

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМЫ

Н.Н.ПАВЛЕНКО, Г.В.КОРШУНОВ, Е.В.ГЛАДКОВА, В.А.МУРОМЦЕВ, О.В.МАТВЕЕВА,
С.Г.ШАХМАРТОВА

ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России, 410002, г. Саратов, ул. Чернышевского,
д.148, , тел. + 8 (8452) 39-30-69 sarniito@yandex.ru

Аннотация. Проведен анализ результатов лечения за период с 1990 по 2012 гг. 97 больных (61 мужчина, 36 женщин) в возрасте от 6 до 75 лет с остеогенной саркомой, находившихся на лечении в СарНИИТО. На основании изучения клинико-лучевых и лабораторных параметров количество диагностических ошибок составило при остеогенной саркоме – $32,9 \pm 1,4\%$. Показано, что при уровне неоптерина свыше 7,1 нмоль/л, увеличение концентрации неоптерина является прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о прогрессировании патологического процесса, метастазировании опухоли. Установлено «омоложение» контингента больных, поступивших в ФГБУ «СарНИИТО» за последнее время остеогенной саркомы – $10,2 \pm 1,4$ года.

Ключевые слова: остеогенная саркома, диагностика, лечение.

DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT OF THE OSTEOGENOUS SARCOMA

N.N.PAVLENKO, G.V. KORSHUNOV, E.V.GLADKOVA, V.A.MUROMTSEV, O.V.MATVEYEVA,
S.G.SHAKHMARTOVA

Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics

Abstract. Results of the surgical treatment for the period from 1990 up to 2012 in the 97 patients (61 men, 36 women) aged from 6 to 75 suffered from osteogenous sarcoma who underwent a course of treatment in SarNIITO were analysed. On the grounds of physical X-ray, laboratory data the number of the diagnostic pitfalls in cases with osteogenous sarcoma made up $32,9 \pm 1,4\%$. It is demonstrated that with the neopterin level more than 7,1 nmole/liter increase in neopterin concentration is a predictable unfavorable sign indicative of pathologic process progression, tumour metastatic process. Determined «The rejuvenescence» of the contingent of patients with osteogenous sarcoma, who got to FGBU «SarNIITO» for the recent period – $10,2 \pm 1,4$ years is determined.

Key words: osteogenous sarcoma, diagnostics, treatment.

Остеогенная саркома поражает преимущественно детский, подростковый и юношеский возраст, когда происходит наиболее интенсивный рост скелета. Реже остеогенная саркома может наблюдаться и у лиц старшего возраста [1, 2]. Отсутствие клинических признаков на ранних стадиях развития остеогенной саркомы, разнообразие клинических, рентгенологических и морфологических её проявлений приводят к ошибочным диагнозам и неудовлетворительным результатам лечения. Даже появление в последние годы более совершенных методов лучевой диагностики (*компьютерная томография* (КТ), *ядерно-магнитно-резонансное исследование* (МРТ), *сцинтиграфия с остеотропными фармпрепаратами* [2, 3, 4]), значительно расширившие возможность ранней диагностики опухолей костной системы, не решают сложной проблемы диагностики. Основным методом верификации нозологических форм новообразования является морфологический [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Показано, что диагностическая чувствительность теста на неоптерин при различных формах рака составляет от 100% при поздних стадиях некоторых заболеваний крови до 20% при раке молочной железы. Увеличение концентрации неоптерина - признак прогрессирования опухолевого процесса, метастазирования или прогностическим показателем летального исхода [11].

Цель исследования – оптимизация диагностики и хирургического лечения, больных с остеогенной саркомой.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 76 историй болезни (1990-2009 годы) и 21 собственное наблюдение пациентов с опухолями (2010-2012 годы). Клиническое исследование включало сбор анамнеза и осмотр больного с определением ортопедического статуса (наличия симптомов заболевания, возраст, пол, поражения сегмента, болевой синдром, функция, деформация).

