

М. Д. Алиев

**АКАДЕМИК Н. Н. ТРАПЕЗНИКОВ —
ОСНОВОПОЛОЖНИК ОТЕЧЕСТВЕННОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ОРТОПЕДИИ**

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Онкологическая ортопедия — мультидисциплинарная наука, появившаяся в конце XX в. и объединившая в себе новейшие достижения онкологии (химио- и лучевой терапии), ортопедии и травматологии, общей хирургии, микро- и сосудистой хирургии, неврологии, нейрохирургии и других специальностей.

В середине 60-х гг. прошлого столетия под руководством академика Николая Николаевича Трапезникова в РОНЦ РАМН была создана уникальная специализированная клиника, где больным с опухолями костей и мягких тканей проводился весь комплекс лечебных мероприятий — от химиотерапии до хирургического или лучевого лечения. Клиникой был накоплен уникальный материал, посвященный лечению более 4000 больных с первичными опухолями костей.

Эволюция, произошедшая в последние десятилетия в изучении биологии и методов лечения сарком костей, очевидна. Благодаря успехам химиотерапии на смену калечащим операциям пришла органосохраняющая хирургия. Н. Н. Трапезников впервые в отечественной онкологии внедрил неoadъювантную химиотерапию при саркомах костей. Наряду с современными хирургическими методиками новые режимы лечения позволяют сохранить конечности более чем у 80% больных, при этом 5-летняя выживаемость достигает 65%. Академик Н. Н. Трапезников разработал принципы комбинированного лечения опухолей таких сложных локализаций, как кости таза и позвоночника.

В конце 90-х гг. прошлого столетия начато активное изучение одной из наиболее сложных проблем современной онкологии — лечения больных с метастатическими поражениями скелета.

В последние годы жизни Н. Н. Трапезников наметил ряд перспективных научных направлений. Это разработка индивидуализированных режимов химиотерапии и программы онкоортопедической поддержки больных с метастатическими поражениями скелета, снижение частоты осложнений после сохраненных операций, эндопротезирование сложных анатомических локализаций, продолжение фундаментальных исследований по изучению биологии опухолей костей, использование достижений геной и тканевой инженерии.

Ключевые слова: первичные и метастатические опухоли костей, онкологическая ортопедия, химиотерапия.

Cancer orthopedics is a multidisciplinary speciality appearing in the late 20th century to combine innovative achievements in oncology (chemotherapy and radiotherapy), orthopedics and traumatology, general surgery, micro- and macrovascular surgery, neurology, neurosurgery and other specialities. In the mid sixties of the last century a unique specialized clinic was set-up under the head of Academician N.N.Trapeznikov at the Cancer Research Center, RAMS, in which patients with bone and soft-tissue tumors received multimodality treatment ranging from chemotherapy to surgery or radiotherapy. The clinic has unique experience in the treatment of more than 4,000 patients with primary bone tumors.

Over the last decades there was a dramatic advance in the understanding of bone sarcoma biology and treatment. Limb-preservation surgery replaced mutilating procedures. This was possible owing to the progress in chemotherapy. N.N.Trapeznikov was the first in this country to use neoadjuvant chemotherapy in bone sarcoma. Novel regimens together with up-to-date surgical procedures (implants, bone autoplasty, microvascular and vascular surgery) ensure limb preservation in more than 80% of cases, the 5-year survival

reaching 65%. Academician N.N. Trapeznikov developed fundamentals of combination treatment for bone tumors of difficult sites such as pelvis and spine. In the late nineties of the last century N.N. Trapeznikov initiated active study of a most complicated problem of modern oncology, i.e. metastatic bone tumors. Main focus was made on the Ilizarov's approach providing reliable fracture fixation, early patient's activation and start of antitumor treatment.

In the last years of his life N.N. Trapeznikov outlined principal fields of new research in bone cancer. These were individual treatment approach in chemotherapy, reduction in early and late morbidity, recurrence in patients with bone implants. We lack experience in re-prosthesis and prosthesis in difficult anatomical sites.

The prospects in pelvic surgery are associated with computer modeling and navigation in planning of postresection defect reconstruction. Perspectives of cancer orthopedics are in general related to development of new combination-modality treatment regimens, programs for orthopedic support of patients with metastatic bone involvement, continuation of basic research in bone tumor biology, utilization of achievements in genetic and tissular engineering.

