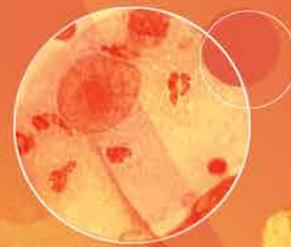


САРКОМЫ

костей, мягких тканей
и опухоли кожи



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

4 Том 16 / Vol. 16
2024

В номере:

Результаты применения биологической реконструкции кости при выполнении онкологического ревизионного эндопротезирования коленного сустава

Разновидность и результаты применения интервенционных онкоортопедических пособий при очаговом поражении скелета

Прогностическое значение профилирования экспрессии генов при меланоме: систематический обзор литературы

Научно-практический журнал Восточно-Европейской группы по изучению сарком

Журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), зарегистрирован в базе данных Scopus.

Рекомендован Министерством высшего образования и науки Российской Федерации для публикаций основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук Основан в 2009 г. Периодичность: 4 раза в год



East-European Sarcoma Group

САРКОМЫ

костей, мягких тканей и опухоли кожи

4

2024 • Том 16

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Алиев Мамед Джавадович, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, советник генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (НМИЦ радиологии) Минздрава России, Президент Восточно-Европейской группы по изучению сарком (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Феденко Александр Александрович, д.м.н., профессор РАН, заведующий отделом химиотерапии Московского научного исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена) – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

Сушенцов Евгений Александрович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением № 14 (онкоортопедии) НИИ клинической онкологии (НИИ КО) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Софронов Денис Игоревич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения вертебральной хирургии НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКТОРЫ-КООРДИНАТОРЫ

Бохян Бениамин Юрикович, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей) отдела общей онкологии НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Харатишвили Теймураз Кобаевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей) отдела общей онкологии НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Учредители

Восточно-Европейская группа по изучению сарком, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», ООО «Фармаус Принт Медиа»

Издатель:

ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:

115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел.: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Редактор И.В. Пучкова
Корректор Р.В. Журавлева
Дизайн и верстка: Е.В. Степанова
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, base@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, ПИ № ФС 77-37915 от 9 ноября 2009 г.

Все материалы издания подлежат обязательному рецензированию ведущими российскими специалистами. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 13157

ISSN 2219-4614 (Print)
ISSN 2782-3687 (Online)

Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024. Том 16. № 4. 1–130
© Восточно-Европейская группа по изучению сарком, 2024
© Оформление, верстка. ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2024
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор». 127273 Москва, Сигнальный проезд, 19
Тираж 2000 экз.
Цена свободная.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Анурова Ольга Александровна, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

Бабалаев Алмазбек Алтынбаевич, к.м.н., врач-онколог Национального центра онкологии и гематологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (Бишкек, Кыргызская Республика)

Бельшева Татьяна Сергеевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОГ) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Близнюков Олег Петрович, д.м.н., врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Богдаев Юрий Михайлович, к.м.н., заведующий отделением реконструктивно-восстановительной хирургии Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Минск, Республика Беларусь)

Богоутдинова Анна Владимировна, к.м.н., врач-онколог отделения общей онкологии НИИ онкологии Томский НИМЦ РАН (Томск, Россия)

Булычева Ирина Владиславовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, эксперт Восточно-Европейской группы по изучению сарком (Москва, Россия)

Бухаров Артем Викторович, д.м.н., заведующий группой хирургического отделения онкоортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

Бычкова Наталья Михайловна, к.м.н., врач-радиотерапевт, заведующая дневным стационаром МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

Валиев Аслан Камраддинович, д.м.н., заведующий отделом общей онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Гафтон Георгий Иванович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Дзампаев Аслан Зелимханович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №3 опухолей опорно-двигательного аппарата отдела общей онкологии НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Егоренков Виталий Викторович, к.м.н., заместитель директора по медицинской части ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Жеравин Александр Александрович, к.м.н., руководитель центра онкологии и радиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия)

Коновалов Николай Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением спинальной нейрохирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, Россия)

Корнюшенков Евгений Александрович, к.б.н., главный врач ветеринарной клиники «Биоконтроль», заведующий Клиникой экспериментальной терапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Курильчик Александр Александрович, к.м.н., заведующий отделением комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России (Обнинск, Россия)

Любченко Людмила Николаевна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Мачак Геннадий Николаевич, д.м.н., руководитель Центра компетенций онкологической ортопедии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (Москва, Россия)

Микайлов Илкан Мугадасович, к.м.н., врач травматолог-ортопед ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» (НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена) Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мусаев Эльмар Расимович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель Научно-практического центра опухолей костей, мягких тканей и кожи ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (МГОБ №62 ДЗМ) (Москва, Россия)

Нисиченко Дмитрий Васильевич, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения №3 опухолей опорно-двигательного аппарата отдела общей онкологии НИИ ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Полатова Джамиля Шагайратовна, д.м.н., директор Научно-практического центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии Республики Узбекистан (Ташкент, Республика Узбекистан)

Пташников Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделением патологии позвоночника и костной онкологии ФГБУ НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Рубцова Наталья Алефтиновна, д.м.н., врач-радиолог, заведующая отделом лучевой диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

Савелов Никита Александрович, заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории МГОБ № 62 ДЗМ (Москва, Россия)

Сафин Ильдар Рафаилевич, к.м.н., хирург, дерматоонколог Научно-исследовательского лечебно-диагностического центра «АМ Медика», доцент кафедры онкологии и хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО) Минздрава России (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Серикбаев Гани Амангельдыевич, к.м.н., руководитель центра опухолей костей, мягких тканей и меланом Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (КазНИИОиР) (Алматы, Республика Казахстан)

Соколовский Владимир Александрович, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения №1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей) отдела общей онкологии НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением ГБУЗ МГОБ № 62 ДЗМ (Москва, Россия)

Тепляков Валерий Вячеславович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Федорова Александра Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник рентгенологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Хмелевский Евгений Витальевич, д.м.н., профессор, врач-радиотерапевт, заведующий отделом лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Азиз Джамиль оглы, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку, Азербайджанская Республика)

Амирасланов Ахлиман Тапдиг оглы, д.м.н. профессор, заведующий кафедрой онкологии Азербайджанского медицинского университета им. Н. Нариманова, директор онкологической клиники (Баку, Азербайджанская Республика)

Анисеня Илья Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, врач хирург-онколог высшей квалификационной категории отделения общей онкологии НИИ онкологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томский НИМЦ РАН) (Россия, Томск)

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Вырва Олег Евгеньевич, д.м.н., врач высшей категории, руководитель отдела костной онкологии, главный врач Института патологии позвоночника и суставов им. профессора М.И. Ситенко НАМН Украины (Харьков, Украина)

Гафур-Ахунов Мирза-Али Алиярович, д.м.н., профессор, главный врач Ташкентского онкологического диспансера, заведующий кафедрой онкологии Ташкентского института усовершенствования врачей (Ташкент, Республика Узбекистан)

Демидов Лев Вадимович, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением №12 (онкодерматологии) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Зикирходжаев Дильшод Зухурович, д.м.н., профессор, экс-директор Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (Душанбе, Республика Таджикистан)

Кайдарова Диляра Радиковна, д.м.н., член-корреспондент НАН Республики Казахстан, директор КазНИИОиР (Алматы, Республика Казахстан)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, генеральный директор НМИЦ радиологии Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий отделением – лабораторией клинической биохимии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Махсон Анатолий Нахимович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель онкологического направления АО «ГК «Объединенные медицинские системы» (Москва, Россия)

Моисеенко Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Тилляшайхов Мирзаголиб Нигматович, д.м.н., профессор, руководитель Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Республика Узбекистан)

Хасанов Рустем Шамильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ и Республики Татарстан, главный онколог Приволжского федерального округа и Республики Татарстан, директор КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член правления Ассоциации онкологов России (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Хусейнов Зафар Хабибуллоевич, д.м.н., профессор, директор Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (Душанбе, Республика Таджикистан)

Чойнзонов Евгений Лхмацыренович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томский НИМЦ РАН, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)

Luzzati, Alessandro, директор онкологического центра ортопедической хирургии и реконструкции позвоночника при научно-исследовательском институте Галеацци (Милан, Италия)

Rainer, Kotz I., д.м.н., медицинский директор Wiener Privatklinik (Вена, Австрия)

Tomita, Katsuro, профессор кафедры ортопедической хирургии Университета Канадзавы (Канадзава, Япония)

Winkelman, Winfried W., профессор, бывший руководитель клиники и поликлиники общей ортопедии при университетской больнице Мюнстера (Мюнстер, Германия)

East-European Sarcoma Group (EESG) scientific-practical journal

The journal "Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors" is put on Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI), registered in the Scopus database.

Recommended by higher attestation commission of ministry of education and science of Russian Federation for publication of scientific results of ph.d and doctoral theses

Founded in 2009 r. Periodicity – 4 times per year



East-European Sarcoma Group

BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN

4

2024 • Vol. 16

EDITOR-IN-CHIEF

Aliev, Mamed J., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, Adviser to the General Director of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, President of the East-European Sarcoma Group (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Fedenko, Alexander A., MD, PhD, Professor of Russian Academy of Science, Head of the Department of Chemotherapy, P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sushentsov, Evgeniy A., PhD, Head of the Surgical Department No. 14 (Onco-orthopedics) of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Sofronov, Denis I., PhD, Senior Researcher of the Department of Vertebral Surgery of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORS-COORDINATORS

Bokhyan, Benjamin Yu., PhD, Senior Researcher of the Surgical Department No. 1 (Tumors of the Skin, Bones, Soft Tissues) of the Department of General Oncology of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kharatishvili, Teimuraz K., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Surgical Department No. 1 (Tumors of the Skin, Bones, Soft Tissues) of the Department of General Oncology of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Journal founders

East-European Sarcoma Group (EESG),
N.N. Blokhin National Medical
Research Center of Oncology,
Ministry of Health of Russia,
Pharma Print Media LLC

Publisher

PH "ABV-Press"
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye Shosse,
Moscow, 115478.
Tel.: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru
Editor I.V. Puchkova
Proofreader R.V. Zhuravleva
Designer and maker-up E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service

I.V. Shurgaeva, base@abvpress.ru
www.abvpress.ru

*The journal is registered at the Federal Service
for Supervision of Communications, Information
Technology and Mass Media, ПИ No. ФЦ 77-37915
dated November 9, 2009.*

The editorial board is not responsible
for advertising content. The authors' point
of view given in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.

Pressa Rossii catalogue index: 13157
ISSN 2219-4614 (Print)
ISSN 2782-3687 (Online)
Bone and soft tissue sarcomas, tumors
of the skin 2024. Vol. 16. No 4. 1–130
© East-European Sarcoma Group, 2024
© Design, layout PH "ABV-Press", 2024
Printed at the Mediicolor LLC.
19, Signalnyy Proezd, 127273 Moscow.
2,000 copies. Free distribution

EDITORIAL BOARD

Anurova, Olga A., PhD, Pathologist of the Pathological Anatomy Department, P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Babalaev, Almazbek A., PhD, Oncologist of the National Center of Oncology and Hematology, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (Bishkek, Kyrgyz Republic)

Belysheva, Tatyana S., MD, Senior Researcher at the Scientific Advisory Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Bliznyukov, Oleg P., MD, PhD, Pathologist, Head of the Pathological Anatomy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Bogdaev, Yuriy M., PhD, Head of the Department of Reconstructive Surgery, N.N. Aleksandrov National Cancer Center of Belarus (Minsk, Republic of Belarus)

Bogoutdinova, Anna V., PhD, Oncologist of the General Oncology Department of the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

Bulycheva, Irina V., MD, PhD, Leading Researcher of the Pathological Anatomy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, an Expert of the East-European Sarcoma Group (Moscow, Russia)

Bukharov, Artem V., MD, PhD, Head of the Group of the Surgical Department of Onco-Orthopedics, P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Bychkova, Natalya M., PhD, Radiotherapist, Head of the Outpatient Department, P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valiev, Aslan K., MD, PhD, Head of the Department of General Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gafton, Georgy I., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Dzampaev, Aslan Z., PhD, Head of the Surgical Department No. 3 of Tumors of the Musculoskeletal System of the Department of General Oncology of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Egorenkov, Vitaly V., PhD, Deputy Director for the Medical Department of the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (Saint Petersburg, Russia)

Zheravin, Alexander A., PhD, Head of the Center for Oncology and Radiotherapy, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia)

Kononov, Nikolay A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Spinal Neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kornyushenkov, Evgeny A., PhD, Chief Physician of the Biokontrol Veterinary Clinic, Head of the Clinic of Experimental Therapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kurilchik, Aleksandr A., PhD, Head of the Department of Combined Treatment of Tumors of Bones, Soft Tissues and Skin, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Lyubchenko, Lyudmila N., MD, PhD, Professor of Chair of Oncology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Machak, Gennady N., MD, Head of the Competence Center of Oncological Orthopedics, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhailov, Ilkin M., PhD, Traumatologist-orthopedist, R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Musaev, Elmar R., MD, PhD, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific and Practical Center for Bone, Soft Tissue and Skin Tumors, Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Nisichenko, Dmitry V., PhD, Senior Researcher of the Surgical Department No. 3 of Tumors of the Musculoskeletal System of the Department of General Oncology of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Polatova, Jamilya Sh., MD, PhD, Scientific Director of the Department of Tumors of the Musculoskeletal System, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Ptashnikov, Dmitry A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Spinal Pathology and Bone Oncology, R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Rubtsova, Natalya A., MD, PhD, Radiologist, Head of the Department of Radiation Diagnostics, P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Savolov, Nikita A., Pathologist of the Highest Category, Head of the Pathological Anatomy Department, Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Safin, Ildar R., PhD, Surgeon, Skin oncologist of the AM Medica Research Medical and Diagnostic Center, Associate Professor of Chair of Oncology and Surgery, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia, Republic of Tatarstan)

Serikbayev, Gani A., PhD, Head of the Center for Tumors of Bones, Soft Tissues and Melanomas Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Republic of Kazakhstan)

Sokolovsky, Vladimir A., MD, PhD, Leading Researcher of the Surgical Department No. 1 (Tumors of the Skin, Bones, Soft Tissues) of the Department of General Oncology of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Stroyakovskiy, Daniil L., PhD, Head of the Chemotherapy Department of the Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Tepliyakov, Valery V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncological Orthopedics of Combined Treatment Methods, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Fedorova, Alexandra V., PhD, Senior Researcher of the X-ray Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Khmelevsky, Evgeny V., MD, PhD, Professor, Radiotherapist, Head of the Department of Radiation Therapy, P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aliyev, Aziz J., MD, PhD, Professor, Deputy General Director of the National Center of Oncology, Ministry of Health of the Azerbaijan Republic (Baku, Azerbaijan Republic)

Amiraslanov, Akhliman T., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology of the Azerbaijan Medical University named after N. Narimanov, Director of the Oncology Clinic (Baku, Azerbaijan Republic)

Anisenya, Ilya I., PhD, Senior Researcher, Oncologist of the highest category of the Department of General Oncology of the Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Russia, Tomsk)

Belyaev, Aleksey M., MD, PhD, Professor, Director of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Vyrva, Oleg E., MD, PhD, Doctor of the Highest Category, Head of the Department of Bone Oncology, Chief Physician of the Institute of Spine and Joint Pathology named after Professor M.I. Sitenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kharkov, Ukraine)

Gafur-Akhunov, Mirza-Ali A., MD, PhD, Professor, Chief Physician of the Tashkent Oncological Dispensary, Head of the Department of Oncology, Tashkent Institute for Advanced Training of Doctors (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Demidov, Lev V., MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department No. 12 (Oncodermatology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Zikiryakhodzhaev, Dilshod Z., MD, PhD, Professor, The Former Director of the Republican Cancer Research Center, Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan (Dushanbe, Republic of Tajikistan)

Kaidarova, Dilyara R., MD, PhD, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Director of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Republic of Kazakhstan)

Kaprin, Andrey D., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, General Director of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, Director of the P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kushlinsky, Nikolay E., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Makhson, Anatoly N., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Oncological Direction of the Integrated Medical Systems Group, JSC (Moscow, Russia)

Moiseenko, Vladimir M., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (Saint Petersburg, Russia)

Tillyashaikhov, Mirzagolib N., MD, PhD, Professor, Head of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Khasanov, Rustem Sh., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation and the Republic of Tatarstan, Chief oncologist of the Volga Federal District and the Republic of Tatarstan; Director of the Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Member of the Board of the Russian Association of Oncologists (Kazan, Russia, Republic of Tatarstan)

Khuseynov, Zafar Kh., MD, PhD, Professor, Director of the Republican Cancer Research Center, Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan (Dushanbe, Republic of Tajikistan)

Choinzonov, Evgeniy L., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Institute of Oncology, Head of the Department of Head and Neck Tumors of the Research Institute of Oncology, Tomsk Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Oncology of the Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia)

Luzzati, Alessandro, Director of the Oncologic Center for Orthopaedic Surgery and Reconstruction of the Spine at the Galeazzi Research Institute (Milan, Italy)

Rainer, Kotz I., MD, PhD, Medical Director of Wiener Privatklinik (Vienna, Austria)

Tomita, Katsuro, Professor of the Department of Orthopaedic Surgery of the Kanadzava University (Kanadzava, Japan)

Winkelman, Winfried W., Professor, The Former Head of Clinic and Polyclinic of General Orthopedics of the Munster University Hospital (Munster, Germany)

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

<i>А.В. Бухаров, Д.А. Ерин, В.А. Державин, А.В. Ядрина, Д.О. Елхов, М.Д. Алиев, З.Х. Хусейнзода</i> Остеомодифицирующая терапия при эндопротезировании	11
---	----

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

<i>И.В. Самойленко, Я.В. Беленькая, Г.Ю. Харкевич, К.В. Орлова, И.Н. Михайлова, К.А. Барышников, Я.В. Вишневецкая, Л.В. Демидов</i> Прогностическое значение профилирования экспрессии генов при меланоме: систематический обзор литературы	18
<i>Д.А. Буров, Д.И. Федосеенко, Н.С. Петроченко, О.В. Козлов, А.Г. Сальков, Б.Ю. Бохан, М.В. Черных, А.К. Валиев</i> Брахитерапия при саркомах мягких тканей (обзор литературы)	43

САРКОМЫ КОСТЕЙ

<i>И.М. Михайлов, П.В. Григорьев, А.А. Кизина</i> Результаты применения биологической реконструкции кости при выполнении онкологического ревизионного эндопротезирования коленного сустава	53
<i>А.А. Шапошников, А.В. Лазукин, А.П. Ухваркин, С.В. Добросоцкий, И.Д. Лагжуева, В.В. Тепляков</i> Разновидность и результаты применения интервенционных онкоортопедических пособий при очаговом поражении скелета	65

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

<i>Н.С. Петроченко, А.В. Соколовский, В.А. Соколовский, Е.И. Грибкова, О.Г. Спирина, А.В. Федорова, А.К. Валиев</i> Роль радикального хирургического лечения у пациентов с саркомами мягких тканей с врастанием в кости	80
---	----

ОПУХОЛИ КОЖИ

<i>О.Э. Абрамова, Д.В. Кудрявцев, А.А. Курильчик, С.А. Иванов</i> Предикторы субклинического поражения несторожевых лимфатических узлов у пациентов с клинически локализованной меланомой кожи	89
<i>В.А. Богданова, Л.В. Спирина, С.Ю. Чижевская</i> Экспрессия микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b, -181 и -193b в ткани меланомы кожи	100

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

<i>Д.В. Багдасарова, И.А. Леухина, А.А. Коломейцева, Е.Ю. Вертиева, Н.В. Кокосадзе, И.С. Мамонтова, А.А. Феденко</i> Местно-распространенная ангиосаркома кожи лица и волосистой части головы (клинический случай)	106
<i>М.М. Замилов, К.В. Меньшиков, А.У. Галлямов, Ш.И. Мусин, А.В. Султанбаев, Г.И. Замилова, А.Х. Нгуен, Р.Т. Аюпов, А.А. Измайлов</i> Клинический случай лечения врожденного пигментного гигантского невуса	119

ХРОНИКА НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

Георгию Ивановичу Гафтону – 75 лет!	125
Поздравляем Зафара Хабибулло Хусейнзоду с назначением проректором по лечебной работе и последипломному образованию ТГМУ	126
Календарь мероприятий на 2025 г.	127

ДЛЯ АВТОРОВ	130
-------------------	-----

CONTENTS

EDITORIAL

- A.V. Bukharov, D.A. Erin, V.A. Derzhavin, A.V. Yadrina, D.O. Elkhov, M.D. Aliev, Z.Kh. Khuseynzoda*
Bone-modifying therapy in arthroplasty 11

REVIEWS

- I.V. Samoilenko, Ya.V. Belenkaya, G.Yu. Kharkevich, K.V. Orlova, I.N. Mikhailova, K.A. Baryshnikov, Ya.V. Vishnevskaya, L.V. Demidov*
Prognostic value of gene expression profiling in melanoma: a systematic literature review 18
- D.A. Burov, D.I. Fedoseenko, N.S. Petrochenko, O.V. Kozlov, A.G. Salkov, B.Yu. Bokhyan, M.V. Chernykh, A.K. Valiev*
Brachytherapy in soft tissue sarcomas (literature review) 43

BONE SARCOMAS

- I.M. Mikailov, P.V. Grigoriev, A.A. Kuzina*
The results of the use of biological bone reconstruction in performing oncological revision knee replacement 53
- A.A. Shaposhnikov, A.V. Lazukin, A.P. Ukhvarin, S.V. Dobrosotsky, I.D. Lagkueva, V.V. Teplyakov*
Variety and results of the use of interventional oncoorthopedic benefits for focal skeletal lesions 65

SOFT TISSUE SARCOMAS

- N.S. Petrochenko, A.V. Sokolovsky, V.A. Sokolovsky, E.I. Gribkova, O.G. Spirina, A.V. Fedorova, A.K. Valiev*
Role of radical surgical treatment in patients with soft tissue sarcomas invading bone 80

TUMORS OF THE SKIN

- O.E. Abramova, D.V. Kudryavtsev, A.A. Kurilchik, S.A. Ivanov*
Predictors of subclinical metastasis to non-sentinel lymph nodes for patients having clinically localized cutaneous melanoma 89
- V.A. Bogdanova, L.V. Spirina, S.Yu. Chizhevskaya*
Expression of microRNA-16-5b, -27a, -34A-5P, -125b, -181 and -193b in cutaneous melanoma tissue 100

REAL CLINICAL CASES

- D.V. Bagdasarova, I.A. Leukhina, A.A. Kolomeitseva, E.Yu. Vertieva, N.V. Kokosadze, I.S. Mamontova, A.A. Fedenko*
Locally advanced angiosarcoma of the facial skin and scalp (a clinical case) 106
- M.M. Zamilov, K.V. Menshikov, A.U. Galyamov, S.I. Musin, A.V. Sultanbaev, G.I. Zamilova, A.Kh. Nguyen, R.T. Ayupov, A.A. Izmailov*
Clinical case of congenital pigmented giant nevus treatment 119

CHRONICLES

- Georgy Ivanovich Gafton is 75 years old!** 125
- Congratulations to Zafar Habibullo Husseinzoda on his appointment of Vice-rector for Medical Work and Postgraduate Education of the Tajik State Medical University** 126
- Plan of scientific events in 2025** 127

- FOR AUTHORS** 130

Остеомодифицирующая терапия при эндопротезировании

А.В. Бухаров¹, Д.А. Ерин¹, В.А. Державин¹, А.В. Ядрина¹, Д.О. Елхов¹, М.Д. Алиев¹, З.Х. Хусейнзода²

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибн Сино»; Республика Таджикистан, 734003 Душанбе, ул. Сино, 29–31

Контакты: Дмитрий Алексеевич Ерин ErinDmAl@yandex.ru

Применение бисфосфонатов в медицине началось в 60-е годы XX века в связи с их способностью предотвращать растворение гидроксиапатита и тем самым снижать потерю костной массы. С середины 80-х годов XX века их стали регулярно назначать при гиперкальциемии. В настоящее время наиболее применяемым бисфосфонатом является золедроновая кислота. Показаниями к ее использованию являются остеопороз, метастатическое поражение костей и гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью. При данных патологиях применяется также деносумаб, который вместе с золедроновой кислотой входит в фармакологическую группу остеомодифицирующих агентов. Этот препарат используют для лечения гигантоклеточной опухоли.

В последние 5 лет появилась информация о применении бисфосфонатов и деносумаба для профилактики возникновения наиболее распространенного осложнения эндопротезирования крупных суставов – асептической нестабильности. Согласно немногочисленным данным литературы при использовании этих препаратов отмечается значимое улучшение состояния перипротезной минеральной плотности костной ткани. Деносумаб более эффективен по сравнению с бисфосфонатами. Нет достоверного подтверждения снижения риска развития асептической нестабильности эндопротеза при использовании остеомодифицирующих агентов. При назначении бисфосфонатов и деносумаба необходимо учитывать нежелательные явления, связанные с их применением. По нашему мнению, использование остеомодифицирующих агентов у пациентов после проведения онкологического эндопротезирования оправданно при высоком риске развития асептической нестабильности. При первичном эндопротезировании от их применения следует воздержаться.

Цель работы – оценить влияние остеомодифицирующих агентов на состояние перипротезной кости после эндопротезирования, а также их эффективность в профилактике асептической нестабильности при проведении онкологического эндопротезирования длинных костей.

Ключевые слова: деносумаб, золедроновая кислота, эндопротезирование, хирургическое лечение, онкологическая ортопедия

Для цитирования: Бухаров А.В., Ерин Д.А., Державин В.А. и др. Остеомодифицирующая терапия при эндопротезировании. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(4):11–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-11-17>

BONE-MODIFYING THERAPY IN ARTHROPLASTY

A.V. Bukharov¹, D.A. Erin¹, V.A. Derzhavin¹, A.V. Yadrina¹, D.O. Elkhov¹, M.D. Aliev¹, Z.Kh. Khuseynzoda²

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Avicenna Tajik State Medical University; 29–31 Sino St., Dushanbe 734003, Republic of Tajikistan

Contacts: Dmitry Alekseevich Erin ErinDmAl@yandex.ru

The use of bisphosphonates in medicine began in the 60s of the XX century due to their ability to prevent the dissolution of hydroxyapatite and thereby to reduce bone loss. Since the mid-80s of the XX century, they began to be regularly prescribed for hypercalcemia. Currently, the most used bisphosphonate is zoledronic acid. Indications for its use are osteoporosis, metastatic bone damage and hypercalcemia caused by a malignant tumor. Denosumab, which together with zoledronic acid belongs to the pharmacological group of osteomodifying agents, is also used in these pathologies. The drug is used to treat giant cell tumour.

In the last 5 years, there has appeared the information on the use of bisphosphonates and denosumab to prevent aseptic instability, the most common complication of large joint endoprosthetics. According to the few data in the literature, significant improvement in periprosthetic bone mineral density is shown when using these drugs. Denosumab is more effective as compared to bisphosphonates. There is no reliable evidence of reduction in the risk of development of aseptic instability of the endoprosthesis with the use of bone-modifying agents. When prescribing bisphosphonates and denosumab, it is necessary to take into account adverse events associated with their use. In our opinion, using bone-modifying agents in patients after oncological endoprosthetics is reasonable in cases of high risk of aseptic instability. During primary endoprosthetics, their use should be avoided.

The aim of the work is to assess the effect of BMA on the condition of the periprosthetic bone after endoprosthesis, as well as their effectiveness in preventing aseptic instability during oncological endoprosthesis of long bones.

Keywords: denosumab, zoledronic acid, endoprosthetics, surgical treatment, oncological orthopedics

For citation: Bukharov A.V., Erin D.A., Derzhavin V.A. et al. Bone-modifying therapy in arthroplasty. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2024;16(4):11–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-11-17>

Введение

В середине XIX века синтезирована группа веществ под общим названием «бисфосфонаты». Изначально их использовали в промышленности для умягчения воды в ирригационных системах апельсиновых рощ. В 1960-е годы отмечена способность бисфосфонатов предотвращать растворение гидроксиапатита — главного костного минерала, что снижало потерю костной массы.

Исходные бисфосфонаты (I поколения) представляли собой простые молекулы с небольшими группами одиночных атомов или алкильными цепочками в положении R1 и R2. Они оказывали довольно слабое ингибирующее действие на резорбцию кости. Первыми представителями неазотистых бисфосфонатов были этидроновая и клодроновая кислоты. Включение в молекулу аминогруппы положило начало II поколению бисфосфонатов с более высокой активностью. Первым препаратом из группы азотистых бисфосфонатов является памидроновая кислота.

Бисфосфонаты I и II поколений на данный момент почти не применяются из-за их относительно низкой эффективности. Механизм действия всех препаратов этой группы основан на ингибировании активности остеокластов, особенно в зоне ремоделирования кости, и их апоптоза. Равновесие формирования и резорбции костей смещается влево, и отмечается значительное улучшение минерализации и механических свойств костной ткани, в том числе ее минеральной плотности. Наиболее актуальным препаратом группы бисфосфонатов на данный момент является золедроновая кислота. Эффективность золедроната выше этидроната в 10 000 раз [1–3].

С середины 80-х годов XX века бисфосфонаты регулярно применяют при гиперкальциемии. В 1994 г. появились первые упоминания о золедроновой кислоте, а с 1996 г. золедронат начали применять в лечении метастатического поражения костей и болезни Педжета [4, 5].

