мягких тканей, УЗВТ, R-графия; специальные методы исследования (динамометрия, спирометрия, измерение подвижности суставов, определение тонуса мышц). Выбор метода и сочетания методов проводился индивидуально, по строгим показаниям, с оценкой текущего статуса и реабилитационных возможностей ребенка. Решение принимал реабилитационный консилиум, включающий лечащего детского онколога, детского ортопеда, реабилитологов – врачей ЛФК, физиотерапевтов, врачей-специалистов. Для каждого пациента формировались персонализированные реабилитационные программы, учитывающие весь комплекс потребностей пациента на момент обращения. Благодаря индивидуальному подходу к каждому пациенту, нам удалось существенно сузить противопоказания к реабилитационному лечению: к относительным противопоказаниям можно отнести прогрессирование и рецидив основного процесса – возможно проведение вспомогательной реабилитационной поддержки, а также определены пороговые показатели крови, при которых восстановительное лечение не проводится: анемия – $hb \leq 80$ г/л; лейкопения – $wbc \leq 0,5$ тыс/мкл; тромбоцитопения – $plt \leq 50$ тыс/мкл. [297].

Существует ряд особенностей восстановительного лечения детей, с тяжелым инвалидизирующим заболеванием и необходимостью длительного пребывания в стационаре. По нашему мнению, занятия должны проходить в игровой форме, необходимо разрабатывать те движения, которые ребенок будет использовать в реальной жизни: ходьба по лестнице, пользование минимальной опорой, самостоятельное надевание ортеза, одежды, завязывание

шнурков и т.д. Необходимо применять тренажеры, которые вызывали у ребенка интерес – например, велотренажер предпочтительней, чем тренажеры пассивной разработки движений. Предпочтительно проводить ЛФК имитируя танец, под музыку. Для формирования персонифицированных программ обязательно должна учитываться текущая потребность ребенка – «хочу сам одевать ботинки, рисовать, спускаться по лестнице и т.д.». на наш взгляд необходима максимальная социализация – подготовка ребенка к посещению общеобразовательной школы, музыкальной школы, бассейна. Дети, в отличие от взрослых, не боятся вернуться в среду, предшествующую болезни, но, безусловно, должны быть подготовлены к ней. Увеличение количества методов воздействия должно происходить постепенно, с постоянным мониторингом текущего состояния.

Объем реабилитационных мероприятий у детей с онкологическими заболеваниями ограничен кинезотерапией и узким спектром методик физиолечения. Мы считаем, что у каждого периода реабилитации есть свои особенности. Особенность предоперационного периода заключалась в проведении реабилитационных мероприятий непосредственно при проведении неoadьювантной ПХТ, в условиях сниженного или угнетенного гемопоэза. Подготовка больного заключалась в снижении риска развития осложнений ПХТ, таких, как пневмония на фоне фебрильной нейтропении, застойная пневмония, оральные мукозиты, гиподинамия. В этот период нами назначалось проведение дыхательной гимнастики, квантовой терапии, аэрофитотерапии, кинезотерапии с использованием элементов методики PNF. Для подготовки к предстоящему хирургическому лечению применялись пассивно-активные комплексы лечебной гимнастики, обучение ходьбе на костылях и самостоятельному пользованию ортезом. Применение ортезов в предоперационном периоде позволяло добиться иммобилизации конечности, поскольку возможны патологические переломы на фоне опухолевого лизиса в результате ПХТ, иммобилизация уменьшала болевой синдром и повышала опороспособность конечности. Предпочтение нами отдавалось длинным аппаратам, на всю конечность, с регулируемыми шарнирами. Изделие должно быть универсальным по функции: фиксационным, разгружающим, корригирующим и функциональным, в зависимости от поставленной задачи, в различные периоды реабилитации. Поскольку пациентам, получавшим ПХТ, часто имплантировались центральные венозные порты, было возможно проводить восстановительное лечение в полном объеме, включая такие методики, как гидрокинезотерапия. Порт может использоваться длительное время без необходимости переустановки и выдерживает более 2000 пункций при использовании иглы Хьюбера. Инфузионный порт не создавал дискомфорта при обычной жизни – учебе, занятиях спортом, принятии душа, занятиях в бассейне. Позволял проводить регулярный безболезненный забор крови из вены для проведения лабораторных исследований. Инфузионный порт устанавливался под кожей, что уменьшало

риск инфицирования.

Восстановительное лечение в раннем послеоперационном периоде носило строго индивидуальный характер, проводилось на фоне замещения кровопотери, обезболивания, седации. В отделении интенсивной терапии и реанимации с 1-х суток после операции выполнялась ортопедическая укладка конечности, проводились мероприятия, направленные на улучшение микроциркуляции в лёгких и усиление экскреторной функции бронхов, отхождение мокроты и профилактика образования пролежней, ранняя вертикализация пациента, ортезирование. По нашему мнению, проведение квантовой терапии возможно со 2-ых суток после операции. У детей, перенесших эндопротезирование, сразу после перевода пациента из реанимации начиналась разработка движений в оперированном суставе, в условиях адекватного обезболивания. С 4-х суток проводилась пассивная механотерапия, кинезотерапия с использованием элементов методики PNF, пассивные комплексы лечебной гимнастики с разработкой объема движений, дыхательная гимнастика, квантовая терапия и КУФ по показаниям, аэрофитотерапия. Следует заметить, что пассивная механотерапия эффективна только в раннем послеоперационном периоде, в позднем и отдаленном периодах более эффективны активные методики, поскольку ребенок сосредоточен и ориентирован на выполнение поставленной задачи. На 5 – 7 сутки после удаления опухоли начиналось проведение ПХТ. Раннее начало ПХТ позволяло добиться профилактики локального рецидива и отдаленных метастазов и консолидация ремиссии. Адекватные реабилитационные мероприятия должны эффективно способствовать своевременному началу ПХТ, сокращению интервалов между этапами локального контроля опухоли и адъювантного лечения. После снятия швов на 14 – 21 сутки, при условии заживления первичным натяжением проводилась гидрокинезотерапия (28°C), стабилизация походки, занятия на велотренажере, тредмиле. На наш взгляд, ортезирование выполняло частично разгружающую, корригирующую и функциональную задачи, способствовало выработке правильного стереотипа походки и тренировало разработку суставов. Применение аппаратов позволяло корригировать осевые установки, соответствующие здоровым суставам, что чрезвычайно важно для нормальной биомеханики локомоторного аппарата. Доказано, что тренировка мышц при ходьбе в беззамковых аппаратах способствовало восстановлению их двигательной функции [273; 298] (рисунок 25).



Рисунок 25 – Ортезирование при эндопротезировании тотальным двухсуставным эндопротезом бедренной кости

Начиная с 21 суток и до окончания противоопухолевого лечения, в позднем и отдаленном послеоперационном периодах, а также в ремиссии всем детям формировались индивидуальные программы реабилитации, соответствующие состоянию и потребностям пациента на момент наблюдения. Применялся весь доступный спектр методик – кинезотерапия, активные комплексы лечебной гимнастики с разработкой объема движений, гидрокинезотерапия, стабилизация походки, дыхательная гимнастика, велотренажер, тредмил, квантовая терапия, аэроионофитотерапия, ортезирование, компенсация укорочения конечности, проводилась максимально активная терапия, направленная на восстановление функции пораженного сегмента, с целью достижения уровня, предшествующего болезни. Инкурабельные пациенты также нуждались в восстановительном лечении с целью сохранения максимального качества оставшейся жизни. Количество и продолжительность процедур у паллиативных больных определялись индивидуально, проводилась кинестетическая терапия, дыхательная гимнастика, дренажный массаж, лазеротерапия по показаниям, аэрофитоионотерапия, ортопедические укладки, ортезирование.

В настоящем исследовании, восстановительное лечение получили 48 детей, что составило 45,3% от всех детей, перенесших противоопухолевое лечение. Такое количество объясняется дефицитом реабилитологов в онкологических учреждениях, отсутствием стойкой связи и координированной работы между детскими онкологами, ортопедами и реабилитологами. Согласно существующему Порядку оказания медицинской помощи

населению по профилю «онкология», утвержденному Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 915н, отделения реабилитации предусмотрены в онкологических диспансерах, оказывающих помощь взрослому населению, в Порядке оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология» утвержденному Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. № 560н рекомендовано в штатном нормативе детского онкологического отделения (на 18 коек) 0,5 штатных единиц врача по лечебной физкультуре [299; 300].

Мальчиков было 22 (45,8%), девочек – 26 (54,2%). Средний возраст составил $11,41 \pm 0,61$ лет (от 2,0 до 17,0 лет, $SD=4,27$). В возрастной группе от 2 до 5 лет было 5 (10,4%) детей, от 6 до 12 лет – 17 (35,4%), от 13 до 18 лет – 26 (54,2%). (Таблица 139).

Таблица 139 – Распределение по возрасту и полу детей, получивших восстановительное лечение

Возраст:	Мальчики		Девочки	
	n	%	n	%
2-5 лет	2	9,1	3	11,5
6-12 лет	7	31,8	10	38,5
13 – 18 лет	13	59,1	13	50,0
Всего	22	100,0	26	100,0

Распределение по морфологической форме опухоли: 30 (62,5%) пациентов перенесли саркому Юинга, 16 (33,3%) – остеосаркому, по 1 (2,1%) были с хондросаркомой левой бедренной кости и рецидивом злокачественной аденомы левой малоберцовой кости.

Чаще всего опухолью поражались длинные трубчатые кости – в 33 (68,8%) случаях, позвонки, включая крестец и копчик, были поражены у 4 (8,3%) пациентов, плоские кости – у 3 (6,3%) детей, прочие кости – 5 (10,4%). Внескелетная локализация костных сарком была у 3 (6,3%) детей: саркома Юинга/ПНЭО мягких тканей левого бедра и 2 детей с паравертебральной саркомой Юинга/ПНЭО области Th8 и Th4-Th8 (Таблица 140).

Таблица 140 – Распределение по костям в зависимости от морфологической формы опухоли у детей, получивших восстановительное лечение

Кости скелета	СЮ		ОС		Прочие	
	n	%	n	%	n	%
ДТК	15	50,0	16	100,0	2	100,0
Позвонки	4	13,3	-	-	-	-
Плоские	3	10,0	-	-	-	-
прочие кости	5	16,7	-	-	-	-
Внескелетные	3	10,0	-	-	-	-
Итого	30	100,0	16	100,0	2	100,0

Длинные трубчатые кости были поражены в 50,0% случаев саркомы Юинга и 100% остеосаркомы и прочих опухолей. Локализации опухолевого очага в зависимости от морфологической формы опухоли представлены в таблице 141.

Таблица 141 – Локализации опухолевого очага в зависимости от морфологической формы опухоли

Локализация	СЮ		ОС		Прочие	
	п	%	п	%	п	%
лучевая кость	-	-	1	6,3		
крестец	1	3,3	-	-	-	-
подвздошная+лонная+седалищная	1	3,3			-	-
пяточная кость	1	3,3	-	-	-	-
обе лонные+седалищная	1	3,3	-	-	-	-
крестец и копчик	2	6,7	-	-	-	-
плечевая кость	2	6,7	1	6,3	-	-
позвонки	2	6,7	-	-	-	-
мягкие ткани	3	10,0	-	-	-	-
большеберцовая кость	3	10,0	5	31,3	-	-
бедренная кость	4	13,3	9	56,3	1	50,0
ребро	4	13,3	-	-	-	-
малоберцовая кость	6	20,0	-	-	1	50,0
Итого	30	100,0	16	100,0	2	100,0

Дети, перенесшие саркомы с локализацией в области костей нижней конечности и ребер обращались чаще, чем при других локализациях.

Поражение костей было у 45 детей, распределение детей по стадии заболевания представлена в таблице 142.

Таблица 142– Распределение детей по стадии заболевания

Стадия	TNM	п	%
IIA	T1N0M0	7	15,6
IIB	T2N0M0	20	44,4
III	T3N0M0	5	11,1
IVA	T1-3N0M1a	7	15,6
IVB	T1-3N1M0-1a,b T1-3N0-1M1b	6	13,3
Итого		45	100,0

Преобладали дети с IIB стадией: 20 (44,4%) случаев.

По распространенности процесса, 34 (70,8%) ребенка были с локализованными

костными саркомами, 14 (29,2%) – с диссеминированными (Таблица 143).

Таблица 143 – Распределение по стадии и морфологической форме опухоли

Стадия	СЮ		ОС		Прочие	
	п	%	п	%	п	%
локализованная	21	70,0	12	75,0	1	50,0
диссеминированная	9	30,0	4	25,0	1	50,0
Итого	30	100,0	16	100,0	2	100,0

Диссеминированный процесс был у 30,0% пациентов с саркомой Юинга и 25,0% - с остеосаркомой.

Среди 14 пациентов с диссеминированным процессом, комбинированные метастазы определялись у 2 (14,2%) детей, поражение 1 системы наблюдалось у 12 (85,7%) больных.

Локализация метастатического поражения представлена в таблице 144.

Таблица 144 – Локализация метастатического поражения у детей, больных костными саркомами, получивших восстановительное лечение

Локализация метастазов	п	%
легкие	6	42,9
лимфоузлы	2	14,3
кости	1	7,1
легкие+кости	1	7,1
м/ткани+плевра	1	7,1
м/ткани	1	7,1
легкие+л/узлы	1	7,1
кости+л/узлы	1	7,1
Итого	14	100,0

Единичные метастазы определялись у 7 (50,0%) больных, множественные – у 7 (50,0%).

Распределение метастатического процесса, в зависимости от морфологической формы опухоли представлена в таблице 145.

Таблица 145 – Локализация метастатического поражения в зависимости от морфологической формы опухоли, у детей, получивших восстановительное лечение

Локализация метастазов	СЮ		ОС	
	п	%	п	п
легкие	3	33,3	3	75,0
лимфоузлы	1	11,1	1	25,0
кости	1	11,1		
легкие+кости	1	11,1	-	-
м/ткани+плевра	1	11,1	-	-
легкие+л/узлы	1	11,1	-	-

кости+л/узлы	1	11,1	-	-
Итого	9	100,0	4	100,0

Наиболее часто наблюдались метастазы в легкие – в 33,3% случаев саркомы Юинга и 75,0% случаях остеосаркомы. Диссеминированный процесс был у 1 ребенка, больного злокачественной адамантиномой левой малоберцовой кости, единичный метастаз в мягкие ткани левой голени.

Распределение метастатического процесса, в зависимости от локализации первичного очага представлена в таблице 146.

Таблица 146 – Локализация метастатического поражения в зависимости от локализации первичного очага

Локализация метастазов	ДТК		Позвонки		Плоские кости		Прочие кости	
	п	%	п	%	п	%	п	%
легкие	4	50,0	-	-	-	-	1	50,0
лимфоузлы	2	25,0	-	-	-	-	-	-
кости	-	-	-	-	1	50,0	-	-
легкие+кости	-	-	-	-	1	50,0	-	-
мягкие ткани +плевра	-	-	-	-	-	-	1	50,0
мягкие ткани	1	12,5	-	-	-	-	-	-
легкие+л/узлы	1	12,5	-	-	-	-	-	-
кости+л/узлы	-	-	1	100	-	-	-	-
Итого	8	100,0	1	100,0	2	100,0	2	100,0

При внескеленой локализации саркомы Юинга множественные метастазы в легкие были у 1 ребенка. Специальное противоопухолевое лечение, проведенное детям, соответствовало морфологической форме опухоли, детально описано в главе «Лечение». Оперативное лечение было проведено 42 (87,5%) детям: в объеме эндопротезирования – 25 (52,1%), 1 (2,1%) ребенку была выполнена ампутация. Лучевая терапия была проведена 25 (52,1%) пациентам (Таблица 147).

Таблица 147 – Характеристика пациентов по объему специального лечения в анамнезе

Объем специального лечения	Число пациентов	%
ПХТ+операция+ЛТ	18	37,5
ПХТ+операция	24	50,0
ПХТ+ЛТ	6	12,5

Ортопедические последствия химиолучевой терапии и агрессивной хирургической тактики лечения у пациентов, получавших восстановительное лечение в ремиссии, детально

представлены в главе «Последствия». Количество последствий, менее 5, отмечено у 32 (69,6%) обследованных, более 5 – 14 (30,4%) (Таблица 148).

Таблица 148 – Количество последствий в зависимости от локализации первичного очага

Количество	Локализация первичного очага									
	ДТК		Позвонки		Плоские		Прочие		Экстраоссальная	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1-2	4	12,1	1	25,0						
3-5	18	54,5	3	75,0	1	50,0	4	80,0	1	50,0
6-8	10	30,3	-	-	1	50,0	1	20,0	-	-
9-10	1	3,0	-	-	-	-	-	-	1	50,0
Всего	33	100,0	4	100,0	3	100,0	5	100,0	2	100,0

Всем детям, с установленным диагнозом злокачественной опухоли, присваивается категория "ребенок-инвалид". Согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 20 февраля 2006 года, N 95 «О порядке и условиях признания лица инвалидом (с изменениями на 10 августа 2016 года)». Условиями признания гражданина инвалидом являются: а) нарушение здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами; б) ограничение жизнедеятельности (полная или частичная утрата гражданином способности или возможности осуществлять самообслуживание, самостоятельно передвигаться, ориентироваться, общаться, контролировать свое поведение, обучаться или заниматься трудовой деятельностью); в) необходимость в мерах социальной защиты, включая реабилитацию и абилитацию [301]. Очевидно, что детям, перенесшим заболевание злокачественной опухолью, необходимо не только длительное наблюдение, но и постоянное, динамически изменяющееся восстановительное лечение, соответствующее состоянию и потребностям пациента на момент наблюдения. Дети получали персонализированное реабилитационное лечение на всех этапах специальной терапии, а так же после его окончания, с целью коррекции последствий в объеме, соответствующем сформировавшейся патологии (Таблица 149).

Таблица 149 – Количество детей, получивших восстановительное лечение в зависимости от периода

Период	Количество	%
Предоперационный	11	22,9
Послеоперационный	46	95,8
Ремиссия	35	72,9
Паллиативный	3	6,2

Неравномерное распределение количества детей в различные реабилитационные периоды обусловлены, скорее, действующим порядком, а не реальной потребностью.

Следует заметить, что в настоящее время специальные шкалы оценки эффективности реабилитационного лечения у детей отсутствуют, имеющиеся опросники по изучению качества жизни для взрослых не подходят детям, поскольку не учитывают их физическое и психоэмоциональное состояние в разные возрастные периоды. Функциональный результат после эндопротезирования оценивается по шкале MSTS, которая не учитывает возраст ребенка, подходит для оценки функции одного сустава, но не всей конечности. С точки зрения приспособленности ребенка к выполнению ежедневных двигательных задач, адекватной оценки функционального двигательного дефицита, возникла необходимость разработки шкалы оценки двигательных функций конечностей, которая учитывает возраст ребенка и функцию всей конечности в целом (таблицы 150 и 151). При этом есть необходимость сравнения со шкалой MSTS, что дает понять какой этап восстановительного лечения нужно изменить, либо усилить и насколько это возможно. Для того чтобы сравнить две шкалы, в шкале оценки двигательных функций (ШОДФ) должен подсчитываться процент от максимально возможного количества баллов, также как в шкале MSTS, но должна учитываться нормальная двигательная активность ребенка в соответствии с возрастом ребенка.

