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

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 IIB
		Waldemar Link	глубокое инфицирование, реэндопротезирование	IVA
		Poldi	глубокое инфицирование, реэндопротезирование	IVB
	растущий неинвазивный	Implantcast	асептическая нестабильность, реэндопротезирование	IIB
	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 IIB

Продолжение таблицы 119

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

* 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
тазобедреннный	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 $см^3$, 112,3 $см^3$ и 1834,6 $см^3$, 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 (Rephyisis)	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 сустава, 8 мес.	нет
Саркома Юинга левой плечевой кости, mts в мягкие ткани, костный мозг	1834,6	экзартикуляция левой плечевой кости, замещение дефекта тотальным эндопротезом (Rephyisis)	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

Продолжение таблицы 122

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
Злокачествен-ная 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 злокачествен-ной адамантиномы левой малоберцовой кости, mts в мягкие ткани левой голени	Резекция левой малоберцовой кости на уровне проксимального метадифиза, 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± 7,65 мес. (SD= 51,92). Мальчиков было 22 (47,8%), девочек – 24 (52,2%). Средний возраст на момент ортопедического осмотра составил 15,09 ± 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 адамантиномы 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**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
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**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
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
IIB	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 IIB 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 ± 52,84 (от 0 до 1697,3 $см^3$; SD=330,04), мягкотканный 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	**n**	**%**
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**	
	n	**%**	**n**	**n**
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

Продолжение таблицы 133

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 ребенкаа с выявленной тугоподвижностью суставов консервативная терапия в объеме ЛФК была поведена 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

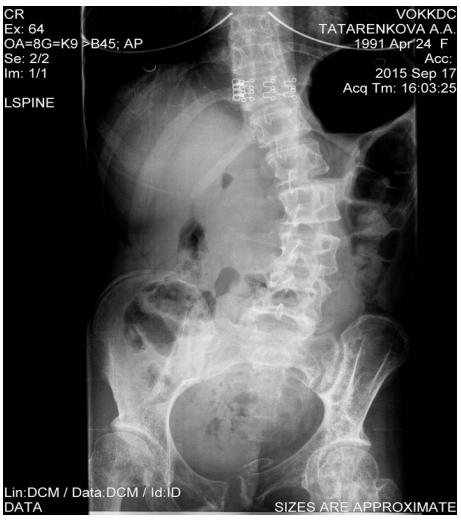


Рисунок 19 – Саркома Юинга костей таза, метастазы в правую плечевую кость, множественные метастазы в легкие, химиолучевое лечение и ВДХТ в 1999 году, левосторонний поясничный сколиоз через 14 лет после лечения

Из 31 ребенка со сколитотической деформацией 25 (80,6%) были проведены реабилитационные мероприятия, в том числе – 24 (77,4%) консервативного характера – ЛФК, гидрокиезотерапия.

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 ± 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 (реэндопротезирование)
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 (реэндопротезирование)
5.	Эндопротезирование бедра тотальным двухсуставным эндопротезом	нижней конечности за счет бедра	11	растущий неивазавный	нестабильность, (реэндопротезирование)
6.	Эндопротезирование коленного сустава, с резекцией дистального отдела бедренной кости, предоперационная ЛТ	нижней конечности за счет бедра	8	стандартный	инфицирование, остеомиелит, перипротезный перелом (реэндопротезирование)
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 зндопротезирование 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 формирование 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, Ca, P, ЩФ (костная),

Ca ++, креатинин, мочевина, и биохимический анализ суточной мочи: Ca, P. Дезоксипиридинолин (ДПИД) утренней мочи, паратгормон, остеокальцин, β – cross-laps крови, 25(OH)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 культи бедренной кости развился перипротезный перелом. Длительное консервативное лечение проведено без эффекта, выполнено реэндопотезирование.

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).