В конце нулевых годов XXI века появился деносу-маб — моноклональные антитела, активатор лиганда транскрипционного ядерного фактора κB (NF-κB) (RANK-L). Механизм его действия основан на торможении созревания остеокластов в костной ткани и смещении равновесия формирования — резорбция костной ткани в сторону ее формирования [6].

Бисфосфонаты и деносу-маб в настоящее время входят в одну фармакологическую группу остеомодифицирующих агентов (ОМА). Показаниями к их применению являются постменопаузальный остеопороз, ревматоидный артрит и метастатическое поражение костей. При метастатическом поражении костной ткани ОМА используют в качестве одного из компонентов комплексной терапии хронического болевого синдрома с целью предотвращения возникновения патологических переломов костей. В результате отмечается улучшение качества жизни пациентов, что обеспечивает их самообслуживание или значительно облегчает уход за ними.

Цель работы — оценить влияние ОМА на состояние перипротезной кости после эндопротезирования, а также их эффективность в профилактике асептической нестабильности при проведении онкологического эндопротезирования длинных костей.

Применение остеомодифицирующих агентов при эндопротезировании

Эндопротезирование — наиболее распространенный метод реконструкции дефекта после резекции пораженного опухолью участка кости. В России ежегодно выполняют более 120 тыс. эндопротезирований крупных суставов и только около 500 — по поводу злокачественных опухолей [7–9]. Основными осложнениями ортопедического эндопротезирования крупных суставов являются асептическое расшатывание (нестабильность) эндопротеза (75 % случаев), развитие инфекционного процесса, требующего повторного

хирургического вмешательства (7 % случаев), вывих имплантированного сустава, связанный с нарушением рекомендаций и двигательного режима или с послеоперационным мышечным дисбалансом (6 % случаев), осложнения, обусловленные техническими неточностями во время операции (3 % случаев).

По данным литературы, частота возникновения асептической нестабильности после онкологического эндопротезирования составляет 20 % случаев (по некоторым данным – до 31 %), в то время как при ортопедическом эндопротезировании асептическое расшатывание отмечается примерно в 1 % случаев [10, 11]. Основными видами лечения асептической нестабильности являются реэндопротезирование и применение дополнительных покрытий имплантатов для увеличения остеоиндукции [12]. В последние 5 лет появилась информация о применении бисфосфонатов и деносумаба для профилактики возникновения этого побочного эффекта эндопротезирования.

Данные, полученные в ходе исследования A.H.S. Hsu и соавт., демонстрируют улучшение костного метаболизма и состояния костной ткани после бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава при послеоперационном применении золедроновой кислоты [13]. Авторы оценили маркеры костного метаболизма после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов, получавших дважды золедроновую кислоту: в дозе 5 мг – через 1 сут после операции и через 1 год. В контрольную группу вошли больные, которым вводили плацебо (физиологический раствор). Пациенты наблюдались в течение 5 лет. В самом начале в исследовании участвовали 60 больных (по 30 в каждой группе). Через 5 лет в нем осталось 50 пациентов (по 25 в каждой группе). Функциональные результаты в обеих группах были хорошими и отличными.

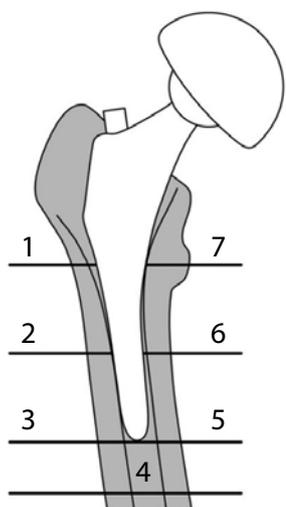


Рис. 1. Схематическое изображение зон Груэна
Fig. 1. Схематическое изображение зон Груэна

Проводилась оценка маркеров формирования костной ткани. Уровни щелочной фосфатазы, остеокальцитонина, N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) исходно были выше у пациентов, получавших золедроновую кислоту, чем в контрольной группе, но значительно уменьшились через 12 нед после операции. В течение 5 лет уровни этих маркеров в исследуемой группе были ниже, чем в контрольной.

Оценить минеральную плотность костной ткани (МПКТ) через 5 лет удалось лишь у 10 пациентов, получавших плацебо, и у 9 человек, получавших золедроновую кислоту. Средние значения МПКТ были значительно выше в 6-й зоне Груэна через 1 год и в 1, 6 и 7-й зонах Груэна через 2 года [14] в группе золедроновой кислоты. Средние значения МПКТ у пациентов, получавших данный препарат, во всех зонах Груэна через 5 лет были выше этих показателей у пациентов контрольной группы, но различия оказались статистически незначимыми.

По данным A.H.S. Hsu и соавт., после бесцементного тотального ортопедического эндопротезирования тазобедренного сустава с двухразовым введением золедроновой кислоты отмечалось снижение уровней маркеров обновления костной ткани, в течение первых 2 лет – увеличение МПКТ в 1, 6 и 7-й зонах Груэна, через 5 лет – незначительное увеличение МПКТ во всех зонах Груэна. Системных или перипротезных побочных эффектов отмечено не было.

Полученные данные были подтверждены экспериментально. В ходе исследования, выполненного под руководством K.A. Mann, 59 крысам выполнено эндопротезирование коленного сустава с цементной фиксацией. Проведена оценка изменения положения имплантата и состояния окружающей костной ткани в области фиксации большеберцового компонента. Крысы разделены на 3 группы: группы перипротезного применения золедроновой кислоты (1-я группа), позднего ее применения (через 6 недель после операции) (2-я группа) и контрольную группу (3-я группа). У подопытных 1-й группы отмечено резкое уменьшение перипротезного разрушения костной ткани. У мышей 2-й группы процесс остеолитического разрушения замедлялся, однако восстановления ранее потерянной кости не наблюдалось. Проводились исследования с избыточной нагрузкой на зону протеза, до 5 раз превышающей нормальную: отмечалась прямая корреляция микродвижений с величиной избыточной нагрузки (чем выше избыточная нагрузка, тем больше микродвижений) [15].

В проспективном сравнительном исследовании N. Nakura приняли участие 108 пациентов, которые случайным образом были разделены на 2 группы. Больные 1-й группы получали деносумаб в дозе 60 мг каждые 6 мес в течение 2 лет, 2-й группы – ризедронат натрия в дозе 7,5 мг перорально еженедельно. Средние

значения МПКТ в 1, 2, 6 и 7-й зонах Груэна были значительно выше в группе деносуаба на протяжении всего исследования по сравнению с группой ризедроната. В 1-й группе в среднем МПКТ в этих областях через 24 мес после операции оказалась выше на 11,9; 2,9; 8,1 и 5,9 % соответственно, во 2-й группе — ниже на 9,6; 3,6; 2,3 и 19,2 % соответственно. Уровень остеокластного маркера — тартрат-резистентной кислотой фосфатазы-5b (TRACP-5b) — через 2 мес после операции был значительно ниже в 1-й группе по сравнению со 2-й группой [16].

В исследовании под руководством Н. Ledin и соавт. оценено влияние деносуаба на раннее изменение положения эндопротеза при тотальном протезировании коленного сустава [17]. В него вошли мужчины и женщины в постменопаузе в возрасте 55–80 лет с идиопатическим остеоартритом колена. По поводу остеоартрита 50 больным (30 из них — женщины) проведено тотальное эндопротезирование коленного сустава с цементной фиксацией. Применение перед операцией препаратов, изменяющих состояние костной ткани (антиостеопоротических, противоэпилептических средств, глюкокортикостероидов) было критерием исключения из исследования. Пациенты разделены на 2 группы по 25 человек: в 1-ю группу вошли больные, получавшие плацебо, во 2-ю — получавшие деносуаб в дозе 60 мг через 1 сут и 6 мес после операции. Для оценки изменения положения имплантата использовали радиостереометрический анализ, для проведения которого в бедренную и большеберцовую кости внедряли по 6 танталовых шариков.

Результаты оценивали через 6, 12 и 24 мес после операции. Отмечено, что среднее изменение положения эндопротеза через 1 год после хирургического вмешательства в группе деносуаба составило около 0,24 мм, в группе плацебо — 0,36 мм (данные статистически значимы). Изменение положения эндопротеза через 6 и 24 мес также оказалось статистически значимо меньше в группе деносуаба.

Авторы пришли к выводу, что применение деносуаба в раннем послеоперационном периоде позволяет на 33 % уменьшить смещение эндопротеза. При этом 5-летняя частота ревизий увеличивается на 7 % на каждый 1 мм смещения эндопротеза. Однако выявлено, что связь между миграцией эндопротеза и риском развития асептической нестабильности нелинейна. Его ранняя миграция связана с риском возникновения асептической нестабильности [18]. Авторы высказали предположение, что деносуаб может снизить вероятность развития поздней асептической нестабильности.

Об улучшении состояния костной ткани в перипротезном пространстве сообщают S.Nagoya и соавт. Авторы проанализировали состояния МПКТ вокруг имплантата после тотального бесцементного эндопро-

тезирования тазобедренного сустава [19]. В исследовании учувствовали 2 группы пациентов женского пола (по 10 человек в каждой). В 1-ю группу вошли больные, получавшие в послеоперационном периоде деносуаб, во 2-ю — больные, получавшие эльдекальцитол. Средний возраст пациентов на момент операции составил 78,4 года (диапазон 74–86 лет). Измерение МПКТ проводили с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [20]. При применении деносуаба не было выявлено побочных эффектов. Наиболее репрезентативным оказалось сравнение МПКТ в 7-й зоне Груэна. В группе деносуаба изменение перипротезной МПКТ увеличилось в среднем на 2,5 % через 6 мес после операции и на 7,3 % через 1 год после нее. В группе эльдекальцитола изменение перипротезной МПКТ стало меньше в среднем на 16,5 % через 6 мес после хирургического вмешательства и на 23,1 % через 1 год после него. Изменение МПКТ в 6-й зоне Груэна увеличилось на 21,7 % в группе деносуаба и на 3,6 % в контрольной группе через 1 год после операции; значимой разницы между группами не было. В 1, 2, 3, 4 и 5-й зонах Груэна не выявлено значимых различий в изменении МПКТ при перипротезировании между двумя группами. В группе деносуаба по данным рентгенографии отмечено отсутствие гипотрофии перипротезной кости через 1 год после хирургического вмешательства, а максимальное смещение эндопротеза составило <3 мм. В контрольной группе наблюдались явные гипотрофические изменения перипротезной костной ткани. Среднее значение TRACP5b в группе деносуаба до его введения составило 597,4 МЕ и снизилось в среднем до 286,7 МЕ через 6 мес и до 219,1 МЕ через 1 год после операции. Напротив, в контрольной группе среднее значение TRACP5b до хирургического вмешательства оказалось равным 610,2 МЕ, через 6 и 12 мес после него — 721,8 и 694 МЕ соответственно. Однако авторы отмечают, что из-за небольшой выборки пациентов высока вероятность статистической ошибки. Необходимо выполнить проспективное исследование с более длительным сроком наблюдения.

В исследовании К. Като приняли участие 70 пациентов с остеопорозом, которым проведено тотальное бесцементное ортопедическое эндопротезирование тазобедренного сустава [21]. Больные разделены на 2 группы: контроля ($n = 43$) и деносуаба ($n = 27$). В ходе исследования оценивали МПКТ вокруг имплантата и маркеры костного метаболизма. Анализ выполняли через 14 сут, 6 и 12 мес после операции. Статистически значимого различия в уровнях маркеров костного метаболизма между исследуемыми группами не выявлено. Однако в группе деносуаба отмечено значимое увеличение МПКТ в 1-й зоне Груэна. Значение этого показателя в среднем было выше как через 6, так и через 12 мес после операции по сравнению с исходным уров-

нем: на 10 и 13,1 % соответственно. В контрольной группе выявлено снижение МПКТ через 6 и 12 мес на 3,6 и 5,9 % соответственно, как и в 7-й зоне Груэна, по сравнению с исходным уровнем — на 19,2 и 22,3 % соответственно. Однако в группе деносуаба МПКТ значительно не изменилась ни через 6 мес, ни через 1 год (меньше на 0,7 и 1,1 % соответственно). Авторы пришли к выводу, что деносуаб способствует значительному улучшению МПКТ. В последующих исследованиях необходимо сосредоточиться на клинических результатах, например на частоте развития перипротезных переломов и асептической нестабильности после эндопротезирования.

Li X. и соавт. опубликовали данные метаанализа 9 исследований после проведения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава и применения бисфосфонатов и деносуаба для профилактики потери МПКТ [22]. Проводилась оценка состояния перипротезной костной ткани. Проанализированы данные 480 больных. Отмечалось значимое улучшение состояния перипротезной костной ткани в группе применения ОМА в 1, 2, 6, 7-й зонах Груэна через 3, 6 и 12 мес после операции. В 4-й зоне через 3 мес не отмечалось статистически значимой разницы в МПКТ между группами наблюдения (1-я группа) и контроля (2-я группа). В 1-ю группу вошли пациенты, которые получали внутривенную инъекцию деносуаба или золедроновой кислоты после эндопротезирования, во 2-ю — больные, получавшие в качестве плацебо физиологический раствор. В группе наблюдения через 6 и 12 мес МПКТ была лучше, чем в контрольной группе. В 3-й и 5-й зонах Груэна не отмечалось значимой разницы в этом показателе между группами. Авторы пришли к выводу, что применение деносуаба и золедроновой кислоты как наиболее часто используемого представителя группы бисфосфонатов могут значительно уменьшить потерю МПКТ в перипротезном пространстве после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Нежелательные явления при использовании остеомодифицирующих агентов

В метаанализе, проведенном A. Di Martino и соавт., в который включены 7 исследований, оценивалась эффективность применения бисфосфонатов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [23]. В группу исследования вошли 126 пациентов, в группу контроля — 144. Оценивалось состояние костной ткани в перипротезной зоне (в соответствии с зонами Груэна) у больных, получавших золедроновую кислоту.

Несмотря на положительные эффекты бисфосфонатов и деносуаба, их применение сопряжено с развитием нежелательных явлений. Чаще всего (около

10 % случаев) после введения деносуаба и золедроновой кислоты возникают гриппоподобные состояния. Также часто встречаются скелетно-мышечные боли и боли в конечностях, реже отмечается воспаление подкожно-жировой клетчатки. Гиперчувствительность, анафилактические реакции и гипокальциемия развиваются редко. Самыми тяжелыми осложнениями применения бисфосфонатов и деносуаба являются остеонекроз нижней челюсти и атипические переломы бедренной кости.

Использование бисфосфонатов у людей с остеопорозом после эндопротезирования служит независимым фактором риска перипротезного перелома. Вероятность развития перелома может увеличиваться до 25 % [24]. Введение золедроновой кислоты совместно с ингибиторами ангиогенеза повышает вероятность развития остеонекроза нижней челюсти, который усиливается по мере увеличения длительности применения ОМА. При продолжительном приеме и последующей резкой отмене этих препаратов нечасто (в 0,1–1 % случаев) отмечаются множественные переломы позвоночника, особенно у пациентов с переломами позвоночника в анамнезе.

Эффективность бисфосфонатов и деносуаба

Проводятся исследования изменения МПКТ после ортопедического протезирования крупных суставов и применения бисфосфонатов и деносуаба. Согласно немногочисленным данным литературы отмечается значимое улучшение состояния перипротезной МПКТ. Деносуаб более эффективен, чем бисфосфонаты [25]. Нет подтверждения снижения риска развития асептической нестабильности эндопротеза при добавлении к терапии ОМА. Также нет достоверных данных о результатах исследований, посвященных оценке эффективности применения ОМА у пациентов после проведения резекции длинных костей с последующим эндопротезированием.

Заключение

По нашему мнению, применение ОМА у пациентов после проведения онкологического эндопротезирования оправданно при высоком риске развития асептической нестабильности. В случаях выполнения ревизионного эндопротезирования в связи с возникновением вышеназванного нежелательного явления и повторного реэндопротезирования после купирования инфекционного процесса необходимо добавить к терапии золедроновую кислоту или деносуаб для снижения риска развития асептической нестабильности. При первичном эндопротезировании от применения ОМА следует воздержаться.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Tripathi K.D. Essentials of medical pharmacology. 8th edn. New Delhi, London, Panama: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2008.
- Russell R.G., Watts N.B., Ebetino F.H., Rogers M.J. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008;19(6):733–59. DOI: 10.1007/s00198-007-0540-8
- Orwoll E.S., Miller P.D., Adachi J.D. et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2010;25(10):2239–50. DOI: 10.1002/jbmr.119
- Lipton A. Zoledronate in the treatment of osteolytic bone metastases. *Br J Clin Pract* 1996;87:21.
- Siris E. Zoledronate in the treatment of Paget's disease. *Br J Clin Pract* 1996;87:19–20. DOI: 10.1080/09503159608412567
- Pageau S.C. Denosumab. *MAbs* 2009;1(3):210–5. DOI: 10.4161/mabs.1.3.8592
- Травматизм, ортопедическая заболеваемость, организация травматолого-ортопедической помощи в Российской Федерации в 2020 году. Под ред. С.П. Миронова, И.А. Соломянника, Н.В. Загороднего и др. М.: ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», 2022. Traumatism, orthopedic morbidity, organization of trauma and orthopedic care in the Russian Federation in 2020. Ed. by S.P. Mironov, I.A. Solomyannik, N.V. Zagorodny et al. Moscow: FGBU "NMITC travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova", 2022. (In Russ.).
- Albergo J.I., Gaston C.L., Aponte-Tinao L.A. et al. Proximal tibia reconstruction after bone tumor resection: are survivorship and outcomes of endoprosthetic replacement and osteoarticular allograft similar? *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(3):676–82. DOI: 10.1007/s11999-016-4843-y
- Zhang C., Wang J., Wu H. et al. Ten-year retrospect of the investigation of proximal limbs metastasis in cancer: a multi-center study on survival outcome, limb function status and surgical procedures analysis. *BMC Cancer* 2023;23(1):795. DOI: 10.1186/s12885-023-11292-5
- A.W.-Dahl, J. Käroholm, C. Rogmark et al. The Swedish Arthroplasty Register 2023 Available at: <https://registercentrum.blob.core.windows.net/refdocs/10.18158/DrItPokKd.pdf>.
- Елхов Д.О., Бухаров А.В., Ерин Д.А. и др. Функциональные результаты хирургического лечения с эндопротезированием у больных с опухолевым поражением костей верхней конечности. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2023;12(5):25–33. DOI: 10.17116/onkolog20231205125
Elkhov D.O., Bukharov A.V., Erin D.A. et al. Functional results of surgical treatment with endoprosthesis in patients with tumor lesion of the bones of the upper limb. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Hertsen Journal* 2023;12(5):25–33. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20231205125
- Prosolov K.A., Luginin N.A., Litvinova I.S. et al. Antibacterial and biocompatible Zn and Cu containing cap magnetron coatings for MGCA alloy functionalization. *J Mat Res Technol* 2023;25:2177–203. DOI: 10.1016/j.jmrt.2023.06.065
- Hsu A.H.S., Yen C.H., Kuo F.C. et al. Zoledronic acid ameliorates the bone turnover activity and periprosthetic bone preservation in cementless total hip arthroplasty. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022;15(4):420. DOI: 10.3390/ph15040420
- Gruen T.A., McNeice G.M., Amstutz H.C. "Modes of failure" of cemented stem-type femoral components: a radiographic analysis of loosening. *Clin Orthop Relat Res* 1979;141:17–27.
- Mann K.A., Miller M.A., Gandhi S.A. et al. Peri-operative zoledronic acid attenuates peri-prosthetic osteolysis in a rat model of cemented knee replacement. *J Orthop Res* 2024;42(12):2693–704. DOI: 10.1002/jor.25941
- Nakura N., Hirakawa K., Takayanagi S., Mihara M. Denosumab prevented periprosthetic bone resorption better than risedronate after total hip arthroplasty. *J Bone Miner Metab* 2023;41(2):239–47. DOI: 10.1007/s00774-023-01405-2
- Ledin H., Good L., Aspenberg P. Denosumab reduces early migration in total knee replacement. *Acta Orthop* 2017;88(3):255–8. DOI: 10.1080/17453674.2017.1300746
- Pijls B.G., Valstar E.R., Nouta K.A. et al. Early migration of tibial components is associated with late revision: a systematic review and meta-analysis of 21,000 knee arthroplasties. *Acta Orthop* 2012;83(6):614–24. DOI: 10.3109/17453674.2012.747052
- Nagoya S., Tateda K., Okazaki S. et al. Restoration of proximal periprosthetic bone loss by denosumab in cementless total hip arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2018;28(8):1601–7. DOI: 10.1007/s00590-018-2223-x
- Kröger H., Miettinen H., Arnala I. et al. Evaluation of periprosthetic bone using dual-energy X-ray absorptiometry: precision of the method and effect of operation on bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1996;11(10):1526–30. DOI: 10.1002/jbmr.5650111020
- Kamo K., Kijima H., Okuyama K. et al. Preventing loss of femoral periprosthetic bone mineral density in cementless total hip arthroplasty using a tapered wedge stem: a retrospective, cohort study in osteoporotic patients treated with denosumab. *Cureus* 2024;16(5):e59908. DOI: 10.7759/cureus.59908
- Li X., Han J., Shi X. et al. Zoledronic acid and denosumab for periprosthetic bone mineral density loss after joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Osteoporos* 2023;18(1):37. DOI: 10.1007/s11657-023-01227-9
- Di Martino A., Valtetsiotis K., Rossomando V. et al. Efficacy of bisphosphonates in total hip arthroplasty patients: systematic review and meta-analysis. *Biomedicines* 2024;12(8):1778. DOI: 10.3390/biomedicines12081778
- Serino J. 3rd, Terhune E.B., Harkin W.E. et al. Bisphosphonate use may be associated with an increased risk of periprosthetic hip fracture. *J Arthroplasty* 2024;39(2):448–51.e1. DOI: 10.1016/j.arth.2023.08.029
- Tang Y., Jin Z., Lu Y. et al. Comparing the efficacy of antiosteoporotic drugs in preventing periprosthetic bone loss following total hip arthroplasty: a systematic review and bayesian network meta-analysis. *Orthop Surg* 2024;16(10):2344–54. DOI: 10.1111/os.14165

Вклад авторов

А.В. Бухаров, Д.А. Ерин: сбор данных, написание текста статьи, редактирование;

В.А. Державин: сбор данных, редактирование;

А.В. Ядрина, Д.О. Елхов: сбор материала;

М.Д. Алиев, З.Х. Хусейнзода: научное консультирование.

Authors' contributions

A.V. Bukharov, D.A. Erin: data collection, article writing, editing;

V.A. Derzhavin: data collection, editing;

A.V. Yadrina, D.O. Elkhov: collecting material;

M.D. Aliev, Z.Kh. Khuseynzoda: scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Бухаров / A.V. Bukharov: <https://orcid.org/0000-0002-2976-8895>

Д.А. Ерин / D.A. Erin: <https://orcid.org/0000-0002-3501-036X>

В.А. Державин / V.A. Derzhavin: <https://orcid.org/0000-0002-4385-9048>

А.В. Ядрина / A.V. Yadrina: <https://orcid.org/0000-0002-7944-3108>

Д.О. Елхов / D.O. Elkhov: <https://orcid.org/0000-0001-5772-4067>

М.Д. Алиев / M.D. Aliev: <https://orcid.org/0000-0003-2706-4138>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without external funding.

Статья поступила: 12.09.2024. **Принята к публикации:** 18.11.2024. **Опубликована онлайн:** 20.01.2025.

Article submitted: 12.09.2024. **Accepted for publication:** 18.11.2024. **Published online:** 20.01.2025.



Прогностическое значение профилирования экспрессии генов при меланоме: систематический обзор литературы

И.В. Самойленко¹, Я.В. Беленькая^{1,2}, Г.Ю. Харкевич¹, К.В. Орлова¹, И.Н. Михайлова¹, К.А. Барышников¹, Я.В. Вишнеvская¹, Л.В. Демидов¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Игорь Вячеславович Самойленко i.samoilenko@ronc.ru

Введение. Меланома кожи, несмотря на схожие клинические и гистологические характеристики, может иметь разный прогноз. Профилирование экспрессии генов потенциально позволяет более точно стратифицировать больных по группам риска.

Цель исследования – изучение тест-систем для прогнозирования исходов у пациентов с меланомой кожи на основе анализа первичной опухоли.

Материалы и методы. Проведен систематический обзор литературы (scoping review) в соответствии с принципами PRISMA-ScR. Поиск выполнен в PubMed (2008–2024). В обзор включено 31 исследование из 149 выявленных публикаций. Отбор исследований и анализ данных осуществляли два независимых рецензента для оценки конкордантности. Данные представлены в описательной форме.

Результаты. Оценена эффективность четырех тест-систем, включая наиболее часто используемую DecisionDx-Melanoma (19/31, 61,3 %). Данный тест стратифицирует пациентов по молекулярным классам: у пациентов с высоким риском прогрессирование отмечается в 5,33 ($\pm 1,25$) раза чаще и сопровождается худшими показателями выживаемости. В проанализированных исследованиях отсутствовали данные по российской популяции.

Заключение. Профилирование экспрессии генов демонстрирует высокую точность в прогнозировании исходов у пациентов с меланомой кожи.

Ключевые слова: меланома кожи, профилирование экспрессии генов, стратификация риска, прогностические тест-системы, GEP

Для цитирования: Самойленко И.В., Беленькая Я.В., Харкевич Г.Ю. и др. Прогностическое значение профилирования экспрессии генов при меланоме: систематический обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(4):18–42.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-18-42>

PROGNOSTIC VALUE OF GENE EXPRESSION PROFILING IN MELANOMA: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

I.V. Samoilenko¹, Ya.V. Belenkaya^{1,2}, G.Yu. Kharkevich¹, K.V. Orlova¹, I.N. Mikhailova¹, K.A. Baryshnikov¹, Ya.V. Vishnevskaya¹, L.V. Demidov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Igor Vyacheslavovich Samoilenko i.samoilenko@ronc.ru

Introduction. Skin melanoma, despite having similar clinical and histological characteristics, can have different prognoses. Gene expression profiling potentially allows for more accurate risk stratification of patients.

Aim. To study prognostic test systems for assessing outcomes in patients with skin melanoma based on the analysis of primary tumors.

Materials and methods. A systematic literature review (scoping review) was conducted in accordance with PRISMA-ScR principles. The search was performed in PubMed (2008–2024). Two independent reviewers conducted the study selection and data analysis to assess concordance. The data were presented descriptively.

Results. Out of 149 identified publications, 31 studies were included in the review. The effectiveness of four test systems was evaluated, with the most frequently used being DecisionDx-Melanoma (19/31, 61.3%). This test stratifies patients by molecular classes: patients at high risk were found to have a 5.33 (± 1.25) times higher likelihood of disease progression and poorer survival rates compared to lower-risk patients. No studies included data on the Russian population.

Conclusions. Gene expression profiling demonstrates high accuracy in predicting outcomes for patients with skin melanoma.

Keywords: skin melanoma, gene expression profiling, risk stratification, prognostic test systems, GEP

For citation: Samoilenko I.V., Belenkaya Ya.V., Kharkevich G.Yu. et al. Prognostic value of gene expression profiling in melanoma: a systematic literature review. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2024;16(4):18–42. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-18-42>

Введение

Несмотря на потрясающие успехи в области лечения метастатической меланомы кожи, это заболевание до сих пор является одной из наиболее агрессивных форм злокачественных новообразований [1]. Мифы о непредсказуемости течения болезни, когда даже ранняя диагностика не приводит к гарантированному излечению и прогрессирование в виде отдаленных метастазов настигает пациентов спустя годы и десятилетия, время от времени подкрепляются описанием клинических случаев и статистическими наблюдениями за большой когортой пациентов. В связи с этим необходимо определение прогностически важных признаков меланомы, позволяющих стратифицировать пациентов на группы риска. На сегодняшний момент в качестве прогностических критериев в основном используются показатели, которые подтвердили свою прогностическую значимость в конце прошлого века и легкодоступны для определения: толщина опухоли по Бреслоу, наличие изъязвления поверхности опухолевого узла, митотическая активность, лимфоваскулярная инвазия и др. Сила их воздействия на прогноз, очевидно, неодинакова, и потому некоторые из них легли в основу прогностической классификации TNM, в то же время другие остаются лишь частью заключений патоморфологов. Тем не менее существующие прогностические модели не удовлетворяют потребности предсказания агрессивности меланомы в полной мере: у части пациентов группы низкого риска наблюдается прогрессирование заболевания в относительно короткие сроки, в то время как в группе пациентов с ожидаемо высоким риском прогрессирования отмечаются случаи, когда прогрессирование процесса так и не реализовалось или реализовалось на очень длительном горизонте времени.

Описывая эту проблему, мы имеем далеко не только академическое стремление к точности прогноза. Обладая потрясающими возможностями лекарственной терапии, которая может снижать риск прогрессирования заболевания (у пациентов с высоким риском,

например после удаления метастатически измененных регионарных лимфатических узлов), профессиональное сообщество, безусловно, хотело бы изучить такую терапию у пациентов, которые имеют высокий риск прогрессирования, и при наличии только первичной опухоли, когда этот риск на весь круг пациентов относительно невысок. При этом не меньшую значимость может иметь проблема избыточного назначения довольно токсичных лекарств с «профилактической» целью пациентам, которые не имеют шансов на прогрессирование, но получают такую терапию избыточно «за компанию» с пациентами с высоким риском.