Таблица 150 – Шкала оценки двигательных функций верхней конечности

Возраст	Функция
с 1 года	Перебирать мелкие предметы
с 2 лет	Открыть и закрыть дверь
	Писать/рисовать
с 3 лет	Надеть обувь
	Надеть носки
	Надеть рубашку
	Застегнуть рубашку
	Почистить зубы
	Расчесывать волосы
	Пользоваться столовыми приборами
	Пить из стакана
	Поднять предмет на верхнюю полку
с 5 лет	Завязать шнурки для обуви
	Носить сумку или портфель
	Пользоваться ключом от замка

Таблица 151 – Шкала оценки двигательных функций нижней конечности

Возраст	Функция
с 1 года	Стоять на коленях
	Подняться с колен
	Стоять вертикально
	Сидеть
	Подъем с кровати
	Подъем со стула
	Поднять предмет с пола
с 2 лет	Надеть брюки
	Ходьба по дому
	Прогулка по улице
	Ходьба по пересеченной местности, холмам или пандусу
с 2,5 лет	Подъем вверх по лестнице
	Спуск по лестнице
с 3 лет	Надеть обувь
	Надеть носки
	Влезть и вылезти из ванны

Баллы: 0 – невозможно; 1 - очень сложно; 3- умеренно сложно; 4- немного сложно; 5- не сложно

Максимальное число баллов рассчитывается по количеству сохраненных функций, максимально возможное количество баллов для верхней конечности, соответствующих возрасту - с 1 года – 5; с 2 лет – 15; с 3 лет – 60; с 5 лет – 75, максимально возможное количество баллов для нижней конечности, соответствующих возрасту - с 1 года – 35; с 2 лет – 55; с 2,5 лет – 65; с 3 лет – 60; с 3 лет - 80

Формула: $ДН = n * 100/a$, где n – количество баллов у пациента; a – максимально возможное количество баллов, соответствующих возрасту, ДФ – двигательная функция.

Далее можно провести оценку функционального результата, если $ДФ > 50\%$, $ДФ \geq MSTS$; $ДФ / MSTS =$ или $\rightarrow 1$, то это можно расценить, как хороший результат, поскольку и функция сустава хорошая и функция всей конечности сохранена; $MSTS > 50\%$, $ДФ \leq MSTS$; $MSTS/ ДФ =$ или $\rightarrow 1$ или если $ДФ > 50\%$, $MSTS < 50\%$; $ДФ / MSTS > 1$ - удовлетворительный результат, поскольку есть разница между функцией сустава и всей конечности; $MSTS$ и $ДФ < 50\%$ - плохой результат, так как не сохранена функция сустава и конечность в целом функционирует неудовлетворительно. По ШОДФ и MSTS была произведена оценка функции конечности у 36 пациентов находящихся в ремиссии: 4 пациентов перенесших оперативное

лечение по поводу опухоли верхних конечностей и 32 – нижних конечностей, результаты приведены в таблице 152.

Таблица 152 – - Оценка функции конечности

Шкала	Минимум	Максимум	Среднее	Стд. ошибка	Стд. отклонение
MSTS	25,7	100,0	68,46	3,476	20,85
ШОДФ	57,5	95,0	84,99	1,92	11,52
MSTS для ВК	51,4	94,2	76,37	9,05	18,10
ШОДФ для ВК	76,0	94,1	80,52	4,52	9,05
MSTS для НК	25,7	100,0	67,47	3,75	21,20
ШОДФ для НК	57,5	95,0	85,56	2,08	11,79

Все пациенты были старше 5 лет. Период наблюдения после окончания лечения был от 29 до 216 мес., в среднем $101,16 \pm 8,67$ мес. ($SD=52,00$). При сравнении результатов, оценка по шкале ШОДФ была достоверно выше $-p=0,000$ для всей группы, для верхней конечности статистически значимых различий не было получено из-за малого количества случаев - $n=4$, для нижней конечности - оценка по шкале ШОДФ была достоверно выше - $p=0,001$ (рисунок 26).

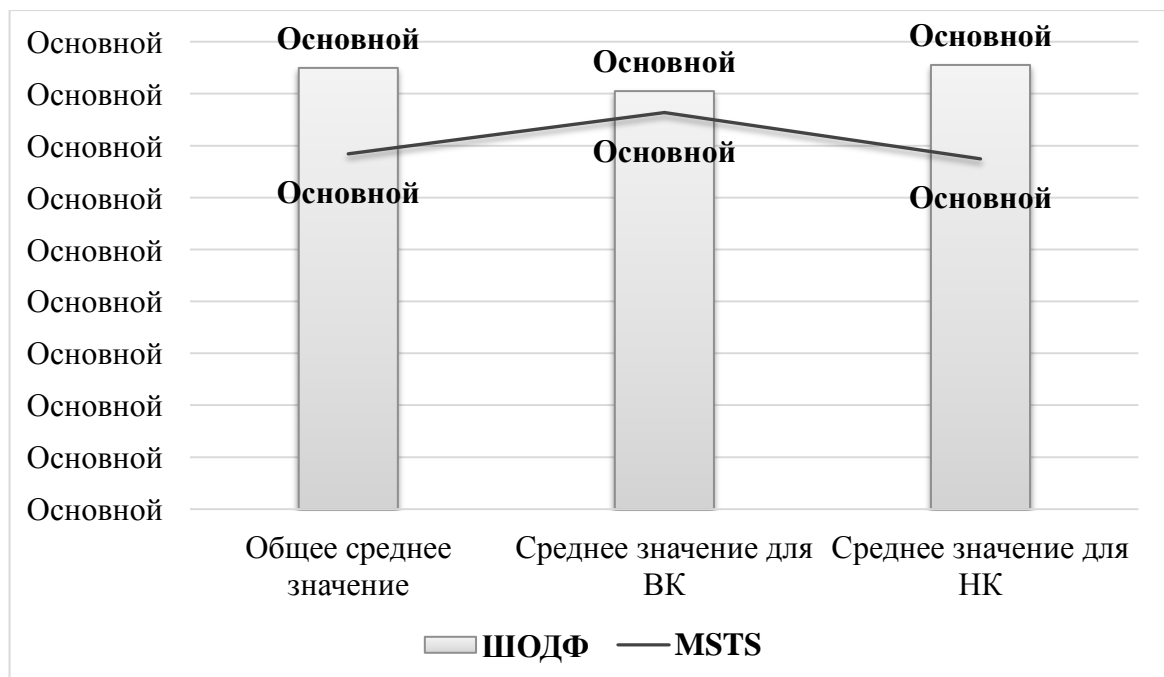


Рисунок 26 – Оценка функции конечности по шкалам ШОДФ и MSTS

Результаты оценки по формуле приведены в таблице 153.

Таблица 153 - Оценка функции конечности по формуле

Формула	n	Соотношение, среднее	Соотношение, медиана	Результат
ДФ > 50%, ДФ ≥ MSTS; ДФ / MSTS	22	1,34	1,22	Хороший
MSTS > 50%, ДФ ≤ MSTS; MSTS/ ДФ	8	1,09	1,09	Хороший
ДФ > 50%, MSTS < 50%; ДФ / MSTS	6	2,05	2,01	Удовлетворительный

Хорошая функция конечности была у 30 (83,3%) пациентов: из них – у 22 (61,1%) за счет приспособления конечности, эффективной реабилитации; у 8 (22,2%) детей - за счет хорошей функции сустава. Удовлетворительная функция конечности была у 6 (16,6%), была обеспечена приспособлением конечности за счет эффективной реабилитации, характеристика пациентов представлена в таблице 154.

Таблица 154 – Характеристика пациентов с удовлетворительной функцией.

Пациент, возраст	Локализация опухоли	Плохо функционирующий сустав	Основное последствие	Всего последствий	ШОДФ/ MSTS
П., 16 лет	бедренная кость	г/стопный	парез, контрактура	7	76,2/ 25,7
И., 18 лет	большеберцовая кость	г/стопный	парез, контрактура, вывих	4	75,0/ 34,3
А., 13 лет	мягкие ткани бедра	коленный	контрактура, перелом (постлучевой), укорочение 6 см	10	71,3/ 40,0
МС., 18 лет	бедренная кость	коленный	контрактура, перелом (перипротезный), укорочение 6 см	6	67,5/ 42,8
У., 13 лет	большеберцовая кость	г/стопный	укорочение 6 см, тугоподвижность	6	97,5/ 42,8
М., 7 лет	большеберцовая кость	коленный	парез, контрактура	8	87,5/ 45,7

Реабилитационные программы показали хорошую переносимость - все пациенты, получавшие восстановительное лечение, были гемодинамически стабильны. Временно были сняты с проведения реабилитационных программ в связи с развитием прогрессирования и рецидива болезни – 5 (10,4%) детей, из них 3 (6,2%) детям реабилитационные мероприятия продолжены, после коррекции программы на паллиативную. Живы без болезни 40 (83,3%) пациентов, живы с рецидивом – 2 (4,2%). Умерли 6 (12,5%) детей (Таблица 155):

Таблица 155 – Характеристика умерших детей, получавших медицинскую реабилитацию

Причина	Количество	%
рецидив болезни	2	4,2
умер на консолидации	1	2,1
прогрессирование	1	2,1
вторая/вторичная опухоль	1	2,1
смерть от других причин	1	2,1
Всего	6	12,5

Для объективной оценки выживаемости, с целью анализа влияния медицинской реабилитации на онкологический результат, оценивалась 5-летняя безрецидивная выживаемость (RFS) и выживаемость без метастатического рецидива (DMFS) в группах, сопоставимых по стадии, объему оперативного вмешательства, периоду наблюдения. В группы сравнения вошли дети, больные локализованными костными саркомами, для исключения влияния метастатического процесса, перенесшие эндопротезирование крупных суставов, для исключения влияния вида оперативного вмешательства и вышедшие в ремиссию, для исключения влияния других видов лечения. Для сравнения была выбрана группа детей, где медицинская реабилитация проводилась в периоде ремиссии, для исключения влияния противоопухолевой терапии (таблица 156).

Таблица 156 – Характеристика детей в группах сравнения для оценки влияния медицинской реабилитации на выживаемость

Фактор	Реабилитация, n=15		Без реабилитации, n=12	
	Количество	%	Количество	%
Мальчики	8	53,3	8	66,7
Девочки	7	46,7	4	33,3
Средний возраст	13,66 ± 0,68		12,58 ± 0,47	
СЮ	6	40,0	4	33,3
ОС	8	53,3	7	58,3
Прочие саркомы	1	6,7	1	8,3
Удлиняющийся эндопротез	4	26,7	4	33,3
Стандартный эндопротез	11	73,3	8	66,7
Тазобедренный сустав	2	13,3	1	8,3
Коленный сустав	7	46,7	8	66,7
Тотальный двухсуставной бедра	2	13,3	-	-
Плечевой сустав	1	6,7	3	25,0
Тотальный двухсуставной плеча	1	6,7	-	-

Тотальный двухсуставной большеберцовый	1	6,7	-	-
Диафизарный большеберцовый	1	6,7	-	-
Проведена ЛТ	3	20,0	3	25,0

Оценка онкологического результата восстановительного лечения проведена на 01.06.2018 г. (таблица 157).

Таблица 157 – Выживаемость детей, больных костными саркомами, в зависимости от наличия медицинской реабилитации

Выживаемость	Есть реабилитация, n=15	Без реабилитации, n=12
5-летняя DMFS	80,0±10,3 %	58,3±14,2 %
Log- rank:	p =0,152; $\chi^2=2,056$	
5-летняя RFS	80,0±10,3 %	58,3±14,2 %
Log- rank:	p =0,152; $\chi^2=2,056$	

При сравнении выживаемости детей в сопоставимых группах, получивших и не получивших восстановительное лечение (n=15 и n=12), не было получено статистически значимой разницы, что дает основание предполагать, что включение в состав комплексного лечения реабилитации не снижает выживаемости (рисунок 27).

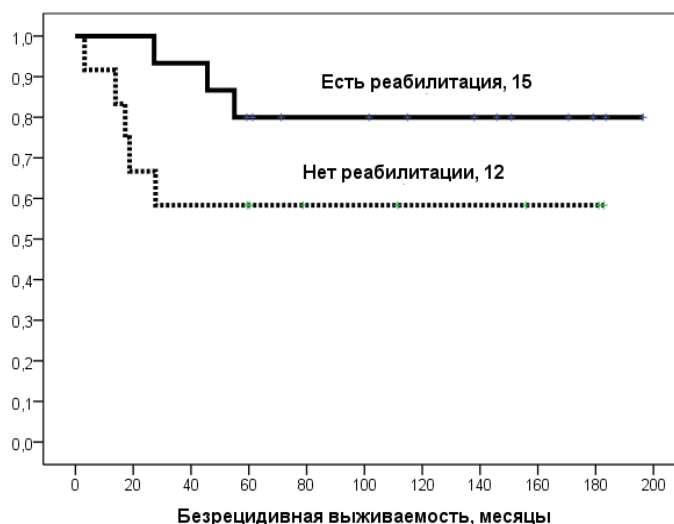


Рисунок 27 – Безрецидивная выживаемость детей, больных костными саркомами, в зависимости от наличия медицинской реабилитации

Проведенное исследование показало, что диспансерный учет пациентов, перенесших костные саркомы, должен проводиться не только онкологами, но и ортопедами, с целью выявления и коррекции ортопедических последствий противоопухолевой терапии по мере их

развития. Формирование последствий происходит не только в периоде роста ребенка, но и на протяжении всей жизни. С целью профилактики ортопедических последствий, проведение реабилитационных мероприятий у детей с костными саркомами целесообразно начинать при постановке диагноза, продолжать на всех этапах противоопухолевого лечения и, особенно, в периоде ремиссии. Необходимы динамически изменяющаяся индивидуальная программа реабилитации, соответствующая состоянию и потребностям пациента на момент наблюдения, индивидуальный подбор ортезов, а также своевременная хирургическая коррекция, которая должна выполняться в стационарах ортопедического профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Костные саркомы у детей относятся к редко встречающимся заболеваниям, составляя не более 10% от всех солидных опухолей у детей [38], поэтому за период наблюдения 14 лет в г.Москве было внесено в регистр 120 случаев заболевания костными саркомами опорно-двигательного аппарата, что составило 8,5 случаев в год. Среди детей, жителей г. Москвы, заболеваемость костными саркомами среди мальчиков и девочек была одинаковой, в зависимости от возраста колебалась незначительно, в возрасте до 6 лет чаще заболевали девочки – 52,9%, среди подростков чаще болели мальчики – 53,6%. Остеосаркомой чаще болели мальчики – 58,0%, саркомой Юинга мальчики и девочки болели одинаково часто – 50,0%. Чаще всего опухолью поражались длинные трубчатые кости – в 71 (59,2%) случаях, позвонки, включая крестец и копчик, были поражены у 13 (10,8%) пациентов, плоские кости – у 13 (10,8%) детей, прочие кости – 15 (12,5%). Внескелетная локализация костных сарком была у 8 (6,7%) детей. Чаще всего опухолью поражались длинные трубчатые кости, в 59,2% случаях, позвонки, включая крестец и копчик, плоские кости и прочие кости поражались одинаково часто, от 10,8% до 12,5%. Внескелетная локализация костных сарком встречалась крайне редко у - 6,7% детей, поэтому была сопряжена со значительными диагностическими трудностями.

По распространенности процесса, 68,3% детей были с локализованными костными саркомами, 31,7% – с диссеминированными. Диссеминированный процесс был у 28,1% пациентов с саркомой Юинга и 32,0% – с остеосаркомой, без существенных отличий от данных представленных США [2; 93]. Среди 38 пациентов с диссеминированным процессом, преобладали множественные метастазы – у 68,4%, в 35,3% случаев определялись комбинированные метастазы, поражающие различные органы, единичные метастазы определялись у 31,6% больных. Протяженность по кости более 8 см. преобладала при всех морфологических формах и чаще всего при поражении длинных трубчатых и плоских костей. Протяженность поражения по кости до 8 см. было у 32,1% детей, более 8 – у 67,9%. Объем опухоли свыше 100 см³ ассоциировался с диссеминацией процесса ($p=0,024$) при анализе всей группы пациентов и в группе больных саркомой Юинга ($p=0,007$), следовательно, этот фактор следует считать прогностически неблагоприятным, особенно у детей младшего возраста ($p=0,041$). В то же время, небольшой объем опухоли в 31,6% случаев при диссеминированном процессе, в т.ч. 25,0% и 36,4% в группах младшего и старшего возраста, а также отсутствие достоверных различий ($p=0,222$) в группе старшего возраста, можно объяснить высокой агрессивностью костных сарком у детей. Стадия, размер и объем опухоли по данным зарубежных исследователей, представляют собой единственные независимые предикторы исхода заболевания [61; 83; 84; 85; 91; 94]. Исследование показало, что существующая классификация по TNM, не надежный инструмент в руках детского онкоортопеда из-за

выраженных анатомических различий у детей младшего и старшего возраста. В представленной работе недостаточное количество наблюдений детей младшего возраста, из-за редкости злокачественной костной патологии в младшей возрастной группе. В перспективе, необходимо продолжить работу по адаптации системы TNM к различным возрастным группам.

Представленная в исследовании группа пациентов, не получивших противоопухолевую терапию, составила 11,7% от всех больных костными опухолями. Причиной отсутствия терапии был отказ родителей от предложенного лечения в 11 случаях, что составило 78,5%, лишь в 3 (21,5%) случаях, детям было проведено неадекватное лечение вследствие ошибок диагностики в 1 случае, тактических ошибок в 2 случаях – несвоевременно выполненного оперативного вмешательства и применения метода лучевой терапии на этапе локального контроля при радионечувствительной опухоли – остеосаркоме. Ошибки были допущены в 1999-2003 годах, могут быть объяснены отсутствием единой концепции лечения костных опухолей и широким распространением таких методов диагностики, как иммуногистохимическое исследование и молекулярно-генетический анализ.

Для сарком костей нет типичных, патогномоничных, присущих только им клинических признаков. Костные саркомы могут протекать атипично или иметь нетипичные признаки, характерные для других опухолей или заболеваний. Большие трудности возникают нередко при дифференциальной диагностике ОС и саркомы Юинга, СЮ так же, как и мелкокруглоклеточную остеосаркому, следует дифференцировать с другими мелкоклеточными саркомами: эмбриональной рабдомиосаркомой, нейробластомой и злокачественной лимфомой. Иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование может быть решающим в дифференциальном диагнозе СЮ с другими мелкокруглоклеточными опухолями. Хондросаркома у детей может возникать вследствие озлокачествления первичного доброкачественного процесса, как правило, при озлокачествлении костно-хрящевых экзостозов, множественной экзостозной хондродисплазии. Мезенхимальная хондросаркома, имеющая высокозлокачественный характер, гистологически дифференцируется с остеосаркомой. Телеангиэктатическую остеосаркому чрезвычайно трудно дифференцировать с аневризмальной костной кистой, даже открытая биопсия в этом случае может быть неинформативной или привести к ошибкам диагностики, нередко требуется повторная открытая биопсия. При несоответствии жалоб клинической картине и данным рутинных методов диагностики – рентгенологическому, ультразвуковому, необходимо углубить диагностический поиск, применить РКТ и МРТ, что позволит лучше определить степень разрушения коркового слоя и поражение мягких тканей. Определение размера опухоли, внутрикостное распространение и отношение опухоли к окружающим мягким тканям, сосудам, нервам и органам лучше всего определяется с помощью МРТ. По нашему мнению и мнению зарубежных коллег, если диагноз

злокачественного поражения не может быть достоверно исключен, следует выполнить МРТ с контрастированием всего сегмента конечности с прилегающими суставами [51, 54]. Недопустимо оставлять ребенка под динамическим наблюдением необследованным или обследованным недостаточно, тем более нельзя при неверифицированном диагнозе назначать методы лечения, провоцирующие опухолевый рост. Ввиду того, что диагностика костных сарком чрезвычайно трудна, все пациенты с подозрением на первичную злокачественную опухоль кости должны быть направлены в специализированное онкологическое учреждение для проведения биопсии [43; 44; 45; 302; 303]. В группе детей, $n = 55$ (100%), где диагноз был верифицирован вовремя и лечение было начато своевременно, число диссеминированных больных было 11 (18,6%), тогда как в группе, $n=46$ (100%), где были допущены ошибки диагностики, число пациентов с инициальными отдаленными метастазами составило 21 (38,9%), различия были статистически значимы, $p=0,017$ (χ^2 – Pearson). Тщательное обследование, патоморфологическая диагностика и адекватное стадирование позволяют своевременно начать эффективную противоопухолевую терапию. Раннее начало противоопухолевого лечения – залог успеха в лечении больных саркомами костей.