Key words: primary and metastatic bone tumors, clinical orthopedics, chemotherapy.

Онкологическая ортопедия — мультидисциплинарная наука, появившаяся в конце XX в. и объединившая в себе новейшие достижения онкологии (химио- и лучевой терапии), ортопедии и травматологии, общей хирургии, микро- и сосудистой хирургии, неврологии, нейрохирургии и других дисциплин. Специалисты, занимающиеся диагностикой и лечением опухолей опорно-двигательного аппарата, должны владеть широкими знаниями и навыками в различных разделах фундаментальной и прикладной медицинской науки.

Первичные опухоли скелета — относительно редкие новообразования человека. Поражая преимущественно лиц молодого возраста, они нередко отличаются чрезвычайной агрессивностью и склонностью к раннему метастазированию, приводящему к гибели больного. В пожилом возрасте чаще возникают метастатические опухоли костей.

В середине 60-х гг. прошлого столетия под руководством академика Николая Николаевича Трапезникова в РОНЦ РАМН была создана уникальная специализированная клиника, где больным с опухолями костей и мягких тканей проводился весь комплекс лечебных мероприятий — от химиотерапии до хирургического или лучевого лечения. За относительно короткий период клиникой был накоплен наиболее ценный не только в России, но и в мире материал, посвященный морфологии, биологическим особенностям, методам диагностики и терапии более 4000 больных с первичными опухолями костей. Глубокий анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения позволил определить оптимальные методы диагностики и лечебную тактику при данной патологии, а также наметить перспективы для дальнейших научных исследований.

При доброкачественных новообразованиях костей методом выбора, как и в прошлом, остается хирургическое лечение. Хотя продолжается внедрение новых хирургических технологий и достижений науки, основные виды оперативных вмешательств и способы замещения костных дефектов, образующихся после удаления опухоли, разработаны в середине прошлого века. Ортопедические аспекты в лечении данного контингента больных развивались относительно медленно, эволюционным путем, и больших открытий в этой проблеме в ближайшем будущем не ожидается.

Наиболее сложным разделом клинической онкологии остается хирургическое лечение первичных и метастатических злокачественных опухолей скелета. Эволюция, произошедшая в

последние десятилетия в изучении биологии и методов лечения сарком костей, очевидна. Наиболее драматично ситуация складывалась до наступления эры химиотерапии. В тот период «саркома костей» и «ампутация» считались синонимами. Попытки сохранить конечности чаще всего заканчивались неудачно. Даже после блестяще выполненных операций появлялись местные рецидивы и наступало дальнейшее прогрессирование заболевания. Несмотря на выполнение тяжелых, инвалидизирующих вмешательств, судьба большинства пациентов была печальной. В течение полутора-двух лет они погибали от прогрессирования легочных метастазов, которые, как оказалось, существовали, но клинически не проявлялись в момент установления диагноза. Стало понятно, что терапия этих опухолей должна быть комплексной и предусматривать помимо локального лечения, т. е. хирургического удаления опухоли или лучевой терапии, также и воздействие на отдаленные микрометастазы. Попытки системного воздействия на опухолевый процесс предпринимались с 60-х гг. XX в., однако имевшиеся в то время противоопухолевые препараты в целом оказались малоэффективными. Только с середины 70-х гг., когда появились новые антрациклиновые антибиотики, в отделении общей онкологии НИИ клинической онкологии началось активное изучение роли лекарственной терапии при лечении сарком костей высокой степени злокачественности. Уже к 1981 г. появились первые результаты, которые свидетельствовали о высокой эффективности комбинированного подхода [3]. Более 30% больных переживали 5-летний срок, в то время как после только хирургического или лучевого лечения этот показатель не превышал 7%.

В начале 80-х гг. появились первые сообщения о результатах новой концепции в лечении сарком костей, так называемой неоадьювантной химиотерапии. Вскоре после этого, впервые в отечественной онкологии, под руководством Н. Н. Трапезникова данная стратегия была внедрена и до настоящего времени используется в РОНЦ в качестве стандартной.

Предоперационная химиотерапия обладает рядом очевидных преимуществ. Во-первых, достигается раннее воздействие на микрометастазы. Во-вторых, под влиянием химиотерапии в опухоли нередко происходят глубокие некробиотические изменения, ее большая часть погибает и замещается фиброзной тканью. Размеры опухоли значительно уменьшаются, тем

самым шансы на сохранение конечности существенно возрастают. В таких условиях вероятность возникновения местного рецидива во много раз ниже, чем при операции, выполняемой без предоперационной химиотерапии.