Разницу в риске при приблизительно одинаковых морфологических характеристиках традиционно можно попытаться объяснить разной биологией и наличием дополнительных стратифицирующих факторов прогноза, таких как молекулярные изменения в опухоли. Однако молекулярные показатели, такие как уровни экспрессии определенных белков, наличие генетических изменений, сложнее определять в рутинной практике в связи с большим спектром генов и не всегда до конца известным вкладом в прогноз; более того, функции ряда генов, которые статистически оказываются связанными с прогнозом того или иного заболевания, не всегда точно известны, и их патогенетическую роль в этом процессе, возможно, только придется выяснять. Тем не менее развитие технологий массивного секвенирования нового поколения позволяет в рутинной практике проводить исследование экспрессии широкого спектра генов, вплоть до полного генома опухоли, и анализировать полученные результаты во вполне приемлемые с клинической точки зрения сроки. Таким образом, попытка решения вопроса прогнозирования течения меланомы с помощью определения профиля экспрессии генов может стать вполне решаемой задачей.

В связи с этим создаются различные тест-системы, предназначенные для определения профиля экспрессии прогностически важных генов. Для классификации меланомы на группы с высоким, промежуточным и низким рисками развития рецидива, метастазов, смерти был

создан прогностический тест DecisionDx-Melanoma, основанный на определении уровня экспрессии 31 гена [2]. Помимо указанной была разработана также тест-система MelaGenix, определяющая профиль экспрессии 11 генов, имеющих прогностическое значение у пациентов с первичной меланомой кожи [3, 4]. Данная работа позволит выявить пробелы и изучить будущие перспективы развития в данной области.

Следует отметить, что ни одна из обсуждаемых в данном обзоре тест-систем еще не включена в рекомендации по лечению пациентов с меланомой основных национальных и межнациональных профессиональных сообществ, и, возможно, это вопрос обозримого будущего.

Цель исследования. На настоящий момент эти тест-системы оценки профиля экспрессии генов наиболее известные, в связи с чем в большей части существующих обзоров проводится анализ только данных систем, что является их ограничением. Таким образом, настоящий обзор направлен на изучение различных тест-систем, предназначенных для определения прогноза заболевания у пациентов с меланомой кожи на основании профилирования экспрессии генов.

Материалы и методы

Выполненный нами систематический обзор (scoring review) был проведен в соответствии с критериями PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items

for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Reporting Reviews) [5].

Стратегия поиска

Нами выполнен поиск литературы в библиотеке PubMed по запросу (“Gene expression profile” or “Gene expression testing”) and (“Melanoma”), and (“Prognos”, or “Risk stratification”, or “Survival prediction”, or “Aggressiveness”) за период с 01.01.2008 по 01.06.2024. Ключевые слова для осуществления поиска были выбраны на основе изучаемого объекта (т. е. теста профиля экспрессии генов), заболевания (т. е. меланомы) и цели исследования (т. е. прогноза заболевания, стратификации риска).

Критерии включения и исключения

Мы включали в исследование опубликованные в журналах оригинальные исследования вне зависимости от даты публикации (до октября 2024 г.), в которых исследовалось применение прогностических тест-систем, основанных на определении профиля экспрессии генов при меланоме кожи. Мы исключали статьи, в которых оценивалась прогностическая роль уровня экспрессии отдельных генов, а не генетической панели. Также исключались обзоры литературы. Нами были включены все работы вне зависимости от условий, дизайна и результатов исследования, месяца и страны публикации.

Таблица 1. Процесс отбора исследований

Table 1. Selection of the studies

Просмотр заголовка и аннотации Review of the title and annotation		Рецензент 1 Reviewer 1		
		Включено Included	Исключено Excluded	Общее количество Total quantity
Рецензент 2 Reviewer 2	Включено Included	40	3	43
	Исключено Excluded	2	104	106
	Общее количество Total quantity	42	107	149
Просмотр полного текста статьи Review of the article full text		Рецензент 1 Reviewer 1		
		Включено Included	Исключено Excluded	Общее количество Total quantity
Рецензент 2 Reviewer 2	Включено Included	31	1	32
	Исключено Excluded	2	6	8
	Общее количество Total quantity	33	7	40

Отбор исследований

Отбор исследований для включения в настоящий обзор с целью оценки конкордантности поиска осуществляли 2 независимых рецензента. Процесс отбора представлен в табл. 1.

На 1-м этапе два рецензента независимо друг от друга проводили отбор статей, анализируя названия и аннотации, а на 2-м этапе был рассмотрен полный текст отобранных на 1-м этапе статей. Чтобы оценить конкордантность поиска, мы рассчитали Cohen kappa, данный показатель составил 0,92 при анализе только названия статьи и текста аннотации, а при анализе полного текста отобранных статей данный параметр составил 0,75; что свидетельствует о высоком уровне конкордантности поиска.

Анализ исследований

После отбора исследований нами был выполнен анализ полученных данных. В частности, мы обобщили и описали методы оценки профиля экспрессии генов, проанализировали использованные тест-системы, указали число пациентов, стадии заболевания во включенных работах. Нами проведен анализ эффективности и точности изученных тест-систем, а также описаны ограничения исследований.

Результаты

Всего было идентифицировано 149 публикаций в библиотеке PubMed, подробное описание дальнейшего отбора статей представлено в блок-схеме PRISMA-ScR (рис. 1).

Из 149 статей 4 статьи были исключены в связи с отсутствием публикации полного текста, 39 работ – в связи с изучением меланомы других локализаций (увальной меланомы, меланомы слизистых оболочек), 30 исследований – в связи с изучением прогностического значения отдельных генов без применения тест-системы для оценки профиля экспрессии генов. Еще 45 статей были исключены в связи с тем, что представляли собой обзоры литературы. Итого 31 статья соответствовала критериям включения и была включена в настоящий обзор предметного поля (см. рис. 1).

Характеристика включенных исследований (табл. 2).

Все включенные исследования были опубликованы в рецензируемых журналах (31/31; 100 %).

По данным, представленным в табл. 2, включенные исследования были опубликованы в период с 2008 по 2024 г., при том что 25,8 % (8/31) исследований были опубликованы в 2021 г. Число пациентов в изученных работах варьировало от 29 до 8244 (среднее значение данного показателя составило $1021,3 \pm 353,9$ пациента). В большинстве работ (67,8 %, 21/31) число пациентов находилось в диапазоне от 100 до 999. В 41,9 % (13/31) включенных работ вошли только пациенты с I–III стадиями заболевания, в 16,1 % (5/31) исследований – пациенты с любыми стадиями заболевания.

Нами проанализирована эффективность изученных тест-систем (табл. 3).

По данным, представленным в табл. 3, наиболее часто используемой тест-системой является DecisionDx-Melanoma (19/31; 61,3 %), эффективность которой наиболее часто (5/31; 16,1%) оценивается



Рис. 1. Отбор исследований в соответствии с PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews)

Fig. 1. Selection of studies in accordance with PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews)

Таблица 2. Общая характеристика включенных исследований ($n = 31$; 100 %)

Table 2. Overall characteristics of the included studies ($n = 31$; 100 %)

Характеристика Characteristic	Количество исследований, n (%) Number of studies, n (%)	Источники литературы Sources of literature
Год издания: Year of publication:		
2024	3 (9,7)	[6–8]
2023	2 (6,5)	[9, 10]
2022	5 (16,1)	[11–15]
2021	8 (25,8)	[16–23]
2020	3 (9,7)	[4, 24, 25]
2019	3 (9,7)	[26–28]
2018	4 (12,9)	[3, 29–31]
2017	1 (3,2)	[32]
2015	1 (3,2)	[2]
2008	1 (3,2)	[33]
Число пациентов, среднее значение Number of patients, mean	1021,3 ± 353,9	[2–4, 6–33]
Число пациентов: Number of patients:		
≤99:	5 (16,1)	[3, 8, 12, 27, 33]
100–999	21 (67,8)	[4, 6, 10, 11, 13–22, 24–26, 28–30, 32]
≥1000	5 (16,1)	[2, 7, 9, 23, 31]
Стадии заболевания (критерий включения в исследование): Stages of the disease (criterion for inclusion in studies):		
I–III	13 (41,9)	[3, 9–16, 20, 26, 28, 30]
I–IV	5 (16,1)	[2, 19, 21, 29, 32]
I–II	2 (6,5)	[22, 27]
I	1 (3,2)	[7]
II	1 (3,2)	[4]
III	1 (3,2)	[33]
Другие Others	3 (9,7)	[17, 23, 24]
Нет данных No data	5 (16,1)	[6, 8, 18, 25, 31]

с помощью определения отношения рисков (среднее значение данного показателя составило $4,2 \pm 0,59$), а также с помощью определения чувствительности (среднее значение $79,29 \pm 1,9$ %), точности (среднее значение $87,5 \pm 10,5$ %) и отрицательной прогностической значимости (среднее значение $-93,8 \pm 3,1$ %).

В 6,5 % (2/31) работ применялась тест-система MelaGenix с показателями чувствительности (40 ± 2 %), специфичности (66 %) и отношения рисков (1,55).

В 3 (9,7 %) исследованиях проводилась оценка эффективности тест-системы Merlin Assay с определением показателей специфичности (среднее значение составило 45,8 %), чувствительности (среднее значение 91,4 %), отрицательной и положительной прогностической значимости (средние значения данных показателей составили $93,6 \pm 3,1$ % и 23,7 % соответственно), площади под кривой (среднее значение 0,82).

В 1 (3,2 %) работе изучалась тест-система U133A 2.0 Affymetrix, значение C-индекса которой составило 0,888.

Нами также была проведена оценка эффективности изучаемых тест-систем в зависимости от критерия T (AJCC 8) (табл. 4).

Постадийное изучение эффективности наиболее полно проводилось на примере тест-системы Merlin Assay. Чувствительность данного теста составила 0–41 % при стадии T1, постепенно увеличиваясь с повышением стадии заболевания – вплоть до 80–100 % уже при стадии T2. Специфичность же, напротив, была наиболее высокой при ранних стадиях заболевания: при T1 данный показатель составил 82,0–90,9 % в сравнении с 0–12 % при стадии T3–T4. Аналогичная тенденция наблюдалась при изучении точности теста: она понижалась с 80 % при T1-стадии до 38–47 %

Таблица 3. Эффективность тест-систем

Table 3. Efficacy of test systems

Тест-система, показатели эффективности Test system, efficacy indicators	Количество исследований, <i>n</i> (%) (<i>n</i> = 31; 100 %) Number of studies, <i>n</i> (%) (<i>n</i> = 31; 100 %)	Результаты, среднее значение, % Results, mean, %	Источники литературы Literature sources
DecisionDx-Melanoma	19 (61,3 %)	–	[2, 6, 7, 9, 11, 13–16, 18, 20, 22, 23, 26–29, 31, 32]
Чувствительность Sensitivity	3 (9,7)	(79,29 ± 1,9)	[20, 26, 32]
Точность Precision	2 (6,5)	(87,5 ± 10,5)	[29, 31]
Отношение рисков Hazard ratio	6 (19,4)	5,33 ± 1,25	[9, 11, 16, 27, 28, 30]
Отрицательная прогностическая значимость Negative prognostic value	3 (9,7)	(93,8 ± 3,1)	[2, 20, 29]
Положительная прогностическая значимость Positive prognostic value	1 (3,2)	50,0	[2]
Другое Other	10 (32,3)	–	[6–8, 13–15, 18, 22, 23, 27]
MelaGenix	2 (6,5)	–	[3, 4]
Чувствительность Sensitivity	1 (3,2)	(40,0 ± 2,0)	[3]
Точность Precision	1 (3,2)	66,0	[3]
Отношение рисков Hazard ratio	1 (3,2)	1,55	[4]
U133A 2.0 Affymetrix	1 (3,2)	–	[12]
С-индекс C-index	1 (3,2)		[12]
Merlin Assay	3 (9,7)	–	[10, 17, 24]
Специфичность Specificity	1 (3,2)	45,8	[10]
Чувствительность Sensitivity	1 (3,2)	91,4	[10]
Отрицательная прогностическая значимость Negative prognostic value	2 (6,5)	(93,6 ± 3,1)	[10, 17]
Положительная прогностическая значимость Positive prognostic value	1 (3,2)	23,7	[10]
Площадь под кривой Area under the curve	1 (3,2)	0,82	[24]
Другие Others	4 (12,9)	–	[19, 21, 25, 33]
Отношение рисков Hazard ratio	1 (3,2)	3,19	[25]
Площадь под кривой Area under the curve	1 (3,2)	0,784	[19]
Точность Precision	1 (3,2)	(87,5 ± 2,5)	[33]
Нет данных No data	1 (3,2)	–	[21]

Таблица 4. Эффективность тест-систем в зависимости от стадии заболевания

Table 4. Efficacy of test systems depending on the disease stage

Тест-система Test system	Стадии T Stages T	Показатель эффективности Efficacy indicator	Среднее значение, диапазон, % Mean, range, %	Источники литературы Literature sources
DecisionDx- Melanoma	T1–T2	Чувствительность Sensitivity	100 (67,9–100,0)	[6]
		Специфичность Specificity	37,5 (27,1–49,1)	
		PPV	18 (9,8–30,4)	
		NPV	100 (85,9–100,0)	
		Частота редукции выполнения БСЛУ Frequency of reduction of SLNB	33	
Merlin Assay	T1	Чувствительность Sensitivity	0 (0–70,8)	[10]
			41	[24]
			0	[17]
		Специфичность Specificity	83,1 (71,0–91,6)	[10]
			82	[24]
			90,9 (62,3–98,4)	[17]
		PPV	0 (0–30,9)	[10]
			7	[24]
			0	[17]
		NPV	94,2 (84,1–98,8)	[10]
			98 (95,0–100,0)	[24]
			100 (72,2–100,0)	[17]
	Точность Precision	80	[24]	
	Частота редукции выполнения БСЛУ Frequency of reduction of SLNB	83,9 (72,3–92,0)	[10]	
		80 (74,0–86,0)	[24]	
	T2	Чувствительность Sensitivity	100 (78,2–100,0)	[10]
			80–94	[24]
			82,4 (59,0–93,8)	[17]
		Специфичность Specificity	38,8 (28,4–50,0)	[10]
			27–53	[24]
			32,5 (23,1–43,5)	[17]
		PPV	22,4 (13,1–34,2)	[10]
			21	[24]
			21,2 (13,1–32,5)	[17]
NPV		100 (89,4–100,0)	[10]	
		95–96 (91,0–100,0)	[24]	
		89,3 (72,8–96,3)	[17]	
Точность Precision	38–56	[24]		
Частота редукции выполнения БСЛУ Frequency of reduction of SLNB	33 (23,9–43,1)	[10]		
	24–48 (14,0–54,0)	[24]		

Окончание табл. 4
End of table 4

Тест-система Test system	Стадии T Stages T	Показатель эффективности Efficacy indicator	Среднее значение, диапазон, % Mean, range, %	Источники литературы Literature sources
Merlin Assay	T3	Чувствительность Sensitivity	100 (71,5–100,0)	[10]
			99–100	[24]
			96,7 (83,3–99,4)	[17]
		Специфичность Specificity	6,06 (0,74–20,2)	[10]
			12	[24]
			7,5 (2,6–19,9)	[17]
		PPV	26,2 (13,9–42,0)	[10]
			33–45	[24]
			43,9 (32,6–55,9)	[17]
		NPV	100 (15,8–100)	[10]
			98–100 (95,0–100,0)	[24]
			75,0 (30,1–95,4)	[17]
	Точность Precision	38–47	[24]	
		Частота редукции выполнения БСЛУ Frequency of reduction of SLNB	4,5 (0,6–15,5)	[10]
	T4	Чувствительность Sensitivity	4–8 (0,0–12,0)	[24]
			100 (54,2–100,0)	[10]
		100 (70,1–100,0)	[17]	
		Специфичность Specificity	0 (0,0–30,9)	[10]
			0	[17]
		PPV	37,5 (15,2–64,6)	[10]
25,7 (14,2–42,1)			[17]	
NPV		0	[17]	
Частота редукции выполнения БСЛУ Frequency of reduction of SLNB	0 (0,0–20,6)	[10]		

Примечание. PPV – позитивное прогностическое значение; NPV – негативное прогностическое значение; БСЛУ – биопсия сторожевых лимфатических узлов.

Note. PPV – positive prognostic value; NPV – negative prognostic value; SLNB – sentinel lymph node biopsy.

при T3. Мы отметили рост PPV (позитивное прогностическое значение) с 0–7 % при стадии T1 до 25,7–37,5 % при T4. Показатели NPV (негативное прогностическое значение) сохранялись на высоком уровне при всех стадиях T (при T1 – 94,2–100 %, при T2 – 89,3–100 %, при T3 – 75–100 %), за исключением стадии T4 (0 %). Отдельно отметим практическую значи-

мость теста, выражающуюся в редукции выполнения биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) с частотой 83,9 % при T1-стадии, которая, однако, снижалась по мере увеличения стадии заболевания вплоть до 0–4,5 % при стадиях T3 и T4.

Подробная описательная характеристика включенных в нашу работу исследований представлена в табл. 5.

Таблица 5. Подробная характеристика изучаемых работ
Table 5. Detailed description of the works under study

Автор, год Author, year	Тест-система Test system	Число пациентов Number of patients	Стадии заболевания Stages of the disease	Изучаемые параметры, маркеры Parameters and markers in the study	Эффективность, точность тест-системы Efficacy, precision of the test system	Ограничения исследования, границы применимости тест-системы Study limitations, test system applicability limits
1 C. Bailey и соавт., 2023. [9] C. Bailey et al., 2023. [9]	2 DecisionDx-Melanoma	3 4687	4 I–III (63,4 % – T1, 20,9 % – T2)	5 31 ген 31 genes	6 Пациенты с результатом 31-GER класса 1A имели более высокие показатели 3-летней МСВ и ОВ, чем пациенты с результатом класса 1B/2A или класса 2B (МСВ: 99,7 % против 97,1 % и против 89,6 %, $p < 0,001$; ОВ: 96,6 % против 90,2 % и против 79,4 %, $p < 0,001$). Результат класса 2B был независимым предиктором МСВ (ОР 7,00; 95 % ДИ 2,7–18,0) и ОВ (ОР 2,39; 95 % ДИ 1,54–3,70). Тестирование 31-GER было связано с 29 % снижением смертности от МК (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,53–0,94) и 17 % снижением общей смертности (ОР 0,83; 95 % ДИ 0,70–0,99) по сравнению с не тестированными пациентами Patients with a class 1A 31-GER result had higher rates of 3-year MSM and OS than patients with a class 1B/2A or class 2B result (MSM: 99.7 % vs 97.1 % vs 89.6 %, $p < 0.001$; OS: 96.6 % vs 90.2% vs 79.4%, $p < 0.001$). The class 2B result was an independent predictor of MSM (HR 7.00; 95 % CI 2.7–18.0) and OS (HR 2.39; 95 % CI 1.54–3.70). 31-GER testing was associated with a 29% reduction in SM mortality (HR 0.71; 95 % CI 0.53–0.94) and 17% reduction in overall mortality (HR 0.83; 95 % CI 0.70–0.99) compared to untested patients	7 Недоступность данных о лечении, наблюдении или других особенностях ведения пациентов. Ограниченное время наблюдения (2016–2018 гг.). Ограниченные данные о сопутствующих заболеваниях (не проведен конкурирующий анализ рисков) Inaccessibility of data on treatment, observation or other details of patient management. Limited follow-up time (2016–2018). Limited data on comorbidities (no competing risk analysis performed)
A. Jarell и соавт., 2021. [16] A. Jarell et al., 2021. [16]	DecisionDx-Melanoma	438	I–III	31 ген 31 genes	31-GER stratифицирует риск пациента по БРВ ($p < 0,001$) и ОВ ($p < 0,001$) и является значимым независимым предиктором метастазирования (ОР 5,38; $p = 0,014$) 31-GER stratifies patient risk by RFS ($p < 0.001$) and OS ($p < 0.001$) and is a significant independent predictor of metastasis (HR 5.38; $p = 0.014$)	Короткое время наблюдения (ограничение количества обнаруженных рецидивов). Ретроспективное исследование. Небольшое число пациентов с III стадией. Небольшое количество случаев метастазирования и смертей (ограничение проведения многофакторного анализа). Неясна причина, почему некоторым пациентам выполняли БСЛУ, а некоторым – нет Short follow-up time (limiting the number of relapses detected). Retrospective. A small number of patients with stage III disease. Few cases of metastasis and deaths (limitation of multivariate analysis). The reason why some patients were treated with SLNB is unclear and some were not

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
E. Hsueh и соавт., 2017. [32] E. Hsueh et al., 2017. [32]	DecisionDx-Melanoma	322	I-IV	31 ген 31 genes	Показатели БРВ, ВБОМ и ОВ за 1,5 года составили 97 % против 77 %, 99 % против 89 % и 99 % против 92 % для класса 1 против класса 2 соответственно ($p < 0,0001$ для каждого). Тест GEP оказался наиболее чувствительным прогностическим фактором для всех оцениваемых конечных точек, включая БСЛУ и изъязвление, с результатом класса высокого риска 2, показывающим 80 % чувствительности для рецидивов, 83 % — для отдаленных метастазов и 73 % — для смерти The RFS, DMFS, and OS rates over 1.5 years were 97 % vs 77 %, 99 % vs 89 %, and 99 % vs 92 % for class 1 vs class 2, respectively ($p < 0,0001$ for each). The GEP test proved to be the most sensitive prognostic factor for all assessed endpoints, including SLNB and ulceration, with a high-risk class 2 result showing 80 % sensitivity for relapses, 83 % for distant metastases, and 73 % for death	Короткий период наблюдения Short follow-up period
V. Greenhaw и соавт., 2018. [29] B. Greenhaw et al., 2018. [29]	DecisionDx-Melanoma	256	I-IV	31 ген 31 genes	Тест GEP точно определил 77 % случаев МК с реализовавшимися метастазами как опухоли высокого риска (класс 2). GEP имел отрицательную прогностическую ценность 99 % для МК класса 1. Случаи МК класса 2 имели в 22 раза большую вероятность метастазирования The GEP test accurately identified 77 % of SM cases with realized metastases as high-risk tumors (class 2). GEP had a negative predictive value of 99 % for SM class 1. SM class 2 cases were 22 times more likely to metastasize	Медиана наблюдения <2 лет, соответственно, меньше случаев развития метастазов, что снижает точность теста для пациентов класса 2. Одноцентровое исследование Median of the follow-up is <2 years, respectively there is fewer cases of metastasis, that reduces the test precision for class 2 patients. The study is of single-center type
J. Zager и соавт., 2018. [30] J. Zager et al., 2018. [30]	DecisionDx-Melanoma	523	I-III	31 ген 31 genes	5-летние показатели БРВ для класса 1 и класса 2 составили 88 и 52 % соответственно, а показатели ВБОМ — 93 % против 60 % соответственно ($p < 0,001$). GEP был значимым предиктором БРВ и ВБОМ в одномомерном анализе (ОР 5,4 и 6,6 соответственно, $p < 0,001$ для каждого). GEP был значимым предиктором БРВ и ВБОМ в многомерной модели (БРВ: ОР 2,1; $p < 0,001$; и ВБОМ: ОР 2,7; $p < 0,01$) Five-year RFS rates for class 1 and class 2 were 88 % and 52 %, respectively, and DMFS rates were 93 % vs 60 %, respectively ($p < 0,001$). GEP was a significant predictor of RFS and DMFS in the univariate analysis (HR 5.4 and 6.6, respectively, $p < 0,001$ for each). GEP was a significant predictor of RFS and DMFS in the multivariate model (RFS: 2.1; $p < 0,001$; and DMFS: HR 2.7; $p < 0,01$)	Включение пациентов, диагноз которым был поставлен до стандартизации отчетности по многим параметрам (толщина по Breslow, изъязвление, митоз), поэтому у некоторых пациентов не были указаны все признаки. Ретроспективный характер Inclusion of patients whose diagnosis was made prior to standardization of reporting on many parameters (the Breslow thickness, ulceration, mitosis) and therefore in some patients all signs were not indicated. The study had a retrospective type

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
J. Keller и соавт., 2019. [26] J. Keller et al., 2019. [26]	DecisionDx-Melanoma	159	I–III (GEP1: T1–43 %, T2–44 %, T3–10 %, T4–3 %; GEP2: T1–2 %, T2–26 %, T3–33 %, T4–38 %)	31 ген 31 genes	<p>Пол, возраст, толщина по Бреслоу, изъязвление, статус СЛУ и стадия меланомы по AJCC были значимо связаны с классификацией GEP ($p < 0,05$ для всех). Частота рецидивов и отдаленных метастазов составила 5 и 1 % для пациентов класса 1 по сравнению с 55 и 36 % для пациентов класса 2. Чувствительность класса 2 и СЛУ для рецидивов составила 79 и 34 % соответственно. При многофакторном анализе только результаты БСЛУ и класс GEP были статистически связаны как с БРВ ($p = 0,008$ и $0,0001$), так и с ВБОМ ($p = 0,019$ и $0,001$)</p> <p>Gender, age, the Breslow thickness, ulceration, SLN status, and the AJCC melanoma stage were significantly associated with GEP classification ($p < 0,05$ for all). Relapse and distant metastasis rates were 5 and 1 % for class 1 patients, compared with 55 and 36 % for class 2 patients. Class 2 sensitivity and SLN for relapses were 79 and 34 %, respectively. In multivariate analysis, only the SLNB result and GEP class were statistically associated with both RFS ($p = 0,008$ and $0,0001$) and DMFS ($p = 0,019$ and $0,001$)</p>	Одноцентровое исследование Single-centre study
S. Podlipnik и соавт., 2019. [27] S. Podlipnik et al., 2019. [27]	DecisionDx-Melanoma	86	IV–II	31 ген 31 genes	<p>Рецидивы были выявлены у 7 (8,1 %) пациентов, все из них соответствовали классу 2 по тесту GEP ($p < 0,001$). Оценка риска GEP выявила 19 (22,1 %) пациентов с оценкой риска, отличной от предсказанной по классификации AJCC.</p> <p>5 (5,8 %) пациентов со стадией AJCC высокого риска были оценены как класс 1, 14 (16,3 %) пациентов со стадией AJCC низкого риска были определены как класс 2 по тесту GEP. Пять (5,8 %) пациентов представили рецидивы с оценкой теста GEP высокого риска и высоким риском AJCC одновременно, в то время как 2 (2,3 %) пациента были определены как класс 2 по тесту GEP, хотя и относились к низкому риску AJCC.</p> <p>ОР для теста GEP составило 28,37 (95 % ДИ 3,46–3682,91; $p < 0,01$) для однофакторного анализа и 18,82 (95 % ДИ 1,81–2549,76; $p = 0,01$) для многофакторного анализа (ВБОМ)</p> <p>Relapses were detected in 7 (8.1 %) patients, all of whom corresponded to class 2 on the GEP test ($p < 0,001$). The GEP risk score identified 19 (22.1 %) patients with a risk score other than that predicted by the AJCC classification.</p> <p>Five (5.8 %) patients with high-risk AJCC stage were rated as class 1, 14 (16.3 %) patients with low-risk AJCC stage were defined as class 2 by GEP test. Five (5.8 %) patients presented relapses with a high-risk GEP test score and high-risk AJCC at the same time, while 2 (2.3 %) patients were defined as class 2 on the GEP test, although they were considered as the AJCC low-risk category. The HR for the GEP test was 28.37 (95 % CI 3.46–3682.91; $p < 0,01$) for univariate analysis and 18.82 (95 % CI 1.81–2549.76; $p = 0,01$) for multivariate analysis (DMFS)</p>	<p>Пациенты класса 2 имели тенденцию к более «толстым» меланомам, более высокой частоте изъязвлений и более высоким стадиям AJCC. Однако одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что тест GEP является независимым прогностическим фактором.</p> <p>Низкая частота достижения событий из-за короткого периода наблюдения</p> <p>Class 2 patients tended to have thicker melanomas, higher ulceration rates, and higher the AJCC stages. However, a single and multivariate Cox regression analysis showed that the GEP test is an independent prognostic factor. There was low incidence of events due to short follow-up period</p>