Выбор полихимиотерапии представляет собой краеугольный камень мультимодального противоопухолевого лечения. Многочисленные исследования показали, что ответ на химиотерапию и хирургическая ремиссия – это ключевые прогностические факторы [80]. Риск метастазирования увеличивался, при использовании нетрадиционных комбинаций схем химиотерапии, не включающих антрациклины и платину при остеосаркоме [81]. Наиболее высокие результаты были у больных, получавшие терапию комбинацией цис-платина с доксорубицином и цисплатина, доксорубицина и ифосфамида. [82]. В настоящее время при остеосаркоме применяется ПХТ препаратами доксорубицин, цисплатин, высокодозный метотрексат, ифосфамид и этопозид [134; 135; 136]. При саркоме Юинга наиболее активными считаются препараты: доксорубицин, циклофосфамид, ифосфамид, винкристин, дактиномицин и этопозид, почти все существующие на сегодняшний день протоколы основаны на комбинациях из шести этих препаратов. Лечение пациентов с внескелетной саркомой Юинга следует тем же принципам, что и при скелетной, поэтому включает химиотерапию, а также послеоперационную лучевую терапию [93; 147; 148; 150]. Химиотерапия с двумя препаратами и плохой гистологический ответ на лечение коррелируют с плохим прогнозом [85].

В настоящем исследовании применяемые режимы VAC/IE при саркоме Юинга и MAPIE при остеосаркоме показали достаточно высокую эффективность. После неoadьювантной ПХТ, достигнут некроз опухоли более 95% в 77,2% при СЮ и в 52% при ОС. СЮ, как и следовало ожидать, была более чувствительна к ПХТ. Плохой гистологический ответ на предоперационную ПХТ (некроз $\leq 95\%$), представляет собой независимый предиктор

локального контроля (отношение риска [HR] 6.8, P = 0.004), выживаемости без прогрессирования (HR 5.2, P = 0.008) и OS (HR 5.0, P = 0.008), патоморфоз и эффект химиотерапии так же можно считать независимыми предикторами исхода, определяющими показания к адьювантной лучевой терапии для пациентов с плохим гистологическим ответом после резекции R0 у больных саркомой Юинга [84]. Слабый гистологический ответ на предоперационную химиотерапию и отсутствие хирургической ремиссии или отсутствие операции на этапе локального контроля являются еще более неблагоприятными прогностическими факторами [61; 94]. В настоящем исследовании, среди 86 оперированных детей, получивших противоопухолевое лечение, только 7 детям были выполнены органосоносящие оперативные вмешательства, что составило 8,1%. У всех пациентов, перенесших органосоносящее хирургическое лечение, была диагностирована остеосаркома, радионечувствительная и менее чувствительная к ПХТ опухоль, чем СЮ. Органосоносящее хирургическое вмешательство было выполнено по жизненным показаниям, для достижения контроля над опухолевым процессом. Хороший ответ на проводимую ПХТ позволил провести органосохраняющее лечение большинству детей – 91,9%. Органосохраняющее хирургическое лечение, в настоящее время, представляет собой приоритетное направление отечественной и зарубежной онкологической ортопедии. Цель органосохраняющего лечения в сохранении конечности с удовлетворительной функцией, что позволяет избежать целого ряда проблем, связанных с калечащими операциями: психологических, косметических, а также ортопедических, наступающих вследствие нарушения баланса туловища. Важно помнить, что органосохраняющее лечение несет более высокий риск местного рецидива, чем ампутация, поэтому необходимо тщательно планировать оперативное пособие, опухоль должна быть полностью удалена, включая реактивную зону, операция должна выполняться только в случае возможности достижения безопасных границ резекции опытными хирургами. Анализируя функциональные результаты хирургического лечения детей, больных костными саркомами, было выявлено, что при эндопротезировании тотальным двухсуставным эндопротезом ортопедический результат хуже, чем при односуставном эндопротезировании, самый низкий результат был при тотальном эндопротезировании большеберцовой кости – 34,3% по шкале MSTS. При односуставном эндопротезировании самый лучший результат был получен при эндопротезировании коленного сустава, с резекцией дистального отдела бедренной кости – 80,27%, самый худший – при эндопротезировании тазобедренного сустава – 55,67%, а также у пациента с эндопротезом диафиза большеберцовой кости – 42,8%. Самый низкий функциональный результат по шкале MSTS у пациентов, с локализацией опухоли в области суставов, но перенесших другие виды операций (не эндопротезирование), был при локализации опухоли в области тазобедренного сустава – 40,0%. Полученные данные коррелируют с

данными отечественных и зарубежных исследователей, для сравнения, по данным Института ортопедии Rizzoli, средняя оценка по шкале MSTS после эндопротезирования удлиняющимся эндопротезом по поводу сарком бедренной кости, перенесших была 79% без существенной разницы между типом протезов ($P = 0,934$) [98]. В НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России функциональная оценка осуществлялась по шкале MSTS и составила в среднем 85% при резекции дистального отдела бедренной кости с замещением дефекта эндопротезом коленного сустава, 80% при эндопротезировании голеностопного и тазобедренного суставов, 72% при резекции проксимального отдела большеберцовой кости, 70% при эндопротезировании локтевого и плечевого суставов, 55% при тотальном замещении бедренной или плечевой кости [111]. В ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины» функциональные результаты конечности (по системе MSTS) составили при эндопротезировании коленного сустава: дистальный отдел бедренной кости – 86,4%, проксимальный отдел большеберцовой кости – 80,2%; локтевого – 92,0%, тазобедренного – 72,0%, плечевого – 4,0%, голеностопного – 82,2%. [113]. В исследовании, проведенном в Австрии, общий показатель MSTS составлял в среднем 87,8% (диапазон от 23,3% до 100%) [115]. В ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, средние показатели оценки функции конечности после эндопротезирования тазобедренного сустава составили 72%; после эндопротезирования коленного сустава у больных с опухолью дистального отдела бедренной кости - 83%; после замещения проксимального отдела большой берцовой кости - 76%; после тотального эндопротезирования бедренной кости - 67%; после протезирования голеностопного сустава - 83%, после реконструктивных вмешательств на плечевой кости - 80% [118].

Для онкоортопедов безусловный интерес представляет оценка выживаемости эндопротеза, особенно при выполнении эндопротезирования в детском возрасте. Ввиду отсутствия в РФ единого регистра пациентов, перенесших эндопротезирование, достоверных данных о судьбе эндопротеза после выбытия пациента по достижению 18 летнего возраста нет, поэтому в настоящем исследовании оценивалась 3-летняя общая выживаемость эндопротеза и 3-летняя бессобытийная выживаемость эндопротеза, 3-летняя общая выживаемость 44 эндопротезов составила $0,856 \pm 0,061$ ($85,6 \pm 6,1\%$). При сравнении 3-летней выживаемости, общая выживаемость не растущего эндопротеза была достоверно выше ($p=0,003$), $0,947 \pm 0,051$ ($94,7 \pm 5,1\%$) vs $0,689 \pm 0,133$ ($68,9 \pm 13,3\%$), при этом, статистически значимых различий в бессобытийной выживаемости при сравнении удлиняющихся - $0,602 \pm 0,148$ ($60,2 \pm 14,8\%$) и неудлиняющихся эндопротезов - $0,768 \pm 0,095$ ($76,8 \pm 9,5\%$) получено не было ($p = 0,219$), что говорит о фатальном характере неблагоприятных событий происходящих с удлиняющимися эндопротезами и неизбежности реэндопротезирования. В институте ортопедии Rizzoli выживание первичных протезов составило 78% и 66% - через 48 и 72 месяца; выживаемость

была значительно выше только для эндопротезов Kotz по сравнению с протезами Repiphysis ($P = 0,026$). По данным Coathup MJ, 2019 выживаемость 42 неинвазивных эндопротезов составила 78,6% при среднем сроке наблюдения 22 месяца, 63 минимально – инвазивных - 58,8%, при среднем сроке наблюдения 49 месяцев [304]. Сопоставимые данные так же были получены Medellin MR [305], 2018 – 5-летняя выживаемость 13 неинвазивных эндопротезов составила 84,0%, 10-летняя выживаемость – 70%, 5-ти, 10-ти и 20-ти летняя выживаемость 11 минимально – инвазивных - 79,0% и Gilg MM, 2016 [109] – 3-летняя выживаемость 51 эндопротеза – 81,7%. Оценка всех параметров выживаемости производилась по рекомендациям DATECAN (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials, 2014) [306].

Для оценки онкологического результата хирургического лечения детей, больных костными саркомами, было выполнено определение 5-летней безрецидивной выживаемости. При оценке 5-летней БРВ не было получено статистически значимой разницы между оперированными и не оперированными пациентами, как при локализованном, так и диссеминированном процессе, возможно, в связи с влиянием ЛТ у больных СЮ. Объем первичного очага у оперированных больных достоверно ($p=0,038$) влияет на БРВ, у пациентов с объемом опухоли более 100 см^3 чаще развиваются как локорегиональные, так и метастатические рецидивы болезни. Интересно, что при оценке влияния объема первичного очага и локализации опухоли в ДТК была получена статистически значимая разница безрецидивной выживаемости ($p=0,025$) в целом и выживаемости без метастатического рецидива ($p = 0,045$), что указывает на высокую вероятность дистанционного метастазирования при объеме опухоли более 100 см^3 при локализации в ДТК и подтверждает значимость объема опухолевого очага, как прогностического фактора. Достоверных различий от объема опухоли в прочих костях выявлено не было, в связи с трудностями достижения радикальности оперативного вмешательства. Очень важным результатом представляется отсутствие статистически значимой разницы при оценке влияния органосохраняющего лечения в объеме эндопротезирования, как при локализованном, так и диссеминированном процессе, по сравнению с другими видами оперативных вмешательств, в том числе органосохраняющих, на продолжительность хирургической ремиссии. Показано, что наличие метастазов не может служить противопоказанием для эндопротезирования, а локорегиональный рецидив у диссеминированных пациентов развивается реже, чем метастатический. Полученные результаты свидетельствуют, что при эндопротезировании, техника операции и радикальный объем вмешательства позволяет достичь такой же хирургической ремиссии, что и при других видах оперативных вмешательств, в том числе, органосохраняющих, обосновывая приоритетность органосохраняющего лечения у детей.

Существенное влияние на продолжительность хирургической ремиссии и развитие локорегионального рецидива оказывает стадия болезни – 5-летняя выживаемость детей с диссеминированным процессом достоверно ($p=0,003$) ниже, $43,2\pm 8,8\%$ vs $69,8\pm 5,5\%$, но зависит от множественности метастатического поражения. Показано, что 5-летняя выживаемость детей без локорегионального рецидива с единичными метастазами достоверно ($p=0,010$) и существенно выше, чем с множественными - $81,8\pm 11,6\%$ vs $21,8\pm 10,4\%$, достоверно не отличается ($p=0,773$) от 5-летней выживаемости детей без локорегионального рецидива с локализованным процессом, что безусловно оправдывает агрессивную хирургическую тактику, направленную на санацию организма от всех опухолевых очагов. Локорегиональное прогрессирование/рецидив развилось у 9 (8,5%) детей, получивших специальное противоопухолевое лечение, прошедших этап локального контроля опухоли. Средняя продолжительность времени до наступления локорегионального прогрессирования составила $18,97\pm 7,16$ месяцев (0-59; SD=21,47), медиана составила 6,68 мес. Полученные данные свидетельствуют о высоком качестве выполнения хирургического этапа лечения: всего был оперирован 86 (100%) пациент с костными саркомами, из них у 8 (9,3%) детей наступил локальный и/или региональный рецидив, из 8 пациентов 5 были с проблемными локализациями костных опухолей: 2 детям были выполнены операции на грудной стенке, 2 детям – на шейном, 1 ребенку – на поясничном отделе позвоночника. Рецидив - V тип осложнений эндопротезирования по Henderson E., 2014 [18], наступил у 3 (6,8%) пациентов из 44 (100%), перенесших эндопротезирование. Стадия болезни оказывает существенное влияние не только на развитие локорегионального рецидива, но и на выживаемость в целом. При оценке влияния распространенности процесса была получена статистически значимая разница в 5-летней общей, безрецидивной, бессобытийной выживаемости и развития прогрессирования, выживаемость детей с диссеминацией процесса была достоверно ниже при всех костных саркомах. При сравнении выживаемости детей с СЮ ($n=62$) и ОС ($n=39$), локализации в ДТК и аксиальном скелете, не была получена статистически значимая разница, что говорит в пользу одинаковой эффективности программ лечения как при локализованном, так и при диссеминированном процессе. Зависимость от множественности метастатического поражения прослеживается не только при оценке эффективности хирургического лечения, но и противоопухолевой терапии в целом. Показано, что 5-летняя выживаемость детей без рецидива, метастатического рецидива и без прогрессирования метастазов с единичными метастазами достоверно ($p=0,002$, $0,004$ и $0,005$) и существенно выше, чем с множественными - $81,8\pm 11,6\%$, $81,8\pm 11,6\%$ и $54,3\pm 12,1\%$ vs $25,3\pm 9,6\%$, $22,7\pm 8,9\%$ и $23,4\pm 9,7\%$, достоверно не отличается от 5-летней выживаемости детей без рецидива ($p=0,459$), в том числе метастатического ($p=0,579$) с локализованным процессом. В настоящем исследовании были изучены составляющие

безрецидивной выживаемости – выживаемость без метастатического рецидива и выживаемость без локорегионального рецидива. Было выявлено, что на безрецидивную выживаемость основное влияние оказывает выживаемость без метастатического рецидива, что свидетельствует о высоком качестве локального контроля опухоли с одной стороны, но требует дальнейшего поиска эффективных средств лечения детей с IV стадией болезни. В свою очередь, при анализе выживаемости без прогрессирования метастазов у детей с единичными и множественными метастазами, было выявлено, что самая низкая выживаемость была у детей с множественными метастазами, по сравнению с единичными, так 5-летняя выживаемость без прогрессирования метастазов составила 54,3% vs 23,4%, $p = 0,005$, что может быть основанием для выделения детей с множественным метастатическим процессом в группу ультра-высокого риска и необходимостью поиска новых путей в решении проблемы лечения пациентов с множественным метастатическим процессом. Прогрессирование/рецидив при костных саркомах наступает, в среднем, через 12-13 месяцев от начала лечения, при локализованной остеосаркоме позже на 6-8 месяцев, чем при диссеминированной остеосаркоме и саркоме Юинга, при которой прогрессирование и рецидив наступает по срокам примерно одинаково, не зависимо от стадии болезни, вследствие различий биологии опухолевого процесса. При выполнении настоящего исследования установлено, что при развитии метастатического рецидива в случае ОС чаще поражаются легкие, в случае СЮ – кости ($p=0,043$). Метастазирование при костных саркомах у детей происходит в сроки от 6 до 24 мес. после окончания противоопухолевой терапии, более чем в 70% случаев, соответственно необходимо учитывать этот временной промежуток не только с целью планирования динамического наблюдения больных для своевременного выявления рецидива болезни, но и для проведения реабилитационных мероприятий. При первично диссеминированном процессе метастазирование после окончания терапии происходит, в среднем, на 7 месяцев раньше, чем при локализованном, следовательно, эта когорта пациентов должна быть выделена в группу ультравысокого риска.

В целом, результаты лечения детей, больных костными саркомами были сопоставимы с данными крупных исследовательских групп. При локализованной остеосаркоме выживаемость без метастазов и болезни при ОС в течение 5 лет составляла 70% и 76% соответственно [4]; 5-летняя ОВ и БРВ составила 73% - 74%, 55% - 64% [5], 5-летняя БРВ составила 62%, 5-летняя ОВ составила 76% [137], 3-летняя БРВ - 76% [6]. По данным нашего исследования, при локализованной остеосаркоме 5-летняя БРВ составила $61,5 \pm 9,5\%$, 5-летняя ОВ составила $73,1 \pm 8,7\%$. При диссеминированной остеосаркоме 2-летняя БРВ и ОВ по опыту Института ортопедии Rizzoli составили 21% и 55% соответственно [143], по данным нашего исследования - 5-летняя БРВ и ОВ составили $38,5 \pm 13,5\%$ и $46,2 \pm 13,8\%$ соответственно. У детей, больных

локализованной саркомой Юинга 5-летняя выживаемость составила 84,5%, а БСВ - 71,7% [7], 5-летняя БСВ и ОВ составили 71,1% и 78,6% соответственно [151], 3-летняя БСВ составила 75,4% [8]. По данным нашего исследования, при локализованной саркоме Юинга 5-летняя БРВ составила $73,3 \pm 6,9\%$, 5-летняя БСВ - $71,1 \pm 6,8\%$, 5-летняя ОВ составила $71,1 \pm 6,8\%$. При диссеминированной саркоме Юинга 8-летняя БРВ и ОВ составили 20 - 32% и 32 - 41%, соответственно [154 - Miser JS, 2004], 2-летняя БРВ составила 20% - 31% (+/- 7%) [93], 3-летняя ОВ и БРВ составили 45% и 47% соответственно [156], 4-летняя БРВ составила 27%, ОВ - 39%. [157]. По данным нашего исследования, при диссеминированной саркоме Юинга 5-летняя БРВ составила $52,3 \pm 12,3\%$, 5-летняя ОВ составила $41,2 \pm 11,9\%$. Несмотря на малочисленную группу пациентов с редкими опухолями, полученные данные коррелируют с результатами в крупных группах – пациентов, больных СЮ и ОС, а именно: наилучший результат получен у 2 детей с локализованным процессом и ребенка с единичным имплантационным метастазом – дети живы без проявления болезни.