Наиболее высокие шансы излечения от этих ранее смертельных заболеваний у больных, у которых опухоли оказались высокочувствительными к лекарственной терапии. При полном некрозе опухоли вероятность излечения больного с одной из наиболее агрессивных опухолей человека, остеосаркомой, превышает 80%. Следует признать, что эффективность химиотерапии не всегда была достаточно высокой. Режим, который использовался в клинике до 1998 г., позволял получить хороший локальный эффект и относительно благоприятный прогноз только у 10% больных [4]. Доля ампутиций и экзартикуляций среди всех оперативных вмешательств составляла около 40%.

В последние годы жизни академик Н. Н. Трапезников вдохновил своих учеников на усовершенствование неоадьювантного подхода к лечению сарком костей. С 1999 г. используется новый режим лекарственной терапии, включающий 96-часовую внутривенную инфузию доксорубицина в дозе 90 мг/м² и 2-часовую внутриартериальную инфузию цисплатина в дозе 120 мг/м² [5]. Этот протокол оказался достаточно агрессивным и токсичным. Нередко в периоде цитопении больным приходилось назначать интенсивную антибактериальную терапию, переливания компонентов крови и вводить колониестимулирующие факторы. В то же время удалось увеличить в 4 раза долю больных с выраженным локальным эффектом в виде полного некроза опухоли.

Прогресс в химиотерапии сарком костей привел к существенному увеличению продолжительности жизни больных. Более 65% из них переживают 5-летний срок и считаются излеченными. Естественно, что в этих условиях возрастают требования к качеству жизни. Появление эффективной химиотерапии, улучшение качества визуализации опухоли с помощью современных инструментальных методов (компьютерная и магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия), внедрение новых способов и материалов для замещения костных дефектов — все это способствовало тому, что излечение 80—90% пациентов с саркомами костей стало возможным без тяжелых, инвалидизирующих операций.

Благодаря расширению показаний к сохранным операциям у больных с саркомами костей развитие ортопедии в онкологии получило новый импульс. Изучение биологии этих опухолей и возможностей различных методов лечения способствовало окончательному формированию онкологической ортопедии как мультидисциплинарного научного направления в клинической онкологии. К сожалению, во многих отечественных клиниках основное внимание уделяется ортопедическим аспектам лечения больных с саркомами костей и способам замещения костных дефектов. При этом не учитываются особенности их биологического роста, пути локально-регионарного и системного метастазирования, возможности лекарственного лечения, не соблюдаются принципы онкологического радикализма. Для оценки степени местной распространенности не всегда используется весь арсенал современных методов визуализации этих опухолей. Поэтому нередко больные поступают в специализированные

клиники с уже развившимися местными рецидивами или с высоким риском их возникновения. Все это еще раз подтверждает, что онкоортопедия существенно отличается от традиционной ортопедии.

Академик Н. Н. Трапезников был убежден, что при удалении опухолей костей на первом месте всегда стоят принципы онкологического радикализма — абластичность, футлярность и зональность. Опухоль всегда должна удаляться в пределах здоровых костных и мышечных тканей. И только на втором месте стоят функциональные аспекты и возможность сохранения конечности. Опасность возникновения местного рецидива и дальнейшего прогрессирования заболевания в первую очередь должна учитываться и врачом, и самим больным.

В течение многих лет сотрудники отделения общей онкологии разрабатывают различные органосохраняющие хирургические вмешательства и способы замещения костных дефектов. Исследования ведутся по нескольким направлениям.

В 70-х гг. прошлого столетия под руководством академика Н. Н. Трапезникова экспериментально обоснован и внедрен в клинику метод замещения костных дефектов крупными человеческими аллотрансплантатами. Наряду с преимуществами метод не был лишен ряда недостатков, среди них следует отметить нагноение, переломы и рассасывание трансплантатов. За эту работу Н. Н. Трапезников вместе с группой соавторов был удостоен Государственной премии СССР и двух премий АМН СССР им. Н. Н. Петрова.