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
R. Koelblinger и соавт., 2018. [3] R. Koelblinger et al., 2018. [3]	MelaGenix	88	I–III	Expression of 11 genes	Анализ на основе оценки GEP определил 7/22 событий БРВ и 4/9 событий МСВ. Объединенный анализ наших данных, включая это исследование и предыдущие данные GEP, предполагает клинически значимый диапазон чувствительности (38–42 %) и специфичности (66 %) Analysis based on the GEP assessment identified 7/22 RFS events and 4/9 RFS events. Pooled analysis of our data including this study and previous GEP data suggests a clinically relevant range of sensitivity (38–42 %) and specificity (66 %)	–
T. Amaral и соавт., 2020. [4] T. Amaral et al., 2020. [4]	MelaGenix	245	II	Expression of 11 genes	Анализ Каплана–Мейера показали статистически значимые различия в выживаемости между пациентами с высоким риском по данным анализа GEP ($n = 154$) и низким риском по данным анализа GEP ($n = 91$) для МСВ ($p = 0,018$), ВБОМ ($p = 0,005$) и БРВ ($p = 0,009$). 5-летняя и 10-летняя МСВ составила 92 % в группе с низким риском по данным анализа GEP и 82 и 67 % в группе с высоким риском по данным анализа GEP соответственно. Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал независимую значимость по данным анализа GEP для МСВ (OR 1,55; $p = 0,006$), толщины опухоли (OR 1,21; $p < 0,001$) и возраста (OR 1,05; $p = 0,002$) Kaplan–Mayer analyses showed statistically significant differences in survival between high-risk patients from the GEP analysis ($n = 154$) and low-risk from the GEP analysis ($n = 91$) for MSM ($p = 0,018$), PBM ($p = 0,005$), and RFS ($p = 0,009$). 5-year and 10-year MSM was 92 % in the low-risk group from the GEP analysis and 82 and 67 % in the high-risk group from the GEP analysis, respectively. Multivariate Cox regression analysis showed independent significance from the GEP analysis data for MSM (HR, 1.55; $p = 0,006$), tumor thickness (HR 1.21; $p < 0,001$) and age (HR 1.05; $p = 0,002$)	Одноцентровое исследование Single-centre study
O. Wisco и соавт., 2022. [11] O. Wisco et al., 2022. [11]	DecisionDx-Melanoma	901	I–III	31 ген 31 genes	В популяции пациентов с МК I–III стадии пациенты с результатом класса 2В имели более низкий 5-летний МСВ (77,8 %), чем пациенты с результатом класса 1А (98,7 %), а логранговое тестирование продемонстрировало значительную стратификацию МСВ [χ^2 (2df, $n = 901) = 99,7$; $p < 0,001$]. В пределах каждой стадии данные 31–GEP обеспечили дополнительную стратификацию риска, в том числе на стадии I [χ^2 (2df, $n = 415) = 11,3$; $p = 0,004$]. Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что тест 31–GEP был значимым предиктором МСВ у пациентов с МК I–III стадии (OR 6,44; 95 % ДИ 2,61–15,85; $p < 0,001$). In the population with stage I–III SM, patients with a class 2B result had lower 5-year MSM (77.8 %) than patients with a class 1A result (98.7 %), and log-rank testing demonstrated significant MS stratification [χ^2 (2df, $n = 901) = 99.7$; $p < 0.001$]. Within each stage, the 31-GEP data provided additional risk stratification, including that for stage I [χ^2 (2df, $n = 415) = 11.3$; $p = 0.004$]. Multivariate Cox regression analysis showed that the 31-GEP test was a significant predictor of MSM in patients with stage I–III SM (HR 6.44; 95 % CI 2.61–15.85; $p < 0.001$)	Это ретроспективное исследование ограничено случаями, когда проводилось тестирование 31–GEP. Поскольку МСС является бинарным результатом, точность оценивали с использованием результатов с самой широкой прогностической дискриминацией – класс 1А (отрицательный результат) и класс 2В (положительный результат), охватывающие 78 % пациентов в этой когорте (исключая ~22 % пациентов с классом 1В/2А). Низкие показатели в стадии I класса 2В ($n = 29$). Немного событий в стадии I This retrospective study is limited to cases where 31-GEP testing was performed. Because MSM is a binary result, precision was assessed using the results with the broadest predictive discrimination – class 1A (negative) and class 2B (positive), covering 78 % of patients in this cohort (excluding ~22 % of patients with class 1B/2A). There were low scores in stage I class 2B ($n = 29$). There were few events ($n = 2$)

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
L. Karpetyan и соавт., 2022. [12] L. Karpetyan et al., 2022. [12]	U133A 2.0 Affymetrix	45	I–III	25 генов 25 genes	<p>Оценка сигнатуры 12 генов (CLGN, C1QTNF3, ADORA3, ARHGAP8, CHRFBAM7A, ZNF223, PDE6G, CXCL3, HLA-DRB) были связаны с пониженным риском прогрессирования заболевания; DCTN1, HEXIM1, ASPSCR1 были связаны с повышенным риском прогрессирования) была значимым независимым предиктором БРВ ($p < 0,0001$) и дала индекс С бутстрэпа 0,888</p> <p>Twelve genes signature assessment (CLGN, C1QTNF3, ADORA3, ARHGAP8, CHRFBAM7A, ZNF223, PDE6G, CXCL3, HLA-DRB) were associated with a reduced risk of disease progression; DCTN1, HEXIM1 ASPSCR1 were associated with an increased risk of progression) it was a significant independent predictor of RFS ($p < 0.0001$) and yielded a bootstrap C index of 0.888</p>	<p>Небольшая когорта пациентов. Одноцентровое исследование A small cohort of patients. Single-centre study</p>
B. Gastman и соавт., 2019. [28] B. Gastman et al., 2019. [28]	DecisionDx-Melanoma	690	I–IIA	31 ген 31 genes	<p>Многофакторный регрессионный анализ Кокса для БРВ у пациентов со стадией I/IIA: 31–GEP класс 1B (OR 1,67; 95 % ДИ 0,41–6,75; $p = 0,47$) 31–GEP класс 2A (OR 5,1; 95 % ДИ 1,53–16,93; $p = 0,008$) 31–GEP класс 2B (OR 7,33; 95 % ДИ 2,65–20,26; $p = 0,0001$)</p> <p>Multivariate Cox regression analysis for RFS in patients with stage I/IIA: 31–GEP class 1B (HR 1.67; 95 % CI 0.41–6.75; $p = 0.47$) 31–GEP class 2A (HR 5.1; 95 % CI 1.53–16.93; $p = 0.008$) 31–GEP class 2B (HR 7.33; 95 % CI 2.65–20.26; $p = 0.0001$)</p>	<p>Данное исследование было ограничено неполными данными о патологической стадии из-за различий в современных стандартах отчетности между 1998 и 2014 г. и отсутствием централизованного обзора патологии. Регрессивный характер. Мало пациентов с III стадией</p> <p>This study was limited by incomplete pathological stage data due to differences in current reporting standards between 1998 and 2014 and the lack of a centralized pathology review. Is of retrospective type. There were few patients with stage III disease</p>

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
R. Stassen и соавт., 2023. [10] R. Stassen et al., 2023. [10]	Merlin Assay	260	I–III	<p>GER включает экспрессию РНК 8 целевых генов, связанных с развитием опухолей (<i>MLANA</i>, <i>GDF15</i>, <i>CXCL8</i>, <i>LOXL4</i>, <i>TGFBR1</i>, <i>ITGB3</i>, <i>PLAT</i> и <i>SERPINE2</i>), и 2 генов «домашнего хозяйства»</p> <p>The GER includes RNA expression of 8 target genes associated with tumor development (<i>MLANA</i>, <i>GDF15</i>, <i>CXCL8</i>, <i>LOXL4</i>, <i>TGFBR1</i>, <i>ITGB3</i>, <i>PLAT</i> and <i>SERPINE2</i>) and 2 “housekeeping” genes</p>	<p>Многофакторный регрессионный анализ Кокса для БРВ у пациентов со стадией I/IIA:</p> <p>31-GER класс 1B (OR 2,15; 95 % ДИ 0,47–9,76; $p = 0,32$); 31-GER класс 2A (OR 3,96; 95 % ДИ 0,89–17,75; $p = 0,07$); 1-GER класс 2B (OR 4,26; 95 % ДИ 1,11–16,38; $p = 0,04$).</p> <p>Чувствительность 91,4 % (95 % ДИ 76,9–98,2), специфичность 45,8 % (95 % ДИ 38,6–53,2), NPV 96,7 % (95 % ДИ 90,6–99,3), PPV 23,7 % (95 % ДИ 16,8–31,8)</p> <p>Multivariate Cox regression analysis for RFS in patients with stage I/IIA:</p> <p>31-GEP class 1B (HR 2.15; 95 % CI 0.47–9.76; $p = 0.32$); 31-GEP class 2A (HR 3.96; 95 % CI 0.89–17.75; $p = 0.07$); 1-GEP class 2B (HR 4.26; 95 % CI 1.11–16.38; $p = 0.04$).</p> <p>Sensitivity is 91.4 % (95 % CI 76.9–98.2), specificity 45.8 % (95 % CI 38.6–53.2), NPV 96.7 % (95 % CI 90.6–99.3), PPV 23.7 % (95 % CI 16.8–31.8)</p>	<p>Небольшой размер выборки.</p> <p>Данное исследование проводилось в 4 специализированных центрах по изучению меланомы, что может привести к получению относительно однородной популяции пациентов</p> <p>There is a small sample size.</p> <p>This study was conducted in 4 specialized centers for study of melanoma that can lead to a relatively homogeneous patient population.</p>
D. Bellomo и соавт., 2020. [24] D. Bellomo et al., 2020. [24]	Merlin Assay	754	Толщина по Бреслоу <4 мм Breslow thickness <4 mm	8 генов 8 genes	<p>AUC метастазов в СЛУ 0,82; 95 % ДИ 0,78–0,86 AUC of SLN metastases 0.82; 95 % CI 0.78–0.86</p>	<p>Ретроспективный дизайн.</p> <p>Ошибки отбора пациентов и характеристики СР-GER</p> <p>The study has retrospective design.</p> <p>There are errors in patient selection and СР-GER characteristics</p>

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
L. Dillon и соавт., 2022. [13] L. Dillon et al., 2022. [13]	Decision-Dx-Melanoma	509	I–III	31 ген 31 genes	<p>После получения результатов 31-GEP у 50,6 % пациентов изменились планы лечения. Изменения соответствовали риску, предсказанному 31-GEP для 76,1 % пациентов с результатом класса 1 и 78,7 % пациентов с результатом класса 2. Результаты класса 1 31-GEP были связаны с изменениями в сторону рекомендаций по лечению низкой интенсивности, тогда как результаты класса 2 был связан с изменениями в сторону рекомендаций по лечению по лечению высокой интенсивности</p> <p>After receiving the 31-GEP results, 50.6 % of patients had their treatment plans changed. The changes were consistent with the risk predicted by the 31-GEP for 76.1 % of patients with class 1 outcome and 78.7 % of patients with class 2 outcome. The class 1 low-intensity treatment recommendations, whereas class 2 outcome was associated with changes towards high-intensity treatment recommendations</p>	–
E. Mulder и соавт., 2021. [17] E. Mulder et al., 2021. [17]	Merlin Assay	210	T1 – 0 %, T2 – 30 %, T3 – 54 %, T4 – 16 %	8 таргетных генов (<i>ITGB3</i> , <i>PLAT</i> , <i>SERPINE2</i> , <i>GDF15</i> , <i>TGFBR1</i> , <i>LOXL4</i> , <i>CXCL8</i> , <i>MLANA</i>) 8 targeted genes (<i>ITGB3</i> , <i>PLAT</i> , <i>SERPINE2</i> , <i>GDF15</i> , <i>TGFBR1</i> , <i>LOXL4</i> , <i>CXCL8</i> , <i>MLANA</i>)	<p>Модель CP-GEP имела NPV 90,5 % (95 % ДИ 77,9–96,2), NPV 100 % (95 % ДИ 72,2–100) в меланомax T1, 89,3 % (95 % ДИ 72,8–96,3) в меланомax T2 и 75,0 % (95 % ДИ 30,1–95,4) в меланомax T3. CP-GEP показала высокий риск во всех меланомax T4</p> <p>The CP-GEP model had an NPV of 90.5 % (95 % CI 77.9–96.2), with an NPV of 100 % (95 % CI 72.2–100) in T1 melanomas, 89.3 % (95 % CI 72.8–96.3) in T2 melanomas, and 75.0 % (95 % CI 30.1–95.4) in T3 melanomas. The CP-GEP showed high risk in all T4 melanomas</p>	<p>Низкое количество меланом T1 ($n = 11,5 %$) и отсутствие метастазов в лимфатические узлы в этой группе (но это, скорее, результат адекватного исключения для БСЛУ этих пациентов). Наличие слишком малого количества опухолевых материалов первичной меланомы FFPE, что наблюдалось в основном в «тонких» меланомax (т. е. T1). Включение меланом T1 без метастазов в СЛУ могло привести к более высокому NPV</p> <p>There was low number of T1 melanomas ($n = 11.5 %$) and no lymph node metastases in this group (but this is rather the result of adequate exclusion for these patients' SLNB). There was presence of too little primary FFPE melanoma tumor material, which was observed mainly in "thin" melanomas (i. e. T1). Inclusion of T1 melanomas without SLN metastases may have led to higher NPV</p>
A. Kangas-Dick и соавт., 2021. [18] A. Kangas-Dick et al., 2021. [18]	DecisionDx-Melanoma	361	–	31 ген 31 genes	<p>Показатели БРВ через 3 и 5 лет составили соответственно 85 и 75 % для группы класса 1A, 74 и 47 % – для группы класса 1B/класса 2A и 54 и 45 % – для группы класса 2B. Статус класса GEP 2B был значительно связан с БРВ и ВБОМ в однофакторном анализе ($p < 0,05$). В многофакторном анализе класс GEP не был связан с БРВ и ВБОМ RFS rates at 3 and 5 years were 85 and 75 % for the class 1A group, 74 and 47 % for the class 1B/2A class group, and 54 and 45 % for the class 2B group, respectively. GEP class 2B status was significantly associated with RFS and DMFS in univariate analysis ($p < 0.05$). In multivariate analysis, the GEP class was not associated with RFS and DMFS</p>	<p>Ретроспективный характер</p> <p>The study was of retrospective type</p>

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
A. Jarell и соавт., 2022. [14] A. Jarell et al., 2022. [14]	DecisionDx-Melanoma	523	I-III	31 ген 31 genes	<p>Пациенты с результатом i31-ROR низкого риска имели значительно более высокую 5-летнюю БРВ (91 % против 45 %; $p < 0,001$), ББОМ (95 % против 53 %; $p < 0,001$) и МСВ (98 % против 73 %; $p < 0,001$), чем пациенты с результатом i31-ROR высокого риска. Объединенный анализ i31-БСЛУ/ROR выявил 44 % пациентов, которые могли отказаться от БСЛУ, сохранив при этом высокие показатели выживаемости (>98 %), или были повторно стратифицированы как имеющие более высокий или более низкий риск рецидива или смерти</p> <p>Patients with a low-risk i31-ROR result had significantly higher 5-year RFS (91 % vs 45 %; $p < 0,001$), DMFS (95 % vs 53 %; $p < 0,001$), and MSM (98 % vs 73 %; $p < 0,001$) than patients with a high-risk i31-ROR result. Pooled analysis of i31-SLNB/ROR identified 44 % of patients who were able to discard SLNB, while maintaining high survival rates (>98 %) or were re-stratified as having a higher or lower risk of relapse or death</p>	<p>Отсутствие некоторых клинико-патоморфологических параметров, которые потенциально влияют на выживаемость, привело к неключевую их в анализ. Ретроспективное исследование. Неизвестно, какие пациенты получали адъювантную терапию в связи с различиями в датах постановки диагноза, что могло повлиять на доступность терапии</p> <p>The absence of some clinic-pathomorphological parameters that potentially affect survival has led to their non-inclusion in the analysis. The study is of retrospective type. It is not known which patients received adjuvant therapy due to differences in dates of diagnosis and that may have affected the availability of therapy</p>
R. Thorpe и соавт., 2022. [15] R. Thorpe et al., 2022. [15]	DecisionDx-Melanoma	684	I-III	31 ген 31 genes	<p>Увеличение представленного показателя номограммы тесно коррелировало с риском метастазирования ($p < 0,0001$), и наблюдалась значительная линейная корреляция между переменной и максимальным отклонением прогнозируемого риска от фактического</p> <p>The increase in the presented nomogram score correlated closely with risk of metastasis ($p < 0,0001$), and significant linear correlation was observed between the variable and the maximum deviation of the predicted risk from the actual</p>	<p>Поскольку подавляющее большинство пациентов в этой когорте не подвергались БСЛУ, эта номограмма не обладает достаточной мощностью для определения значения положительного СЛУ в прогнозировании риска рецидива.</p> <p>Не было достаточно событий для разработки номограммы для прогнозирования МСВ</p> <p>As the vast majority of patients in this cohort did not undergo SLNB, this nomogram does not have sufficient power to determine the value of positive SLD in predicting the recurrence risk.</p> <p>There were not enough events to develop a nomogram to predict MSM</p>

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
С. Arora и соавт. 2020. [25] С. Arora et al. 2020. [25]	11 генов из TCGA 11 genes from TCGA	449	T1–T4	11 генов 11 genes	<p>Для моделей прогнозирования риска с использованием экспрессии генов, связанных с различными путями, которые связаны с раком, максимальное ОР составило 2,52 со значением $p \sim 10^{-8}$ для апоптотического пути.</p> <p>Другая модель, основанная на комбинации генов апоптотического и <i>pois1</i>-путей, увеличила ОР до 2,57.</p> <p>Для моделей, основанных на индивидуальных клинических признаках, максимальное ОР составило 2,45 со значением $p \sim 10^{-6}$ для толщины по Бреслоу. Для моделей, использующих самые значимые признаки клинических данных, а также данных по экспрессии генов, получено максимальное ОР 3,19 со значением $p \sim 10^{-9}$. Для нового ансамблевого метода, использующего только клинические переменные, максимальное ОР составило 6,40 со значением $p \sim 10^{-5}$</p> <p>For risk prediction models using gene expression associated with different cancer-related pathways, the maximum HR was 2.52 with a $p \sim 10^{-8}$ value for the apoptotic pathway.</p> <p>Another model based on a combination of apoptotic and notch on individual clinical features, the maximum HR was 2.45 with a $p \sim 10^{-6}$ value for Breslow thickness. For models using the most significant features of clinical data, as well as gene expression data, a maximum HR of 3.19 with a value of $p \sim 10^{-9}$ was obtained. For the new ensemble method using clinical variables only, the maximum HR was 6.40 with a value of $p \sim 10^{-5}$</p>	–
Y. Wang и соавт., 2021. [19] Y. Wang et al., 2021. [19]	8 генов из TCGA 8 genes from TCGA	470	I–IV (T1–T4)	Длинные некодирующие РНК (лнРНК) Long noncoding RNAs (lncRNAs)	<p>AUC составила 0,784 AUC was 0,784</p>	Относительно низкое число больших меланомой ограничивает возможность проверки с использованием дополнительных когорт Relatively low number of melanoma patients limits screening options using additional cohorts

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
E. Hsueh и соавт., 2021. [20] E. Hsueh et al., 2021. [20]	DecisionDx-Melanoma	323	I–III (T1–T4)	31 ген 31 genes	<p>Результаты 31–GEP класса I имели высокий NPV для 3–летней БРВ (94 %), ВБОМ (97 %), ОВ (97 %), что указывает на хорошие результаты выживания у пациентов с высоким риском либо по результатам 31–GEP класса 2, либо по категории высокого риска AJCC чувствительность была повышена для 3–летней БРВ (76 %), ВБОМ (88 %), ОВ (76 %) по сравнению с AJCC в отдельности с чувствительностью 57 % (БРВ), 62 % (ВБОМ), 60 % (ОВ) или статусом 31–GEP в отдельности с чувствительностью 64 % (БРВ), 69 % (ВБОМ), 68 % (ОВ). Результаты 31–GEP класса 2 идентифицировали пациентов со стадией AJCC I–IIa с повышенным риском рецидива, отдаленных метастазов и смерти с чувствительностью 44, 70, 40 % соответственно, в то время как результат класса I подтвердил низкий риск рецидива, отдаленных метастазов и смерти в этой популяции с NPV 92, 98 и 95 % соответственно</p> <p>Class 1 31–GEP results had a high NPV for 3–year RFS (94 %), DMFS (97 %), OS (97 %) indicating good survival outcomes in patients with a class 1 outcome. In identifying high-risk patients, either by Grade 2 31–GEP outcome or AJCC high-risk category, sensitivity was increased for 3–year RFS (76 %), DMFS (88 %), OS (76 %) versus AJCC alone with 57 % sensitivity (RFS), 62 % (RFS), 60 % (OS), or 31–GEP status alone with sensitivity 64 % (RFS), 69 % (RFS), 68 % (OS). Class 2 31–GEP results identified AJCC stage I–IIa patients at increased risk of relapse, distant metastases, and death with sensitivity of 44, 70, 40 %, respectively, while class 1 result confirmed low risk of relapse, distant metastases, and death in this population with NPV of 92, 98, and 95 %, respectively</p>	<p>Будущие дополнительные события могут иметь небольшое влияние на показатели рецидивов и оценки выживаемости, как ранее было показано на архивных когортах с более длительным наблюдением. Количество событий ВБОМ и ОВ было ограничено относительно количества значимых переменных в однофакторном анализе. В некоторых случаях причина смерти не была задокументирована.</p> <p>Многие пациенты в этом исследовании перенесли БСЛУ</p> <p>Future additional events may have a small impact on recurrence rates and survival estimates, as previously shown in archived cohorts with longer follow-up. The number of DMFS and OS events was limited relative to the number of significant variables in univariate analysis. In some cases, the cause of death has not been documented. Many patients in this study experienced SLNB</p>
R. Cook и соавт., 2018. [31] R. Cook et al., 2018. [31]	DecisionDx-Melanoma	8244	–	31 ген 31 genes	<p>Наблюдалась надежная стабильность образцов и реагентов. Межанализное соответствие 168 образцов, запущенных в течение 2 последовательных дней, составило 99 %, а соответствующие оценки вероятности были значительно коррелированы (R2 = 0,96). Межинструментальное соответствие составило 95 %, а оценки вероятности имели корреляцию R2 0,99 (p < 0,001). Из 8244 образцов МК, представленных с 2013 г., 85 % (7023) соответствовали заранее заданным параметрам содержания опухоли. В этих образцах с достаточными требованиями к опухоли технический успех теста составил 98 %</p> <p>Reliable stability of samples and reagents was observed. The inter-analysis concordance of 168 samples launched over 2 consecutive days was 99%, and the corresponding probability estimates were significantly correlated (R2 = 0.96). The inter-instrumental concordance was 95 % and probability estimates had a R2 correlation of 0.99 (p < 0.001). Of the 8,244 SM samples submitted since 2013, 85 % (7,023) met pre-specified tumor content parameters. In these samples with sufficient tumor requirements, the technical success rate of the test was 98%</p>	–

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
G. Jia и соавт., 2021. [21] G. Jia et al., 2021. [21]	11 генов из TCGA 11 genes from TCGA	360	I–IV (с метастазами = 35, без метастазов = 102) I–IV (with metastases = 35, without metastases = 102)	11 генов (ZNF750, NLRP6, TGM3, KRTDAP, SAMSAP3, KRT6C, CALML5, SPRR2E, CD3G, RTP5, FAM83C) 11 genes (ZNF750, NLRP6, TGM3, KRTDAP, SAMSAP3, KRT6C, CALML5, SPRR2E, CD3G, RTP5, FAM83C)	<p>В наборах данных обучения TCGA и проверки GSE65904 прогноз выживания в кластере 1 был лучше по сравнению с кластером 2 ($p = 7,268e-06$ и $1,199e-03$ соответственно). Восемь генов (CALML5, SAMSAP3, FAM83C, KRTDAP, SPRR2E, TGM3 и ZNF750) с высокой экспрессией и 3 гена (CD3G, NLRP6 и RTP5) с низкой экспрессией были связаны с плохим прогнозом In the TCGA training and GSE65904 validation datasets, survival prognosis in cluster 1 was better as compared with cluster 2 ($p = 7.268e-06$ and $1.199e-03$, respectively). 8 genes (CALML5, SAMSAP3, FAM83C, KRTDAP, SPRR2E, TGM3 and ZNF750) with high expression and 3 genes (CD3G, NLRP6 and RTP5) with low expression were associated with poor prognosis</p>	<p>Идентифицировали 11 признаков DEG, связанных с метастазами SKCM, детальные механизмы еще не изучены. Необходимо исследовать, участвуют ли 11 признаков DEG в нескольких молекулярных путях, таких как hsa04916: меланогенез Were identified 11 traits of DEG associated with SKCM metastases, detailed mechanisms not yet understood. It is necessary to investigate whether 11 traits of DEG are involved in several molecular pathways, such as hsa04916: melanogenesis</p>
C. Kriza и соавт., 2024. [6] C. Kriza et al., 2024. [6]	DecisionDx-Melanoma	156	T1–T4	31 ген 31 genes	<p>Пациенты, считающиеся низкорисковыми по i31-GEP, не имели (0/30) метастазов в СЛУ по сравнению с 31,9 % (30/94; $p < 0,001$) у пациентов с риском > 10 %. Использование i31-GEP для принятия решений о БСЛУ могло бы значительно сократить количество ненужных БСЛУ на 19,2 % (30/156; $p < 0,001$) для всех пациентов и на 33,0 % (30/91; $p < 0,001$) для опухолей T1–T2. Пациенты с опухолями T1–T2 и риском позитивности СЛУ, прогнозируемым i31-GEP > 10 %, имели такую же частоту пораженных СЛУ (33,3 %), как и пациенты с опухолями T3–T4 (31,3 %) Patients considered as low-risk for i31-GEP had no (0/30) SLN metastases as compared with 31.9 % (30/94; $p < 0.001$) in patients at risk > 10 %. Using the i31-GEP to make decisions about SLNB could significantly reduce the number of unnecessary SLNB by 19.2 % (30/156; $p < 0.001$) for all patients and by 33.0 % (30/91; $p < 0.001$) for T1–T2 tumors. Patients with T1–T2 tumors and risk of SLN positivity predicted by i31-GEP > 10 % had the same incidence of SLN lesions (33.3 %) as patients with T3–T4 tumors (31.3 %)</p>	<p>Небольшой размер выборки; ретроспективный дизайн; одностороннее исследование; отсутствие данных для последующего наблюдения за пациентами Small sample size; retrospective design; Single-center study; lack of data for patients' follow-up</p>

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
S. Arnot и соавт., 2021. [22] S. Arnot et al., 2021. [22]	DecisionDx-Melanoma	383	I–II (T1–T4)	31 ген 31 genes	Толщина по Breslow, стадия T и СЛУ-позитивность были значительно выше у пациентов класса 2. Частота рецидивов была выше для пациентов класса 2 по сравнению с пациентами класса 1 и самой высокой у пациентов класса 2 и с микрометастазами в СЛУ. Класс GEP был предиктором БРВ и ВБОМ и независимо предсказывал рецидив у пациентов AJCC «низкого риска» (стадия IA–IIA) Breslow thickness, stage T, and SLN positivity were significantly higher in class 2 patients. Relapse rates were higher for class 2 patients as compared with class 1 patients and highest in class 2 patients and with micro metastases in SLN. The GEP class was predictive of RFS and DMFS and independently predicted relapse in “low-risk” AJCC patients (stages IA–IIA)	Хотя баллы пациентов и GEP вводились проспективно, исследование представляло собой ретроспективный анализ выборки для удобства со всеми ограничениями, присущими этим методам Although patient scores and GEP were prospectively evaluated, the study was a retrospective sample analysis for convenience with all the limitations inherent in these methods
S. Podlipnik и соавт., 2024. [7] S. Podlipnik et al., 2024. [7]	DecisionDx-Melanoma	n = 1261 («комбинированная» когорта), n = 5651 («реальная» когорта) n = 1261 («combined» cohort), n = 5651 (“real” cohort)	I (T1a–T2a)	31 ген 31 genes	Пациенты объединенной когорты класса IA имели значительно более высокую БРВ, чем пациенты классов 1B/2A или 2B (97,3; 88,6; 77,3 %; p < 0,001) – лучшая стратификация риска, чем стадия AJCC8 IA (97,5 %), по сравнению с 1B (89,3 %). Когорта SEER показала лучшую стратификацию МСВ по 31–GEP (класс IA = 98,0 %, класс 1B/2A = 97,5 %, класс 2B = 92,3 %; p < 0,001), чем по стадированию AJCC8 (стадия IA = 97,6 %, стадия 1B = 97,9 %; p < 0,001) Patients in the pooled class IA cohort had significantly higher RFS than those in classes 1B/2A or 2B (97.3; 88.6; 77.3 %; p < 0.001) – better risk stratification than stage AJCC8 IA (97.5 %) compared to 1B (89.3 %). The SEER cohort showed better stratification of MSM by 31–GEP (class IA = 98.0 %, class 1B/2A = 97.5 %, class 2B = 92.3 %; p < 0.001) than in AJCC8 staging (stage IA = 97.6 %, stage 1B = 97.9 %; p < 0.001)	Ограничения набора данных: заниженная и неполная информация для некоторых переменных (например, толщина по Breslow, изъясления для новых регистров SEER). Данные SEER не включают информацию о результатах лечения пациентов, отгличных от выживаемости, и причины смерти, а данные о лечении ограничены первым курсом лечения. Поэтому стадию нельзя оценить с использованием данных SEER для некоторых пациентов. Поскольку результаты SEER не включают данные о рецидивах или метастазах, МСВ анализировалась только для этой когорты There are limitations in the dataset: underreporting and incomplete information for some variables (e.g. Breslow thickness, ulcerations for new SEER registers). SEER data do not include information on patient outcomes other than survival and causes of death, and treatment data are limited to the first course of treatment. Therefore, staging cannot be assessed using SEER data for some patients. Because SEER results do not include data on relapses or metastases, MSM was only analyzed for this cohort