Анализ статистических данных об осложнениях после выполнения хирургического этапа лечения больных костными саркомами чрезвычайно важен для оценки эффективности оперативных вмешательств, выбора оптимальной тактики сопроводительного лечения, минимизации отдаленных последствий и снижения инвалидности. Типичные осложнения эндопротезирования классифицированы в шкале E. R. Henderson с соавторами [18]. В основе классификации лежит разделение осложнений на механические и немеханические – инфекционные и прогрессирование. Впервые в мире в 2014 году к осложнениям был добавлен, так называемый, педиатрический тип – поражение зоны роста и дисплазия сустава. В настоящем исследовании было отмечено 15 осложнений эндопротезирования крупных суставов, что составило 34,0% от 44 выполненных операций в объеме эндопротезирования. Механические и инфекционные осложнения развивались практически одинаково часто - 8 (18,1%) и 7 (15,9%). Количество осложнений было одинаковым при эндопротезировании стандартной конструкцией – 3 (25,0% от всех осложнений); модульной – 3 (25,0%); растущей инвазивной – 3 (25,0%); растущей неинвазивной – 3 (25,0%). Чаще всего осложнения возникали при эндопротезировании коленного сустава, с резекцией проксимального отдела большеберцовой кости – 3 (42,9%) случая из 7 (100%) и коленного сустава, с резекцией дистального отдела бедренной кости – 6 (31,6%) из 19 (100%). Из 4 случаев тотального эндопротезирования бедренной кости развился вывих тазобедренного компонента в 1 случае, асептическая нестабильность вследствие поломки электромотора в 1 случае, и единственный случай тотального эндопротезирования большеберцовой кости осложнился вывихом голеностопного компонента. Частота осложнений, связанных с имплантатом, по данным различных авторов, составляет порядка 51,3% [98], инфицирование наблюдается у 11 – 26%

взрослых пациентов [105; 106; 107], и 14% - 20% у детей. Основными факторами риска инфицирования считают плохое заживление послеоперационных ран, и локализация первичного очага в проксимальном отделе большеберцовой кости [108, 109, 111]. Инфицирование может привести к ампутации конечности [117]. Поражение проксимального отдела большеберцовой кости сопровождается наибольшим риском ампутации [116]. Анализируя осложнения у 35 пациентов, перенесших прочие виды оперативного лечения, не эндопротезирование, было отмечено отсутствие инфекционных осложнений. Другими наиболее распространенными проблемами имплантатов следует считать осложнения, обусловленные мягкими тканями - 46% - 54%, с последующей поломкой эндопротеза - 13,7% - 28%, асептической нестабильностью 8% -12% [109, 111, 115, 117]. Менее, чем у 20 % сохраняется первоначальный имплантат. Повторные хирургические вмешательства после первого эндопротезирования неизбежны, но в большинстве случаев все же сохраняется конечность. [114]. Частота местных рецидивов после органосохраняющих операций составляет 2% - 6% случаев [111, 115]. Локальный рецидив, V тип осложнений, по нашим данным развился в 3 (6,8%) случаях после выполнения эндопротезирования, чему способствовал объем мягкотканых компонентов свыше 100 см³, не позволивший удалить опухоль радикально. Выполнить операцию в радикальном объеме так же не удалось у 5 (14,3%) больных с локализацией опухолевого процесса в области позвонков, что привело к развитию рецидива. Очевидно, что V тип осложнений развивается в случае сомнительной операбельности при больших объемах опухоли, либо в случае сложных локализаций.

Лучевая терапия, химиотерапия и хирургическое вмешательство влияют на развитие костно-мышечных последствий независимо и аддитивно [15; 16]. У 77% лиц, оставшихся в живых 5 и более лет после перенесенного заболевания, развиваются отдаленные последствия [307]. Наиболее распространенные - нарушения опорно-двигательного аппарата [192]. Дети, получающие специальное лечение по поводу онкологического заболевания входят в группу повышенного риска по развитию отдаленных проявлений негативных эффектов, таких, как: остеопороз, нейро-мышечные нарушения, снижение функциональных возможностей [308, 309, 310, 317, 312]. Общими хроническими побочными эффектами считают генерализованную мышечную слабость - 23% и снижение общего диапазона движения (23%) [194]. Скелетные деформации включают деформации позвоночника [202], несоответствие длины конечностей [203, 204] и аномалии грудной клетки [205]. Постлучевое воспаление, опосредованное трансформирующим ростовым фактором- β , может предотвратить рост мышц [224], радиационно-индуцированное сосудистое и паренхиматозное повреждение может влиять на мышечное питание [225] и ЛТ может привести к миопатии [226], потенциально способствующей мышечной атрофии, фиброзу, гипоплазии и рубцовой дистрофии [227].

Повреждения, вызванные радиацией, может включать «миело-радикуло-плексо-нейромиопатию», вызывая мышечную слабость и дисфункцию и способствуя нейромышечной травме [228].

Наше наблюдение за пациентами в ремиссии выявило, что наиболее частыми ортопедическими последствиями - 91,3% случаев, была мышечная рубцовая дистрофия вследствие оперативной травмы и/или лучевого воздействия и отставания травмированного сегмента в росте и развитии. Деформации позвоночника также часто встречаются среди выживших пациентов, перенесших костные саркомы, особенно при локализации в области позвоночного столба [211], перенесших лучевую терапию и/или ламинэктомию [212], что способствует рестриктивным дефектам легких, [213], дыхательной недостаточности и легочной гипертензии [214, 215, 216, 217]. Резекция ребер так же сопровождается развитием сколиотической деформации [218; 219]. Сколиотическая деформация была выявлена у 67,4% детей: в 64,5% от всех со сколиотической деформацией – менее 20°, 22,6% – от 20° до 45° и 12,9% – более 45°. Легкая, I-II степень деформации, была вызвана разновеликой длиной конечностей в 90% случаев, тяжелые степени деформаций - у детей с некомпенсированным укорочением от 5 см до 8 см, отставанием в росте грудной стенки и постлучевой деформацией позвонков, так же отстающих в росте. У 65% пациентов после эндопротезирования замедляется рост большеберцовой кости по сравнению с контрлатеральной конечностью, зона роста большеберцовой кости не может возобновить нормальный рост после имплантации дистальной ножки эндопротеза бедренной кости [201]. В нашем исследовании укорочение конечности было отмечено в 54,3% случаев, из них в 68,0% от всех детей с укорочением, после эндопротезирования, и составило в среднем $3,74 \pm 0,53$ см, от 2 до 11 см. Чаще всего к укорочению приводили осложнения эндопротезирования – асептическая нестабильность, перипротезный перелом, инфицирование, повреждение зон роста. По сравнению с другими оперативными вмешательствами, укорочение при эндопротезировании развивалось достоверно чаще ($p=0,014$). Дети с опухолями конечностей в группе риска потери физической функции [230; 231]. Для этих детей важна ранняя реабилитация, чтобы максимально восстановить функцию [16]. Нарушения функции конечности после органосохраняющих операций не редкость, выявляются у 83% пациентов, связанная с этим инвалидность отмечается в 86% случаев, без существенных различий в степени снижения функции ($P = 0,962$) или инвалидности ($P = 0,411$) между различными типами эндопротезов [232]. Тугоподвижность в суставе была выявлена у 67,4% пациентов, из них 67,7% детей перенесли эндопротезирование, 22,5% – резекцию/экстирпацию малоберцовой кости. Сравнивая разницу в объеме движений у детей, перенесших эндопротезирование и детей, перенесших прочие оперативные вмешательства, статистически значимых различий выявлено не было, $p= 0,064$. Сколиотическая

деформация IV степени достоверно чаще, $p= 0,007$, развивалась у детей, перенесших прочие оперативные вмешательства и ЛТ, у детей после эндопротезирования сколиотические деформации более 45° отмечены не были. Различные скелетные деформации были выявлены в 39,1% случаев, из них в 55,6% были обусловлены деформацией оси конечностей. Развитие деформаций достоверно ассоциировалось с проведением ЛТ $p= 0,011$ (χ^2 Pearson). При выполнении эндопротезирования деформации развивались реже, чем при прочих операциях, разница была достоверной, $p= 0,003$ (χ^2 Pearson).

После проведения химиотерапии отмечают снижение минеральной плотности костной ткани вплоть до переломов [195, 196, 197]. Дефицит МПК среди детей и подростков также может быть вызван дефицитом витамина D [198], низким потреблением белка и низкой физической активностью [199]. К сожалению, лабораторное обследование на остеопороз при плановом онкологическом обследовании не проводится. Нарушение костного метаболизма было выявлено у 28 (60,9%) детей на рентгенограммах при проведении контрольного обследования. На фоне остеопороза развился перипротезный перелом в 2 случаях, в 1 случае перелом был вызван лучевым остеонекрозом. Вывихи были лишь в 2 случаях эндопротезирования двухсуставным тотальным эндопротезом.

Тяжелые последствия отмечались крайне редко - 1,4% случаев. Ургентные состояния, такие как нижняя параплегия после удаления экстрадуральной опухоли D7-D12 и вторичная опухоль - острый миелобластный лейкоз, M2 морфологический вариант отмечены в 2 (0,9%) случаях, V степень - смерть ребенка, перенесшего острый миелобластный лейкоз от генерализованного фиброза соединительной ткани - в 1 (0,5%) случае. Преобладала II степень тяжести последствий - 43,1% случаев, III степень - в 29,4%. Корректирующие оперативные вмешательства, обусловленные III степенью тяжести развившихся последствий, были выполнены в 28,3% случаев.

Количество последствий у каждого обследованного варьировало от 1 до 10 и не зависело от объема противоопухолевой терапии, статистически значимой разницы между комплексным и комбинированным лечением не было получено, $p=0,215$. Среди 14 детей с количеством последствий более пяти у каждого обследованного, дети, получавшие и не получавшие ЛТ, распределились поровну, $p=0,695$. Полученные данные свидетельствуют о переоценке некоторыми исследователями роли лучевой терапии в развитии отдаленных ортопедических последствий.

Угнетение кардиореспираторной функции и снижение мышечной силы достаточно часто сопровождало специальное лечение детей, больных ЗНО, сохраняясь на длительное время после его окончания. Важным маркером здоровья мы считали функциональное состояние систем организма, участвующих в выполнении ежедневной физической деятельности.

Отсутствие физической активности с последующей атрофией мышц и снижение мышечной силы, вероятно, наиболее значимые причины для проведения восстановительного лечения, поскольку снижение физической активности приводило к повышению утомляемости, увеличению массы тела, развитию нарушений костного метаболизма. В свою очередь, эти факторы способствовали еще большему уменьшению физической активности, формируя замкнутый цикл. Все эти неблагоприятные факторы негативно отражались как на краткосрочных, так и отдаленных последствиях специального противоопухолевого лечения детей. Следовательно, профилактика снижения физической активности за счет увеличения физической подготовки, во время проведения лечения и после лечения, имеет очень большое значение. [313, 314]. Это дало нам право считать, что восстановительное лечение должно быть максимально ранним и активным. Исследования, проведенные зарубежными, коллегами показали, что регулярные физические упражнения способствуют кратковременной стимуляции иммунной системы и долгосрочным противовоспалительным эффектом. Было выявлено, что цитотоксическая активность нормальных киллеров (НК - лимфоцитов) увеличивалась после занятий ЛФК у онкологических больных [315; 316, 317, 318]. Поскольку специальные шкалы оценки эффективности реабилитационного лечения у детей, больных костными саркомами отсутствуют, опросники по изучению качества жизни для взрослых не учитывают их физическое и психо-эмоциональное состояние в разные возрастные периоды, была поставлена задача разработать инструмент оценки приспособленности ребенка к выполнению ежедневных двигательных задач, адекватной оценки функционального двигательного дефицита, учитывающий возраст ребенка, но дающий возможность сравнения со шкалой MSTTS. Была разработана шкала оценки двигательных функций, и при сравнении результатов, оценка по шкале ШОДФ была достоверно выше - $p=0,000$ для всей группы и для нижней конечности - $p=0,001$. Хорошая функция конечности была достигнута у 83,3% пациентов, как за счет приспособления конечности, эффективной реабилитации, так и за счет хорошей функции сустава. Проведенное исследование показало, что оценка по ШОДФ позволяет онкоортопеду уйти от стремления получить объем движений в оперированном суставе «любой ценой», но сосредоточить свое внимание на сохранение функции всей конечности, даже если нет полного объема движений в оперированном суставе, либо есть контрактура в выгодном для пациента положении или есть укорочение конечности. Такая оценка особенно полезна реабилитологу, поскольку позволяет понять и объективно оценить эффективность реабилитационных мероприятий с точки зрения возможности пользования конечностью в обычной жизни. Полученные результаты не противоречат данным исследования, проведенного в США с участием 629 пациентов, переживших заболевание костными саркомами [230]. Исследования, проведенные у взрослых пациентов больных костными саркомами, показали, что медицинская

реабилитация, в том числе с применением физиотерапевтических методов, не ухудшает онкологический результат. [257, 319, 320]. Оценка онкологического результата в сопоставимых группах показала, что проведение медицинской реабилитации не влияет на выживаемость, безрецидивная выживаемость детей, получавших и не получавших восстановительное лечение в ремиссии составила $80,0 \pm 10,3$ % и $58,3 \pm 14,2$ %, $p = 0,152$, соответственно онкологический результат не ухудшается, но достигается улучшение ортопедического результата и повышение качества жизни. Согласно данным, полученным в проведенном исследовании, долгосрочное выживание возможно, даже для пациентов с метастатической болезнью, что диктует необходимость не только длительного наблюдения, но и длительного восстановительного лечения, и поэтому крайне важна преемственность с клиниками для взрослых, с целью своевременного выявления и коррекции последствий, по мере их развития. Реабилитационные мероприятия должны быть максимально ранними и активными. Эффективная комплексная противоопухолевая терапия, проводимая в соответствии с современными протоколами лечения, проводимыми в Европе и США [3], позволяет проводить восстановительное лечение в полном объеме, что может существенно повысить результаты, как онкологические, так и ортопедические. Своевременное мультимодальное реабилитационное лечение, как консервативное, так и оперативное, позволяет проводить коррекцию ортопедических последствий специального противоопухолевого лечения на ранних стадиях, существенно снижая инвалидизацию детей, повышает их социальную адаптацию и качество жизни, но ортопедическая реабилитация должна быть доступна для онкологических больных, перенесших заболевание костными саркомами в детстве.

ВЫВОДЫ

1. Комплексный ретроспективный анализ анкет Московского канцер-регистра показал, что несвоевременно верифицированный диагноз достоверно ($p=0,017$) приводит к инициальному метастазированию. Анализ ошибок диагностики позволил разработать и предложить алгоритм ранней диагностики костных сарком у детей врачами различных специальностей для своевременного направления больных в клиники онкологического профиля.

2. Проведение эффективного противоопухолевого лечения детей, жителей города Москвы, больных костными саркомами позволило достичь 5-летней ОВ $61,7 \pm 4,8\%$, в том числе при локализованной остеосаркоме и СЮ $73,1 \pm 8,7\%$ и $73,3 \pm 6,9\%$, $71,1 \pm 6,8\%$, при диссеминированных остеосаркоме и СЮ - $46,2 \pm 13,8\%$ и $41,2 \pm 11,9\%$. Качество выполнения хирургического этапа лечения было высоким, локальный и/или региональный рецидив развился у 8 (9,3%) из 86 оперированных пациентов, V тип осложнений эндопротезирования по Henderson развился у 3 (6,8%) пациентов из 44, перенесших эндопротезирование, 5-летняя БРВ оперированных больных составила $62,0 \pm 5,3\%$, в том числе, в объеме эндопротезирования - $63,6 \pm 7,3\%$.

3. Ремиссия была достигнута у 84,9% детей, прогрессирование развилось у 10,4% детей, умерли на лечении 4,7% детей. Сроки метастазирования составили от 6 до 24 мес. после окончания противоопухолевой терапии, более чем в 70% случаев, что необходимо учитывать для планирования медицинской реабилитации в ремиссии и своевременного выявления рецидива болезни. Факторы, достоверно ассоциированные с худшим прогнозом: объем опухоли свыше 100 см^3 , особенно у детей младше 12 лет ($p=0,041$), и при локализации в ДТК ($p=0,025$), а также множественная диссеминация процесса ($p=0,002$). При этом, 5-летняя БРВ при единичных метастазах достоверно ($p=0,002$) и существенно выше, чем при множественных - $81,8 \pm 11,6\%$ vs $25,3 \pm 9,6\%$, и достоверно ($p=0,459$) не отличается от 5-летней БРВ детей с локализованным процессом.

4. Осложнения хирургического лечения чаще всего развиваются при эндопротезировании крупных суставов – 15 (34,0%) механические - 8 (18,1%), инфекционные - 7 (15,9%), не зависимо от конструкции эндопротеза, чаще при локализации опухоли в проксимальном отделе большеберцовой кости – 3 (42,9%).

5. Ортопедические последствия противоопухолевого лечения детей, больных костными саркомами неизбежны, количество последствий у каждого обследованного варьировало от 1 до 10. Преобладала II и III степень тяжести последствий – 43,1% и 29,4%, случаев.

6. Количество последствий не зависело от объема проведенной противоопухолевой терапии, статистически значимой разницы между комплексным и комбинированным лечением не было получено, количество последствий более 5 одинаково часто ($p=0,695$) встречается как при хирургическом, так и при лучевом методе воздействия на опухолевый очаг. По сравнению с другими оперативными вмешательствами, укорочение конечности при эндопротезировании развивалось достоверно чаще ($p=0,014$), а деформации, в том числе, сколиотические, достоверно реже, чем при других видах хирургического лечения ($p=0,003$ и $0,007$).

7. С целью профилактики ортопедических последствий, проведение медицинской реабилитации у детей, больных костными саркомами целесообразно начинать при постановке диагноза, продолжать на всех этапах противоопухолевого лечения и, особенно, в периоде ремиссии. Необходима динамически изменяющаяся индивидуальная программа реабилитации, соответствующая состоянию и потребностям пациента на момент наблюдения. Диспансерный учет должен проводиться не только онкологами, но и ортопедами с целью выявления и коррекции последствий по мере их развития, на протяжении всей жизни.

8. Разработанная шкала функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата детского возраста и формула оценки реабилитационного лечения позволила объективно оценить эффективность реабилитационных мероприятий у детей, больных костными саркомами, с учетом возрастных особенностей, хорошая функция конечности была достигнута у 83,3% пациентов, как за счет эффективной реабилитации, так и за счет хорошей функции сустава.

9. Эффективная комплексная противоопухолевая терапия позволяет достичь ремиссии и проводить медицинскую реабилитацию в полном объеме, что существенно повышает ортопедический результат. Оценка онкологического результата показала, при проведении медицинской реабилитации в ремиссии 5-летняя БРВ не снижается, в группе детей, получивших восстановительное лечение, 5-летняя БРВ составила $80,0 \pm 10,3$ % vs $58,3 \pm 14,2$ %, в группе, где реабилитация не проводилась ($p=0,152$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Костные саркомы у детей относятся к редко встречающимся заболеваниям, поэтому сопряжены со значительными диагностическими трудностями. При несоответствии жалоб клинической картине и данным рутинных методов диагностики – рентгенологическому, ультразвуковому, необходимо углубить диагностический поиск, применить РКТ и МРТ, что позволит определить деструктивные процессы в костях и поражение мягких тканей. Если диагноз злокачественного поражения не может быть достоверно исключен, следует выполнить МРТ с контрастированием всего сегмента конечности с прилегающими суставами.

2. Ввиду того, что диагностика костных сарком чрезвычайно трудна, все пациенты с подозрением на первичную злокачественную опухоль кости должны быть направлены в специализированное онкологическое учреждение для проведения биопсии. Тщательное обследование, патоморфологическая диагностика и адекватное стадирование позволяют своевременно начать эффективную противоопухолевую терапию. Раннее начало противоопухолевого лечения – залог успеха в лечении больных саркомами костей, снижения ортопедических последствий и осложнений.

3. Специальное мультимодальное противоопухолевое лечение детей, больных костными саркомами, должно проводиться в специализированных учреждениях онкологического профиля, с участием мультидисциплинарной команды детских онкологов, ортопедов, реабилитологов, что позволит, при достижении радикальности лечения, минимизировать осложнения и ортопедические последствия.

4. Учитывая сроки метастазирования при костных саркомах от 6 до 24 мес. после окончания противоопухолевой терапии, для планирования медицинской реабилитации в ремиссии и своевременного выявления рецидива болезни, необходимо ежемесячное комплексное обследование пациентов не менее чем в течение 6 месяцев после окончания противоопухолевой терапии, затем не реже 1 раза в 3 месяца в течение 24 месяцев после окончания противоопухолевой терапии.