Лучевое исследование – рентгенография в двух проекциях (прямая и боковая) с изучением смежных суставов для определения локализации, формы и величины опухоли. Исследование проводили в динамике - до операции, через 3, 6 месяцев после операции и в течение 3 лет ежегодно, клинико-рентгенологическое динамическое наблюдение за больными позволило определить регресс опухолевого процесса после оперативного лечения и исключить продолженного роста и метастазирования. В ряде случаев по показаниям проводили компьютерную томографию (40 пациентов – 41,2%) и магнитно-резонансное (23 пациентов – 23,7%)

исследование для уточнения характера опухолевого процесса и выявления метастазов. Ангиография и компьютерная томография выполнена у 5 (5,2%) пациентов.

Также при поступлении пациентов в стационар определяли содержание неоптерина в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием ридера (Anthos 2020, Австрия) и набора реактивов фирмы JBL (США).

Оперативные вмешательства включали - ампутации или экзартикуляции верхних и нижних конечностей ввиду отсутствия технологии эндопротезирования, выполнены в период с 1990-2004 годы по архивным данным. При опухоли нижней трети голени ампутация выполняли в её верхней трети (3 наблюдения), при этом сохраняли коленный сустав. Ампутацию бедра выполняли при возможности в средней трети, то есть выше места прикрепления на бедре мышц голени (5 наблюдений). Ампутация выполнена 21 (26,6%) пациенту со следующей локализацией опухоли по сегментам: 11 – бедренная кость, 3 – лопатка, 3 – плечевая кость, 3 – голень, 1 ребро. Экзартикуляция выполнена 28 (28,9%) больным, при этом посегментарное расположение опухоли выглядело следующим образом: 7 – плечевая кость, 18 – бедренная кость, 1 – лопатка и в/з плечевая кость, 1 – основная фаланга V пальца кисти, 1 – основная фаланга IV пальца стопы.

Другие выполненные оперативные вмешательства – открытая биопсия, краевая резекция, удаление патологического очага, без замещения дефекта – 27 пациентам. В собственных исследованиях открытая биопсия, сегментарная резекция, удаление опухоли выполнена 12 (из 21) пациентам с тотальным эндопротезированием коленного сустава с использованием онкологического эндопротеза (БМСИ) – 5 пациентов; эндопротезирование тазобедренного сустава, онкологический эндопротез (БМСИ) – 1 пациент; эндопротезирование плечевого сустава онкологическим эндопротезом (Prospron) – 6 пациентов (медицинская технология ФС №2009/014). Эндопротезирование у онкологических больных начато с 2005 года.

Диагноз верифицировали морфологическим методом на основании изучения макро- и микропрепаратов, полученных во время операции, определить степень зрелости опухоли (методика Российского НИИТО им. Р.Р.Вредена).

Цифровые результаты исследования обработаны методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений, а также методом χ^2 (12). Различия считали достоверными при значениях степени вероятности $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Остеогенная саркома диагностирована у 97 пациентов в возрасте от 6 до 75 лет, причем преимущественной локализацией являлся дистальный конец бедренной кости (40 пациентов – 41,2%), проксимальный отдел большеберцовой кости (16 пациентов – 16,5%), лопатка (5 пациентов – 5,2%), предплечье (5 пациентов – 5,2%), плечевая кость (5 пациентов – 5,2%), кисть (4 пациента – 4,1%), стопа (3 пациента – 3,1%), плоские кости таза (6 пациентов – 6,2%), крестец (4 пациента – 4,1%), грудная клетка (1 пациент – 1,1%), малоберцовая кость (1 пациент – 1,1%).