Интенсивно развивалась методика замещения пострезекционных дефектов металлическими эндопротезами отечественного и зарубежного производства. С 1991 г. по настоящее время в отделении установлено более 600 эндопротезов длинных трубчатых костей и крупных суставов. При опухолях, поражающих кость на большом протяжении, разработана техника их тотального замещения эндопротезами. Совместно с французскими и со швейцарскими учеными был спроектирован собственный протез, защищенный впоследствии патентом, который имеет ряд преимуществ перед другими моделями, позволяет достичь лучшей функции и уменьшения количества послеоперационных осложнений.

Одно из перспективных направлений в онкоортопедии — реконструкция дефектов костными трансплантатами на микрососудистых анастомозах. Метод отличается тем, что для пластики используется собственная костная ткань, которая впоследствии гипертрофируется, что позволяет восстановить опорно-двигательные свойства оперированной конечности. В последние годы пластика свободными костными и костно-мышечными трансплантатами стала в отделении рутинным вмешательством [1].

При местнораспространенных саркомах костей и мягких тканей широко используется методика резекций магистральных сосудов с последующей пластикой сосудистыми протезами или аутовеной. Данный подход позволил расширить показания к органосохраняющим операциям и в то же время — повысить степень онкологического радикализма при удалении этих новообразований. Опыт лечения более 30 больных показал, что частота местных рецидивов после таких вмешательств не превышает 5%.

Совместно с учеными г. Кургана разработаны методология и показания к применению онкологическим больным метода Илизарова. Это направление является приоритетным для России. Метод применяется для замещения обширных пострезекционных дефектов длинных трубчатых костей и фиксации костных аутотрансплантатов [4]. В отделении выполнено более 40 замещений костных дефектов протяженностью от 8—10 до 20—25 см. Следует отметить, что компрессионно-дистракционный остеосинтез по Илизарову у онкологических больных может быть сопряжен с более высокой частотой местного и системного прогрессирования заболевания. Объяснения данному явлению пока нет, хотя мы предполагаем, что это может быть связано с выделением в период дистракции ряда факторов роста, вовлеченных, по-видимому, в патогенез некоторых сарком костей.

Сложным и драматическим направлением в онкологии является лечение сарком костей таза и крестца. До появления эффективной химиотерапии таким больным чаще всего выполнялись тяжелейшие, высококалечащие операции в объеме межподвздошно-брюшного вычленения, сопровождающиеся нередкой массивной операционной кровопотерей и высокой операционной летальностью. В последние годы благодаря успехам комбинированного лечения, анестезиологии и реаниматологии, усовершенствованию методов визуализации опухоли значительно расширились показания к резекциям костей таза и крестца. Такие операции обладают рядом неоспоримых преимуществ, в первую очередь функционального характера. С другой стороны, оправданными стали высококалечащие операции при саркомах высокой степени злокачественности, так как за счет интенсивной полихимиотерапии удается контролировать заболевание этих пациентов на системном уровне. Новые методики протезирования, психологической и социальной реабилитации обеспечивают удовлетворительное качество жизни этих пациентов. В отделении выполнено более 150 резекций костей таза различного объема.

Одним из наиболее сложных разделов современной онкологии является лечение больных с генерализованными формами рака с метастазами в кости. Возникающие ортопедические осложнения — патологические переломы костей конечностей или позвоночника — существенно осложняют судьбу этих больных, которые становятся прикованными к постели и требуют постоянного ухода.

Активное изучение этой сложной проблемы начато в отделении под руководством Н. Н. Трапезникова в конце 90-х гг. прошлого столетия. В дополнение к известным методам лечения патологических переломов, таких, как интрамедуллярный или накостный металлоостеосинтез, приоритетное значение приобрел метод Илизарова. Лечение патологических переломов этим методом позволяет достичь надежной фиксации, рано активизировать больного и начать противоопухолевое лечение. Через 4—6 мес, в случае эффективности противоопухолевой терапии, формируется полноценная костная мозоль и после демонтажа фиксирующего аппарата функция конечности и суставов практически полностью восстанавливается. Данная методика была применена у 50 больных. Наиболее показательные результаты получены у больных с метастатическим раком молочной железы, осложненным переломом шейки бедра.