Продолжение табл. 5
Continuation of table 5

1	2	3	4	5	6	7
P. Gerami и соавт., 2015. [2] P. Gerami et al., 2015. [2]	DecisionDx-Melanoma	217	I-IV	31 ген 31 genes	<p>Прогностический инструмент (GER): PPV – 50 % (95 % ДИ 42–59); NPV – 82 % (95 % ДИ 71–89). Результат GER был более значимым и лучшим предиктором каждой конечной точки в одномерном и многомерном регрессионном анализе по сравнению с БСЛУ ($p < 0,0001$ для всех). В сочетании с БСЛУ GER улучшил прогнозирование. Для пациентов с результатом GER высокого риска и отрицательным результатом БСЛУ 5-летняя БРВ, ВБОМ, ОВ по Каплану–Мейеру составили 35, 49, 54 % соответственно</p> <p>The prognostic tool (GER): PPV – 50 % (95 % CI 42–59); NPV – 82 % (95 % CI 71–89). The GER outcome was a more significant and better predictor of each endpoint in univariate and multivariate regression analyses compared to SLND ($p < 0.0001$ for all). In combination with SLSU, GER improved prediction. For patients with high risk and negative SLNB GER, 5-year RFS, DMFS, Kaplan–Mayer OS was 35, 49, 54 %, respectively</p>	<p>Ограничением является анализ удобной когорты случаев, что привело к увеличению доли пациентов с отдаленными метастазами, чем обычно наблюдается или сообщается в группе с отрицательным результатом БСЛУ.</p> <p>Однако GER определил большинство пациентов, которые были подвержены высокому риску метастазирования, как пациентов класса 2 с высоким риском</p> <p>A limitation is the analysis of a convenient cohort of patients with distant metastases than is commonly observed or reported in the SLNB-negative group. However, the GER identified the majority of patients, who were at risk of metastasis as high-risk class 2 patients</p>
J. Vetto и соавт., 2021. [23] J. Vetto et al., 2021. [23]	DecisionDx-Melanoma	<p>Проспективные когорты ($n = 1,421$), ретро-спективные когорты ($n = 690$)</p> <p>Prospective ($n = 1,421$), retrospective ($n = 690$) cohorts</p>	T1–T2	31 ген 31 genes	<p>Пациенты в возрасте 55–64 лет и ≥ 65 лет с профилем класса 1A (низкий риск) имели показатели позитивности СЛУ 4,9 и 1,6 %. Пациенты класса 2B имели показатели позитивности СЛУ 30,8 и 11,9 %. МСВ составила 99,3 % для пациентов в возрасте ≥ 55 лет с классом 1A, опухолями T1–T2 и 55 % для класса 2B, SLN-позитивными опухолями, опухолями T1–T2 ($p < 0,05$)</p> <p>Patients aged 55–64 years and ≥ 65 years with a class 1A (low risk) profile had SLN positivity rates of 4.9 and 1.6 %. Class 2B patients had SLN positivity rates of 30.8 and 11.9 %. MSM was 99.3 % for patients aged ≥ 55 years with class 1A, T1–T2 tumors and 55 % for class 2B, SLN-positive tumors, T1–T2 tumors ($p < 0.05$)</p>	<p>Долгосрочное наблюдение недоступно для пациентов в перспективных когортах, исследование не включало значительное число пациентов с T1b–T2, которые могли бы рассматриваться для БСЛУ, но которые либо решили не проходить процедуру, либо процедура не была выполнена</p> <p>Long-term follow-up is not available for patients in prospective cohorts, the study did not include a significant number of T1b–T2 patients who could be considered for SLNB but who either chose not to undergo the procedure or the procedure was not performed due to medical contraindications</p>
A. Pazhava и соавт., 2024. [8] A. Pazhava et al., 2024. [8]	DecisionDx-Melanoma	65	–	31 ген 31 genes	<p>В 81,5 % случаев результаты 31-GER не повлияли на стандартное клиническое ведение. В 92 % случаев результаты 31-GER не повлияли на решение о проведении БСЛУ. Вопреки ожиданиям частота метастазов в лимфатических узлах была выше в случаях низкого риска 31-GER, чем в случаях высокого риска</p> <p>In 81.5 % of cases, the 31-GER results did not affect standard clinical management. In 92 % of cases, the results of the 31-GER did not affect the decision to perform SLND. Contrary to expectations, the incidence of lymph node metastases was higher in cases of low-risk 31-GER than in cases of high-risk</p>	<p>Анализ выживаемости выявил перекрывающиеся кривые БРВ и продолжительности жизни между различными классами 31-GER, что предполагает ограниченную прогностическую ценность</p> <p>Survival analysis revealed overlapping curves of RFS and lifespan between different 31-GER classes suggesting limited predictive value</p>

Окончание табл. 5
End of table 5

1	2	3	4	5	6	7
T. John и соавт., 2008. [33] T. John et al., 2008. [33]	–	29	III	21 ген 21 genes	Контролируемый анализ с использованием дифференциально экспрессируемых генов смог дифференцировать прогностические группы в обучающем наборе. Разработанные прогностические баллы напрямую коррелировали с клиническим исходом. Когда прогностические баллы применялись к двум независимым проверочным наборам, клинический исход был точно предсказан у 90 и 85 % пациентов соответственно Controlled analysis using differentially expressed genes was able to differentiate prognostic groups in the training set. The prognostic scores developed were directly correlated with clinical outcome. When prognostic scores were applied to two independent validation sets, clinical outcome was accurately predicted in 90 and 85 % of patients, respectively	Небольшая когорта пациентов A small cohort of patients

Примечание. GEP – Геле экспрессия профиля (профиль экспрессии генов); MCV – меланома-специфическая выживаемость; OV – общая выживаемость; DI – доверительный интервал; OP – отношение рисков; BRB – безрецидивная выживаемость; ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов; СЛУ – сторожевой лимфатический узел; БСЛУ – биопсия сторожевых лимфатических узлов; AJCC – American Joint Committee on Cancer (Американский объединенный комитет по раку); МК – меланома кожи; МСС – меланома-специфическая смертность; NPY – негативное предиктивное значение; РРV – позитивное предиктивное значение; АUC – площадь под кривой; TCGA – The cancer genome atlas; SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (Программа наблюдений, эпидемиологии и конечных результатов).
Note. GEP – Gene expression profile; MSM – melanoma specific survival; OS – overall survival; CI – confidence interval; HR – hazard ratio; RFS – recurrence free survival; DMFS – distant metastases free survival; SLN – sentinel lymph node; BSLN – biopsy of sentinel lymph nodes; AJCC – American Joint Committee on Cancer; SM – skin melanoma; MSM – melanoma specific mortality; NPV – negative predictive value; AUC – area under curve; TCGA – The cancer genome atlas; SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.

Обсуждение

В этой работе мы провели обзор исследований различных прогностических тест-систем, основанных на анализе профиля экспрессии генов у больных меланомой кожи. Большая часть публикаций по этой теме начинается с 2018 г. Из 149 статей по исследуемому вопросу в нашу работу была включена 31 (5 статей – за 2023–2024 гг., 13 статей – за 2021–2022 гг., 6 статей – за 2019–2020 гг., 5 статей – за 2017–2018 гг. 2 статьи – за предшествующие годы). Нами был проанализирован материал статей, включающий в общей сложности данные 31 460 пациентов (среднее значение – 1021,3 + 353,9).

В большей части работ (13/31; 41,9 %) изучалась прогностическая значимость экспрессии генов у больных с I–III стадиями заболевания. Больные с метастатической меланомой кожи изучались лишь в 16,1 % (5/31) работ.

Наиболее широко изучена тест-система DecisionDx-Melanoma (данный тест оценивался в 19 из 31 работы, 61,3 %), основанная на анализе экспрессии 31 гена. Эта система оказалась способной прогнозировать метастазирование у пациентов с меланомой локализованных стадий, подразделяя больных на группы низкого, промежуточного и высокого рисков. Было показано, что пациенты с высоким риском, согласно DecisionDx-Melanoma, в 5,33 ± 1,25 раза чаще страдают от прогрессирования заболевания и имеют более низкие 5-летние показатели выживаемости, чем пациенты группы более низкого риска.

Еще одной проанализированной нами системой была MelaGenix, основанная на тестировании профиля экспрессии 11 генов, показавшая повышение риска прогрессирования и меланома-специфической смертности только в 1,55 раза, что, однако, может быть связано с небольшим количеством исследований данной тест-системы.

Чувствительность тест-системы Merlin Assay составила 91,4 %, что выше, чем у MelaGenix (38–42 %) и DecisionDx-Melanoma (79,29 % ± 1,9), однако данная система недостаточно изучена (нами было идентифицировано всего 3 исследования), что не позволяет однозначно судить о том, что ее эффективность достоверна.

Для оценки эффективности основанных на определении профиля экспрессии генов тест-систем необходимо провести их сравнение с другими способами прогнозирования прогрессирования заболевания. Стоит отметить, что при положительном результате БСЛУ, являющейся стандартом прогностического стадирования пациентов с меланомой кожи, прогрессирование заболевания наблюдается в 2,64 раза чаще (отношение рисков (OP) 2,64; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,92–3,64; p < 0,001), а меланома-специфическая смерть – в 2,4 раза чаще (OP 2,40; 95%

ДИ 1,61–3,56; $p < 0,001$), чем у больных с отрицательным результатом биопсии [34]. Еще один способ стадирования меланомы с помощью определения толщины по Бреслоу позволяет прогнозировать риск прогрессирования (ОР 0,62; 95 % ДИ 1,31–2,01; $p < 0,001$) и риск наступления смерти от онкологического заболевания (ОР 1,59; 95 % ДИ 1,21–2,09; $p < 0,001$) с меньшей точностью, чем использование тест-систем и БСЛУ [34]. Наличие изъязвления, в свою очередь, предсказывает прогрессирование заболевания (ОР 1,4; 95 % ДИ 1,04–1,89; $p = 0,03$) и риск меланомо-специфической смерти (ОР 1,79; 95 % ДИ 1,24–2,58; $p = 0,002$) с еще меньшей точностью [34].

К настоящему времени нет ясности, сможет ли полученное знание о прогнозе транслироваться в способность повлиять на него путем назначения адъювантной терапии, данные адъювантных исследований для локализованной меланомы (KN716, CM76K) демонстрируют связь с несколько иными генетическими сигнатурами, ассоциированными с успехом иммунотерапии и связанными с экспрессией генов интерферон γ .

Также следует отметить, что среди указанных исследований мы не встретили работ, анализирующих популяцию пациентов из России, хотя региональные отличия в прогнозе течения меланомы между, например, пациентами из США и Европы были уже ранее показаны.

Преимуществом нашего исследования является всеобъемлющий поиск литературы по узкой тематике, поскольку не было никаких ограничений в отношении дизайна и условий исследования, страны и даты публикации. Кроме того, объективность результатов нашей работы обеспечивается помимо вышеописанного выполнением отбора исследований для анализа двумя независимыми рецензентами.

Недостатками нашего обзора является то, что подавляющее число включенных исследований были ретроспективными. Кроме того, были включены только журнальные статьи, обзоры литературы были ис-

ключены с целью снижения сложности интерпретации результатов. Еще одним ограничением исследования является то, что поиск литературы был выполнен только в библиотеке PubMed, что может сужать спектр анализируемых работ по данной тематике.

Для того, чтобы применение прогностических тест-систем на основе определения экспрессии генов было внедрено в рутинную клиническую практику, необходимо проведение большего количества проспективных исследований в данной области.

Заключение

Существующие сегодня тест-системы, определяющие профиль экспрессии прогностически значимых генов, представляют собой перспективный дополнительный инструмент для стратификации риска пациентов с меланомой кожи I–III стадий. В то же время требуются дополнительные проспективные исследования, чтобы определить возможности этого метода для определения индивидуальной стратегии наблюдения и лечения пациентов, включая проведение БСЛУ и назначение адъювантной терапии.

Однако важное значение имеют строгая экспертная оценка тестирования и его внедрение в дальнейшем в рутинную практику, чтобы данные исследования, подтверждающего использование технологии, были достаточными и прозрачными. Чтобы в перспективе не только лучше стратифицировать пациентов, но и защитить их от потенциально неточного тестирования, которое может создать ложное чувство безопасности или восприниматься как повышенный риск, со стремлением разрабатывать и внедрять новые, многообещающие технологии.

Мы также пришли к выводу о том, что данные о прогнозе течения заболевания и стратификация риска у пациентов из российской популяции в литературе не представлены.

Таким образом, исследования в данной области сложны, но очень важны, чтобы лучше стратифицировать пациентов с меланомой кожи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ossio R., Roldán-Marín R., Martínez-Said H. et al. Melanoma: a global perspective. *Nat Rev Cancer* 2017;17(7):393–4. DOI: 10.1038/nrc.2017.43
- Gerami P., Cook R.W., Russell M.C. et al. Gene expression profiling for molecular staging of cutaneous melanoma in patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(5):780–5.e3. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.01.009
- Koelblinger P., Levesque M.P., Kaufmann C. et al. A prognostic gene-signature based identification of high-risk thin melanomas. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 15):e21575. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e21575
- Amaral T.M.S., Hoffmann M.-C., Sinnberg T. et al. Clinical validation of a prognostic 11-gene expression profiling score in prospectively collected FFPE tissue of patients with AJCC v8 stage II cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 2020;125:38–45. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.027
- Tricco A.C., Lillie E., Zarin W. et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med* 2018;169(7):467–73. DOI: 10.7326/M18-0850
- Kriza C., Martin B., Bailey C.N., Bennett J. Integrating the melanoma 31-gene expression profile test with clinical and pathologic features can provide personalized precision estimates for sentinel lymph node positivity: an independent performance cohort. *World J Surg Oncol* 2024;22(1):228. DOI: 10.1186/s12957-024-03512-4
- Podlipnik S., Martin B.J., Morgan-Linnell S.K. et al. The 31-gene expression profile test outperforms AJCC in stratifying risk of recurrence in patients with stage I cutaneous melanoma. *Cancers (Basel)* 2024;16(2):287. DOI: 10.3390/cancers16020287

8. Pazhava A., Kim Y.-H., Jing F.Z., Pittelkow M.R. 31-GEP (DecisionDx): a review of clinical utility and performance in a Mayo Clinic cohort. *Int J Dermatol* 2024. DOI: 10.1111/ijd.17440
9. Bailey C.N., Martin B.J., Petkov V.I. et al. 31-gene expression profile testing in cutaneous melanoma and survival outcomes in a population-based analysis: a SEER collaboration. *JCO Precis Oncol* 2023;7:e2300044. DOI: 10.1200/PO.23.00044
10. Stassen R.C., Mulder E.E.A.P., Mooyaart A.L. et al. Clinical evaluation of the clinicopathologic and gene expression profile (CP-GEP) in patients with melanoma eligible for sentinel lymph node biopsy: A multicenter prospective Dutch study. *Eur J Surg Oncol* 2023;49(12):107249. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107249>
11. Wisco O.J., Marson J.W., Litchman G.H. et al. Improved cutaneous melanoma survival stratification through integration of 31-gene expression profile testing with the American Joint Committee on Cancer 8th Edition Staging. *Melanoma Res* 2022;32(2):98–102. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000804
12. Karapetyan L., Gooding W., Li A. et al. Sentinel Lymph Node Gene Expression Signature Predicts Recurrence-Free Survival in Cutaneous Melanoma. *Cancers (Basel)* 2022;14(20). DOI:10.3390/cancers14204973
13. Dillon L.D., McPhee M., Davidson R.S. et al. Expanded evidence that the 31-gene expression profile test provides clinical utility for melanoma management in a multicenter study. *Curr Med Res Opin* 2022;38(8):1267–74. DOI: 10.1080/03007995.2022.2033560
14. Jarell A., Gastman B.R., Dillon L.D. et al. Optimizing treatment approaches for patients with cutaneous melanoma by integrating clinical and pathologic features with the 31-gene expression profile test. *J Am Acad Dermatol* 2022;86(7):1312–20. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.06.1202
15. Thorpe R.B., Covington K.R., Caruso H.G. et al. Development and validation of a nomogram incorporating gene expression profiling and clinical factors for accurate prediction of metastasis in patients with cutaneous melanoma following Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2022;86(4):846–53. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.10.062
16. Jarell A., Skenderis B., Dillon L.D. et al. The 31-gene expression profile stratifies recurrence and metastasis risk in patients with cutaneous melanoma. *Future Oncol* 2021;17(36):5023–31.
17. Mulder E., Dwarkasing J.T., Tempel D. et al. Validation of a clinicopathological and gene expression profile model for sentinel lymph node metastasis in primary cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2021;184(5):944–51. DOI: 10.1111/bjd.19499
18. Kangas-Dick A.W., Greenbaum A., Gall V. et al. Evaluation of a Gene Expression Profiling Assay in Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2021;28(8):4582–9. DOI: 10.1245/s10434-020-09563-7
19. Wang Y., Ba H., Wen X. et al. A prognostic model for melanoma patients on the basis of immune-related lncRNAs. *Aging (Albany NY)* 2021;13(5):6554–64. DOI: 10.18632/aging.202730
20. Hsueh E.C., DeBloom J., Lee J. et al. Long-term outcomes in a multicenter, prospective cohort evaluating the prognostic 31-gene expression profile for cutaneous melanoma. *JCO Precis Oncol* 2021;5:PO.20.00119. DOI: 10.1200/PO.20.00119
21. Jia G., Song Z., Xu Z. et al. Screening of gene markers related to the prognosis of metastatic skin cutaneous melanoma based on Logit regression and survival analysis. *BMC Med Genomics* 2021;14(1):96. DOI: 10.1186/s12920-021-00923-0
22. Arnot S.P., Han G., Fortino J. et al. Utility of a 31-gene expression profile for predicting outcomes in patients with primary cutaneous melanoma referred for sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2021;221(6):1195–9. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2021.03.028
23. Vetto J.T., Hsueh E.C., Gastman B.R. et al. Guidance of sentinel lymph node biopsy decisions in patients with T1-T2 melanoma using gene expression profiling. *Future Oncol* 2019;15(11):1207–17. DOI: 10.2217/fon-2018-0912
24. Bellomo D., Arias-Mejias S.M., Ramana C. et al. Model Combining Tumor Molecular and Clinicopathologic Risk Factors Predicts Sentinel Lymph Node Metastasis in Primary Cutaneous Melanoma. *JCO Precis Oncol* 2020;4:319–34. DOI: 10.1200/po.19.00206
25. Arora C., Kaur D., Lathwal A., Raghava G.P.S. et al. Risk prediction in cutaneous melanoma patients from their clinico-pathological features: superiority of clinical data over gene expression data. *Heliyon* 2020;6(8):e04811. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04811
26. Keller J., Schwartz T.L., Lizalek J.M. et al. Prospective validation of the prognostic 31-gene expression profiling test in primary cutaneous melanoma. *Cancer Med* 2019;8(5):2205–12. DOI: 10.1002/cam4.2128
27. Podlipnik S., Carrera C., Boada A. et al. Early outcome of a 31-gene expression profile test in 86 AJCC stage IB-II melanoma patients. A prospective multicentre cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2019;33(5):857–62. DOI: 10.1111/jdv.15454
28. Gastman B.R., Gerami P., Kurley S.J. et al. Identification of patients at risk of metastasis using a prognostic 31-gene expression profile in subpopulations of melanoma patients with favorable outcomes by standard criteria. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(1):149–57.e4. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.07.028
29. Greenhaw B.N., Zitelli J.A., Brodland D.G. Estimation of Prognosis in Invasive Cutaneous Melanoma: An Independent Study of the Accuracy of a Gene Expression Profile Test. *Dermatol Surg* 2018;44(12):1494–500. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001588
30. Zager J.S., Gastman B.R., Leachman S. et al. Performance of a prognostic 31-gene expression profile in an independent cohort of 523 cutaneous melanoma patients. *BMC Cancer* 2018;18(1):130. DOI: 10.1186/s12885-018-4016-3
31. Cook R.W., Middlebrook B., Wilkinson J. et al. Analytic validity of DecisionDx-Melanoma, a gene expression profile test for determining metastatic risk in melanoma patients. *Diagn Pathol* 2018;13(1):13. DOI: 10.1186/s13000-018-0690-3
32. Hsueh E.C., DeBloom J.R., Lee J. et al. Interim analysis of survival in a prospective, multi-center registry cohort of cutaneous melanoma tested with a prognostic 31-gene expression profile test. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):152. DOI: 10.1186/s13045-017-0520-1
33. John T., Black M.A., Toro T.T. et al. Predicting clinical outcome through molecular profiling in stage III melanoma. *Clin Cancer Res* 2008;14(16):5173–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4170
34. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370(7):599–609. DOI: 10.1056/NEJMoa1310460

Вклад авторов

И.В. Самойленко: разработка концепции и дизайна проведения систематического обзора, подготовка текста статьи;
 Я.В. Бельнская: поиск литературы в базах данных, независимая оценка соответствия исследований, статистическая обработка полученных результатов, подготовка текста статьи;
 Г.Ю. Харкевич, К.В. Орлова: подготовка текста статьи, оценка соответствия исследований;
 И.Н. Михайлова, К.А. Барышников, Я.В. Вишневецкая: подготовка текста статьи;
 Л.В. Демидов: концептуализация статьи, финальная работа над текстом.

Authors' contributions

I.V. Samoilenko: conceptualization and design of the systematic review, preparation of the text of the article;
 Ya.V. Belenkaya: literature search in databases, independent assessment of research relevance, statistical processing of obtained results, preparation of the text of the article;
 G.Yu. Kharkevich, K.V. Orlova: preparation of the text of the article, assessment of the relevance of the research;
 I.N. Mikhailova, K.A. Baryshnikov, Ya.V. Vishnevskaya: preparation of the text of the article;
 L.V. Demidov: conceptualization of the article, final work on the text.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Самойленко / I.V. Samoilenko: <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>

Я.В. Беленькая / Ya.V. Belenkaya: <https://orcid.org/0000-0003-2163-1752>

Г.Ю. Харкевич / G.Yu. Kharkevich: <https://orcid.org/0000-0002-5487-2299>

К.В. Орлова / K.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>

И.Н. Михайлова / I.N. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-7659-6045>

К.А. Барышников / K.A. Baryshnikov: <https://orcid.org/0000-0002-9532-4264>

Я.В. Вишневская / Ya.V. Vishnevskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

Л.В. Демидов / L.V. Demidov: <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках НИР 124110100009-5.

Funding. The work was performed as part of the research development 124110100009-5.

Статья поступила: 07.10.2024. **Принята к публикации:** 18.11.2024. **Опубликована онлайн:** 20.01.2025.

Article submitted: 07.10.2024. **Accepted for publication:** 18.11.2024. **Published online:** 20.01.2025.



Брахитератия при саркомах мягких тканей (обзор литературы)

Д.А. Буров, Д.И. Федосеенко, Н.С. Петроченко, О.В. Козлов, А.Г. Сальков, Б.Ю. Бохян, М.В. Черных, А.К. Валиев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Денис Александрович Буров denisburov@yandex.ru

В статье представлен анализ публикаций, посвященных эффективности брахитерапии при саркомах мягких тканей. Показано, что этот метод представляет собой важную часть комбинированного лечения данной патологии, а показания к его применению постоянно расширяются. Авторы указывают на высокий уровень локального контроля над заболеванием (от 50 до 96 % случаев). Наибольшая эффективность брахитерапии наблюдается в комбинации с хирургическим удалением опухоли.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, брахитерапия, хирургическое лечение, эффективность брахитерапии

Для цитирования: Буров Д.А., Федосеенко Д.И., Петроченко Н.С. и др. Брахитератия при саркомах мягких тканей (обзор литературы). Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(4):43–52.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-43-52>

BRACHYTHERAPY IN SOFT TISSUE SARCOMAS (LITERATURE REVIEW)

D.A. Burov, D.I. Fedoseenko, N.S. Petrochenko, O.V. Kozlov, A.G. Salkov, B. Yu. Bokhyan, M.V. Chernykh, A.K. Valiev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Denis Alexandrovich Burov denisburov@yandex.ru

The article presents an analysis of publications on the effectiveness of brachytherapy in the soft tissue sarcomas. It has been shown that this method is an important part of the combined treatment of this pathology and the indications for its use are constantly expanding. The authors point to a high level of local control of the disease (from 50 to 96 % of cases). The greatest effectiveness of brachytherapy is observed in combination with surgical tumor removal.

Keywords: soft tissue sarcomas, brachytherapy, surgical treatment, brachytherapy effectiveness

For citation: Burov D.A., Fedoseenko D.I., Petrochenko N.S. et al. Brachytherapy in soft tissue sarcomas (literature review). Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(4):43–52. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-43-52>

Введение

Брахитерапия (БТ) была разработана и внедрена в медицинскую практику в начале XX века. Ее основателем считается немецкий врач-хирург F.F. Neumann, который начал применять этот метод в 1901 г. [1, 2]. Брахитерапия — один из видов лучевой терапии (ЛТ), при котором радиоактивные элементы вводятся непосредственно в опухоль или ее ложе [3, 4]. Это отличает БТ от дистанционной ЛТ (ДЛТ) [5, 6]. Брахитерапия — один из первых методов, предполагающий использование

радиации для лечения злокачественных новообразований, который продолжает применяться в современной онкологии [7–9]. По мере развития медицинских науки и технологий БТ стала более эффективной [10, 11]. Она предполагает использование радиоактивных источников, имплантируемых в область интереса, при этом обеспечивается равномерное покрытие заданного объема предписанной дозой [12–15]. Сообщения о применении БТ при саркомах мягких тканей (СМТ) начали появляться в литературе с 1970-х годов [16, 17].

Саркомы мягких тканей: особенности и подходы к лечению

Саркомы мягких тканей представляют собой группу гетерогенных и редко встречающихся опухолей, составляющих примерно 1 % всех диагностируемых новообразований у взрослых и более 20 % всех солидных опухолей у детей [2, 18]. Эти опухоли характеризуются высоким риском развития локального рецидива и отдаленных метастазов [19, 20]. Стандартная терапия СМТ предполагает использование комбинации органосохраняющей операции и ЛТ [21, 22]. Хирургическое вмешательство является основной стратегией лечения этого заболевания [23]. Для эффективного локального контроля над злокачественными мезенхимальными опухолями необходимо их радикальное удаление [24–26]. Однако на практике это часто бывает трудно выполнимо или возможно только с помощью операций, в ходе которых удаляется большой массив опорных или покровных тканей [27, 28]. Кроме того, важно подчеркнуть, что в 37–53 % случаев онкологи специализированных медицинских центров сталкиваются с рецидивирующими новообразованиями или, куда важнее, продолженным ростом опухоли после ее нерадикального удаления [29, 30]. Роль ЛТ в лечении сарком известна давно; ее основная цель — уменьшение частоты развития локальных рецидивов. Несмотря на внедрение новых технологий в ЛТ, которые направлены на увеличение точности подведения дозы, проблема лучевых повреждений окружающих опухоль нормальных тканей остается актуальной [31–33].

Брахитерапия при СМТ является частью мультидисциплинарного лечения [34, 35]. Она применяется для подведения дозы ионизирующего излучения к опухоли и минимизации лучевого воздействия на окружающие здоровые ткани [36, 37]. Брахитерапию часто используют при сложных анатомических локализациях опухоли, наличии риска лучевых повреждений важных структур в процессе ДЛТ [38, 39]. Существуют несколько видов БТ: внутрисполостная, внутритканевая и аппликационная [40–42].

По данным научных исследований, БТ может улучшить локальный контроль над заболеванием и обеспечить хорошие функциональные результаты [43–46]. Изначально этот метод показал свою эффективность и безопасность при низкокодифференцированных саркомах [47]. Согласно результатам ряда клинических исследований БТ является важной частью лечения сарком сложных анатомических локализаций (подмышечная, паховая области) и сарком, удаленных с положительным краем резекции (R1). Применение БТ с соблюдением специальных рекомендаций позволяет достичь хорошего локального контроля над заболеванием при приемлемом уровне осложнений [48, 49].

Данные о применении БТ при СМТ ограничены [50, 51]. Режимы лечения чаще всего определяются

стандартизированными протоколами [16]. Однако индивидуальные особенности пациентов усложняют стандартизированное применение БТ [52]. Протоколы лечения СМТ чаще включают короткий курс высокодозной БТ [53, 54]. Результаты лечения во многом зависят от стадии заболевания, размера и расположения опухоли [55, 56]. По данным исследований, БТ может способствовать увеличению показателей безрецидивной и общей выживаемости пациентов [57, 58].

Цель исследования — анализ результатов исследований, посвященных эффективности применения БТ при СМТ.

Мы нашли и проанализировали публикации из баз данных PubMed (в полнотекстовом варианте) за период с 1990 по 2023 г., посвященные применению БТ при саркомах. В анализ включены 73 из 92 исследований. Ключевыми точками сравнения служили осложнения, частота рецидива, а также использование БТ в зависимости от гистологии опухоли.

К.М. Alekhteyar и соавт. были в числе первых, кто оценил эффективность БТ при СМТ [2]. Они изучили применение как низко-, так и высокодозной БТ при различных видах сарком. По мнению К.М. Alekhteyar и соавт., основное достоинство этого метода заключается в том, что во время хирургического вмешательства врач может точно разместить гибкие аппликаторы в области, где ранее находилась опухоль [59]. Это позволяет увеличить точность подведения дозы, минимизировать облучение здоровых тканей, тем самым снизить риск развития фиброза, сохранить функциональность и обеспечить удовлетворительные косметические результаты.

Данные о применении брахитерапии при СМТ представлены в табл. 1.