В клинической картине остеогенной саркомы наиболее характерен выраженный болевой синдром, появляющийся с самых ранних стадий заболевания, усиливающийся по ночам (66 пациентов – 68,1%). Остеогенную саркому чаще всего обнаруживали в метафизах (56 пациентов – 57,7%) длинных трубчатых костей. При осмотре обнаруживали увеличение объема (окружности) конечности над опухолью (58 пациентов – 59,8%), усиление сосудистого рисунка, повышение местной температуры. Часто наблюдали ограничение движений в близлежащем суставе (56 пациентов – 57,7%). При рентгенографии отмечали разрушенный кортикальный слой и выход опухоли в окружающие мягкие ткани. Характерным признаком для остеогенной саркомы была периостальная реакцию в виде козырька Кодмэна или спиклообразного (иглочатого) периостита. В экстраоссальном компоненте опухоли встречали участки патологического костеобразования (28 пациентов). На ранних стадиях заболевания отмечены центрально или эксцентрически расположенные литические очаги деструкции небольших размеров, с нечеткостью контуров кортикального слоя на ограниченном протяжении. Для остеогенной саркомы характерным было гематогенное метастазирование в легкие.

На первом году после операции летальный исход отмечен у 5 пациентов, на 2-м году – у 4, на 3-4 годах – у 6, на 5 – году после операции – у 3 пациентов (5-летняя частота выживаемости составила 14,3%). Основная причина смертности - метастазирование в легкие, печень, почки, позвоночник. При выполнении экзартикуляции умерло на первом году после операции 2 пациента, на 2-м году – 3, на 3-м году – 5, на 4-м – 3, на 5 году – 4 пациента (5-летняя частота выживаемости составила 39,3%).

Дифференциальный диагноз проводили с другими злокачественными опухолями костей (опухоль Юинга, фибросаркома и др. У больных старше 40-45 лет часто наблюдали метастатическое поражение костей).

Симулировать остеогенную саркому могут некоторые формы безсвищевых и не образующих секвестров остеомиелитов, а также некоторые формы посттравматических периоститов или посттравматических параоссальных гетеротопических оссификатов.

Предоперационная химиотерапия проведена 22 больным. У 5 больных выявленные микрометастазы в легких были ликвидированы, что позволило выполнить 3 пациентам реконструктивные операции на конечностях. На основании гистоморфологического исследования опухоли подбиралась адекватная послеоперационная химиотерапия. В результате проведенных анализов химиотерапия была назначена 8 пациентам, смена препаратов произведена 4 больным и прекращено лечение 10 пациентам.

До операции проводили цитоморфологическое исследование пунктата, а также самого операционного материала. Опухоль отличает выраженный полиморфизм клеток с наличием большого количества митозов, с преобладанием при некоторых формах полиморфноклеточных или веретенноклеточных элементов. Обязательным признаком является наличие новообразованных остеоидных структур, от отдельных бесформенных полей остеоида до значительных очагов примитивного костеобразования.

Цитологическая диагностика при различных вариантах остеогенной саркомы не имеет каких-либо характерных особенностей.

Гистологическая картина: картина злокачественной опухоли состоит из одноядерных вытянутых клеток, встречаются многоядерные гигантские клетки по типу остеокластов, очаги молодых остеоидов.

При проведении сопоставления результатов клинико-инструментального обследования больных до хирургического вмешательства с гистоморфологическим исследованием выявлено несоответствие между клинико-рентгенологическим и гистоморфологическими диагнозами при остеогенной саркоме у $32,9 \pm 1,4$.

Результаты исследований свидетельствуют о значительном повышении уровня неоптерина при наиболее злокачественных формах опухолей костной системы. Установлено, что при значениях содержания неоптерина в сыворотке крови выше 2,6 нг/мл и до 7,1 нг/мл – констатируют доброкачественный опухолевый процесс, при значении выше 7,1 нг/мл – злокачественный опухолевый процесс, что в дальнейшем было подтверждено результатами гистоморфологических исследований (патент РФ на «Способ диагностики опухоли костной системы» № 2454665 от 27.06.2012 г. Бюл. № 18). Диагностические чувствительность, специфичность и общая точность способа определения неоптерина составили соответственно: 91,3, 72,9 и 79%.

Летальность больных при экзартикуляции конечности ниже (60,7%), чем при ампутации (85,7%), хотя качество жизни больных с экзартикуляцией страдает в большей степени из-за сложности протезирования, а, следовательно, затрудняется и их социальную реабилитацию.