5. При планировании лечения необходимо учитывать возможность развития осложнений и ортопедических последствий, связанных с объемом и агрессивностью проведенного противоопухолевого лечения, в том числе, лучевого и хирургического, и анатомо-функциональных особенностей активно растущего детского организма.

6. Профилактика осложнений и ортопедических последствий достигается ранним проведением комплексных реабилитационных мероприятий у детей с костными саркомами, включающих методы кинезиотерапии, физиотерапии, ортезирования, корригирующих оперативных вмешательств и медикаментозной поддержки. Их целесообразно начинать при

постановке диагноза, продолжать на всех этапах противоопухолевого лечения и, особенно, после достижения ремиссии.

7. Формирование ортопедических последствий противоопухолевой терапии происходит не только в периоде роста ребенка, но и на протяжении всей жизни. Программа реабилитации должна быть индивидуальной и динамически изменяющейся, соответствующей состоянию и потребностям пациента на момент наблюдения. Диспансерный учет должен проводиться не только онкологами, но и ортопедами с целью выявления и коррекции последствий по мере их развития, на протяжении всей жизни.

8. Для объективной оценки эффективности реабилитации следует применять предложенную формулу, сопоставляющую шкалу MSTS и предложенную шкалу оценки двигательных функций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

25(OH)D3 – витамин Д

APIE – доксорубицин, цис-платин, ифосфамид, этопозид

Ca, Ca ++ – кальций, кальций ионизированный

CCSS – исследование выживших после перенесенных в детстве злокачественных опухолей

CDKN2A – cyclin dependent kinase inhibitor 2A

COG – детская онкологическая группа

COSS – cooperative Osteosarkom Studiengruppe

CR, ПЭ – полный эффект

COX-2 – циклооксигеназа-2

CTCAE – common terminology criteria for Adverse Events

DATECAN – Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials

DMFS, БМРВ – distant metastases-free survival, выживаемость без метастатического рецидива заболевания

EFS, DSS, БСВ – disease-specific survival, бессобытийная выживаемость

EFT, СЮ – саркома Юинга

EMSOS –Европейское общество мышечно-скелетной онкологии

ERG – ETS-related gene

ETS – erythroblast transformation-specific

ETV1 – ETS translocation variant 1

EURO-E.W.I.N.G.99 – EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups Ewing Tumour Studies 1999

FISH – флуоресцентная in situ гибридизация

HR – отношение риска

IDH1,2 – изоцитратдегидрогеназа 1, 2

IE – ифосфамид, этопозид

IFO – ифосфамид

ISG / SSG – Italian–Scandinavian Sarcoma Group

LDH, ЛДГ – лактатдегидрогеназа

LRRFS, БЛРРВ – locoregional relapse-free survival, выживаемость без признаков локального и регионального рецидива первичного заболевания

МАPIE – метотрексат, доксорубицин, цис-платин, ифосфамид, этопозид

MDM2 – mouse double minute 2 homolog

MMP2 – матричная металлопротеиназа 2

MPFS, БМПВ – metastatic progression-free survival, выживаемость без прогрессирования метастазов заболевания

MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center

MSTS – Musculo-skeletal tumour score

Mts, мтс – метастазы

NK – нормальные киллеры

PFS, БПВ – Progression-free survival, выживаемость без прогрессии заболевания

PNF – proprioceptive, neuromuscular, facilitation

PR, ЧЭ – частичный эффект

R0 – было радикальное удаление опухолевого очага

R1 – опухолевые клетки в ложе опухоли или по краю резекции

RANK, РАНК – рецептор активатора ядерного фактора каппа- β

RANKL, РАНКЛ – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа- β

RB1 – retinoblastoma protein

RFS, БРВ – relapse-free survival, безрецидивная выживаемость

R-графия – рентгенография

SD – стандартное отклонение

SD, СЗ – стабилизация заболевания

SE – стандартная ошибка

SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results

VAC – винкристин, адриамицин, циклофосфамид

VAC – винкристин, актиномицин Д, циклофосфамид

VACAc – винкристин, адриамицин, циклофосфамид, актиномицин Д

VAI – винкристин, актиномицин Д, ифосфамид

VDC – винкристин, циклофосфамид, доксорубицин

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

VIDE – винкристин, ифосфамид, доксорубицин, этопозид

VIT – винкристин, иринотекан, темозоламид

аутоТПСК – аутологичная трансплантация стволовых клеток

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВХТ – высокодозная химиотерапия

ГБУЗ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ДГОИ – детской гематологии и онкологии институт

ДГТ – дистанционная гамма-терапия

ДЗМ – Департамент здравоохранения города Москвы
ДИ – доверительный интервал
ДОГ – детская онкология и гематология
ДПИД – дезоксипиридинолин
ДТК – длинные трубчатые кости
КМ – костный мозг
КОЛ – крупнопольное облучение легких
КСФ – колониестимулирующий фактор
КУФ – коротковолновое ультрафиолетовое облучение
ЛТ – лучевая терапия
ЛТ – лучевая терапия
ЛФК – лечебная физкультура
МПК – минеральная плотность кости
МРНЦ – медицинский радиологический научный центр
МРТ – магнитно-резонансная томография
НИИ – научно-исследовательский институт
НМИЦ – национальный медицинский исследовательский центр
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОВ – общая выживаемость
ОС – остеосаркома
ПЗ – прогрессия заболевания
ПНЭО – периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль
ПСК – периферические стволовые клетки
ПХТ – полихимиотерапия
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
Р – фосфор
РАН – Российская академия наук
РИД – радиоизотопная диагностика
РКТ – рентгеновская компьютерная томография
РОД – разовая очаговая доза
РТПХ – реакция трансплантат против хозяина
РФ – Российская Федерация
РФП – радиофарм препарат
СОД – суммарная очаговая доза
СОЭ – скорость оседания эритроцитов

США – Соединенные Штаты Америки

ТО – травматология и ортопедия

УЗВТ – ультразвуковая томография

ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение

ФДГ – фтордезоксиглюкоза

ФТЛ – физиотерапевтическое лечение

ХС – хондросаркома

ЦНС – центральная нервная система

ШОДФ – шкала оценки двигательных функций

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография

ЭУ – электронный ускоритель

Эхо-КГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fletcher, C.D. WHO classification of tumours of soft tissue and bone / editors C.D. Fletcher, J.A. Bridge, P. Hogendoorn. – ed. 4. – Vol. 5. – Lyon, France: IARC Press, 2013. – P. 468.
2. Duchman, K.R. Prognostic factors for survival in patients with high-grade osteosarcoma using the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program database / K.R. Duchman, Y. Gao, B.J. Miller // *Cancer Epidemiol.* – 2015. – Vol. 39(4). – P. 593-599. doi: 10.1016/j.canep.2015.05.001.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology: bone cancer. Version 1.2018. Available at: <http://www.nccn.org>. Accessed August 29, 2017.
4. Smeland, S. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma: 63 patients with a minimum follow-up of 4 years / S. Smeland, O.S. Bruland, L. Hjorth et al. // *Acta Orthop.* – 2011. – Vol. 82(2). – P. 211-216. doi: 10.3109/17453674.2011.566141.
5. Ferrari, S. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, and doxorubicin with or without ifosfamide in nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: an Italian sarcoma group trial ISG/OS-1 / S. Ferrari, P. Ruggieri, G. Cefalo et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30 (17). – P. 2112-2118. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4420.
6. Bielack, S.S. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial / S.S. Bielack, S. Smeland, J.S. Whelan et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33(20). – P. 2279-2287. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0734.
7. Krasin, M.J. Definitive surgery and multiagent systemic therapy for patients with localized Ewing sarcoma family of tumors: local outcome and prognostic factors / M.J. Krasin, A.M. Davidoff, C. Rodriguez-Galindo et al. // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104(2). – P. 367-373.
8. Le Deley, M.C. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial / M.C. Le Deley, M. Paulussen, I. Lewis et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32(23). – P. 2440-2448. doi: 10.1200/JCO.2013.54.4833.
9. Bacci, G. Osteosarcoma of the limb. Amputation or limb salvage in patients treated by neoadjuvant chemotherapy / G. Bacci, S. Ferrari, S. Lari et al. // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2002. – Vol. 84(1). – P. 88-92.
10. Marulanda, G.A. Orthopedic surgery options for the treatment of primary osteosarcoma / G.A. Marulanda, E.R. Henderson, D.A. Johnson et al. // *Cancer Control.* – 2008. – Vol. 15(1). – P. 13-20.

11. Mavrogenis, A.F. Similar survival but better function for patients after limb salvage versus amputation for distal tibia osteosarcoma / A.F. Mavrogenis, C.N. Abati, C. Romagnoli et al. // *Clin. Orthop Relat Res.* – 2012. – Vol. 470(6). – P.1735-1748. doi: 10.1007/s11999-011-2238-7.
12. Marina, N. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma / N. Marina, M. Gebhardt, L.Teot, R. Gorlick et al. // *Oncologist.* – 2004. – Vol. 9. – P. 422-441.
13. Дзампаев, А.З. Эндопротезирование как приоритетное направление в комбинированном лечении костных сарком у детей / А.З. Дзампаев, Д.В. Нисиченко, Д.Б. Хестанов, М.Д. Алиев // *Онкопедиатрия.* – 2014. – № 1. – С. 50-53.
14. Большаков, Н.А. Доклад: Опыт применения модульных онкологических эндопротезов в лечении сарком костей / Н.А. Большаков, С.Р. Талыпов, М.Н. Сухов и др. // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* – 2015. – Т. 5, № 3. – С. 97-100.
15. Gawade, P.L. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer / P.L. Gawade, M.M. Hudson, S.C. Kaste et al. // *Curr. Pediatr. Rev.* – 2014. – Vol. 10(4). – P. 249-262.
16. Wilson, C.L. Impairments that influence physical function among survivors of childhood cancer / C.L. Wilson, P.L. Gawade, K.K. Ness // *Children (Basel).* – 2015. – Vol. 2(1). – P. 1-36. doi: 10.3390/children2010001.
17. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adults, Version 4.0. [(accessed on 28 December 2014)]. – Available online: http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines_40.pdf.
18. E.R. Henderson. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours. A modified system including biological and expandable reconstructions / E.R. Henderson, M. I. O'Connor, P. Ruggieri et al. // *Bone Joint J.* – 2014. – Vol. 96-B. – P. 1436-1440.
19. Enneking, W.F. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system / W.F. Enneking, W. Dunham, M.C. Gebhardt et al. // *Clin. Orthop Relat Res.* – 1993. – Vol. (286). – P. 241-246.
20. Stiller, C.A. EURO CARE Working Group. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EURO CARE study / C.A. Stiller, A.W. Craft, I. Corazziari // *Eur. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 37. – P. 760-766.
21. Mirabello, L. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program / L. Mirabello, R.J. Troisi, S.A. Savage // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115(7). – P. 1531-1543. doi: 10.1002/cncr.24121.

22. Tang, N. Osteosarcoma development and stem cell differentiation / N. Tang, W.X. Song, J. Luo, R.C. Haydon et al. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2008. – Vol. 466(9). – P. 2114-2130. doi: 10.1007/s11999-008-0335-z.
23. Radig, K. Genetic instability in osteoblastic tumors of the skeletal system / K. Radig, R. Schneider-Stock, U. Mittler et al. // *Pathol. Res. Pract.* – 1998. – Vol. 194(10). – P. 669-677. doi: 10.1016/S0344-0338(98)80125-8.
24. Fu, H.L. A systematic review of p53 as a biomarker of survival in patients with osteosarcoma / H.L. Fu, L. Shao, Q. Wang et al. // *Tumour Biol.* – 2013. – Vol. 34(6). – P. 3817-3821. doi: 10.1007/s13277-013-0966-x.
25. Guo, S. Prognostic role of cytovillin expression in patients with osteosarcoma: a meta-analysis / S. Guo, R. Bai, W. Zhao et al. // *Tumour Biol.* – 2014. – Vol. 35(1). – P. 469-473. doi: 10.1007/s13277-013-1065-8.
26. Hansen, M.F. Osteosarcoma in Paget's disease of bone / M.F. Hansen, M. Seton, A. Merchant // *J. Bone Miner Res.* – 2006. – Vol. 21. – Suppl. 2. – P. 58-63.
27. Fuchs, B. Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma / B. Fuchs, D.J. Pritchard // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2002. – P. 40-52.
28. Duchman, K.R. Prognostic factors for survival in patients with Ewing's sarcoma using the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program database / K.R. Duchman, Y. Gao, B.J. Miller // *Cancer Epidemiol.* – 2015. – Vol. 39(2). – P. 189-195. doi: 10.1016/j.canep.2014.12.012.
29. Burchill, S.A. Molecular abnormalities in Ewing's sarcoma / S.A. Burchill // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2008. – Vol. 8(10). – P. 1675-1687. doi: 10.1586/14737140.8.10.1675.
30. Sankar, S. Promiscuous partnerships in Ewing's sarcoma / S. Sankar, S.L. Lessnick // *Cancer Genet.* – 2011. – Vol. 204(7). – P. 351-365. doi: 10.1016/j.cancergen.2011.07.008.
31. Bovee, J.V. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment / J.V. Bovee, A.M. Cleton-Jansen, A.H. Taminiou et al. // *Lancet Oncol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 599-607.
32. Schwartz, H.S. The malignant potential of enchondromatosis / H.S. Schwartz, N.B. Zimmerman, M.A. Simon et al. // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1987. – Vol. 69(2). – P. 269-274.
33. Verdegaal, S.H. Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients / S.H. Verdegaal, J.V. Bovee, T.C. Pansuriya et al. // *Oncologist.* – 2011. – Vol. 16(12). – P. 1771-1779. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0200.
34. Amary, M.F. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours / M.F. Amary, K. Bacsi, F. Maggiani et al. // *J. Pathol.* – 2011. – Vol. 224(3). – P. 334-343. doi: 10.1002/path.2913.

35. Pansuriya, T.C. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome / T.C. Pansuriya, R. van Eijk, P. d'Adamo et al. // *Nat. Genet.* – 2011. – Vol. 43(12). – P.1256-1261. doi: 10.1038/ng.1004.
36. Tarpey, P.S. Frequent mutation of the major cartilage collagen gene COL2A1 in chondrosarcoma / P.S. Tarpey, S. Behjati, S.L. Cooke et al. // *Nat. Genet.* – 2013. – Vol. 45(8). – P. 923-926. doi: 10.1038/ng.2668.
37. Panagopoulos, I. Molecular genetic characterization of the EWS/CHN and RBP56/CHN fusion genes in extraskeletal myxoid chondrosarcoma / I. Panagopoulos, F. Mertens, M. Isaksson et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2002. – Vol. 35(4). – P. 340-352.
38. Детская онкология. Национальное руководство / под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. – М.: Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2012. – С. 684.
39. P.G. Casali. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P. G. Casali, S. Bielack, N. Abecassis et al. // *Annals Oncology.* – Vol. 23, (Supplement 7). – 2012. – P. vii100–vii109. doi:10.1093/annonc/mds254. Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/> by guest on December 10, 2012.
40. Van den Berg, H. Incidence of biopsy-proven bone tumors in children: a report based on the Dutch pathology registration 'PALGA' / H. Van den Berg, H.M. Kroon, A. Slaar et al. // *J. Pediatr. Orthop.* – 2008. – Vol. 28. – P. 29-35.
41. Hauben, E.I. Epidemiology of primary bone tumors and economical aspects of bone metastases / E.I. Hauben, P.C.W. Hogendoorn // *Bone Cancer. Progression and Therapeutic Approaches*; ed. D. Heymann. – 1st edition. – London: AcademicPress, 2009. – P. 3-8.
42. Malhas, A.M. The final diagnosis in patients with a suspected primary malignancy of bone / A.M. Malhas, R.J. Grimer, A. Abudu et al. // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2011. – Vol. 93. – P. 980-983.
43. Enneking, W.F. The issue of the biopsy / W.F. Enneking // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1982. – Vol. 64. – P. 1119-1120.
44. Andreou, D. 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 / D. Andreou, S.S. Bielack, D. Carrle et al. // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 1228-1235.
45. Casali, P.G. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P.G. Casali, J.Y. Blay, A. Bertuzzi et al. // *Ann. Oncol.* – 2014. – Suppl. 3. – iii113-123. doi: 10.1093/annonc/mdu256.

46. Барышева, Е.В. Лучевая оценка анатомических и функциональных параметров опухолевых поражений костей и мягких тканей: дис. канд. мед. наук: 14.0014, 14.00.19 / Барышева Елена Владимировна. – Томск, 2000. – 24 с.
47. Кац, Д.С. Секреты рентгенологии / Д.С. Кац, К.Р. Мас, С.А. Гроскин; под ред. д-ра мед. наук И.И. Семёнова, пер. с англ. – М.: «Изд-во БИНОМ»; СПб.: «Изд-во ДИАЛЕКТ», 2003. – С. 366-368.
48. Клиническая рентгено-радиология / под ред. Г.А. Зедгенидзе: в 5-ти т. Радионуклидная диагностика. – М.: Медицина. – 1985. – Т. 4. – С. 365.
49. Panicek, D.M. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group / D.M. Panicek, C. Gatsonis, D.I. Rosenthal et al. // *Radiology*. – 1997. – Vol. 202. – P. 237-246.
50. Knapp, E.L. Diagnostic imaging update: soft tissue sarcomas / E.L. Knapp, M.J. Kransdorf, G.D. Letson // *Cancer control*. – 2005. – Vol.12, N.1. – P. 22-26.
51. Meyer, J.S. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group BoneTumor Committee / J.S. Meyer, H.R. Nadel, N. Marina et al. // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2008. – Vol. 51. – P. 163-170.
52. Kager, L. Skip metastases in osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group / L. Kager, A. Zoubek, U. Kastner et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24(10). – P.1535-1541. doi: 10.1200/JCO.2005.04.2978.
53. Papp, D.F. Magnetic resonance imaging of soft-tissue tumors: determinate and indeterminate lesions / D.F. Papp, A.J. Khanna, E.F. McCarthy et al. // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2007. – Vol. 89. – Suppl. 3. – P.103-115.
54. Снетков, А.И. Диагностика и лечение доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний костей у детей / А.И. Снетков, С.Ю. Батраков, А.К. Морозов и др.; под ред. С.П. Миронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 352.
55. Габуня, Р.И. Применение радиоактивных нуклидов в клинических исследованиях / Р.И. Габуня, В.П. Кузьмин, М.Н. Фатеева. – М.: Атомиздат, 1979. – С. 264.
56. Глейзер, Ю.А. Радиоизотопная диагностика опухолей скелета / Ю.А. Глейзер, Э.А. Давоян // *Медицинская радиология*. – 1971. – № 1. – С. 79-85.
57. Ширяев, С.В. Ядерная медицина в онкологии // *Энциклопедия Клинической онкологии*. – Гл. 5.2. – М.: ООО «РЛС-2004», 2004. – С. 117-125.
58. Vacci, G. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli / G. Vacci, S. Ferrari, F. Bertoni et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18, N 1. – P. 4-11.