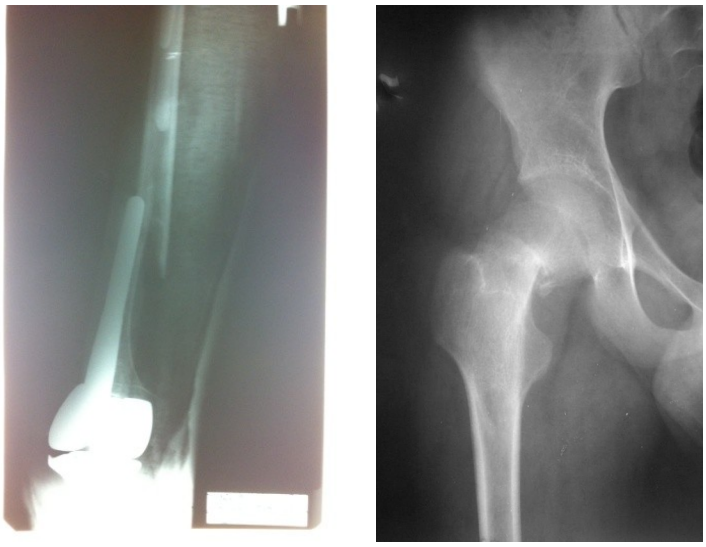


Рисунок 22 – Закрытый перелом шейки правого бедра со смещением и закрытый перелом диафиза правой бедренной кости со смещением. Выполнены тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава и открытая репозиция перелома диафиза правой бедренной кости на границе средней и нижней трети, фиксация 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 терапии с аутотрансплантацией ПСК. Достигнута ремиссия. В 2007 году, через 33 месяца диагностирована вторая опухоль: острый миелобластный лейкоз, М2 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 - CTCAE (Common terminology criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0) [296]. Степень тяжести ортопедических последствий оценивалась следующим образом (Таблица 135).

Таблица 135 – Степень тяжести последствий по CTCAE 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 ассиметрия	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	Бессимпомный	Требующий иммобилизации	Требующий репозиции, хирургического вмешательсива
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, ургентные состояния, острый миелобластный лейкоз, М2 морфологический вариант, к V степени – смерть в результате последствий. Вывихи и переломы сорождались тяжелыми симптомами, смещением отломков, нарушением функции конечности и потребовали оперативных вмешательств, что

соответствовало 3 степени классификации последствий. Количество пациентов по степени тяжести последствий по CTCAE Version 4.0 было следующим (таблица 136).

Таблица 136 – Количество пациентов по степени тяжести последствий по CTCAE 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, М2 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±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**		**Экстра оссальная**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
1-2	**4**	**12,5**	**1**	**25,0**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**

Продолжение таблицы 137

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).