Отмечено, что происходит снижение возраста больных опухолевыми заболеваниями, поступивших на лечение в институт в наших наблюдениях по сравнению с архивными данными. Средний возраст больных с остеогенной саркомой составил соответственно $31,1 \pm 3,8$ и $41,3 \pm 1,5$ года. Наблюдается гендерное различие при поступлении пациентов в институт. Так, ретроспективно установлено, что средний возраст женщин составил 48,3 года, а мужчин – 36,4 года, а в собственных исследованиях соответственно – 28,8 и 31,8. Половой диморфизм при ретроспективном исследовании составило 1,5 (45: 31), а в собственных наблюдениях – 3,2 (16: 5). Следует отметить омоложение контингента больных, поступивших в ФГБУ «СарНИИТО» в более поздний период.

Выводы. Современная диагностика костных сарком является комплексным и многокомпонентным, включающим современные лучевые методы диагностики в соответствии с онкологическим стандартами, а также гистоморфологические и биохимические исследования.

Оптимизация хирургического лечения, больных с остеогенной саркомой, включает в себя комбинированное лечение с предоперационной индукционной химиотерапией и выполнением органосохраняющих операций (эндопротезирование) и динамического наблюдения онколога.

Несоответствия гистоморфологической картины с клинико-лучевой диагностикой при остеогенной саркоме составили – $32,9 \pm 1,4$ ($P < 0,05$).

Значения содержания неоптерина в сыворотке крови выше 2,6 нг/мл и до 7,1 нг/мл – соответствует доброкачественному опухолевому процессу, а при значении выше 7,1 нг/мл – злокачественному процессу.

Установлено «омоложение» поступившего контингента больных с остеогенной саркомой за периоды с 1990-2009 гг. и 2010-2012 гг. – на $10,2 \pm 1,4$ года.

Литература

1. Лоскутов, А.Е. Современные аспекты диагностики злокачественных опухолей костей и мягких тканей конечностей / А.Е.Лоскутов, А.Н.Кондрашов, А.М.Бойко // Ортопедия, травматология и протезирование.– 2005.– № 1.– С. 5–10.
2. Брюханов, А.В. Магнитно-резонансная томография в остеологии / А.В.Брюханов, А.Ю.Васильев.– М.:ОАО «Издательство «Медицина», 2006.– 200 с.
3. Холин, А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы / А.В. Холин.– Изд. 2-е, переработанное.–СПб.: Гиппократ, 2007.– 256 с.
4. Прокоп, М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: Учеб. Пособие: в 2 т. / Матиас Прокоп, Михаэль Галански // Пер. с англ.; Под ред. А.В.Зубарева, Ш.Ш. Шотемора.– М.: МЕДпресс-информ, 2006-2007.– 710 с.
5. Злокачественные опухоли детского возраста / Д.В.Ковалев [и др.]– Учеб. пособие.– М.: МАКС Пресс, 2008.– 112 с.
6. Бабоша, В.А. Диагностика опухолей костей конечностей / В.А.Бабоша // Травма.– 2004.– Т. 5.– №2.– С. 224–234.
7. Вырва, О.Е. Алгоритм обследования больных с опухолями поражениями скелета / О.Е. Вырва, И.В. Шевченко, Я.А.Головина // Укр. мед. альманах.– 2005.– Т. 8.– № 2.– С. 27–31.

8. *Матвеева, И.И.* Цитологическая диагностика опухолей костей у детей / И.И.Матвеева // Клинико-лабораторная диагностика.– 2003.– № 8.– С. 25–31.

9. Растворимая форма молекулы адгезии эндотелия сосудов I типа в сыворотке крови больных опухолями костей / Н.Е.Кушлинский [и др.]// Человек и лекарство: материалы XII Росск. Нац. конгр.– Москва, 2005.– 162 с.

10. Молекулярно-генетическое исследование у детей с опухолями семейства саркомы Юинга / А.И. Карселадзе [и др.] // Человек и лекарство: материалы XII Рос. Нац. конгр.– М., 2005.– С. 134–135.

11. *Шевченко, О.П.* Неоптерин / О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко, О.В.Орлова.– М.: Реафарм, 2003.– 64 с.