59. Буланов, А.А. Адьювантная терапия сарком скелета, сарком мягких тканей и меланомы / А.А. Буланов, Д.А. Носов, С.А. Тюляндин // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 155-163.
60. Bramer, J.A. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: asystematic review / J.A. Bramer, J.H. van Linge, R.J. Grimer et al. // Eur. J. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 35. – P. 1030-1036.
61. Leavey, P.J. Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and future treatment / P.J. Leavey, A.B. Collier // Expert Rev. Anticancer Ther. – 2008. – Vol. 8. – P. 617-624.
62. Hau, A. Accuracy of CT-guided biopsies in 359 patients with musculoskeletal lesions / A. Hau, I. Kim, S. Kattapuram et al. // Skeletal Radiol. – 2002. – Vol. 31(6). – P. 349-353. doi: 10.1007/s00256-002-0474-3.
63. Adams, S.C. Office-based core needle biopsy of bone and soft tissue malignancies: an accurate alternative to open biopsy with infrequent complications / S.C. Adams, B.K. Potter, D.J. Pitcher et al. // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2010. – Vol. 468(10). – P. 2774-2780. doi: 10.1007/s11999-010-1422-5.
64. Патологическая анатомия. Национальное руководство / под ред. М.А. Пальцева, Л.В. Кактурского, О.В. Зайратьянц. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013. – 1264 с.
65. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. – 2-е изд. – Казань, 2000. – 287 с.
66. Соловьев, Ю.Н. Опухоли костей: классификация, номенклатура, проблемы диагностики / Ю.Н. Соловьев // Архив патологии. – 2003. – № 5. – С. 3-6.
67. Sanerkin, N.G. The diagnosis and grading of chondrosarcoma of bone: a combined cytologic and histologic approach / N.G. Sanerkin // Cancer. – 1980. – Vol. 45 (3). – P. 582-594.
68. Enneking, W.F. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980 / W.F. Enneking, S.S. Spanier, M.A. Goodman // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2003. – Vol. 415. – P. 4-18. doi: 10.1097/01.blo.0000093891.12372.0f.
69. Sobin, L.H. TNM Classification of Malignant Tumors / eds. L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, C.H. Wittekind. – 7th edition. – Oxford: Wiley-Blackwell, 2009.
70. Picci, P. Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation / P. Picci, D. Vanel, A. Briccoli et al. // Ann. Oncol. – 2001. – Vol. 12. – P.1601-1604.
71. Kempf-Bielack, B. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) / B. Kempf-Bielack, S.S. Bielack, H. Jurgens et al. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23(3). – P. 559-568. doi: 10.1200/JCO.2005.04.063.

72. Benz, M.R. Utilization of positron emission tomography in the management of patients with sarcoma / M.R. Benz, N. Tchekmedyan, F.C. Eilber et al. // *Curr. Opin. Oncol.* – 2009. – Vol. 21. – P. 345-351.
73. Hawkins, D.S. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors / D.S. Hawkins, S.M. Schuetze, J.E. Butrynski et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23(34). – P. 8828-8834. doi: 10.1200/JCO.2005.01.7079.
74. Hawkins, D.S. [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography response is associated with outcome for extremity osteosarcoma in children and young adults / D.S. Hawkins, E.U. Conrad, J.E. Butrynski et al. // *Cancer.* – 2009. – Vol.115 (15). – P. 3519-3525. doi: 10.1002/cncr.24421.
75. Kumar, J. Whole-body MR imaging with the use of parallel imaging for detection of skeletal metastases in pediatric patients with small-cell neoplasms: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET/CT / J. Kumar, A. Seith, A. Kumar et al. // *Pediatr. Radiol.* – 2008. – Vol. 38(9). – P. 953-962. doi: 10.1007/s00247-008-0921-y.
76. Daldrup-Link, H.E. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET / H.E. Daldrup-Link, C. Franzius, T.M. Link et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2001. – Vol. 177(1). – P. 229-236.
77. Völker, T. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial / T. Völker, T. Denecke, I. Steffen et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25 (34). – P. 5435-5441.
78. Джонс Кеннет, Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. *Smiths Recognizable Patterns of Human Malformation* / Л. Джонс Кеннет; пер. с англ. А. Г. Азова и др.; ред. пер. А. Г. Азов. – М.: Практика, 2011. – С. 1002.
79. Кушлинский, Н.Е. Система RANK/RANKL/OPG при метастазах и первичных новообразованиях костей / Н.Е. Кушлинский, Ю.А. Тимофеев, Е.С. Герштейн // *Молекулярная медицина.* – 2013. – № 6. – С. 3-10.
80. Bielack, S.S. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols / S.S. Bielack, B. Kempf-Bielack, G. Delling et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20(3). – P. 776-790.
81. Pakos, E.E. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: an international collaboration / E.E. Pakos, A.D. Nearchou, R.J. Grimer et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45(13). – P. 2367-7235. doi: 10.1016/j.ejca.2009.03.005.
82. Пунанов, Ю.А. Результаты комбинированного лечения детей и подростков с остеосаркомой / Ю.А. Пунанов, Т.В. Андреева, Г.И. Гафтон и др. // *Онкопедиатрия.* – 2014. – № 2. – С. 49-53.

83. Rodríguez-Galindo, C. Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies / C. Rodríguez-Galindo, T. Liu, M.J. Krasin et al. // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110(2). – P. 375-384.
84. Pan, H.Y. Prognostic factors and patterns of relapse in ewing sarcoma patients treated with chemotherapy and r0 resection / H.Y. Pan, A. Morani, W.L. Wang et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 92(2). – P. 349-357. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.022.
85. Bacci, G. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution / G. Bacci, A. Longhi, M. Versari et al. // *Cancer*. – 2006. – Vol. 106 (5). – P. 1154-1161.
86. Ogura, K. Development and external validation of nomograms predicting distant metastases and overall survival after neoadjuvant chemotherapy and surgery for patients with nonmetastatic osteosarcoma: A multi-institutional study / K. Ogura, T. Fujiwara, H. Yasunaga et al. // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121(21). – P. 3844-3852. doi: 10.1002/cncr.29575.
87. Bertrand, T.E. Do Surgical Margins Affect Local Recurrence and Survival in Extremity, Nonmetastatic, High-grade Osteosarcoma? / T.E. Bertrand, A. Cruz, O. Binitie et al. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2016. – Vol. 474(3). – P. 677-683. doi: 10.1007/s11999-015-4359-x.
88. Serlo, J. Surgically treated patients with axial and peripheral Ewing's sarcoma family of tumours: A population based study in Finland during 1990-2009 / J. Serlo, I. Helenius, K. Vettenranta et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 41(7). – P. 893-898. doi: 10.1016/j.ejso.2015.02.010.
89. Bacci, G. Treatment of nonmetastatic Ewing's sarcoma family tumors of the spine and sacrum: the experience from a single institution / G. Bacci, S. Boriani, A. Balladelli et al. // *Eur. Spine J.* – 2009. – Vol. 18(8). – P. 1091-1095. doi: 10.1007/s00586-009-0921-0.
90. Gupta, A.A. Clinical outcome of children and adults with localized Ewing sarcoma: impact of chemotherapy dose and timing of local therapy / A.A. Gupta, A. Pappo, N. Saunders et al. // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116(13). – P. 3189-3194. doi: 10.1002/cncr.25144.
91. Lee, J. Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma using a population-based cancer registry / J. Lee, B.H. Hoang, A. Ziogas et al. // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116(8). – P. 1964-1973. doi: 10.1002/cncr.24937.
92. Paulino, A.C. Radiotherapy in metastatic ewing sarcoma / A.C. Paulino, W.Y. Mai, B.S. Teh // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 36(3). – P. 283-286. doi: 10.1097/COC.0b013e3182467ede.
93. Bernstein, M.L. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Phase II Study 9457—a report from the Children's OncologyGroup / M.L. Bernstein, M. Devidas, D. Lafreniere et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 152-159.

94. Bacci, G. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992 / G. Bacci, C. Forni, A. Longhi et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 40. – P. 73-83.
95. Nota, S.P. The Identification of Prognostic Factors and Survival Statistics of Conventional Central Chondrosarcoma / S.P. Nota, Y. Braun, J.H. Schwab et al. // *Sarcoma.* – 2015; 2015:623746. doi: 10.1155/2015/623746. Epub 2015 Nov 8.
96. Giuffrida, A.Y. Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): an analysis of 2890 cases from the SEER database / A.Y. Giuffrida, J.E. Burgueno, L.G. Koniaris et al. // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2009. – Vol. 91(5). – P. 1063-1072. doi: 10.2106/JBJS.H.00416.
97. Bramer, J.A. Do pathological fractures influence survival and local recurrence rate in bony sarcomas? / J.A. Bramer, A.A. Abudu, R.J. Grimer et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 43. – P. 1944-1951.
98. Ruggieri, P. Outcome of expandable prostheses in children / P. Ruggieri, A.F. Mavrogenis, E. Pala et al. // *J. Pediatr. Orthop.* – 2013. – Vol. 33(3). – P. 244-253. doi: 10.1097/BPO.0b013e318286c178.
99. Nagarajan, R. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: what are the long-term implications? / R. Nagarajan, J.P. Neglia, D.R. Clohisy et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20(22). – P. 4493-4501.
100. Wittig, J.C. Osteosarcoma: A multidisciplinary approach to diagnosis and treatment / J.C. Wittig, J. Bickels, D. Priebat et al. // *Am. Fam. Physician.* – 2002. – Vol. 65. – P. 1123-1132.
101. Ковалев, Д.В. Костная аутопластика и эндопротезирование в комбинированном лечении остеогенной саркомы у детей / Д.В. Ковалев, В.И. Ковалев, В.А. Стрыков и др. // *Российский онкологический журнал.* – 2004. – № 3. – С. 4-12.
102. Sakkars, R. Amputation and rotationplasty in children with limb deficiencies: current concepts / R. Sakkars, I. van Wijk // *J. Child. Orthop.* – 2016. – Vol. 10(6). – P. 619-626.
103. Levin, A.S. Reconstruction Following Tumor Resections in Skeletally Immature Patients / A.S. Levin, A. Arkader, C.D. Morris et al. // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2017. – Vol. 25(3). – P. 204-213. doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00619.
104. Wunder, J.S. Comparison of two methods of reconstruction for primary malignant tumors at the knee: A sequential cohort study / J.S. Wunder, K. Leitch, A.M. Griffin et al. // *J. Surg. Oncol.* – 2001. – Vol. 77. – P. 89-99.
105. Jeys, L.M. Periprosthetic infection in patients treated for an orthopaedic oncological condition / L.M. Jeys, R.J. Grimer, S.R. Carter et al. // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2005. – Vol. 87. – P. 842-849.

106. Нисиченко, Д.В. Алгоритм ведения онкологических больных с инфекцией ложа эндопротеза / Д.В. Нисиченко, Н.В. Дмитриева, И.Н. Петухова и др. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2011. – № 2. – С. 12-34.
107. Засульский, Ф.Ю. Анализ осложнений после эндопротезирования коленного сустава по поводу опухолевых поражений (20-летний опыт) / Ф.Ю. Засульский, Т.А. Куляба, Д.А. Пташников и др. // Травматология и ортопедия России. – 2013. – № 4 (70). – С. 24-32.
108. Gaur, A.H. Infections in children and young adults with bone malignancies undergoing limb-sparing surgery / A.H. Gaur, T. Liu, K.M. Knapp et al. // Cancer. – 2005. – Vol. 104. – P. 602-610.
109. Gilg, M.M. What is the morbidity of a non-invasive growing prosthesis? / M.M. Gilg, C.L. Gaston, M.C. Parry et al. // Bone Joint J. – 2016. – Vol. 98-B(12). – P. 1697-1703.
110. Grimer, R.J. Two-stage revision for infected endoprostheses used in tumor surgery / R.J. Grimer, M. Belthur, C. Chandrasekar et al. // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2002. – Vol. 395. – P. 193-203.
111. Дзампаев, А.З. Особенности эндопротезирования в детской онкологии / А.З. Дзампаев, Д.В. Нисиченко, Д.Б. Хестанов и др. // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 262-263.
112. Большаков, Н.А. Первый опыт применения модульных онкологических эндопротезов в лечении сарком костей в ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева / Н.А. Большаков, М.Ю. Щупак, С.Р. Талыпов и др. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2014. – № 4. – С. 48-54.
113. Проценко, В.В. Результаты эндопротезирования крупных суставов при опухолях костей в детском возрасте / В.В. Проценко, Б.С. Дуда // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2014. – № 2. – С. 66.
114. Grimer, R.J. Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumours of bone / R.J. Grimer, B.K. Aydin, H. Wafa et al. // Bone Joint J. – 2016. – Vol. 98-B(6). – P. 857-864. doi: 10.1302/0301-620X.98B6.37417.
115. Schinhan, M. Extendible Prostheses for Children After Resection of Primary Malignant Bone Tumor: Twenty-seven Years of Experience / M. Schinhan, T. Tiefenboeck, P. Funovics et al. // J. Bone Joint Surg. Am. – 2015. – Vol. 97(19). – P. 1585-1591. doi: 10.2106/JBJS.N.00892.
116. Jeys, L.M. Risk of amputation following limb salvage surgery with endoprosthetic replacement, in a consecutive series of 1261 patients / L.M. Jeys, R.J. Grimer, S.R. Carter et al. // Int. Orthop. – 2003. – Vol. 27(3). – P. 160-163.

117. Shehadeh, A. Late complications and survival of endoprosthetic reconstruction after resection of bone tumors / A. Shehadeh, J. Noveau, M. Malawer et al. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2010. – Vol. 468(11). – P. 2885-2895. doi: 10.1007/s11999-010-1454-x.
118. Курильчик, А.А. Реабилитация онкологических больных после эндопротезирования крупных суставов / А.А. Курильчик, В.Е. Иванов, А.Л. Стародубцев и др. // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* – 2012. – № 3. – С. 10-16.
119. Ceruso, M. Skeletal reconstruction with a free vascularized fibula graft associated to bone allograft after resection of malignant bone tumor of limbs / M. Ceruso, C. Falcone, M. Innocenti et al. // *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* – 2001. – Vol. 33. – P. 277-282.
120. Mankin, H.J. Infection in massive bone allografts / H.J. Mankin, F.J. Hornicek, K.A. Raskin // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2005. – Vol. 432. – P. 210-216.
121. San Julián, M. Bone transplant / M. San Julián, A. Valentí // *An. Sist. Sanit Navar.* – 2006. – Vol. 29. – Suppl. 2. – P. 125-136.
122. Jamshidi, K. Long-term Results of Osteoarticular Allograft Reconstruction in Children with Distal Femoral Bone Tumors / K. Jamshidi, M. Bahrabadi, A. Mirzaei // *Arch. Bone Jt. Surg.* – 2017. – Vol. 5(5). – P. 296-301.
123. Yao, W. Treatment of osteosarcoma around the knee in skeletally immature patients / W. Yao, Q. Cai, J. Wang et al. // *Oncol. Lett.* – 2017. – Vol. 14(5). – P. 5241-5248. doi: 10.3892/ol.2017.6903.
124. DuBois, S.G. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: a report from the Children's Oncology Group / S.G. DuBois, M.D. Krailo, M.C. Gebhardt et al. // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121(3). – P. 467-475. doi: 10.1002/cncr.29065.
125. Yock, T.I. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091--a report from the Children's Oncology Group / T.I. Yock, M. Krailo, C.J. Fryer et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24(24). – P. 3838-3843.
126. Bedetti, B. Local control in Ewing sarcoma of the chest wall: results of the EURO-EWING 99 trial / B. Bedetti, K. Wiebe, A. Ranft et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22(9). – P. 2853-2859. doi: 10.1245/s10434-015-4630-0.
127. Denbo, J.W. Timing of surgery and the role of adjuvant radiotherapy in ewing sarcoma of the chest wall: a single-institution experience / J.W. Denbo, W. Shannon Orr, Y. Wu et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19(12). – P. 3809-3815. doi: 10.1245/s10434-012-2449-5.
128. Haeusler, J. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES) / J. Haeusler, A. Ranft, T. Boelling et al. // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116(2). – P. 443-450. doi: 10.1002/cncr.24740.

129. Fiorenza, F. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone / F. Fiorenza, A. Abudu, R.J. Grimer et al. // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2002. – Vol. 84(1). – P. 93-99.
130. Grimer, R.J. Osteosarcoma over the age of forty / R.J. Grimer, S.R. Cannon, A.M. Taminiu et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 39. – P. 157-163.
131. Manoso, M.W. De novo osteogenic sarcoma in patients older than forty: benefit of multimodality therapy / M.W. Manoso, J.H. Healey, P.J. Boland et al. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2005. – Vol. 438. – P.110-115.
132. Goorin, A.M. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for non-metastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651 / A.M. Goorin, D.J. Schwartzentruber, M. Devidas et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1574-1580.
133. Bielack, S.S. Delaying surgery with chemotherapy for osteosarcoma of the extremities / S.S. Bielack, J.N. Machatschek, S. Flege et al. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 5. – P. 1243-1256.
134. Ferrari, S. Neoadjuvant chemotherapy with high dose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups / S. Ferrari, S. Smeland, M. Mercuri et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 8845-8852.
135. Lewis, I.J. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup / I.J. Lewis, M.A. Nooij, J. Whelan et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2007. – Vol. 99. – P. 112-128.
136. Carrle, D. Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma / D. Carrle, S.S. Bielack // *Int. Orthop.* – 2006. – Vol. 30. – P. 445-451.
137. Le Deley, M.C. SFOP OS94: a randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients / M.C. Le Deley, J.M. Guinebretière, J.C. Gentet et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 43(4). – P. 752-761.
138. Marina, N.M. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial / N.M. Marina, S. Smeland, S.S. Bielack et al. // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17(10). – P. 1396-1408. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30214-5.
139. Kager, L. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols / L. Kager, A. Zoubek, U. Potechger et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 2011-2018.

140. Buddingh, E.P. Prognostic factors in pulmonary metastasized high-grade osteosarcoma / E.P. Buddingh, J.K. Anninga, M.I. Versteegh et al. // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2010. – Vol. 54(2). – P. 216-221. doi: 10.1002/pbc.22293.
141. Daw, N.C. Metastatic osteosarcoma / N.C. Daw, C.A. Billups, C. Rodriguez-Galindo et al. // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106 (2). – P. 403-412.
142. Briccoli, A. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005 / A. Briccoli, M. Rocca, M. Salone et al. // *Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 19(4). – P. 193-199. doi: 10.1016/j.suronc.2009.05.002.
143. Bacci, G. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide / G. Bacci, A. Briccoli, M. Rocca et al. // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol. 14(7). – P. 1126-1134.
144. Ferrari, S. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival / S. Ferrari, A. Briccoli, M. Mercuri et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21(4). – P. 710-715.
145. Daw, N.C. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review / N.C. Daw, A.J. Chou, N. Jaffe et al. // *Br. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 112(2). – P. 278-282. doi: 10.1038/bjc.2014.585.
146. Xiao, X. The role of chemotherapy for metastatic, relapsed and refractory osteosarcoma / X. Xiao, W. Wang, Z. Wang // *Paediatr. Drugs.* – 2014. – Vol. 16 (6). – P. 503-512. doi: 10.1007/s40272-014-0095-z.
147. Grier, H.E. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone / H.E. Grier, M.D. Krailo, N.J. Tarbell et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 694-701.
148. Schuck, A. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials / A. Schuck, S. Ahrens, M. Paulussen et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 55. – P. 168-177.
149. Bernstein, M. Ewing's sarcoma family of tumors: current management / M. Bernstein, H. Kovar, M. Paulussen et al. // *Oncologist.* – 2006. – Vol.11. – P. 503-519.
150. Paulussen, M. Results of the EICESS-92 study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment—cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients / M. Paulussen, A.W. Craft, I. Lewis et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 4385-4393.