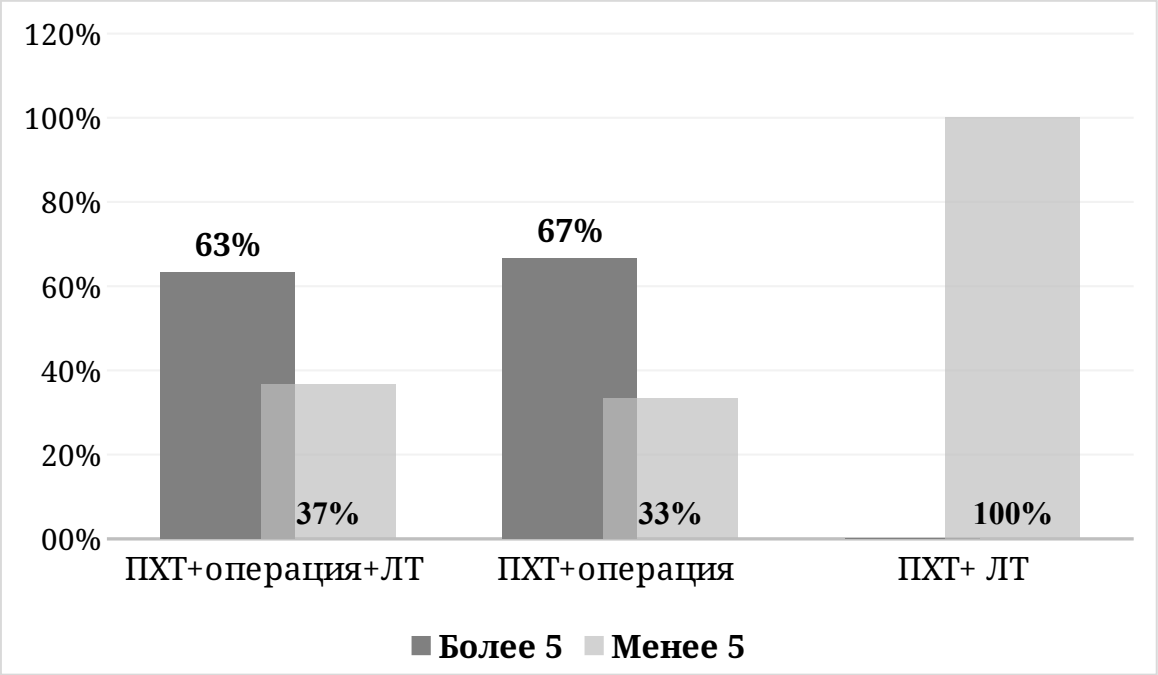


Рисунок 24 – Зависимость количества последствий от объема лечения

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 неоадъювантную 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 адъювантную ПХТ. Цель – полное, либо частичное восстановление функции конечности после операции.

3. Поздний послеоперационный, с 22 до 60 дня. Сопровождал адъювантную ПХТ.

Цель – полное, либо частичное восстановление функции конечности после операции.

4. Отдаленный послеоперационный, с 2 месяцев после операции до 1 года. Сопровождал адъювантную 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 персонифицированные 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 неоадъювантной 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, аэрофитойонотерапии, 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°С), 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 ± 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 адамантиномы 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**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
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**	**n**	**%**
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**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
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	**n**	**%**
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**	
	n	**%**	**n**	**n**
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	-	-

Продолжение таблицы 145

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**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
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**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
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 персонифицированное 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: ДФ = 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 ≥ MSTS; ДФ / MSTS = или→1, то это можно расценить, как хороший результат, поскольку и функция сустава хорошая и функция всей конечности сохранена; MSTS > 50%, ДФ ≤ MSTS; MSTS/ ДФ = или →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±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 быдл получено из-за малого количества случаев - n= 4, для нижней конечности - оценка по шкале ШОДФ была достоверно выше - p=0,001 (рисунок 26).