Брахитерапия и степень злокачественности опухоли

Перед началом лечения все пациенты должны быть обследованы, а их данные рассмотрены на мультидисциплинарном консилиуме со специализацией в области СМТ [44, 45, 60]. После установления гистологического диагноза проводятся диагностика распространения опухоли и стадирование заболевания [12, 21, 60]. Важными прогностическими факторами риска развития местного рецидива или системного прогрессирования заболевания являются размер первичной опухоли и степень злокачественности новообразования, поэтому их необходимо учитывать при выборе лечебной тактики. Органосохраняющее хирургическое вмешательство без пре- и послеоперационной ЛТ — оптимальная лечебная тактика при небольших опухолях (размером <5 см), расположенных поверхностно относительно фасции [61]. В случаях высокозлокачественных СМТ стандартной лечебной опцией после органосохраняющего хирургического лечения является адьювантная ЛТ в виде БТ или ДЛТ [62, 63].

Таблица 1. Применение брахитерапии при саркомах мягких тканей (СМТ) (по данным исследований)**Table 1.** Use of brachytherapy for soft tissue sarcomas (STS) (according to studies)

Источник Source	Число пациентов, включенных в исследование Number of patients enrolled in the study, <i>n</i>	Локализация опухоли Tumor location	Доза за фракцию, Гр Dose per fraction, Gy	Общая доза, Гр Total dose, Gy
J.W. Potter и соавт. [42] J.W. Potter et al. [42]	33	Ложе опухоли Tumor bed	7–10	42–45
К.М. Alektiar и соавт. [36] K.M. Alektiar et al. [36]	95	Высокодифференцированные СМТ конечностей Highly differentiated limb STS	7	84
L. Moureau-Zabotto и соавт. [46] L. Moureau-Zabotto et al. [46]	83	Местный рецидив СМТ Local recurrence of STS	6–7	73
С. Llacer и соавт. [34] C. Llacer et al. [34]	58	СМТ, затрагивающие нервно-сосудистые структуры STSs affecting neurovascular structures	6	–
J.N. Aronowitz и соавт. [27] J.N. Aronowitz et al. [27]	22	СМТ STS	–	–
G. Lazzaro и соавт. [40] G. Lazzaro et al. [40]	34	СМТ, комбинированное лечение STS, combination therapy	–	88–92

J.W. Potter и соавт. подтвердили эти результаты на более крупной выборке пациентов со средним сроком наблюдения 76 мес [42]. Больные были рандомизированы на 2 группы: хирургического лечения и хирургического вмешательства в комбинации с БТ. Для БТ катетеры устанавливали в ложе опухоли интраоперационно и через 5 дней заряжали иридием-192 на 4–6 дней для подведения дозы 42–45 Гр непосредственно в ложе опухоли, что привело к локальному контролю над высокозлокачественными СМТ в 89 % случаев в группе с БТ и в 66 % – в группе без нее ($p = 0,0025$). Однако между показателями общей выживаемости пациентов, которым проведено только хирургическое лечение, и лиц, у которых использовалась комбинация хирургического лечения и БТ, незначимых различий не выявлено, что свидетельствует о том, что добавление БТ улучшает локальный контроль над опухолью, но не влияет на общую выживаемость.

Роль брахитерапии в комбинированном лечении сарком мягких тканей

Е.Е. Цховребов и соавт. провели ретроспективный анализ медицинских записей и амбулаторных карт 15 пациентов (10 мужчин и 5 женщин; средний возраст $42 \pm 6,3$ года). У 7 (46,7 %) из них наблюдался рецидив опухоли, у 2 (13,3 %) – остаточная опухоль после повторной резекции с положительными краями [23].

Высокозлокачественными оказались 10 (66,7 %) опухолей. В 86,7 % случаев БТ проводилась в монорежиме в суммарной дозе, эквивалентной 60 Гр, в 13,3 % – в комбинации с ДЛТ. Все пациенты с высокозлокачественными саркомами получали системное лечение: проведено радикальное хирургическое удаление первичных или рецидивных опухолей, при необходимости с применением трансплантатов для восстановления раневых дефектов. Использовались такие лоскуты, как трансректусный лоскут на мышечно-кожной ножке (TRAM), лоскут широчайшей мышцы спины (LD), лоскут с кожным стеблем (CS) и лоскут на основе вращающегося мышечного фасциокутанного комплекса (RMF). В 13,3 % случаев после удаления опухоли отмечены положительные края резекции (R1). Проведение БТ начинали на 5–7-й день после операции. Все пациенты успешно завершили планируемый курс лечения – без серьезных осложнений. К моменту анализа (период наблюдения варьировал от 6 до 58 мес) ни у кого из больных признаков рецидива опухоли не выявлено.

Результаты исследования К.М. Alektiar и соавт. показали эффективность использования БТ при первичных высокодифференцированных СМТ конечностей. Медиана наблюдения составила 61 мес, 5-летняя безрецидивная выживаемость – 84 %, безметастатическая выживаемость – 63 %, общая выживаемость – 70 % [36]. L. Moureau-Zabotto и соавт. провели ретроспективный

анализ 83 случаев СМТ и продемонстрировали эффективность комплексного лечения данной патологии с использованием БТ при местном рецидиве. В результате применения БТ в комбинации с органосохраняющим хирургическим лечением общая 3-летняя выживаемость составила 73 %, 5-летняя – 54 %, 10-летняя – 47 % [46]. С. Пласег и соавт. изучили эффективность низкодозной интраоперационной БТ при СМТ, затрагивающих нервно-сосудистые структуры, и сообщили о высоких показателях выживаемости пациентов. При медиане наблюдения 58 мес 5-летняя общая выживаемость составила 69 %, а 5-летняя безрецидивная выживаемость – 90 % [34].

Место брахитерапии в комбинированной терапии сарком мягких тканей

Стандартом лечения СМТ конечностей является органосохраняющее хирургическое вмешательство в сочетании с ДЛТ [18]. Курс ДЛТ может быть заменен на курс БТ. В некоторых случаях при помощи БТ реализуется буст на область с высоким риском развития рецидива (минимальное расстояние от удаленной опухоли до здоровых тканей, наличие опухолевых клеток в краях резекции R1) [8, 63, 64].

Выбор тактики лечения пациентов с СМТ подразумевает определение границ хирургического удаления опухоли и целесообразность проведения ЛТ. Все клинические случаи необходимо обсуждать на междисциплинарном консилиуме [49]. Больные с небольшими опухолями (размером <5 см), которые можно удалить с клинически и патологически приемлемыми краями (>1 см или с удалением фасции и других биологических барьеров), являются кандидатами на проведение хирургического вмешательства без предоперационной ЛТ [33]. Лучевая терапия в качестве дополнения к хирургическому лечению рекомендуется при высоком риске развития местного рецидива (близкие или положительные края резекции, размер опухоли >5 см, высокая степень злокачественности, местный рецидив после предыдущей операции) [65].

Американское общество брахитерапии (American Brachytherapy Society) рекомендует использовать БТ у пациентов с высококодифференцированными СМТ конечностей или туловища с отрицательными краями резекции, а также в сочетании с ДЛТ в случае развития рецидива у больных, которые ранее не получали ЛТ [33, 49, 65].

Локализация опухоли также может играть роль в выборе тактики лечения. Результаты некоторых исследований показали повышенный риск развития рецидива в случае сарком, расположенных в области верхних конечностей и плечевого пояса [11, 16, 66]. Пациенты, перенесшие радикальное хирургическое удаление опухоли, были случайным образом включены в группу послеоперационной БТ и группу без допол-

нительной адьювантной терапии [21]. Использовалась БТ с низкой мощностью дозы (low dose rate, LDR) и планируемой дозой облучения 42–45 Гр за 4–6 дней, что предполагает медленное подведение дозы для минимизации повреждения окружающих тканей и повышения эффективности лечения. Полученные результаты показали значительное улучшение локального контроля над заболеванием у пациентов с высококодифференцированными опухолями, но не у пациентов с низкокодифференцированными новообразованиями. Различий в частоте развития отдаленных метастазов, безрецидивной и общей выживаемости не наблюдалось. Рандомизированных исследований с применением БТ высокой мощности дозы (high dose rate, HDR) при СМТ не проводилось. Есть множество сообщений о применении HDR при лечении сарком. По разным данным, локальный контроль над заболеванием составляет от 50 до 92 %.

Нашлось немного данных о применении БТ с импульсной мощностью дозы (pulsed dose rate, PDR) при СМТ. G. Lazzaro и соавт. сообщили об опыте лечения 34 пациентов с использованием БТ с PDR в монорежиме (18 пациентов) или в сочетании с ДЛТ (16 пациентов). При этом показатели локального контроля над заболеванием были сопоставимы: 88 % и 92 % соответственно [50].

Влияние комбинации БТ с ДЛТ в перспективных исследованиях не изучалось. Показатели локального контроля при использовании LDR БТ или HDR БТ в сочетании с ДЛТ варьируют от 71 до 100 %. Нет единого мнения о том, каким пациентам следует назначать БТ и ДЛТ [38].

Результаты некоторых исследований показывают высокий уровень локального контроля при использовании комбинации БТ и внешней ЛТ в случае опухолей с положительными краями, однако данные других работ не подтверждают это [62, 67]. К факторам неблагоприятного прогноза при комбинированной терапии относят высокую степень злокачественности, большой размер опухоли и рецидивирующий характер заболевания [60, 68].

В случае ретроперитонеальных сарком эффект от ДЛТ еще не полностью установлен, и в настоящее время проводится международное исследование III фазы, в ходе которого сравнивается эффективность хирургического вмешательства и предоперационной ДЛТ в комбинации с хирургическим вмешательством [69]. Высокая вероятность повреждения нормальных тканей и органов, находящихся в непосредственной близости от опухоли, не позволяет подводить высокие разовые и суммарные дозы с помощью ДЛТ [59, 5]. Применение интраоперационной ЛТ показало хороший локальный контроль с минимальными побочными эффектами, что привело к дальнейшему изучению эффективности БТ [6, 35]. Хирургическое удаление опухоли является основным

методом лечения СМТ. Однако при опухолях большого размера или тех, которые не могут быть полностью удалены хирургическим путем, необходимо комбинировать хирургическое лечение и ЛТ [4, 10, 57]. БТ является интересной и перспективной лечебной опцией в таких клинических ситуациях. Адыювантная БТ способствует увеличению локального контроля над заболеванием до 78 %, хорошо переносится пациентами и редко вызывает осложнения. Подобное лечение следует проводить только в крупных специализированных центрах после обсуждения случаев на консилиуме [45, 50].

Эффективность повторной ЛТ при рецидивах в ранее облученной области остается спорной. По результатам исследования R. Songea и соавт. у 10 пациентов, которым были проведены хирургическое вмешательство и ЛТ, отмечен локальный контроль во всех случаях (100 %), тогда как у 11 пациентов, получивших только хирургическое лечение, — лишь в 36 % [44]. А.О. Naghavi и соавт. сообщили о 26 больных, которым было выполнено комбинированное лечение с применением БТ при местном рецидиве СМТ. Результаты исследования показали, что применение БТ в сочетании с хирургическим лечением способствовало улучшению локального контроля [47].

Брахитерапия может использоваться как самостоятельный метод лечения или в сочетании с ДЛТ [36, 70, 71]. Достоинством БТ в лечении пациентов детского возраста является возможность минимизировать дозу облучения здоровых тканей, что значительно снижает риск возникновения поздних побочных эффектов и вторичных злокачественных новообразований. Важно долгосрочное наблюдение за больными для оценки токсичности терапии. Использование БТ с LDR и HDR обеспечивает высокий локальный контроль. В лечении пациентов детского возраста этот метод должен проводиться в специализированных онкологических центрах [13, 58].

При саркомах кожи, таких как саркома Капоши или ангиосаркома, тоже можно применять БТ. В недавно опубликованном исследовании G.R. Sarría и соавт. описано использование данного метода для доставки 24–35 Гр за 4–6 фракций при саркоме Капоши размером <2 см [48]. За период наблюдения (в среднем 41 мес) во всех случаях отмечен полный клинический ответ на лечение без признаков развития местного рецидива. Саркома Капоши и ангиосаркома кожи имеют поверхностно-распространяющийся характер роста, поэтому подведение дозы осуществляется с помощью специальных аппликаторов [33].

Осложнения брахитерапии

Наиболее распространенным осложнением БТ является увеличение времени заживления послеоперационной раны. В исследовании Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC (Нью-Йорк, США) разница в частоте развития послеоперационных осложнений между группами пациентов, получивших

лечение с применением БТ и без нее, была несущественной. Однако в группе без БТ было выполнено больше повторных операций, связанных с рецидивом опухоли [5, 12, 28]. Выявлено, что время до БТ влияет на развитие острой токсичности, ее начало на 6-й день после операции снижает частоту возникновения осложнений. При БТ с LDR геометрия имплантата и количество игл коррелируют с более высокой острой токсичностью, тогда как при HDR BRT токсичность в основном связана с общей дозой облучения, размером поля БТ и объемом облучения.

Количественную оценку токсичности, связанной с БТ при СМТ, сложно провести, поскольку лечение часто включает несколько терапевтических методов [4, 8, 36, 57]. Вероятность развития осложнений может быть связана не только с адыювантной БТ, но и с использованием ДЛТ, химиотерапии, объемом резекции мягких тканей, размером опухоли, ее близостью к нервам, сосудам и коже, а также с применением кожных трансплантатов или лоскутов [17, 40]. Для минимизации острой токсичности облучение рекомендуется начинать через 5 дней после операции, следует обеспечить минимальное натяжение краев раны и использовать свободные или перемещенные лоскуты для закрытия раневого дефекта [4, 58]. Хронические осложнения БТ включают переломы костей и нейропатию. Частота возникновения переломов костей у пациентов с СМТ, перенесших БТ, составляет от 0 до 4,5 % [61]. В исследовании MSKCC значительных различий в частоте патологических переломов между группами с БТ и без нее выявлено не было. Нейропатия, которая зачастую считается поздним осложнением ЛТ, не была окончательно доказана [33].

В исследовании J.H. Nealey и соавт. 7 пациентам была проведена БТ с HDR с размещением катетеров на нервно-сосудистых структурах. Случаев периферической нейропатии зарегистрировано не было, моторная нервная проводимость не пострадала [52].

К.М. Alekhtiar и соавт. сравнили результаты БТ и БТ в сочетании с ДЛТ и выявили, что значимых различий в заживлении ран в этих группах не наблюдалось ($p = 0,3$). При использовании БТ осложнения, связанные с заживлением послеоперационных ран, развились в 26 % случаев [43].

Согласно данным, полученным в ходе исследования К.М. Alekhtiar и соавт., значимых различий в частоте послеоперационных осложнений у пациентов, получивших лечение с применением БТ и без нее, не было ($p = 0,13$), однако число повторных операций по поводу послеоперационных осложнений оказалось значительно выше в группе БТ ($p = 0,02$) [36]. С точки зрения местного контроля над заболеванием результаты БТ, предоперационного и послеоперационного облучения оказались схожими; мощность дозы БТ на кожу не оказала значительного влияния на частоту повторных операций, связанных с осложнениями

после хирургического вмешательства [72]. Повышение частоты повреждения периферических нервов не наблюдалось. Значительное увеличение числа послеоперационных осложнений было связано с использованием БТ до 5-го послеоперационного дня ($p = 0,05$).

В нерандомизированном исследовании К.М. Alekhtiar и соавт. сравнили результаты БТ и интенсивно-модулированной радиотерапии (ИМРТ) и не обнаружили статистически значимых различий в частоте послеоперационных осложнений [43]. В отличие от этого S. Arifi и соавт. обнаружили значительное увеличение числа серьезных и умеренных послеоперационных осложнений в рандомизированной группе пациентов: 22 % случаев в группе БТ против 3 % случаев в группе без БТ ($p = 0,002$) [25].

Результаты исследования J.N. Aronowitz и соавт. показали связь между дозой облучения и увеличением времени заживления ран. Послеоперационные осложнения были ассоциированы с размером разовой и суммарной дозы. Однако авторы не нашли связи между клиническими или хирургическими факторами и этими осложнениями [27].

Исследований, посвященных анализу влияния типов опухоли и ее локализации на частоту развития локальных осложнений, практически нет. Зачастую ЛТ сопровождается развитием местных осложнений: предоперационная ЛТ в 2 раза увеличивает риск возникновения осложнений ран, в то время как послеоперационная ЛТ повышает вероятность поздних побочных эффектов: отека, фиброза и снижения мобильности суставов. В целом можно сказать, что нежелательные явления, вызванные облучением, зависят от его дозы и объема. Брахиотерапия позволяет снизить нагрузку на здоровые ткани (она может быть меньше, чем при ДЛТ), поскольку облучение может быть направлено непосредственно в ложе, что минимизирует воздействие на нормальные ткани. Тем не менее под влиянием множества факторов при лечении СМТ возникают как острые, так и хронические осложнения, наиболее частое из которых — увеличение времени заживления послеоперационных ран. В связи с этим точка входа катетера должна находиться как минимум на расстоянии 1–1,5 см от края раны. При послеоперационной ЛТ доставка излучения начинается после заживления раны, что может затруднить защиту здоровой ткани. Поэтому для сохранности критических структур в послеоперационный период целесообразно применять расширители ткани со съемными (например, дренажи) или абсорбируемыми (сетка, гель) материалами. Кроме того, использование временного закрытия ран (например, терапии ран отрицательным давлением или с помощью применения синтетической повязки) может минимизировать дозу облучения на краях заживающей раны и уменьшить частоту развития ранних лучевых повреждений.

При терапии ран отрицательным давлением применяется непрерывное давление –125 мм рт. ст. При лечении сарком это помогает снизить частоту развития послеоперационных осложнений, уменьшить объем дефекта мягких тканей и сократить дозу облучения здоровых тканей во время БТ [13, 27]. Для минимизации миграции катетеров переустанавливать/удалять систему для лечения ран отрицательным давлением следует только после завершения сеанса БТ. Чтобы избежать послеоперационных осложнений, БТ следует начинать не ранее чем на 5-й день после операции [11, 62]. Также необходимо учитывать метод закрытия послеоперационной раны, различные варианты пластики с применением перемещенных и свободных кожно-фасциальных и кожно-мышечных лоскутов, что позволяет уменьшить натяжение краев послеоперационной раны и снизить частоту развития послеоперационных осложнений после БТ [12, 20, 35].

У пациентов с низкодифференцированными СМТ конечностей наличие первичной опухоли и отрицательных краев резекции ассоциировалось с лучшим локальным контролем над заболеванием по сравнению с пациентами с рецидивирующей опухолью и положительными краями резекции [44, 48]. Больные, которым проведена резекция R0 и выполнена только БТ, достигли локального контроля в 94 % случаев, но, по мнению ряда авторов, следует рассмотреть возможность дополнительной ДЛТ при положительных краях резекции [5, 51].

В ходе нерандомизированного исследования К.М. Alekhtiar и соавт. проведено сравнение эффективности локального контроля при БТ и ИМРТ [43]. Несмотря на то что в группе ИМРТ было больше пациентов с положительными краями резекции и опухолями большого размера, частота локального контроля составила 92 %, а в группе БТ — 81 %.

Одной из проблем, возникающих при анализе результатов исследований, является несопоставимость данных. Это связано с тем, что авторы сравнивали разные методы лечения: различные объемы хирургического вмешательства и режимы ЛТ. Проспективных рандомизированных исследований, анализирующих результаты ДЛТ и БТ, нет, возможно, из-за ограничений БТ, сложности ее проведения и недостаточной эффективности при низкоккачественных СМТ с особой геометрией ложа опухоли. Оптимальные режим и время адьювантного облучения остаются неопределенными; в большинстве исследований, посвященных анализу эффективности ЛТ при саркомах, рассматривается только ДЛТ. Брахиотерапия представляет собой важный метод ЛТ, используемый при СМТ, показания к применению которого постоянно расширяются. В зависимости от факторов риска локальный контроль над заболеванием при БТ составляет от 50 до 96 %. Небольшой отрезок времени между ЛТ и хирургическим вмешательством, по-видимому, так-

же улучшает исход. К факторам, обуславливающим лучшие результаты БТ, относятся наличие первичной опухоли, отрицательные края резекции, начало терапии с 5-го послеоперационного дня. Хирургическое удаление опухоли с сохранением запаса здоровой ткани является основным методом лечения СМТ. Применение БТ, по-видимому, связано с улучшением локального контроля над заболеванием и снижением частоты развития рецидивов, хотя она не оказывает прямого влияния на количество отдаленных метастазов.

Некоторые авторы выявили значительно более высокую частоту серьезных хирургических осложнений в группе БТ по сравнению с группой без нее: 22 % против 3 % ($p = 0,002$) [48, 50, 57]. Это противоречит результатам других исследований, в ходе которых не обнаружено значительного увеличения количества послеоперационных хирургических осложнений в группе оперативного лечения с БТ по сравнению с группой только хирургического вмешательства: 24 % против 14 % ($p = 0,13$) [36, 50]. В ряде работ зафиксировано развитие хирургических осложнений у 48 % пациентов — в случаях, когда БТ начинали в течение первых 5 дней после операции. Частота развития осложнений ран снижалась, если БТ назначали не ранее 5-го послеоперационного дня: 17 % в группе БТ против 15 % в группе хирургического лечения ($p = 0,9$). Кроме того, добавление к БТ ДЛТ, по-видимому, не оказывало значительного влияния на общую частоту развития осложнений ран: 26 % при БТ против 38 % при БТ + ДЛТ ($p = 0,31$).

К достоинствам БТ можно отнести то, что пациенты, которым она была проведена, покидали больницу в течение 2 нед после завершения лечения, в то время как пациентам, получавшим ДЛТ, требовалось 6–7 нед лечения [36]. Чаще всего при БТ развивались такие побочные эффекты, как повреждение периферических нервов (5 % случаев) [19], реже — повреждения кожи, очень редко — мышц и костей с последующими переломами. Общая частота осложнений,

по данным разных авторов, составила от 5 до 75 % [57]. В ходе сравнения различных вариантов адьювантного лечения авторы выявили более высокую частоту развития глубоких инфекций у пациентов, которым назначали высокодозную БТ, по сравнению с пациентами, получавшими ДЛТ [36]. В то же время у больных, которым проводили ДЛТ и хирургическое вмешательство, отмечался более высокий риск возникновения поздних постлучевых осложнений, таких как хронические отек и лучевой дерматит, фиброз, патологические переломы. Однако частота острых осложнений не приводила к увеличению времени пребывания пациентов в стационаре после БТ.

Заключение

Брахитерапия при СМТ может значительно уменьшить частоту развития местных рецидивов, но она не оказывает прямого влияния на количество отдаленных метастазов. По-прежнему нет консенсуса относительно лучшего метода адьювантного лечения СМТ. Для принятия решения о наиболее оптимальном методе адьювантной терапии и способе улучшения локального контроля над заболеванием необходимы дополнительные многоцентровые рандомизированные исследования.

Брахитерапия является одним из методов ЛТ, используемых при СМТ. Показания к ее применению постоянно расширяются. Локальный контроль над заболеванием при использовании БТ составляет от 50 до 96 % в зависимости от имеющихся факторов риска. Однако данный метод наиболее эффективен в комбинации с радикальным хирургическим удалением опухоли, и большинство авторов соглашаются с этой стратегией лечения. Недостаточно изучено, повышается ли эффективность БТ в комбинации с ДЛТ и ИМРТ. Чтобы выяснить это, необходимо провести перспективные исследования. Показания к БТ могут быть расширены в тех ситуациях, когда имеются сложности с проведением ДЛТ из-за близких или положительных краев резекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997;350(9092): 1647–54.
2. Alekhteyar K.M., Leung D.H., Brennan M.F., Harrison L.B. The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(2):321–4. DOI: 10.1016/s0360-3016(96)00331-8
3. Alekhtiar K.M., Brennan M.F., Singer S. Local control comparison of adjuvant brachytherapy to intensity-modulated radiotherapy in primary high-grade sarcoma of the extremity. *Cancer* 2011;117(14):3229–34. DOI: 10.1002/cncr.25882
4. Guzik G., Łyczek J., Kowalik Ł. Surgical resection with adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma of the extremity — a case report. *J Contemp Brachyther* 2012;4(4):227–31. DOI: 10.5114/jcb.2012.32557
5. Lawrenz J.M., Johnson S.R., Zhu K. et al. Adjuvant radiation after primary resection of atypical lipomatous tumors of the extremity reduces local recurrence but increases complications: a multicenter evaluation. *Sarcoma* 2022;2022:2091677. DOI: 10.1155/2022/2091677
6. Manir K.S., Basu A., Choudhury K.B. et al. Interstitial brachytherapy in soft tissue sarcoma: a 5 years institutional experience with cobalt 60-based high-dose-rate brachytherapy system. *J Contemp Brachyther* 2018;10(5):431–8. DOI: 10.5114/jcb.2018.78994
7. Muhic A., Hovgaard D., Mørk Petersen M. et al. Local control and survival in patients with soft tissue sarcomas treated with limb sparing

- surgery in combination with interstitial brachytherapy and external radiation. *Radiother Oncol* 2008;88(3):382–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.06.002
8. Roeder F. Radiation therapy in adult soft tissue sarcoma – current knowledge and future directions: a review and expert opinion. *Cancers* 2020;12(11):3242. DOI: 10.3390/cancers12113242
 9. Strohmaier S., Zwierzchowski G. Comparison of (60) Co and (192) Ir sources in HDR brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2011;4: 199–208. DOI: 10.5114/jcb.2011.26471
 10. Abarca T., Gao Y., Monga V. et al. Improved survival for extremity soft tissue sarcoma treated in high-volume facilities. *J Surg Oncol* 2018;117(7):1479–86. DOI: 10.1002/jso.25052
 11. Emory C.L., Montgomery C.O., Potter B.K. et al. Early complications of high-dose-rate brachytherapy in soft tissue sarcoma: a comparison with traditional external-beam radiotherapy. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(3):751–8. DOI: 10.1007/s11999-011-2106-5
 12. Casali P.G., Jost L., Sleijfer S. et al. Soft Tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl. 2):ii89–93. DOI: 10.1093/annonc/mdn101
 13. DeLaney T.F., Trofimov A.V., Engelsman M., Suit H.D. Advanced-technology radiation therapy in the management of bone and soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 2005;12(1):27–35. DOI: 10.1177/107327480501200104
 14. Ghadimi M.P.H., Rehders A., Knoefel W.T. Multimodal management in soft tissue sarcoma of the trunk and extremities. *Chirurg* 2014;85(5):378–82. DOI: 10.1007/s00104-013-2690-x
 15. Martinez-Monge R., San Julián M., Amillo S. et al. Perioperative high-dose-rate brachytherapy in soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk in adults: initial results of a pilot study. *Brachytherapy* 2005;4(4):264–70. DOI: 10.1016/j.brachy.2005.06.003
 16. Gimeno M., San Julián M., Cambeiro M. et al. Long-term results of perioperative high dose rate brachytherapy (PHDRB) and external beam radiation in adult patients with soft tissue sarcomas of the extremities and the superficial trunk: final results of a prospective controlled study. *Radiother Oncol* 2019;135:91–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.02.011
 17. Mariani L., Miceli R., Kattan M.W. et al. Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. *Cancer* 2005;103(2):402–8. DOI: 10.1002/cncr.20778
 18. Miller E.D., Xu-Welliver M., Haglund K.E. The role of modern radiation therapy in the management of extremity sarcomas. *J Surg Oncol* 2015;111(5):599–603. DOI: 10.1002/jso.23823
 19. Burningham Z., Hashibe M., Spector L., Schiffman J.D. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2012;2(1):14. DOI: 10.1186/2045-3329-2-14
 20. Fontanesi J., Mott M.P., Lucas D.R. et al. The role of irradiation in the management of locally recurrent non-metastatic soft tissue sarcoma of extremity/trunkal locations. *Sarcoma* 2004;8(2–3):57–61. DOI: 10.1080/13577140412331332785
 21. Klein J., Ghasem A., Huntley S. et al. Does an algorithmic approach to using brachytherapy and external beam radiation result in good function, local control rates, and low morbidity in patients with extremity soft tissue sarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2018;476(3):634–44. DOI: 10.1007/s11999-0000000000000079
 22. Roeder F., Lehner B., Saleh-Ebrahimi L. et al. Intraoperative electron radiation therapy combined with external beam radiation therapy and limb sparing surgery in extremity soft tissue sarcoma: a retrospective single center analysis of 183 cases. *Radiother Oncol* 2016;119(1):22–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.11.014
 23. Maples W.J., Buskirk S.J. Multimodality treatment of upper extremity bone and soft tissue sarcomas. *Hand Clin* 2004;20(2):221–5. DOI: 10.1016/j.hcl.2004.03.021
 24. Цховребов Е.Е., Богдаев Ю.М., Сулова В.А. Брахитерапия в комплексном лечении сарком мягких тканей. *Диагностическая и интервенционная радиология* 12(2 Приложение № 1):21–2. Tskhovrebov E.E., Bogdanov Yu.M., Suslova V.A. Brachytherapy in the complex treatment of soft tissue sarcomas. *Diagnostic and Interventional radiology* 12(2 Appendix No. 1):21–2. (In Russ.).
 25. Arifi S., Belbaraka R., Rahhali R., Ismaili N. Treatment of adult soft tissue sarcomas: an overview. *Rare Cancers Ther* 2015;3(1):69–87. DOI: 10.1007/s40487-015-0011-x
 26. Laskar S., Bahl G., Puri A. et al. Perioperative interstitial brachytherapy for soft tissue sarcomas: prognostic factors and long-term results of 155 patients. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):560–7. DOI: 10.1245/s10434-006-9137-2
 27. Aronowitz J.N., Pohar S.S., Liu L. et al. Adjuvant high dose rate brachytherapy in the management of soft tissue sarcoma: a dose-toxicity analysis. *Am J Clin. Oncol* 2006;29(5):508–13. DOI: 10.1097/01.coc.0000231433.97407.c8
 28. Daigeler A., Zmarsly I., Hirsch T. et al. Long-term outcome after local recurrence of soft tissue sarcoma: a retrospective analysis of factors predictive of survival in 135 patients with locally recurrent soft tissue sarcoma. *Br J Cancer* 2014;110(6):1456–64. DOI: 10.1038/bjc.2014.21
 29. Fontanesi J., Mott M.P., Kraut M.J. et al. The role of postoperative irradiation in the treatment of locally recurrent incompletely resected extra-abdominal desmoid tumors. *Sarcoma* 2004;8(2–3):83–6. DOI: 10.1080/13577140410001710512
 30. Larrier N.A., Czito B.G., Kirsch D.G. Radiation therapy for soft tissue sarcoma: indications and controversies for neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, intraoperative radiation therapy, and brachytherapy. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25(4):841–60. DOI: 10.1016/j.soc.2016.05.012
 31. Pasquali S., Palassini E., Stacchiotti S. et al. Neoadjuvant treatment: a novel standard? *Curr Opin Oncol* 2017;29(4):253–9. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000372
 32. Röper B., Heinrich C., Kehl V. et al. Study of preoperative radiotherapy for sarcomas of the extremities with intensity-modulation, image-guidance and small safety-margins (PREMISS). *BMC Cancer* 2015;15:904. DOI: 10.1186/s12885-015-1633-y
 33. Spoto R., Vavassori A., Dicuonzo S. et al. Adjuvant radiotherapy treatment for soft tissue sarcoma of extremities and trunk. A retrospective mono-institutional analysis. *Neoplasma* 2020;67(6):1447–55. DOI: 10.4149/neo_2020_200325N305
 34. Llacer C., Delannes M., Minsat M. et al. Low-dose intraoperative brachytherapy in soft tissue sarcomas involving neurovascular structure. *Radiother Oncol* 2006;78(1):10–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.12.002
 35. Naghavi A.O., Fernandez D.C., Mesko N. et al. American brachytherapy society consensus statement for soft tissue sarcoma brachytherapy. *Brachytherapy* 2017;16(3):466–89. DOI: 10.1016/j.brachy.2017.02.004
 36. Alektiar K.M., Leung D., Zelefsky M.J. et al. Adjuvant brachytherapy for primary high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2002;9(1):48–56. DOI: 10.1245/aso.2002.9.1.48
 37. Beltrami G., Rüdiger H.A., Mela M.M. et al. Limb salvage surgery in combination with brachytherapy and external beam radiation for high-grade soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(7):811–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.08.011
 38. Cortesi A., Galuppi A., Frakulli R. et al. Adjuvant radiotherapy with brachytherapy boost in soft tissue sarcomas. *J Contemp Brachyther* 2017;9(3):256–62. DOI: 10.5114/jcb.2017.68215
 39. Kaushal A., Citrin D. The role of radiation therapy in the management of sarcomas. *Surg Clin N Am* 2008;88(3):629–46. DOI: 10.1016/j.suc.2008.03.005
 40. Lazzaro G., Lazzari R., Pelosi G. et al. Pulsed dose-rate perioperative interstitial brachytherapy for soft tissue sarcomas of the extremities and skeletal muscles of the trunk. *Ann Surg Oncol* 2005;12(11):935–42. DOI: 10.1245/ASO.2005.11.004
 41. Nandra R., Hwang N., Matharu G. et al. One-year mortality in patients with bone and soft tissue sarcomas as an indicator of delay in presentation. *Ann R Coll Surg Engl* 2015;97(6):425–33. DOI: 10.1308/003588415X14181254790284
 42. Potter J.W., Jones K.B., Barrott J.J. Sarcoma – the standard-bearer in cancer discovery. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;126:1–5. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.007
 43. Alektiar K.M., Zelefsky M.J., Brennan M.F. Morbidity of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma of the extremity and superficial trunk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(5):1273–9. DOI: 10.1016/s0360-3016(00)00587-3