151. Granowetter, L. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study / L. Granowetter, R. Womer, M. Devidas et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27(15). – P. 2536-2541. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1478.
152. Womer, R.B. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group / R.B. Womer, D.C. West, M.D. Krailo et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30(33). – P. 4148-4154. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5703.
153. Ferrari, S. Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol / S. Ferrari, K. Sundby Hall, R. Luksch et al. // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 1221-1227.
154. Miser, J.S. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide--a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study / J.S. Miser, M.D. Krailo, N.J. Tarbell et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22(14). – P. 2873-2876.
155. Ladenstein, R. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial / R. Ladenstein, U. Pötschger, M.C. Le Deley et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 3284-3291.
156. Rosenthal, J. High-dose therapy with hematopoietic stem cell rescue in patients with poor prognosis Ewing family tumors / J. Rosenthal, E. Bolotin, M. Shakhnovits et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2008. – Vol. 42(5). – P. 311-318. doi: 10.1038/bmt.2008.169.
157. Magnan, H. Ifosfamide dose-intensification for patients with metastatic Ewing sarcoma / H. Magnan, C.M. Goodbody, E. Riedel et al. // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2015. – Vol. 62(4). – P. 594-597. doi: 10.1002/pbc.25373.
158. Stahl, M. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma / M. Stahl, A. Ranft, M. Paulussen et al. // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2011. – Vol. 57. – P. 549-553.
159. Ferrari, S. Post-relapse survival in patients with Ewing sarcoma / S. Ferrari, R. Luksch, K.S. Hall et al. // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2015. – Vol. 62(6). – P. 994-999. doi: 10.1002/pbc.25388.
160. Rasper, M. The value of high-dose chemotherapy in patients with first relapsed Ewing sarcoma / M. Rasper, S. Jabar, A. Ranft et al. // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2014. – Vol. 61(8). – P. 1382-1386. doi: 10.1002/pbc.25042.
161. Ferrari, S. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma / S. Ferrari, A.B. del Prever, E. Palmerini et al. // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2009. – Vol. 52. – P. 581-584.

162. Hunold, A. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors / A. Hunold, N. Weddeling, M. Paulussen et al. // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2006. – Vol. 47. – P. 795-800.
163. Wagner, L.M. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma / L.M. Wagner, N. McAllister, R.E. Goldsby et al. // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2007. – Vol. 48. – P. 132-139.
164. Casey, D.A. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience / D.A. Casey, L.H. Wexler, M.S. Merchant et al. // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2009. – Vol. 53(6). – P. 1029-1034. doi: 10.1002/pbc.22206.
165. Raciborska, A. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma / A. Raciborska, K. Bilka, K. Drabko et al. // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2013. – Vol. 60(10). – P. 1621-1625. doi: 10.1002/pbc.24621.
166. Van Maldegem, A.M. Etoposide and carbo-or cisplatin combination therapy in refractory or relapsed Ewing sarcoma: a large retrospective study / A.M. van Maldegem, C. Benson, P. Rutkowski et al. // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2015. – Vol. 62(1). – P. 40-44. doi: 10.1002/pbc.25230.
167. Mora, J. GEIS-21: a multicentric phase II study of intensive chemotherapy including gemcitabine and docetaxel for the treatment of Ewing sarcoma of children and adults: a report from the Spanish sarcoma group (GEIS) / J. Mora, A. Castañeda, S. Perez-Jaume et al. // *Br. J. Cancer*. – 2017. – Vol. 117(6). – P. 767-774. doi: 10.1038/bjc.2017.252.
168. Ciernik, I.F. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma / I.F. Ciernik, A. Niemierko, D.C. Harmon et al. // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117(19). – P. 4522-4530. doi: 10.1002/cncr.26037.
169. Indelicato, D.J. Definitive radiotherapy for ewing tumors of extremities and pelvis: long-term disease control, limb function, and treatment toxicity / D.J. Indelicato, S.R. Keole, A.H. Shahlaee et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 72(3). – P. 871-877. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.023.
170. Krasin, M.J. Definitive irradiation in multidisciplinary management of localized Ewing sarcoma family of tumors in pediatric patients: outcome and prognostic factors / M.J. Krasin, C. Rodriguez-Galindo, C.A. Billups et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 60(3). – P. 830-838.
171. Casey, D.L. Radiation for bone metastases in Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma / D.L. Casey, L.H. Wexler, P.A. Meyers et al. // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2015. – Vol. 62(3). – P. 445-449. doi: 10.1002/pbc.25294.
172. Gelderblom, H. The clinical approach towards chondrosarcoma / H. Gelderblom, P.C. Hogendoorn, S.D. Dijkstra et al. // *Oncologist*. – 2008. – Vol. 13. – P. 320-329.

173. Riedel, R.F. The clinical management of chondrosarcoma / R.F. Riedel, N. Larrier, L. Dodd et al. // *Curr. Treat. Options. Oncol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 94-106.
174. Grimer, R.J. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group / R.J. Grimer, G. Gosheger, A. Taminiau et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 43(14). – P. 2060-2065.
175. Cesari, M. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution / M. Cesari, F. Bertoni, P. Bacchini et al. // *Tumori.* – 2007. – Vol. 93. – P. 423-427.
176. Dantonello, T.M. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups / T.M. Dantonello, C. Int-Veen, I. Leuschner et al. // *Cancer.* – 2008. – Vol. 112. – P. 2424-2431.
177. Frezza, A.M. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study / A.M. Frezza, M. Cesari, D. Baumhoer et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 51(3). – P. 374-381. doi: 10.1016/j.ejca.2014.11.007.
178. Pakos, E.E. The «other» bone sarcomas: prognostic factors and outcomes of spindle cell sarcomas of bone / E.E. Pakos, R.J. Grimer, D. Peake et al. // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2011. – Vol. 93(9). – P. 1271-1278. doi: 10.1302/0301-620X.93B9.27166.
179. Lebellec, L. Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) as predictive factor of progression-free survival in patients with advanced chordoma receiving sorafenib: an analysis from a phase II trial of the french sarcoma group (GSF/GETO) / L. Lebellec, F. Bertucci, E. Tresch-Bruneel et al. // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7(45). – P. 73984-73994. doi: 10.18632/oncotarget.12172.
180. Yasuda, M. Chordomas of the skull base and cervical spine: clinical outcomes associated with a multimodal surgical resection combined with proton-beam radiation in 40 patients / M. Yasuda, D. Bresson, S. Chibbaro et al. // *Neurosurg Rev.* – 2012. – Vol. 35. – P. 171-182.
181. Schulz-Ertner, D. Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas / D. Schulz-Ertner, C.P. Karger, A. Feuerhake et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 68. – P. 449-457.
182. Stacchiotti, S. Chordoma of the mobile spine and sacrum: a retrospective analysis of a series of patients surgically treated at two referral centers / S. Stacchiotti, P.G. Casali, Lo S. Vullo et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 211-219.
183. Clarke, M.J. Posterior-only approach for en bloc sacrectomy: clinical outcomes in 36 consecutive patients / M.J. Clarke, H. Dasenbrock, A. Bydon et al. // *Neurosurgery.* – 2012. – Vol. 71. – P. 357-364; discussion 364.
184. Ares, C. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first longterm report / C. Ares, E.B. Hug, A.J. Lomax et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 75. – P. 1111-1118.

185. De Laney, T.F. Long-term results of Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas / T.F. De Laney, N.J. Liebsch, F.X. Pedlow et al. // *J. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 110(2). – P. 115-122. doi: 10.1002/jso.23617.
186. Rotondo, R.L. High-dose proton-based radiation therapy in the management of spine chordomas: outcomes and clinicopathological prognostic factors / R.L. Rotondo, N.J. Liebsch, Y.L. Chen et al. // *J. Neurosurg Spine.* – 2015. – Vol. 23(6). – P. 788-797. doi: 10.3171/2015.3.SPINE14716.
187. Kano, H. Stereotactic radiosurgery for chordoma: a report from the North American Gamma Knife Consortium / H. Kano, F.O. Iqbal, J. Sheehan et al. // *Neurosurgery.* – 2011. – Vol. 68(2). – P. 379-389. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181ffa12c.
188. Bugoci, D.M. Photon-based fractionated stereotactic radiotherapy for postoperative treatment of skull base chordomas / D.M. Bugoci, M.R. Girvigian, J.C. Chen et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 36(4). – P. 404-410. doi: 10.1097/COC.0b013e318248dc6f.
189. Hindi, N. Imatinib in advanced chordoma: A retrospective case series analysis / N. Hindi, P.G. Casali, C. Morosi et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 51(17). – P. 2609-2614. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.038.
190. Stacchiotti, S. Phase II study on lapatinib in advanced EGFR-positive chordoma / S. Stacchiotti, E. Tamborini, S. Lo Vullo et al. // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24(7). – P. 1931-1936. doi: 10.1093/annonc/mdt117.
191. Bompas, E. Sorafenib in patients with locally advanced and metastatic chordomas: a phase II trial of the French Sarcoma Group (GSF/GETO) / E. Bompas, A. Le Cesne, E. Tresch-Bruneel et al. // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26(10). – P. 2168-2173. doi: 10.1093/annonc/mdv300.
192. Hamilton, S.N. Long-term Outcomes and Complications in Pediatric Ewing Sarcoma / S.N. Hamilton, R. Carlson, H. Hasan et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 40(4). – P. 423-428. doi: 10.1097/COC.000000000000176.
193. Rueegg, C.S. Physical performance limitations in adolescent and adult survivors of childhood cancer and their siblings / C.S. Rueegg, G. Michel, L. Wengenroth et al. // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7(10). – e47944. doi: 10.1371/journal.pone.0047944.
194. Lopez-Guerra, J.L. Health related quality of life and late side effects of long-term survivors of Ewing's sarcoma of bone / J.L. Lopez-Guerra, C. Marquez-Vega, J.M. Praena-Fernandez et al. // *J. BUON.* – 2011. – Vol. 16 (3). – P. 528-536.
195. Holzer, G. Bone mineral density in long-term survivors of highly malignant osteosarcoma / G. Holzer, P. Krepler, M.A. Koschat et al. // *J. Bone Jt. Surg. Br.* – 2003. – Vol. 85. – P. 231-237. doi: 10.1302/0301-620X.85B2.13257.

196. Xian, C.J. Cellular mechanisms for methotrexate chemotherapy-induced bone growth defects / C.J. Xian, J.C. Cool, M.A. Scherer et al. // *Bone*. – 2007. – Vol. 41(5). – P. 842-850.
197. Wilson, C.L. Fractures among long-term survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study / C.L. Wilson, K. Dilley, K.K. Ness et al. // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118. – P. 5920-5928. doi: 10.1002/cncr.27626.
198. Frisk, P. Decreased bone mineral density in young adults treated with SCT in childhood: the role of 25-hydroxyvitamin D / P. Frisk, J. Arvidson, O. Ljunggren et al. // *Bone Marrow Transplant*. – 2012. – Vol.47 (5). – P. 657-662. doi: 10.1038/bmt.2011.147.
199. Polgreen, L.E. Modifiable risk factors associated with bone deficits in childhood cancer survivors / L.E. Polgreen, A. Petryk, A.C. Dietz et al. // *BMC Pediatr*. – 2012. – Vol. 12. – e40. doi: 10.1186/1471-2431-12-40.
200. Van Leeuwen, B.L. The effect of chemotherapy on the growing skeleton / B.L. Van Leeuwen, W.A. Kamps, H.W. Jansen et al. // *Cancer Treat. Rev*. – 2000. – Vol. 26 (5). – P. 363-376.
201. Arteau, A. Tibial Growth Disturbance Following Distal Femoral Resection and Expandable Endoprosthetic Reconstruction / A. Arteau, V.O. Lewis, B.S. Moon et al. // *J. Bone Joint Surg. Am*. – 2015. – Vol. 97(22). – e72. doi: 10.2106/JBJS.O.00060.
202. Butler, M.S. Skeletal sequelae of radiation therapy for malignant childhood tumors / M.S. Butler, W.W. Robertson, W. Rate et al. // *Clin. Orthop. Relat. Res*. – 1990. – Vol. 251. – P. 235-240.
203. Mameghan, H. Ewing's sarcoma: Long-term follow-up in 49 patients treated from 1967 to 1989 / H. Mameghan, R.J. Fisher, D. O'Gorman-Hughes et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. – 1993. – Vol. 25. – P. 431-438. doi: 10.1016/0360-3016(93)90064-3.
204. Paulino, A.C. Late effects of radiotherapy for pediatric extremity sarcomas / A.C. Paulino // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. – 2004. – Vol. 60(1). – P. 265-274.
205. Merchant, T.E. Differential attenuation of clavicle growth after asymmetric mantle radiotherapy / T.E. Merchant, L. Nguyen, D. Nguyen et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. – 2004. – Vol. 59. – P. 556-561. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.005.
206. Baverstock, K.F. Evidence for the dominance of direct excitation of DNA in the formation of strand breaks in cells following irradiation / K.F. Baverstock, S. Will // *Int. J. Radiat. Biol*. – 1989. – Vol. 55(4). – P.563-568.
207. Powell, S. DNA damage and repair following treatment with ionizing radiation / S. Powell, T.J. McMillan // *Radiother Oncol*. – 1990. – Vol. 19(2). – P. 95-108.
208. De Smet, A.A. Effects of radiation therapy on growing long bones / A.A. De Smet, L.R. Kuhns, J.V. Fayos et al. // *AJR Am. J. Roentgenol*. – 1976. – Vol. 127(6). – P. 935-939.

209. Bluemke, D.A. Skeletal complications of radiation therapy / D.A. Bluemke, E.K. Fishman, W.W. Scott // *Radiographics*. – 1994. – Vol.14 (1). – P.111-121.
210. Eifel, P.J. Response of growing bone to irradiation: a proposed late effects scoring system / P.J. Eifel, S.S. Donaldson, P.R.Thomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 31(5). – P. 1301-1307.
211. Poretti, A. Long-term complications and quality of life in children with intraspinal tumors / A. Poretti, D. Zehnder, E. Boltshauser et al. // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2008. – Vol. 50. – P. 844-848. doi: 10.1002/pbc.21284.
212. De Jonge, T. Late-onset spinal deformities in children treated by laminectomy and radiation therapy for malignant tumours / T. De Jonge, H. Slullitel, J. Dubousset et al. // *Eur. Spine J.* – 2005. – Vol.14 (8). – P. 765-771.
213. Tsiligiannis, T. Pulmonary function in children with idiopathic scoliosis / T. Tsiligiannis, T. Grivas // *Scoliosis*. – 2012. – Vol. 7. – e7. doi: 10.1186/1748-7161-7-7.
214. Charles, Y.P. Influence of idiopathic scoliosis on three-dimensional thoracic growth / Y.P. Charles, A. Dimeglio, M. Marcoul et al. // *Spine*. – 2008. – Vol. 33. – P. 1209-1218. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181715272.
215. Katzman, W.B. Age-related hyperkyphosis: Its causes, consequences, and management / W.B. Katzman, L. Wanek, J.A. Shepherd et al. // *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* – 2010. – Vol. 40. – P. 352-360. doi: 10.2519/jospt.2010.3099.
216. Koumbourlis, A.C. Scoliosis and the respiratory system / A.C. Koumbourlis // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2006. – Vol. 7. – P. 152-160. doi: 10.1016/j.prrv.2006.04.009.
217. Goldberg, C.J. Scoliosis: A review / C.J. Goldberg, D.P. Moore, E.E. Fogarty et al. // *Pediatr. Surg. Int.* – 2008. – Vol. 24. – P. 129-144. doi: 10.1007/s00383-007-2016-5.
218. Kawakami, N. Scoliosis secondary to rib resection / N. Kawakami, R.B. Winter, J.E. Lonstein et al. // *J. Spinal. Disord.* – 1994. – Vol. 7(6). – P. 522-527.
219. Soyer, T. The results of surgical treatment of chest wall tumors in childhood / T. Soyer, I. Karnak, A.O. Ciftci et al. // *Pediatr. Surg. Int.* – 2006. – Vol. 22(2). – P.135-139.
220. Mankin, H.J. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis) / H.J. Mankin // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326. – P. 1473-1479. doi: 10.1056/NEJM199205283262206.
221. Kadan-Lottick, N.S. Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study / N.S. Kadan-Lottick, I. Dinu, K. Wasilewski-Masker et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 3038-3045. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9088.
222. Caiozzo, V.J. The radiosensitivity of satellite cells: cell cycle regulation, apoptosis and oxidative stress / V.J. Caiozzo, E. Giedzinski, M. Baker et al. // *Radiat. Res.* – 2010. – Vol. 174(5). – P. 582-589. doi: 10.1667/RR2190.1.

223. Leyko, W. Membrane effects of ionizing radiation and hyperthermia / W. Leyko, G. Bartosz // *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* – 1986. – Vol. 49(5). – P. 743-770.
224. Anscher, M.S. Role of transforming growth factor- β and hepatocyte growth factor in late normal tissue effects of radiation / M.S. Anscher, R.L. Jirtle // *Radiat. Oncol. Invest.* – 1993. – Vol. 1(6). – P. 305-313.
225. Powers, B.E. Muscle injury following experimental intraoperative irradiation / B.E. Powers, E.L. Gillette, S.L. Gillette et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – Vol. 20(3). – P. 463-471.
226. Portlock, C.S. Nemaline myopathy: a possible late complication of Hodgkin's disease therapy / C.S. Portlock, P. Boland, A.P. Hays et al. // *Hum. Pathol.* – 2003. – Vol. 34(8). – P. 816-818.
227. Jentzsch, K. Leg function after radiotherapy for Ewing's sarcoma / K. Jentzsch, H. Binder, H. Cramer et al. // *Cancer.* – 1981. – Vol. 47(6). – P. 1267-1278.
228. Stubblefield, M.D. Radiation fibrosis syndrome: neuromuscular and musculoskeletal complications in cancer survivors / M.D. Stubblefield // *PM R.* – 2011. – Vol. 3(11). – P. 1041-1054. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.08.535.
229. Carpenter, P.A. Late effects of chronic graft-versus-host disease / P.A. Carpenter // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2008. – Vol. 21(2). – P. 309-331. doi: 10.1016/j.beha.2008.02.016.
230. Nagarajan, R. Self-reported global function among adult survivors of childhood lower-extremity bone tumors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) / R. Nagarajan, R. Mogil, J. Neglia et al. // *J. Cancer Surviv.* – 2009. – Vol. 3. – P. 59-65. doi: 10.1007/s11764-008-0073-y.
231. Marina, N. Changes in health status among aging survivors of pediatric upper and lower extremity sarcoma: A report from the childhood cancer survivor study / N. Marina, M.M. Hudson, K.E. Jones et al. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2013. – Vol. 94. – P. 1062-1073. doi: 10.1016/j.apmr.2013.01.013.
232. Carty, C.P. Impairment and disability following limb salvage procedures for bone sarcoma / C.P. Carty, I.C. Dickinson, M.C. Watts et al. // *Knee.* – 2009. – Vol. 16(5). – P. 405-408. doi: 10.1016/j.knee.2009.02.006.
233. Henderson, E.R. Outcome of lower-limb preservation with an expandable endoprosthesis after bone tumor resection in children / E.R. Henderson, A.M. Pepper, G. Marulanda et al. // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2012. – Vol. 94(6). – P. 537-547. doi: 10.2106/JBJS.I.01575.
234. Yabroff, K.R. Health limitations and quality of life associated with cancer and other chronic diseases by phase of care / K.R. Yabroff, T.S. McNeel, W.R. Waldron et al. // *Med. Care.* – 2007. – Vol. 45. – P. 629-637.