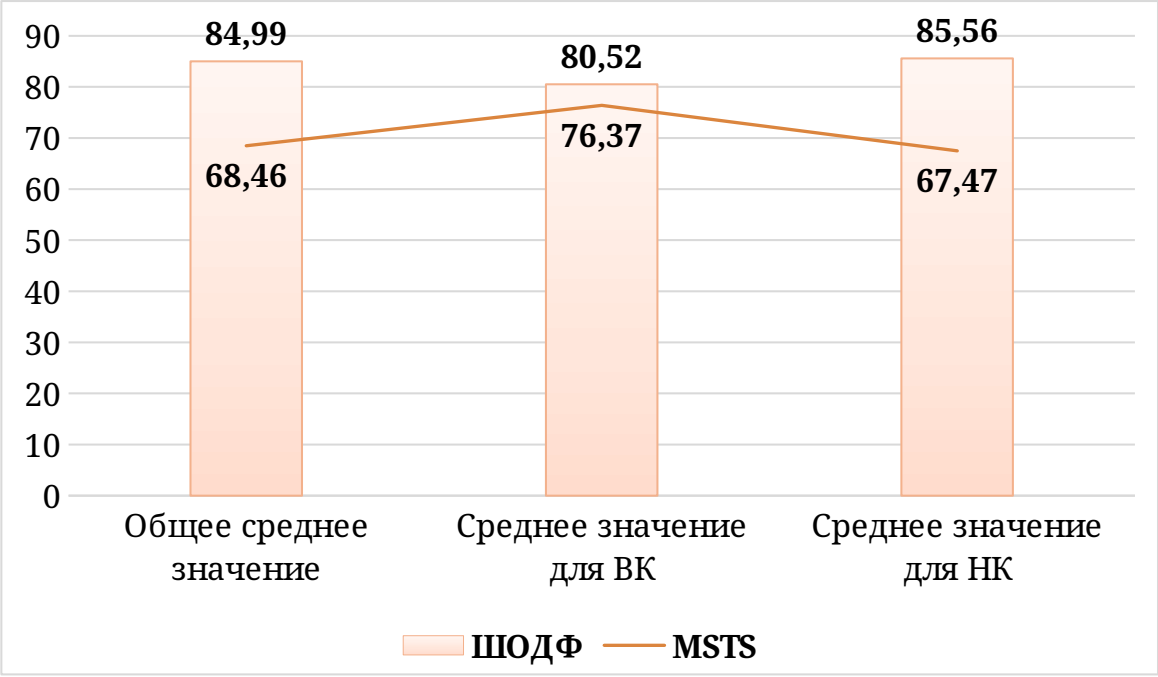


Рисунок 26 – Оценка функции конечности по шкалам ШОДФ и MSTS

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 выживамости, 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	-	-

Продолжение таблицы 156

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; χ^2=2,056	
5-летняя RFS	80,0±10,3 %	58,3±14,2 %
Log- rank:	p =0,152; χ^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).

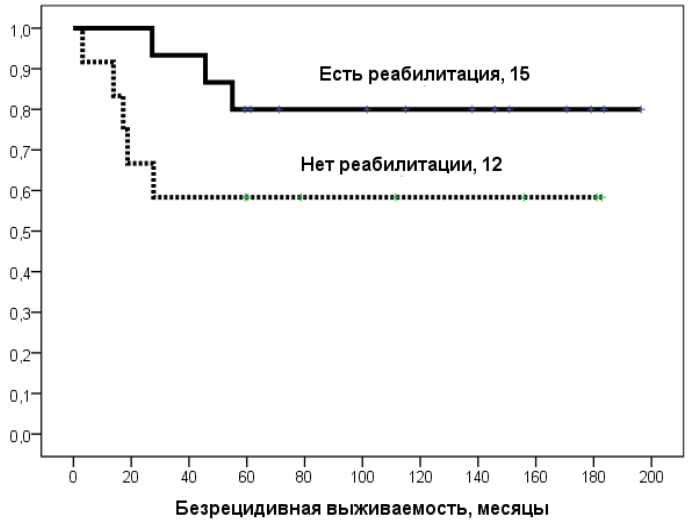


Рисунок 27 – Безрецидивная выживаемость детей, больных костными саркомами, в зависимости от наличия медицинской реабилитации

Проведенное исследование показало, что диспансерный учет пациентов, перенесших костные саркомы, должен проводиться не только онкологами, но и ортопедами, с целью выявления и коррекции ортопедческих 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.

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. EUROCARE Working Group. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EUROCARE 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, SL. 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. Taminiau 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. Габуния, Р.И. Применение радиоактивных нуклидов в клинических исследованиях / Р.И. Габуния, 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. Bacci, G. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli / G. Bacci, S. Ferrari, F. Bertoni et al. // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18, N 1. – P. 4-11.

59. Буланов, А.А. Адъювантная 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. Tchekmedyian, 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. Sakkers, R. Amputation and rotationplasty in children with limb deficiencies: current concepts / R. Sakkers, 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. Taminiau 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. Potschger 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 inpatients 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. Bilska, 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 patientstreated 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 forchordomas 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.0000000000000176.

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). – 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: priciples 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.0000000000000180.

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 definitionsin 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, RJ. 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.