44. Correa R., Gómez-Millán J., Lobato M. et al. Radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the extremities. *Clin Transl Oncol* 2018;20(9):1127–35. DOI: 10.1007/s12094-018-1848-x
45. Kretzler A., Molls M., Gradinger R. et al. Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcoma of the extremity. *Strahlenther Onkol* 2004;180(6):365–70. DOI: 10.1007/s00066-004-1191-8
46. Moureau-Zabotto L., Thomas L., Bui B.N. et al. Management of soft tissue sarcomas (STS) in first isolated local recurrence: a retrospective study of 83 cases. *Radiother Oncol* 2004;73(3):313–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.05.008
47. Naghavi A.O., Gonzalez R.J., Scott J.G. et al. Implications of staged reconstruction and adjuvant brachytherapy in the treatment of recurrent soft tissue sarcoma. *Brachytherapy* 2016;15(4):495–503. DOI: 10.1016/j.brachy.2016.03.013
48. Delaney T.F. Radiation therapy: neoadjuvant, adjuvant, or not at all. *Surg Oncol Clin N Am* 2012;21(2):215–41. DOI: 10.1016/j.soc.2011.12.005
49. Sarria G.R., Petrova V., Wenz F. et al. Intraoperative radiotherapy with low energy x-rays for primary and recurrent soft-tissue sarcomas. *Radiat Oncol* 2020;15(1):110. DOI: 10.1186/s13014-020-01559-7
50. Bradley J.A., Kleinman S.H., Rownd J. et al. Adjuvant high dose rate brachytherapy for soft tissue sarcomas: initial experience report. *J Contemp Brachyther* 2011;3(1):3–10. DOI: 10.5114/jcb.2011.21036
51. Shukla N.K., Deo S.V.S. Soft tissue sarcoma – review of experience at a tertiary care cancer centre. *Indian J Surg Oncol* 2011;2(4):309–12. DOI: 10.1007/s13193-011-0119-x
52. Healey J.H. CORR insights®: does an algorithmic approach to using brachytherapy and external beam radiation result in good function, local control rates, and low morbidity in patients with extremity soft tissue sarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2018;476(3):645–7. DOI: 10.1007/s11999-000000000000184
53. Ren C., Shi R., Min L. et al. Experience of interstitial permanent i125 brachytherapy for extremity soft tissue sarcomas. *Clin Oncol* 2014;26(4):230–5. DOI: 10.1016/j.clon.2014.01.004
54. Torres M.A., Ballo M.T., Butler C.E. et al. Management of locally recurrent soft-tissue sarcoma after prior surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):1124–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.036
55. Kattan M.W., Leung D.H.Y., Brennan M.F. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *JCO* 2002;20(3):791–6. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.791
56. San Miguel I., San Julian M., Cambeiro M. et al. Determinants of toxicity, patterns of failure, and outcome among adult patients with soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk treated with greater than conventional doses of perioperative high-doserate brachytherapy and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):529–39. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.063
57. Atean I., Pointreau Y., Rosset P. et al. Prognostic factors of extremity soft tissue sarcoma in adults. A single institutional analysis. *Cancer Radiother* 2012;16(8):661–6. DOI: 10.1016/j.canrad.2012.05.021
58. Mierzwa L.M., McCluskey C.M., Barrett W.L. et al. Interstitial brachytherapy for soft tissue sarcoma: a single institution experience. *Brachytherapy* 2007;6(4):298–303. DOI: 10.1016/j.brachy.2007.08.004
59. Alektiar K.M., Hong L., Brennan M.F. et al. Intensity modulated radiation therapy for primary soft tissue sarcoma of the extremity: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(2):458–64. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.054
60. Rimmer A., Brennan M.F., Zhang Z. et al. Influence of compartmental involvement on the patterns of morbidity in soft tissue sarcoma of the thigh. *Cancer* 2009;115(1):149–57. DOI: 10.1002/cncr.23975
61. Rudert M., Burgkart R., Gradinger R., Rechl H. Surgical treatment of musculoskeletal soft tissue sarcomas. *Chirurg* 2009;80(3):194–201. DOI: 10.1007/s00104-008-1595-6
62. Mukherji A., Sinnatamby M. Malignant soft tissue sarcoma of the shoulder treated by surface mould brachytherapy boost in an adjuvant setting. *J Contemp Brachyther* 2017;9(2):167–73. DOI: 10.5114/jcb.2017.67392
63. Petera J., Soumarová R., Růžicková J. et al. Perioperative hyperfractionated high-dose rate brachytherapy for the treatment of soft tissue sarcomas: multicentric experience. *Ann Surg Oncol* 2010;17(1):206–10. DOI: 10.1245/s10434-009-0684-1
64. Murray P.M. Soft tissue sarcoma of the upper extremity. *Hand Clin* 2004;20(3):325–33. DOI: 10.1016/j.hcl.2004.03.007
65. Vavassori A., Pennacchioli E., Augugliaro M. et al. Adjuvant high-dose-rate interstitial brachytherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor of the foot: a case report. *J Contemp Brachyther* 2021;13(3):338–46. DOI: 10.5114/jcb.2021.106204
66. Baumert B.G., Infanger M., Reiner B., Davis J.B. A novel technique using customised templates for the application of fractionated interstitial HDR brachytherapy to the tumour bed in soft-tissue sarcomas located in the extremities. *Clin Oncol* 2004;16(7):457–60. DOI: 10.1016/j.clon.2004.06.020
67. Rachbauer F., Sztankay A., Kreczy A. et al. High-dose-rate intraoperative brachytherapy (IOHDR) using flab technique in the treatment of soft tissue sarcomas. *Strahlenther Onkol* 2003;179(7):480–5. DOI: 10.1007/s00066-003-1063-7
68. Schuetze M.S., Ray M.E. Adjuvant therapy for soft tissue sarcoma. *J Natl Compr Cancer Netw* 2005;3(2):207–13. DOI: 10.6004/jncn.2005.0013
69. Schneider F., Clausen S., Thölking J. et al. A novel approach for superficial intraoperative radiotherapy (IORT) using a 50 KV x-ray source: a technical and case report. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15(1):167–76. DOI: 10.1120/jacmp.v15i1.4502
70. Ballo M.T., Lee A.K. Current results of brachytherapy for soft tissue sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2003;15(4):313–8. DOI: 10.1097/00001622-200307000-00006
71. Roeder F., Krempien R. Intraoperative radiation therapy (IORT) in soft-tissue sarcoma. *Radiat Oncol* 2017;12(1):20. DOI: 10.1186/s13014-016-0751-2
72. Mccarter M.D., Jaques D.P., Brennan M.F. Randomized clinical trials in soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11(1):11–22. DOI: 10.1016/s1055-3207(03)00073-5

Вклад авторов

Д.А. Буров: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи;

Д.И. Федосеенко: сбор и обработка материала, написание текста статьи;

Н.С. Петроченко, О.В. Козлов, А.Г. Сальков: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных;

Б.Ю. Бохян, М.В. Черных, А.К. Валиев: обзор литературы по теме статьи, редактирование.

Authors' contributions

D.A. Burov: collection and processing of material, statistical data processing, article writing;

D.I. Fedoseenko: collecting and processing material, article writing;

N.S. Petrochenko, O.V. Kozlov, A.G. Salkov: collection and processing of material, statistical data processing;

B.Yu. Bokhyan, M.V. Chernykh, A.K. Valiev: literature review on article topics, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Буров / D.A. Burov: <https://orcid.org/0000-0002-6232-1702>

Д.И. Федосеенко / D.I. Fedoseenko: <https://orcid.org/0000-0001-5231-9927>

Н.С. Петроченко / N.S. Petrochenko: <https://orcid.org/0000-0001-8814-8381>

О.В. Козлов / O.V. Kozlov: <https://orcid.org/0009-0001-5456-8836>

А.Г. Сальков / A.G. Salkov: <https://orcid.org/0009-0006-0400-3331>

Б.Ю. Бохян / B.Yu. Bokhyan: <https://orcid.org/0000-0002-1396-3434>

М.В. Черных / M.V. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>

А.К. Валиев / A.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3729>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-65-00003).

Funding. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 23-65-00003).

Статья поступила: 15.05.2024. **Принята к публикации:** 20.06.2024. **Опубликована онлайн:** 20.01.2025.

Article submitted: 15.05.2024. **Accepted for publication:** 20.06.2024. **Published online:** 20.01.2025.

Результаты применения биологической реконструкции кости при выполнении онкологического ревизионного эндопротезирования коленного сустава

И.М. Микайлов^{1,2}, П.В. Григорьев³, А.А. Кизина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; Россия, 195427 Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8;

²Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7/9;

³ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Санкт-Петербурга»; Россия, 195271 Санкт-Петербург, пр-кт Мечникова, 27

Контакты: Илкин Мугадасович Микайлов tim17@mail.ru

Введение. С увеличением частоты ревизионных операций по замене онкологических эндопротезов коленного сустава одной из наиболее значимых трудностей стала необходимость устранения значительных внутрикостных дефектов, затрагивающих диафизы и метаэпифизы костей. Наше исследование основывается на собственном опыте применения методов биологической реконструкции костной ткани при проведении подобных операций. Мы разработали методику и необходимый для ее осуществления инструментарий, а также провели всестороннюю оценку результатов ее практического применения.

Цель исследования – оценить эффективность применения биологической реконструкции кости при выполнении онкологического ревизионного эндопротезирования коленного сустава.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 57 пациентов, перенесших ревизионное тотальное онкологическое эндопротезирование коленного сустава с использованием метода биологической реконструкции внутрикостных дефектов в период с 2017 по 2023 г. со сроком наблюдения не менее 12 мес. Из них 45 (78,9 %) пациентов оперировали из-за нестабильности компонентов эндопротеза, а 12 (21,1 %) – на 2-м этапе после установки спейсера по поводу инфекции.

Распределение пациентов по локализации костного дефекта: 26 (45,5 %) имели дефекты бедренной кости, 4 (7 %) – дефекты большеберцовой кости и 27 (47,4 %) – комбинированные поражения обеих костей. Среди участников исследования 59,6 % составляли женщины, 40,4 % – мужчины. Медиана возраста пациентов – 48 лет (Q_1-Q_3 39,00–57,00; min 23 – max 72), медиана срока наблюдения – 48 мес (Q_1-Q_3 28,00–60,00; min 12 – max 150). Медианные значения кровопотери составили 900 мл (Q_1-Q_3 700,0–110,00; min 400 – max 2200), длительность операции – 220 мин (Q_1-Q_3 190,0–240,00; min 140 – max 300), масса тела пациента – 85 кг (Q_1-Q_3 77,0–95,00; min 56 – max 180). Оценивали риски осложнений, функциональные результаты и сроки выживаемости эндопротезов.

Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 37$, или 64,9 %) – прооперированные до внедрения нового инструментария, и 2-я группа ($n = 20$, или 35,1 %) – прооперированные с его использованием.

При сравнении групп анализировались такие параметры, как продолжительность операции и объем кровопотери. Также был использован разработанный и запатентованный набор инструментов для биологической реконструкции длинных костей при ревизионном онкологическом эндопротезировании коленного сустава (патент № 2804798 С1).

Результаты. За весь период наблюдения, с 2017 по 2024 г., выявлено 3 (5,3 %) случая осложнений. Два из них связаны с глубокой инфекцией области хирургического вмешательства, развились на сроке 71 и 26 мес соответственно, и у 1 пациента произошел травматический многооскольчатый перепротезный перелом бедренной кости на фоне падения с высоты через 22 мес после операции.

Оценку плотности кости в зоне костной пластики осуществляли при помощи компьютерной томографии на сроке 6 мес, по шкале Хаунсфилда Me 690 (Q_1-Q_3 570,0–790,00; min 340 – max 980).

Нами был проведен анализ динамики функции нижней конечности по шкале MSTS до и через 12 мес после операции, выявлено их статистически значимое улучшение ($p < 0,001$) (использован критерий Уилкоксона).

Пятилетняя выживаемость эндопротезов коленного сустава после проведенного ревизионного эндопротезирования составила 96 %.

С целью анализа эффективности внедрения в практику разработанного инструментария были изучены объем кровопотери и время операции в зависимости от использования инструментария. Применение инструментария позволило статистически значимо снизить кровопотерю ($p < 0,001$) (использован U-критерий Манна–Уитни) и время операции ($p < 0,001$) (использован U-критерий Манна–Уитни).

Заключение. Пятилетние показатели выживаемости конструкций у пациентов, перенесших операцию с использованием биологической реконструкции костей, демонстрируют результаты, сравнимые с теми, что наблюдаются после первичной имплантации онкологического эндопротеза коленного сустава. Это дает надежду на то, что данная методика способна существенно улучшить качество лечения и продлить срок службы протеза. Тем не менее, чтобы окончательно подтвердить эффективность этого подхода, необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов, позволяющие получить долгосрочную оценку результатов.

Ключевые слова: онкологическое эндопротезирование, опухолевое поражение коленного сустава, ревизионное эндопротезирование коленного сустава, деносуаб, биологическая реконструкция кости

Для цитирования: Михайлов И.М., Григорьев П.В., Кизина А.А. Результаты применения биологической реконструкции кости при выполнении онкологического ревизионного эндопротезирования коленного сустава. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(4):53–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-53-64>

THE RESULTS OF THE USE OF BIOLOGICAL BONE RECONSTRUCTION IN PERFORMING ONCOLOGICAL REVISION KNEE REPLACEMENT

I.M. Mikailov^{1,2}, P.V. Grigoriev³, A.A. Kuzina¹

¹R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia; 8 Akademika Baykova St., Saint Petersburg 195427, Russia;

²N.I. Pirogova Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia;

³Clinical Hospital “Russian Railways–Medicine” of the city of Saint Petersburg; 27 Prospekt Mechnikova, Saint Petersburg 195271, Russia

Contacts: Ilkin Mukadasovich Mikailov Mim17@mail.ru

Introduction. With an increase in revision surgeries for oncological knee prostheses replacement, one of the most significant challenges has been the need to address substantial intramedullary defects affecting the diaphysis and metaepiphyses in these patients. Our study is based on our experience with biological reconstruction methods used during such operations. We have developed both the methodology and necessary tools for its implementation, as well as conducted a comprehensive evaluation of its practical application results.

Aim. To assess the effectiveness of using biological bone reconstruction techniques in oncologic revision knee arthroplasty.

Materials and methods. A retrospective study included 57 patients who underwent revision total oncology knee arthroplasty with the use of biological reconstruction for intramedullary bone defects between 2017 and 2023, with a follow-up period of at least 12 months. Of these, 45 (78.9 %) were operated due to instability of the prosthetic components, while 12 (21.1 %) were treated in the second stage after spacer implantation due to infection.

Distribution of patients by location of bone defect: 26 (45.5 %) had femoral bone defects, 4 (7 %) had tibial bone defects, and 27 (47.4 %) had combined lesions involving both bones. Among the participants, 59.6 % were female and 40.4 % were male. The median age was 48 years (Q_1 – Q_3) 39.00–57.00; min 23 – max 72), and the median follow-up time was 48 months (Q_1 – Q_3 28.00–60.00; min 12 – max 150). Median blood loss values were 900 ml (Q_1 – Q_3 700.0–1100.0; min 400 – max 2200), operation duration was 220 minutes (Q_1 – Q_3 190.0–240.0; min 140 – max 300), and patient weight was 85 kg (Q_1 – Q_3 77.0–95.0; min 56 – max 180).

We assessed complication risks, functional outcomes, and survival rates of the implants. All patients were divided into two groups: Group 1 ($n = 37$ or 64.9 %), operated before the introduction of new instruments, and Group 2 ($n = 20$ or 35.1%), operated after their introduction. Parameters such as operation duration and blood loss volume were compared between the groups.

Results. Over the entire observation period from 2017 to 2024, three cases (5.3%) of complications were identified.

Bone density assessment in the bone graft zone was performed via CT scan six months postoperatively, yielding a mean value of 690 HU (Q_1 – Q_3 570.0 – 790.0; min 340 – max 980).

Analysis of lower limb function dynamics according to the MSTs scale pre- and post-operation revealed statistically significant improvements ($p < 0.001$) (using Wilcoxon’s test).

Five-year survival rate of knee prostheses after revision arthroplasty was 96 %.

To analyze the effectiveness of introducing the newly developed instrumentation, we studied blood loss and operative times with and without its use. Using the instrumentation significantly reduced blood loss ($p < 0.001$) and operative time ($p < 0.001$) as determined by Mann-Whitney U-tests.

Conclusion. The five-year survival rates for constructs in patients undergoing surgery with biological bone reconstruction are comparable to those observed after primary implantations of oncologic prostheses.

Keywords: oncological endoprosthesis, revision knee replacement, tumor lesion of the knee joint, denosumab, biological bone reconstruction

For citation: Mikailov I.M., Grigoriev P.V., Kuzina A.A. The results of the use of biological bone reconstruction in performing oncological revision knee replacement. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2024;16(4):53–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-53-64>

Введение

На современном этапе развития онкоортопедии онкологическое эндопротезирование является основным методом хирургического лечения опухолевого поражения коленного сустава. Широко используются как модульные, так и индивидуальные конструкции, основной задачей которых является восстановление функции коленного сустава и замещение дефекта, формирующегося после удаления опухоли [1, 2].

Исходя из особенностей биомеханики коленного сустава, единственным эффективным на сегодняшний день техническим решением считается использование так называемых связанных эндопротезов. Связанный шарнирный механизм берет на себя функцию стабилизации коленного сустава и обеспечивает достаточно хороший объем движений [1, 2].

Однако стоит отметить, что такая конструкция эндопротеза повышает нагрузку на сам шарнирный механизм и приводит к его относительно быстрому износу, а также повышает риски нестабильности либо разрушения компонентов эндопротеза, фиксирующихся в кости. И хотя имеется серьезный прогресс в области материалов изготовления и дизайна онкологических эндопротезов, частота осложнений и отказов у этих конструкций выше, чем у обычных ортопедических имплантатов, что делает все более актуальным совершенствование техник ревизионных операций [1, 3, 4].

Наиболее часто встречающимися осложнениями, приводящими к потере костной массы в зоне стояния конструкции, являются инфекция (ТИП IV) и асептическая нестабильность эндопротеза (ТИП II), а также комбинированное осложнение в виде перелома или перфорации кости (ТИП III) на фоне запущенной нестабильности эндопротеза (согласно международной классификации International Society of Limb Salvage 2014 (ISOLS 2014)) [4–6].

При анализе собственного клинического опыта и данных литературы нам удалось выделить основные технические решения проблемы обширных костных дефектов при выполнении ревизионного онкологического эндопротезирования коленного сустава: резекция несостоятельного сегмента кости с последующим замещением дефекта модульными компонентами; цементная фиксация с замещением дефекта избыточной цементной мантией; установка толстой ножки с блокированием;

установка ревизионной ножки (длиной 190–220 мм), перекрывающей зону дефекта; заполнение дефектов биокompозитным материалом в сочетании с бесцементной фиксацией компонентов; импакционная костная пластика в сочетании с цементной фиксацией [4, 7, 8].

В стандартных случаях ревизионного эндопротезирования коленного сустава хирурги наиболее часто встречаются с обширными метаэпифизарными дефектами; с целью их восстановления возможны использование аллопластики в виде структурных трансплантатов либо импакционной пластики губчатой костью, а также применение конусов и блоков из трабекулярного металла [9–12].

В онкоортопедической практике преобладают диафизарные либо комбинированные (диафизарные и метаэпифизарные) костные дефекты, это обусловлено особенностями первичной фиксации компонентов эндопротеза в соответствующих отделах трубчатой кости. У данной категории пациентов наиболее перспективными выглядят методики, позволяющие восстановить объем утраченной кости и сохранить ее длину [13, 14].

С учетом того, что достаточно большая доля пациентов, нуждающихся в ревизионном онкологическом эндопротезировании коленного сустава, молодого и среднего возраста, актуальной задачей хирурга становится сохранение максимального количества кости, пригодной для стабильной установки эндопротеза.

Удаление сегментов, выглядящих несостоятельными с точки зрения обеспечения опороспособности, неминуемо приведет к увеличению объема используемого металла, вплоть до тотальной замены разрушенной бедренной либо большеберцовой кости. Подобная тактика имеет место в крайне сложных случаях, сопровождающихся переломами кости со значительным смещением отломков либо при ее тотальном разрушении, однако данный подход необходимо рассматривать как крайнюю меру [14].

Отдельно стоит упомянуть о нарастающей популярности остеомодифицирующей терапии. Все чаще появляются сообщения о высокой эффективности данной группы препаратов у пациентов, перенесших как первичное бесцементное, так и ревизионное эндопротезирование, в плане профилактики нестабильности эндопротеза и резорбции кости на границе с компонентом эндопротеза [15–17].

Результатов применения остеомодифицирующей терапии с целью стимуляции ремоделирования костной пластики в зоне костных дефектов при выполнении ревизионного онкологического эндопротезирования коленного сустава в литературе мы не нашли.

Таким образом, на сегодняшний день остается актуальным вопрос оптимальной, надежной и доступной техники реконструкции обширных костных дефектов при выполнении онкологического ревизионного эндопротезирования коленного сустава.

В основу нашего исследования лег собственный опыт применения биологической реконструкции кости, используемый при выполнении ревизионного онкологического эндопротезирования коленного сустава. Нами были разработаны методика, инструментарий для ее выполнения и проведена комплексная оценка результатов ее клинического внедрения.

Цель исследования – оценить эффективность применения биологической реконструкции кости при выполнении онкологического ревизионного эндопротезирования коленного сустава.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 57 пациентов, которым выполнялось ревизионное тотальное онкологическое эндопротезирование коленного сустава с использованием техники биологической реконструкции внутрикостных дефектов в период с 2017 по 2023 г. со сроками наблюдения не менее 12 мес.

Критерием включения было наличие необходимости проведения ревизионного онкологического эндопротезирования коленного сустава на фоне обширных внутрикостных дефектов, таким образом, в исследование были включены 45 (78,9 %) пациентов, у которых оперативное лечение проводилось по причине нестабильности ком-

понентов эндопротеза, и 12 (21,1 %) пациентов, которым вмешательство проводилось на втором этапе после установки спейсера по поводу инфекции.

По локализации костного дефекта пациенты распределились следующим образом: 26 (45,5 %) пациентов – с дефектами области бедренной кости, 4 (7 %) – с изолированным дефектом большеберцовой кости, 27 (47,4 %) – с комбинированным поражением обеих костей.

Среди включенных в исследование пациентов 59,6 % ($n = 34$) составили женщины, 40,4 % ($n = 23$) – мужчины. Медиана возраста пациентов составила 48 лет (Q_1-Q_3 39,00 – 57,00; min 23 – max 72). Медиана срока наблюдения в месяцах – 48,0 (Q_1-Q_3 28,00–60,00; min 12 – max 150). Медиана величины кровопотери – 900 мл (Q_1-Q_3 700,0–110,00; min 400 – max 2200). Время операции: Ме 220 мин (Q_1-Q_3 190,0–240,00; min 140 – max 300). Масса тела пациента: Ме 85 кг (Q_1-Q_3 77,0–95,00; min 56 – max 180).

Оценивались риски наступления осложнений, функциональные результаты и сроки выживаемости эндопротеза. Степень перестройки костно-пластического материала, а также наличие смещения компонентов эндопротеза в зоне костной пластики оценивали на сроках 3, 6 и 12 мес после операции и далее 1 раз в год, для ее оценки выполняли рентгенологическое исследование и компьютерную томографию.

Классификацию и анализ осложнений онкологического эндопротезирования коленного сустава проводили согласно международной системе International Society of Limb Salvage 2014 (ISOLS 2014) [5].