235. Silver, J.K. Impairment-driven cancer rehabilitation: an essential component of quality care and survivorship / J.K. Silver, J. Baima, R.S. Mayer // *CA Cancer J. Clin.* – 2013. – Vol. 63. – P. 295-317.
236. Phillips, S.M. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity / S.M. Phillips, L.S. Padgett, W.M. Leisenring et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2015. – Vol. 24. – P. 653-663.
237. Stanton, A.L. Life after diagnosis and treatment of cancer in adulthood: contributions from psychosocial oncology research / A.L. Stanton, J.H. Rowland, P.A. Ganz // *Am. Psychol.* – 2015. – Vol. 70. – P. 159-174.
238. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF.* – Geneva: World Health Organization, 2001.
239. Cheville, A.L. The detection and treatment of cancer-related functional problems in an outpatient setting / A.L. Cheville, L.A. Beck, T.L. Petersen et al. // *Support Care Cancer.* – 2009. – Vol.17. – P. 61-67.
240. Silver, J.K. Cancer rehabilitation and palliative care: critical components in the delivery of high-quality oncology services / J.K. Silver, V.S. Raj, J.B. Fu et al. // *Support Care Cancer.* – 2015. – Vol. 23. – P. 3633-3643.
241. Lauchlan, D.T. An exploratory trial of preventative rehabilitation on shoulder disability and quality of life in patients following neck dissection surgery / D.T. Lauchlan, J.A. McCaul, T. McCarron et al. // *Eur. J. Cancer Care (Engl).* – 2011. – Vol. 20. – P. 113-122.
242. Almstedt, H.C. Training-related improvements in musculoskeletal health and balance: a 13-week pilot study of female cancer survivors / H.C. Almstedt, S. Grote, S.E. Perez et al. // *Eur. J. Cancer Care (Engl).* – 2017. – Vol. 26(2). doi: 10.1111/ecc.12442.
243. Raj, V.S. Cancer rehabilitation education during physical medicine and rehabilitation residency: preliminary data regarding the quality and quantity of experiences / V.S. Raj, J. Balouch, J.H. Norton // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2014. – Vol. 93(5). – P. 445-452. doi: 10.1097/PHM.0000000000000060.
244. Stout, N.L. Toward a National Initiative in Cancer Rehabilitation: Recommendations From a Subject Matter Expert Group / N.L. Stout, J.K. Silver, V.S. Raj et al. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2016. – Vol. 97(11). – P. 2006-2015. doi: 10.1016/j.apmr.2016.05.002.
245. Silver, J.K. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes / J.K. Silver, J. Baima // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2013. – Vol. 92. – P. 715-727.
246. CARF Medical Rehabilitation Standards Board. *2015 medical rehabilitation program descriptions.* – Tucson: CARF International, 2015.

247. Hewitt, M. From cancer patient to cancer survivor: lost in transition / ed. M. Hewitt, E. Stovall // Washington (DC): The National Academies Press, 2006.
248. Levit, L. Delivering high-quality cancer care: charting a new course for a system in crisis / L. Levit, E. Balogh, S. Nass et al. – Washington (DC): Institute of Medicine; 2013.
249. Nekhlyudov, L. Patient-centered, evidence-based, and cost-conscious cancer care across the continuum: translating the Institute of Medicine report into clinical practice CA / L. Nekhlyudov, L. Levit, A. Hurria et al. // Cancer J. Clin. – 2014. – Vol. 64. – P. 408-421.
250. Tsimopoulou, I. Psychological prehabilitation before cancer surgery: a systematic review / I. Tsimopoulou, S. Pasquali, R. Howard et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2015. – Vol. 22. – P. 4117-4123.
251. Володин, Н.Н. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями / Н.Н. Володин, В.Н. Касаткин, Г.Я. Цейтлин и др. // Онкогематология. – 2015. – № 1. – С. 7-15.
252. Цейтлин, Г.Я. Организация медицинской и психолого-социальной реабилитации детей и подростков с онкологическими и гематологическими заболеваниями / Г.Я. Цейтлин, Л.В. Сидоренко, Н.Н. Володин и др. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2014. – № 3. – С. 59-65.
253. Поберская, В.А. Научное обоснование применения физических факторов на этапе реабилитации детей, перенесших онкологические заболевания / В.А. Поберская, А.А. Шаповалова, А.В. Макаренко // Международный журнал Реабилитация и паллиативная медицина. – 2015. – № 1. – С. 37-41.
254. Каладзе, Н.Н. Эффективность комплексной санаторно-курортной реабилитации онкогематологических больных / Н.Н. Каладзе, Е.М. Мальцева, И.В. Кармазина // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2013. – № 6. – С. 55-56.
255. Каладзе, Н.Н. Реабилитация иммунной системы детей с онкопатологией с учетом состояния антиоксидантного статуса / Н.Н. Каладзе, И.В. Кармазина, Е.М. Мельцева // Современная педиатрия. – 2012. – № 3 (43). – С. 148-151.
256. И.В. Кармазина. Роль природных физических факторов в восстановлении здоровья детей с онкопатологией / И.В. Кармазина, Е.М. Мельцева // Сб.: Актуальные вопросы курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 150-летию со дня рождения профессора А. Е. Щербака (1863-1934). – 2013. – С. 191.
257. Грушина, Т.И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия / Т.И. Грушина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 240 с.

258. Wing, J.R. Therapeutic modalities in cancer / J.R. Wing // In: Stubblefield MD, O'Dell MW, eds. *Cancer rehabilitation: principles and practice*. – New York: Demos Medical, 2009. – P. 797-802.
259. Cassileth, B.R. Complementary therapies in cancer rehabilitation / B.R. Cassileth, R.C. Hindery, J. Gubili // In: Stubblefield MD, O'Dell MW / eds. *Cancer rehabilitation: principles and practice*. – New York: Demos Medical, 2009. – P. 907-916.
260. Batalha, L.M. Massage in children with cancer: effectiveness of a protocol / L.M. Batalha, A.A. Mota // *J. Pediatr. (Rio J)*. – 2013. – Vol. 89(6). – P. 595-600. doi: 10.1016/j.jped.2013.03.022.
261. Çelebioğlu, A. Effects of massage therapy on pain and anxiety arising from intrathecal therapy or bone marrow aspiration in children with cancer / A. Çelebioğlu, A. Gürol, Z.K. Yildirim et al. // *Int. J. Nurs Pract.* – 2015. – Vol. 21(6). – P. 797-804. doi: 10.1111/ijn.12298.
262. Götte, M. Comparison of self-reported physical activity in children and adolescents before and during cancer treatment / M. Götte, S. Kesting, C. Winter et al. // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2014. – Vol. 61(6). – P.1023-1028. doi: 10.1002/pbc.24898.
263. Schmitz, K.H. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors / K.H. Schmitz, K.S. Courneya, C. Matthews et al. // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2010. – Vol.42. – P. 1409-1426.
264. Rock, C.L. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors / C.L. Rock, C. Doyle, W. Demark-Wahnefried et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2012. – Vol. 62. – P. 243-274.
265. Speck, R.M. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and metaanalysis / R.M. Speck, K.S. Courneya, L.C. Masse et al. // *J. Cancer Surviv.* – 2010. – Vol. 4. – P. 87-100.
266. Adamsen, L. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomized controlled trial / L. Adamsen, M. Quist, C. Andersen et al. // *BMJ*. – 2009. – Vol. 339. – b3410.
267. Schmitz, K.H. Controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis / K.H. Schmitz, J. Holtzman, K.S. Courneya et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol.14 (7). – P. 1588-1595.
268. Punzalan, M. The role of physical therapy and occupational therapy in the rehabilitation of pediatric and adolescent patients with osteosarcoma / M. Punzalan, G. Hyden // *Cancer Treat. Res.* – 2009. – Vol. 152. – P. 367-384.
269. Dahlin, Y. Patients' experiences of physical therapy within palliative cancer care / Y. Dahlin, S. Heiwe // *J. Palliat Care*. – 2009. – Vol. 25. – P. 12-20.

270. Stubblefield, M.D. Physical functioning and rehabilitation for the cancer survivor / M.D. Stubblefield, K.H. Schmitz, K.K. Ness // *Semin. Oncol.* – 2013. – Vol. 40(6). – P. 784-795. doi:10.1053/j.seminoncol.2013.09.008.
271. Федеральный перечень реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду (в ред. распоряжения Правительства РФ от 12.11.2010 N 1980-р), утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2005 г. N 2347-р.
272. Сергеев, С.В. Медицинская реабилитация с использованием ортезирования / С.В. Сергеев, Б.Г. Спивак // *Медико-социальные проблемы инвалидности.* – 2017. – № 2. – С. 36-41.
273. Никитин, С.Е. Роль и место ортезотерапии в медико-социальной реабилитации больных с поражением костно-суставной системы / Никитин С. Е., Пихлак А.Э., Гаркави А.В. и др. // *Российский медицинский журнал.* – 2013. – № 6. – С. 44-48.
274. Васильев, М.В. Раннее дозированное увеличение динамической нагрузки при повреждении капсульно-связочного аппарата коленного сустава / М.В. Васильев, И.В. Рябчиков // *Практическая медицина.* – 2016. – №7 (99). – С. 25-27
275. Хмелевская, И.О. Влияние силиконового ортеза на ходьбу больных при отвисающей стопе / И.О. Хмелевская, Л.К. Роман, Р.А. Бобошко и др. // *Ортопедия, травматология и протезирование.* – 2012. – № 2 (257). – С. 80-83.
276. Tanner, L.R. Effect of an Ankle Foot Orthosis Intervention for Children With Non-Central Nervous System Cancers: A Pilot Study / L.R. Tanner, M.C. Hooke, S. Hinshon et al. // *Pediatr. Phys. Ther.* – 2015 Winter. – Vol. 27(4). – P. 425-431. doi: 10.1097/PEP.000000000000180.
277. Кейер, А.Н. Руководство по протезированию и ортезированию / А.Н. Кейер, А.В. Рожков. – СПб, 1999. – С. 624. – (НИИ протезирования им. проф. Г.А. Альбрехта).
278. Дашевский, И.Н. Биомеханика разгрузки нижних конечностей при ортезировании / И.Н. Дашевский, С.Е. Никитин // *Российский журнал биомеханики.* – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 134-149.
279. Toge, Y. A novel thoracic weight-bearing long-leg orthosis that permits ambulation after massive pelvic tumor resection / Y. Toge, F. Tajima, N. Narikawa et al. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2006. – Vol. 87(7). – P. 1007-1012.
280. Нисиченко, Д.В. Субтотальная резекция большеберцовой кости в НИИ Детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России / Д.В. Нисиченко, Д.Б. Хестанов, Е.В. Михайлова и др. // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* – 2017. – № 1. – С. 52-58.

281. Мурылёв, В. Эндопротезирование коленного сустава при его массивных деструкциях у ортопедических больных / В. Мурылёв, М. Холодаев, П. Елизаров и др. // *Врач.* – 2012. – № 2 – С. 74-81.
282. Неверов, В.А. Особенности реабилитации пациентов после неинфекционных осложнений тотального эндопротезирования тазобедренного сустава / В.А. Неверов, О.И. Мирошниченко, А.П. Мирошниченко // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* – 2016. – № 2. – С. 66-72.
283. Schneiderbauer, M.M. Dislocation rate after hip hemiarthroplasty in patients with tumor-related conditions / M.M. Schneiderbauer, R.J. Sierra, C. Schleck et al. // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2005. – Vol. 87. – P. 1810-1815.
284. Тихилов, Р.М. Ближайшие и среднесрочные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава при опухолях проксимального отдела бедренной кости / Р.М. Тихилов, Д.А. Пташников, Ф.Ю. Засульский и др. // *Травматология и ортопедия России.* – 2014. – № 2 (72). – С.14-21.
285. Чирков, Н.Н. Среднесрочные функциональные исходы тотального эндопротезирования плечевого сустава с использованием реверсивного эндопротеза / Н.Н. Чирков, А.В. Каминский, А.В. Поздняков // *Современные проблемы науки и образования.* – 2014. – № 3. – С. 486-495.
286. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. – М.: Практическая медицина, 2015. – С. 688.
287. Fuchs, N. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs / N. Fuchs, S.S. Bielack, D. Epler et al. // *Ann. Oncol.* – 1998. – Vol. 9(8). – P. 893-899.
288. Delépine, N. Progress and stagnation in chemotherapy protocols for primary osteosarcoma / N. Delépine, S. Alkallaf, H. Cornille et al. // *Ann. Med. Interne (Paris).* – 2003. – Vol. 154. – N 1. – P. 12-24.
289. Malawer, M.M. Operative techniques in orthopaedic surgical oncology / M.M. Malawer, J.C. Wittig, J. Bickels : Lippincott Williams & Wilkins, 2012. – P. 416.
290. Babak, Moradi. The impact of pathological fractures on therapy outcome in patients with primary malignant bone tumours / B. Moradi; A. Zahlten-Hinguranage, B. Lehner et al. // *International Orthopaedics.* – 2010. – Vol. 34(7). – P.1017-1023. DOI 10.1007/s00264-009-0921-z
291. Ke, Yin. Meta-analysis of limb salvage versus amputation for treating high-grade and localized osteosarcoma in patients with pathological fracture / K. Yin, Q. Liao, D. Zhong et al. // *Experimental and therapeutic medicine.* – 2012. – Vol. 4. – P. 889-894. DOI: 10.3892/etm.2012.685

292. Раздвижной протез для дистального отдела бедренной кости. Руководство по применению— IMPLANTCAST, 2002— 16с.
293. Greulich, W.W. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist / W.W. Greulich, S.I. Pyle. – ed. 2.– Stanford: Stanford University Press, 1959.
294. Paley, D. Multiplier method for predicting limb-length discrepancy / D. Paley, A. Bhave, J.E. Herzenberg et al. // J. Bone Joint Surg. Am. – 2000. – Vol. 82A. – P. 1432-1446.
295. Кучма, В.Р. Гигиена детей и подростков: учебник / В.Р. Кучма. – М: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 480 с. ISBN 978-5-9704-1430-9.
296. Common terminology criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). – U.S. Department of Health and Human Services. National institute of health. – National cancer institute, NIH Publication No. 09-5410 Revised June 2010 Reprinted June 2010. – P. 119-128.
297. Jacquin-Courtois, S. Interest and faisability of exercice and health counseling in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation / S. Jacquin-Courtois, J. MrMathieu, D. MrsClaire et al. // PRM Congress ESPRM-SOFMER Marseille. – 2014 (Palais du Pharo, Marseille, France, May 26-31, 2014).
298. Никитин, С.Е. Современный взгляд на серийные и индивидуальные ортезы в травматологии и ортопедии / С.Е. Никитин, М.В. Паршиков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 4. – С. 2017-2213.
299. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Онкология».
300. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Детская онкология».
301. Постановление Правительства Российской Федерации от 20 февраля 2006 года, N 95 «О порядке и условиях признания лица инвалидом (с изменениями на 10 августа 2016 года)»
302. Van den Berg, H. Results of diagnostic review in pediatric bonetumors and tumorlike lesions / H. Van den Berg, A. Slaar, H.M. Kroon et al. // J. Pediatr. Orthop. – 2008. – Vol. 28. – P. 561-564.
303. Mankin, H.J. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors / H.J. Mankin, T.A. Lange, S.S. Spanier // J. Bone Joint Surg. Am. – 1982. – Vol. 64. – P. 1121-1127.

304. Coathup, M.J. Non-invasive massive growing prostheses reduce infection in paediatric cancer patients / M.J. Coathup, S. Ahmad, J.F. Maempel et al. // *J. Orthop. Surg. (Hong Kong)*. – 2019. – Vol. 27(1). – 2309499019833403. doi: 10.1177/2309499019833403.
305. Medellin, M.R. Comparison of minimally invasive and non-invasive systems in lengthening total femoral prostheses / M.R. Medellin, T. Fujiwara, R. Clark et al. // *Bone Joint J.* – 2018. – Vol. 100-B(12). – P. 1640-1646. doi: 10.1302/0301-620X.100B12.BJJ-2018-0135.R1.
306. Bellera, C.A. Guidelines for time-to-event end point definitions in sarcomas and gastrointestinal stromal tumors (GIST) trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials) / C.A. Bellera, N. Pene, M. Ouali et al. // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26(5). – P. 865-872. doi: 10.1093/annonc/mdu360.
307. Geenen, M.M. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer / M.M. Geenen, M.C. Cardous-Ubbink, L.C. Kremer et al. // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297. – P. 2705-2715. doi: 10.1001/jama.297.24.2705.
308. Jemal, A. Cancer Statistics, 2010 / A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, E. Ward et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2010. – Vol. 60. – P. 277-300.
309. Ness, K.K. The Impact of Limitations in Physical, Executive, and Emotional Function on Health-Related Quality of Life Among Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study / K.K. Ness, J.G. Gurney, L.K. Zeltzer et al. // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2008. – Vol. 89(1). – P. 128-136. doi: 10.1016/j.apmr.2007.08.123.
310. Ness, K.K. Physical Performance Limitations in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort / K.K. Ness, M.M. Hudson, J.P. Ginsberg et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27(14). – P. 2382-2389. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1482.
311. Oeffinger, K.C. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer / K.C. Oeffinger, A.C. Mertens, C.A. Sklar et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355(15). – P.1572-1582.
312. Yeh, J.M. Chronic Conditions and Utility-Based Health-Related Quality of Life in Adult Childhood Cancer Survivors / J.M. Yeh, J. Hanmer, Z.J. Ward et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2016. – Vol. 108(9). – pii: djw046. doi: 10.1093/jnci/djw046. Print 2016 Sep.
313. Van Brussel, M. Physical function and fitness in long-term survivors of childhood leukaemia / Van Brussel M., T. Takken, J. Van der Net et al. // *Pediatr Rehabil.* – 2006. – Vol. 9(3). – P. 267-274.
314. Brouwer, C.A. Changes in body composition after childhood cancer treatment: impact on future health status-a review / C.A. Brouwer, J.A. Gietema, W.A. Kamps et al. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2007. – Vol. 63. – P. 32-46.

315. Kruijsen-Jaarsma, M. Effects of Exercise on Immune Function in Patients with Cancer: a Systematic Review / M. Kruijsen-Jaarsma, D. Révész, M.B. Bierings et al. // *Exerc. Immunol. Rev.* – 2013. – Vol. 19. – P. 120-143.

316. Ladha, A.B. Effects of acute exercise on neutrophils in pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: a pilot study / A.B. Ladha, K.S. Courneya, G.J. Bell et al. // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2006. – Vol. 28. – P. 671-677.

317. Chamorro-Viña, C. Exercise during hematopoietic stem cell transplant hospitalization in children / C. Chamorro-Viña, J.R. Ruiz, E. Santana-Sosa et al. // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2010. – Vol. 42. – P. 1045-1053.

318. Shore, S. Immune responses to exercise in children treated for cancer / S. Shore, R.J. Shepard // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* – 1999. – Vol. 39. – P. 240-243.

319. Грушина, Т.И. Физиотерапия при медицинской реабилитации детей со злокачественными новообразованиями / Т.И. Грушина // *Онкопедиатрия.* – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 164-174.

320. Хасанов, Р.Ш. Современные принципы реабилитации онкологических больных (обзор литературы) / Р.Ш. Хасанов, С.А. Озол, И.А. Гилязутдинов и др. // *Поволжский онкологический вестник.* – 2013. – № 4. – С. 49-55.