Значительные трудности возникают при метастатическом поражении позвоночника, когда отмечаются выраженный болевой синдром, компрессия спинного мозга и нарушение функции тазовых органов. Операции на позвоночнике в сочетании с современными режимами гормоно- и химиолучевой терапии позволяют по-новому оценить перспективы этого, практически инкурабельного в прошлом, контингента больных. Благодаря комплексному подходу к лечению метастатических опухолей позвоночника у большинства пациентов наступает стойкое улучшение неврологического статуса, полное или частичное восстановление нарушенных функций тазовых органов, улучшается качество жизни. Нами накоплен опыт комбинированного лечения более 100 больных с метастатическими поражениями различных отделов позвоночника [2]. Виды выполняемых в отделении оперативных вмешательств разнообразны: декомпрессивные ламинэктомии без стабилизации позвоночника, декомпрессивно-стабилизирующие операции передним и задним доступом. В последние годы освоена методика чрескожной вертебропластики костным цементом при остеолитических поражениях позвонков. Этот малоинвазивный метод позволил уменьшить интенсивность болевого синдрома у 20 (80%) из 25 оперированных больных.

Отличительной особенностью современной онкоортопедии является тесное сотрудничество клиницистов с представителями фундаментальных наук. Изучением биологии, диагностикой и лечением сарком костей занимаются патологи, биохимики, диагносты, химиотерапевты, ортопеды, микрохирурги, пластические хирурги, неврологи, нейрохирурги, лучевые терапевты и другие специалисты.

Академик Н. Н. Трапезников внес наиболее весомый вклад в координацию научных исследований различных аспектов биологии и лечения опухолей костей. В этом контексте показательны совместные работы с лабораторией клинической биохимии РОНЦ, касающиеся патогенеза самой распространенной опухоли кости — остеосаркомы. Этот раздел связан с изучением гормонов и их рецепторов, цитокинов, полипептидных факторов роста, механизмов запрограммированной клеточной гибели (апоптоза), активаторов и ингибиторов неоангиогенеза у больных остеосаркомой в оценке ее метастатического потенциала. Биохимические исследования позволили предложить ряд новых патогенетических методов терапии остеосаркомы, выбрать более эффективный метод лечения каждому больному и предсказать прогноз болезни. Анализ биохимических, молекулярно-биохимических и эндокринологических данных впервые позволил выявить факторы, которые активируют процессы инвазии и метастазирования опухолевых клеток, а также ряд новых «мишеней» противоопухолевой терапии остеосаркомы.

После кончины академика Н. Н. Трапезникова исследования по всем темам были продолжены, также намечены основные направления научных исследований на перспективу. В области комбинированного лечения сарком костей предполагается разработать более индивидуализированные лечебные подходы с учетом факторов прогноза и ответа на индукционное лечение. В области эндопротезирования большее внимание будет уделено снижению частоты

ранних и поздних осложнений, уменьшению частоты рецидивов. Будет продолжено накопление опыта повторного (ревизионного) эндопротезирования, а также протезирования при поражениях сложных анатомических локализаций. Перспективы развития хирургии таза связаны с внедрением компьютерного моделирования и навигации при планировании реконструкции пострезекционных дефектов. Наряду с этим предполагается расширить показания к эндопротезированию костей таза.

Общие перспективы развития онкологической ортопедии нам видятся в поиске новых, патогенетически обоснованных режимов комбинированного лечения первичных опухолей костей, в разработке комплексной программы онкоортопедической поддержки больных с метастатическими поражениями скелета, в продолжении фундаментальных исследований по изучению биологии опухолей костей, в использовании достижений генной и тканевой инженерии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М. Д., Соболевский В. А., Тепляков В. В. и др. Наш опыт микрохирургической пластической хирургии при лечении больных с опухолями опорно-двигательного аппарата // Новое в онкологии. — Воронеж, 2001. — С. 318—325.
2. Алиев М. Д., Каллистов В. Е., Валиев А. К. Лечение компрессионного синдрома при метастатическом поражении позвоночника // Новое в онкологии. — Воронеж, 2001. — С. 326—329.
3. Трапезников Н. Н., Соловьев Ю. Н., Еремина Л. А. Прогресс в лечении остеосаркомы // Вестник ОНЦ РАМН. — 1993. — №1. — С. 3—9.
4. Трапезников Н. Н., Алиев М. Д., Синюков П. А. Прогресс и перспективы развития методов лечения злокачественных опухолей костей // Вестник ОНЦ РАМН. — 1998. — №1. — С. 7—13.
5. Трапезников Н. Н., Алиев М. Д., Мачак Г. Н. Лечение остеосаркомы конечностей на рубеже столетий. Полувековой опыт исследований // Вестник ОНЦ РАМН. — 2001. — №9. — С. 46—49.

Поступила 14.04.2003