Для оценки функциональных результатов использовалась шкала Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) [18]. Опрос проводили до операции и через 12 мес после оперативного вмешательства. Данный срок был выбран с учетом среднего времени, необходимого для выхода

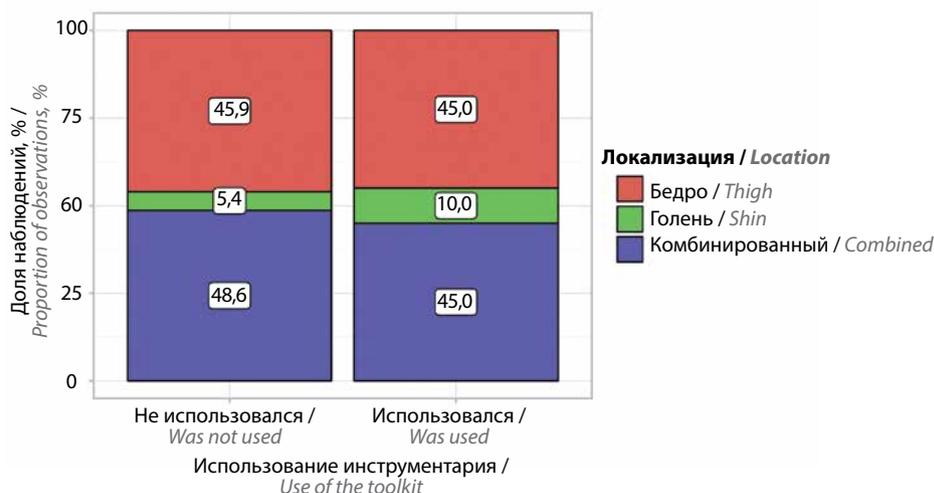


Рис. 1. Анализ распределения пациентов по группам в зависимости от локализации дефекта

Fig. 1. Patients' distribution among groups depending on the defect location

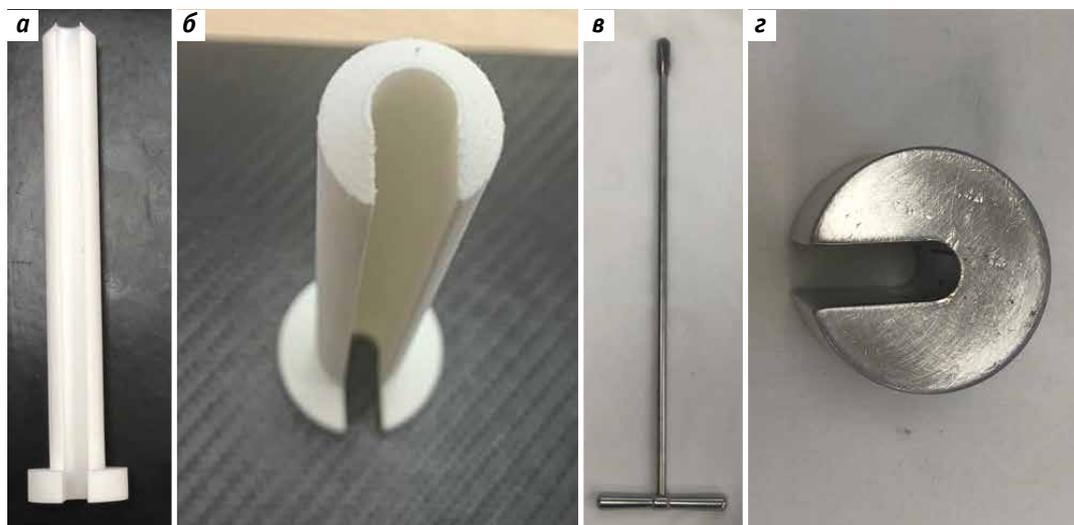


Рис. 2. Набор инструментов для осуществления костной пластики: а – индивидуальный импактор, вид сбоку; б – индивидуальный импактор, вид с торца; в – направляющий; з – щелевидный скользящий молоток

Fig. 2. Bone grafting kit: а – individual impactor, side view; б – individual impactor, end view; в – guide tool; з – slit-shaped sliding hammer

пациента на плато по функциональным показателям прооперированного сустава, учитывающего сроки начального ремоделирования кости в зоне костной пластики и ограничения осевых нагрузок в течение 3 мес после операции.

Пациенты были прооперированы с применением онкологических модульных и индивидуальных эндопротезов коленного сустава, нами применялись следующие системы: Biomet OSS, Stryker GMRS, Implant-cast Mutars.

Для анализа эффективности внедрения в практику разработанного инструментария все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 37 (64,9 %) пациентов, прооперированных до внедрения в клиническую практику набора инструментов для осуществления костной пластики, 2-я группа – 20 (35,1 %) пациентов, прооперированных с применением набора инструментов, предложенного авторами. При анализе распределения пациентов по группам в зависимости от локализации костного дефекта (с использованием критерия χ^2) статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,807$) (рис. 1).

Оценку проводили между группами, сравнивали следующие параметры: время операции и объем кровопотери.

В рамках проведения исследования нами был апробирован разработанный и запатентованный «Набор инструментов и способ биологической реконструкции длинных костей при ревизионном онкологическом эндопротезировании коленного сустава»: патент № 2804798 С1. Инструментарий представлен на рис. 2.

Клинический пример с описанием используемой методики

Пациент С., 49 лет, диагноз: гигантоклеточная опухоль дистального отдела правой бедренной кости. Состояние после резекции нижней трети правой бедренной кости с последующим онкологическим эндопротезированием коленного сустава. Неоднократные ревизионные вмешательства по поводу глубокой инфекции области оперативного вмешательства в период с 2015 по 2017 г. В конце 2017 г. поступил для выполнения 2-го этапа ревизионного хирургического лечения, удаления спейсера и проведения онкологического эндопротезирования коленного сустава. Рентгенограммы пациента представлены на рис. 3.

Интраоперационно выполнено удаление спейсера и рубцовых тканей из костного канала. Далее в него устанавливается направляющий, по которому формируется новое ложе для ножки эндопротеза посредством костной аллопластики губчатой костью, измельченной до фракции 3–6 мм. Таким образом восстанавливаются стенки костного канала (рис. 4).

Далее в восстановленные каналы бедренной и большеберцовой костей установлен онкологический эндопротез коленного сустава. Предпочтение стоит отдавать системам с ротационным шарнирным механизмом, их применение снижает нагрузку на границе кость–имплант, что способствует созданию более благоприятных условий для ремоделирования импакционной кости. С целью обеспечения надежной первичной фиксации компонентов эндопротеза необходимо использовать цементную фиксацию компонентов. Контрольные послеоперационные рентгенограммы пациента С. представлены на рис. 5.



Рис. 3. Рентгенограммы пациента до операции: а – телерентгенограмма нижних конечностей; б – дистальный отдел бедра, прямая проекция; в – проксимальный отдел большеберцовой кости, прямая проекция; г – коленный сустав, боковая проекция
Fig. 3. Patient radiographs before surgery: а – telerecumbent radiograph of the lower extremities; б – distal thigh, direct projection; в – proximal tibia, direct projection; г – knee joint, lateral projection

В послеоперационном периоде пациенту была назначена остеомодифицирующая терапия препаратом пролиа (деносумаб 60 мг) по схеме: подкожно 1 раз в месяц в течение 3 мес с последующим введением 1 раз в 6 мес, контрольными осмотрами 1 раз в 3 мес в течение первого года и далее 1 раз в год.

По шкале MSTS после операции на сроке 12 мес результат составил 80 %. На рентгенограммах и по данным компьютерной томографии в динамике отмечено корректное и стабильное стояние всех компонентов

эндопротеза без признаков остеорезорбции в зоне биологической реконструкции кости.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием операционной системы Windows, программного обеспечения Microsoft Excel, StatTech 4.4.1 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

Для описательной статистики данные представлены в процентном соотношении, со средним значением и доверительными интервалами, а также минималь-

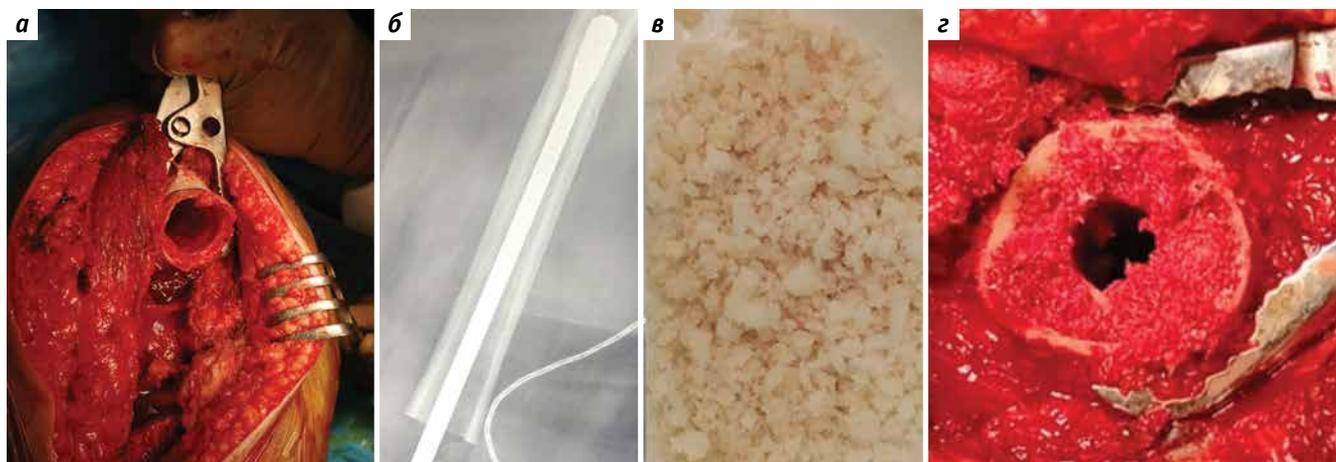


Рис. 4. Детали операции: а – костный канал, подготовленный к пластике; б – рентгенограмма контроля направляющей оси, установленной в костном канале; в – губчатая аллокость, используемая для выполнения костной пластики; г – вид костного канала после импакционной костной пластики

Fig. 4. Surgery details: а – bone canal prepared for grafting surgery; б – radiograph for control of the axis of the guide installed in the bone canal; в – spongy allograft used to perform the bone grafting; г – view of bone canal after bone grafting

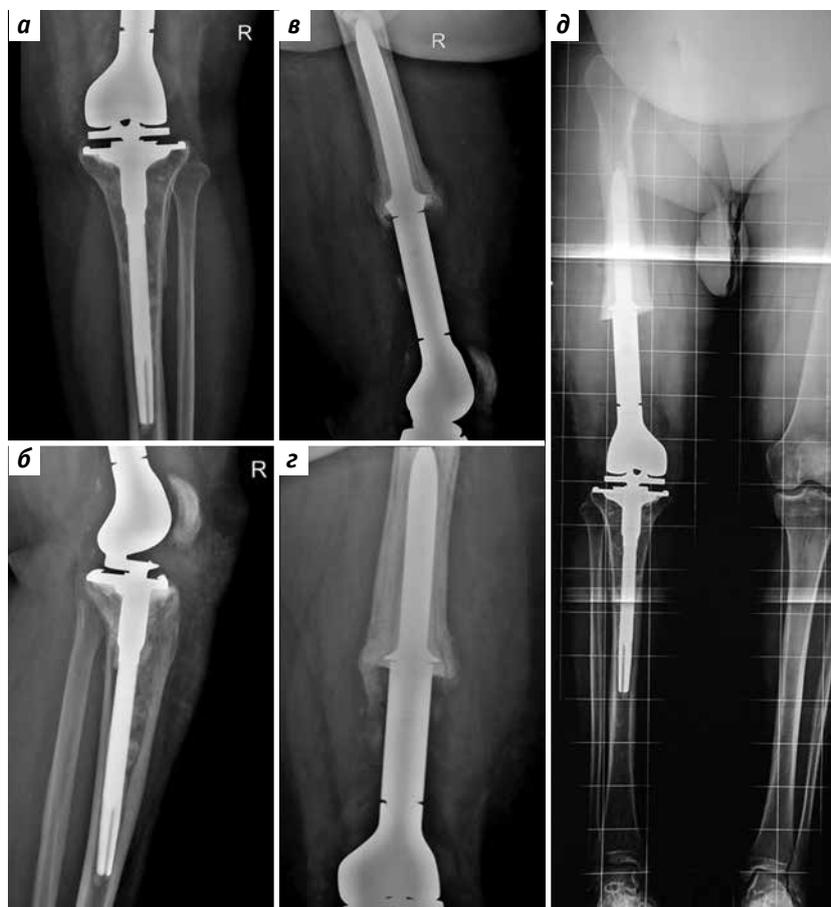


Рис. 5. Послеоперационный рентген-контроль: а – большеберцовый компонент, прямая проекция; б – большеберцовый компонент, боковая проекция; в – бедренный компонент, боковая проекция; г – бедренный компонент, прямая проекция; д – телерентгенограмма нижних конечностей

Fig. 5. Postoperative X-ray control: а – tibial component, direct projection; б – tibial component, lateral projection; в – femoral component, lateral projection; г – femoral component, direct projection; д – lower extremity telereöntgenogram

ным и максимальным значениями. Во всех группах в качестве среднего значения использовалась медиана. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводили с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса и критерия Фишера.

Для сравнения количественных признаков в исследуемых группах использовали односторонний дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, для оценки выживаемости – метод множительных оценок Каплана–Майера. Статистическая значимость установлена на уровне $p < 0,05$. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения мы представили в форме Box & Whisker Plot.

Результаты

За весь период наблюдения с 2017 по 2024 г. выявлено 3 (5,3 %) случая осложнений. Два из них связаны с глубокой инфекцией области хирургического вмешательства, они развились на сроке 71 и 26 мес

соответственно на фоне ранее рецидивирующей инфекции, и у 1 пациента произошел травматический многооскольчатый перепротезный перелом бедренной кости на фоне падения с высоты через 22 мес после операции.

Пациентке с меньшим сроком ремиссии инфекционного процесса после выявления рецидива инфекции было запланировано двухэтапное ревизионное эндопротезирование. Однако при выполнении предоперационного обследования у нее был выявлен тромбоз глубоких вен нижней конечности, операция была отменена, и впоследствии пациентка умерла от тромбоэмболии легочной артерии. При оценке результатов данный случай был расценен как несостоятельность эндопротезирования на этапе выявления инфекции.

У пациента с более долгим сроком ремиссии после выявления рецидива инфекции операция была отложена ввиду того, что масса тела пациента на момент обращения составляла более 190 кг, а по данным клинического и рентгенологического обследований признаков

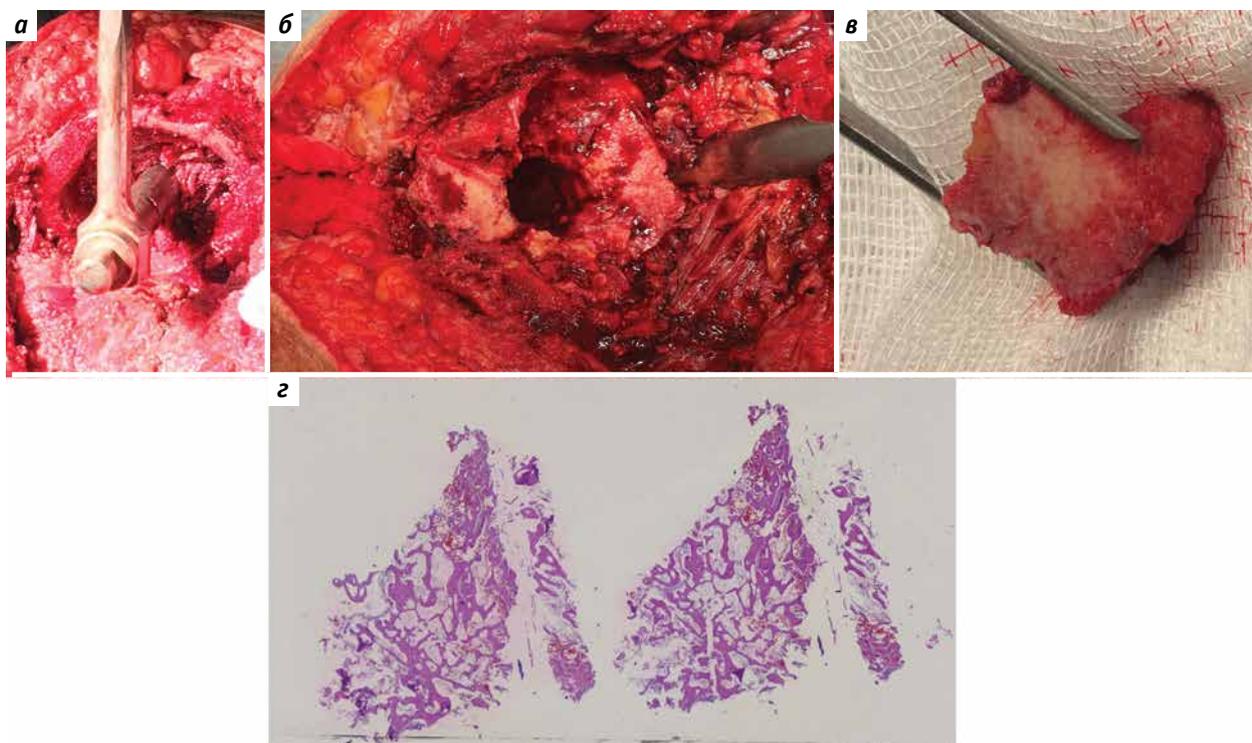


Рис. 6. Зона пластики: а – зона первичной костной пластики большеберцовой кости; б – большеберцовая кость после удаления компонента эндопротеза с зоной забора материала; в – фрагмент кости из зоны костной пластики; з – микрофотография костной пластинки из зоны костной пластики (окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$)

Fig. 6. Grafting zone: а – primary bone grafting zone of the tibia; б – tibia after removal of endoprosthesis component with material sampling zone; в – bone fragment from the bone grafting zone; з – micrograph of the bone plate from the bone grafting zone (staining with hematoxylin and eosin, $\times 50$)

нестабильности компонентов эндопротеза выявлено не было, таким образом, проведение оперативного вмешательства было сопряжено с высокими рисками осложнений, приводящих к необратимой потере опороспособности конечности. Пациент получал длительный индивидуальный курс специфичной антибактериальной терапии с относительно положительной динамикой в виде периодического закрытия свищевого хода. Несмотря на длительный анамнез существования свищевого хода (>6 мес), компоненты эндопротеза оставались стабильны рентгенологически и клинически. Однако в связи с ухудшающимся соматическим состоянием, выявлением признаков хронической интоксикации и почечной недостаточности на фоне длительно существующего очага инфекции консилиумом было принято решение выполнить двухэтапное ревизионное оперативное вмешательство. На первом этапе интраоперационно выявлено стабильное стояние компонентов эндопротеза, с большими техническими трудностями компоненты были удалены. А также был проведен забор материала из зоны костной пластики для проведения гистологического исследования характера перестройки костно-пластического материала (рис. 6).

По результатам гистологического исследования получено следующее заключение: зона трансплантата представлена несколько дезориентированными неравномерной толщины костными трабекулами с отчетливыми, ровными линиями минерализации, относительно равномерно распределенными остеоцитами, единичными очагами с признаками перестройки с однорядной остеобластической выстилкой. Таким образом выявлена удовлетворительная перестройка костно-пластического материала.

Пациенту с перепротезным переломом бедренной кости было проведено ревизионное эндопротезирование с замещением дистального отдела бедра онкологическим модульным компонентом той же модели эндопротеза.

Оценку плотности кости в зоне костной пластики осуществляли при помощи компьютерной томографии на сроке 6 мес; по шкале Хаунсфилда Me 690 (Q_1-Q_3 570,0–790,00; min 340 – max 980).

Нами был проведен анализ динамики функции нижней конечности до и через 12 мес после операции, результаты представлены на рис. 7.

В процессе анализа функциональных результатов до и после операции было выявлено их статистически

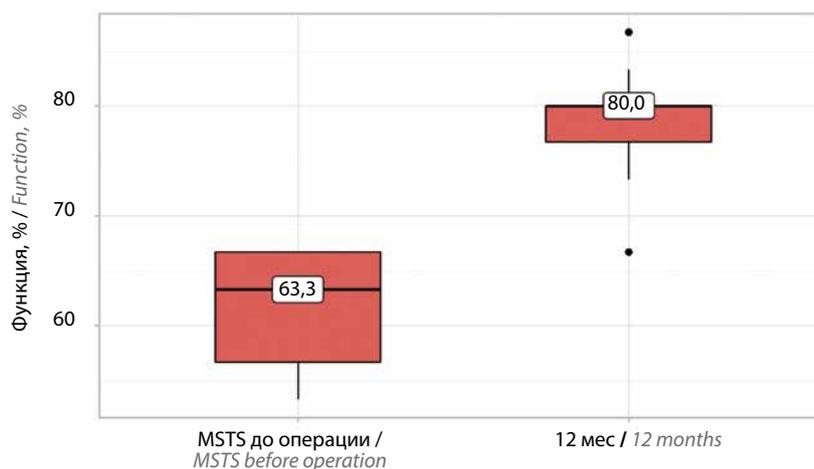


Рис. 7. Анализ динамики функции у пациентов исследуемой группы
Fig. 7. Function dynamics in patients of the study group

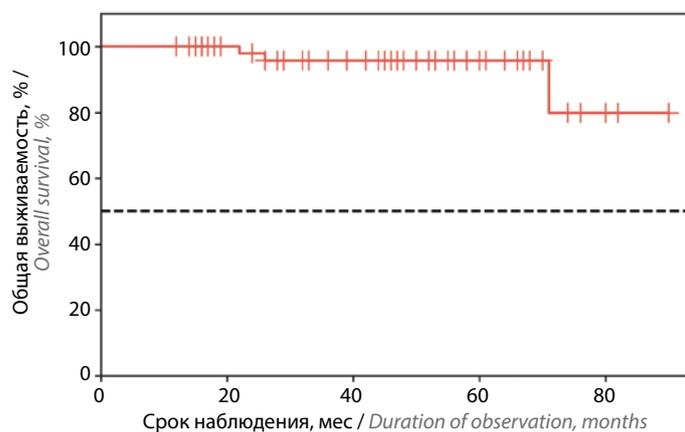


Рис. 8. Кривая общей выживаемости эндопротезов коленного сустава в исследуемой группе
Fig. 8. Overall survival curve of knee arthroplasty in the study group

значимое улучшение ($p < 0,001$) (использован критерий Уилкоксона).

Общая выживаемость эндопротезов коленного сустава у пациентов, прооперированных с применением методики, предложенной авторами, представлена рис. 8.

Пятилетняя выживаемость эндопротезов коленного сустава после проведенного ревизионного эндопротезирования составила 96 %.

Результаты анализа эффективности внедрения в практику разработанного инструментария представлены на рис. 9, 10.

Был проведен анализ кровопотери в зависимости от использования инструментария.

В соответствии с рис. 9 при сопоставлении кровопотери в зависимости от использования инструментария были установлены существенные различия

($p < 0,001$) (использован U-критерий Манна–Уитни). Применение инструментария позволило статистически значимо снизить объем кровопотери.

Также нами был выполнен анализ времени операции в зависимости от использования инструментария.

Исходя из полученных данных, использование набора инструментов статически значимо повлияло на уменьшение времени операции ($p < 0,001$) (использован U-критерий Манна–Уитни).

Обсуждение

Восстановление целостности костного канала бедренной и большеберцовой костей является одной из наиболее перспективных опций при выполнении онкологического ревизионного эндопротезирования у пациентов с обширными внутрикостными диафизарными дефектами.

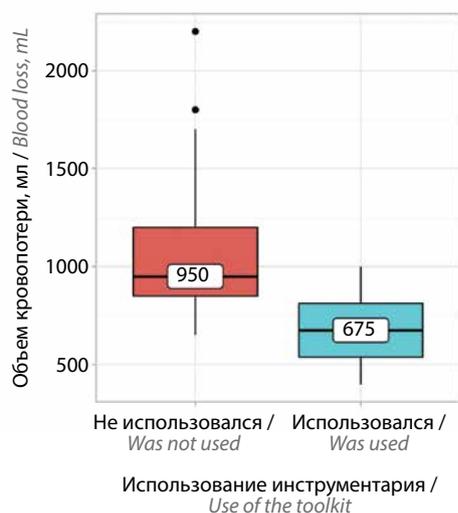


Рис. 9. Анализ кровопотери в зависимости от использования инструментария

Fig. 9. Analysis of blood loss depending on the tools use

Полученные авторами данные о результатах применения предложенной ими методики показали ее положительные стороны: возможность сохранения большего сегмента кости за счет восстановления стенок костного канала, обеспечение отличной первичной стабильной фиксации, о чем свидетельствует отсутствие ранней нестабильности компонентов эндопротеза.

Стоит отметить, что медиана наблюдений составила 48 мес, при этом не было выявлено ни одного случая асептической нестабильности компонентов или резорбции кости в области импакционной пластики.

Материал, полученный из зоны пластики после ревизионного вмешательства, выполненного у одного из пациентов, при гистологическом исследовании показал полную перестройку кости, что и позволило назвать данный способ ее биологической реконструкцией. Одним из важных факторов, повлиявших на подобный результат, мы считаем внедрение в комплексное лечение данной категории пациентов остеомодифицирующей терапии по предложенной нами схеме.

Продемонстрированная 96 % 5-летняя выживаемость выглядит достаточно обнадеживающе, так как вполне сопоставима с выживаемостью онкологических эндопротезов коленного сустава при выполнении первичного эндопротезирования.

Все осложнения, выявленные авторами, не были ассоциированы напрямую с самой методикой и являлись следствием отягощенного инфекцией анамнеза либо прямого травматического воздействия.

Возможность восстановить правильную ось и длину конечности положительно отражается на функцио-

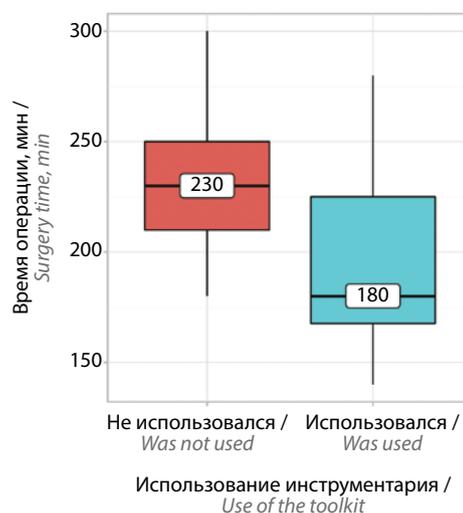


Рис. 10. Анализ времени операции в зависимости от использования инструментария

Fig. 10. Analysis of surgery time depending on the toolkit use

нальных результатах, о чем свидетельствует их статистически значимое улучшение на сроке 12 мес после операции.

Внедрение в клиническую практику нового набора инструментов статистически значимо снизило кровопотерю и время операции. Разработанный авторами импактор позволяет гораздо быстрее и равномернее осуществлять распределение и уплотнение кости по каналу. Предложенный направлятель дает возможность контролировать правильную ось канала, а за счет наличия Т-образной ручки его легко извлекать без потери плотности в зоне пластики.

К недостаткам предложенной методики можно отнести ограничение в применении по причине того, что не в каждой клинике имеется возможность использования донорской губчатой аллокости. Однако стоит отметить, что использование именно такого варианта костно-пластического материала позволило получить описываемые результаты.

Заключение

На фоне возрастающей сложности ревизионных операций после установки онкологических эндопротезов коленного сустава предложенная авторами методика приобретает особую значимость как возможное решение одной из ключевых проблем, с которой все чаще сталкиваются специалисты в области онкоортопедии, — устранение обширных внутрикостных дефектов и коррекция нарушений оси конечности вследствие миграции конструкции.

Пятилетние показатели выживаемости конструкций у пациентов, перенесших операцию с использованием биологической реконструкции костей, демонстрируют

результаты, сравнимые с теми, что наблюдаются после первичной имплантации онкологического эндопротеза коленного сустава. Это дает надежду на то, что данная методика способна существенно улучшить качество лечения и продлить срок службы протеза.

Тем не менее, чтобы окончательно подтвердить эффективность этого подхода, необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов, позволяющие получить долгосрочную оценку результатов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Pala E., Trovarelli G., Calabrò T. et al. Survival of modern knee tumor megaprotheses: failures, functional results, and a comparative statistical analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(3):891–9. DOI: 10.1007/s11999-014-3699-2
- Bus M.P., van de Sande M.A., Fiocco M. et al. What are the long-term results of MUTARS® modular endoprotheses for reconstruction of tumor resection of the distal femur and proximal tibia? *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(3):708–18. DOI: 10.1007/s11999-015-4644-8. Erratum in: *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(3):922. DOI: 10.1007/s11999-015-4684-0
- Gómez-Muñoz E., Navarro-Ruiz de Adana I., Cebrián-Parra J.L. et al. Evaluación funcional y calidad de vida en megaprótesis implantadas por tumores musculoesqueléticos en miembro inferior [Functional evaluation and quality of life in megaprotheses implanted by musculoskeletal tumors in the lower limb]. *Acta Ortop Mex* 2022;36(3):146–51. (In Spanish).
- Соколовский А.В., Соколовский В.А., Блудов А.Б. и др. Долгосрочные результаты и современные принципы профилактики и лечения пациентов с асептической нестабильностью эндопротеза в онкологии. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2022;14(1):11–24. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-1-11-24 Sokolovsky A.V., Sokolovsky V.A., Bludov A.B. et al. Long-term results and modern principles of prevention and treatment of patients with aseptic instability of the endoprosthesis in oncology. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2022;14(1):11–24. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-1-11-24
- Henderson E.R., O'Connor M.I., Ruggieri P. et al. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours: a modified system Including biological and expandable reconstructions. *Bone Joint J* 2014;96-B(11):1436–40. DOI: 10.1302/0301-620X.96B:11.34747
- Henderson E.R., Groundland J.S., Pala E. et al. Failure mode classification for tumor endoprotheses: retrospective review of five institutions and a literature review. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93(5):418–29. DOI: 10.2106/JBJS.J.00834
- Boettner F., Bechler U., Springer B. et al. Impaction bone grafting in revision total knee arthroplasty—using mesh and cone to contain the defect: a report of 3 cases. *Arthroplast Today* 2020;6(3):578–84. DOI: 10.1016/j.artd.2020.07.001. Erratum in: *Arthroplast Today* 2022;15:225. DOI: 10.1016/j.artd.2022.01.008
- Pala E., Trovarelli G., Angelini A., Maraldi M. et al. Megaprosthesis of the knee in tumor and revision surgery. *Acta Biomed* 2017;88(2S):129–38. DOI: 10.23750/abm.v88i2-S.6523
- Lei P.F., Hu R.Y., Hu Y.H. Bone defects in revision total knee arthroplasty and management. *Orthop Surg* 2019;11(1):15–24. DOI: 10.1111/os.12425
- Jabbal M., Simpson A.H.R., Walmsley P. Mechanisms of bone loss in revision total knee arthroplasty and current treatment options. *Orthop Rev (Pavia)* 2023;15:75359. DOI: 10.52965/001c.75359
- Steens W., Loehr J.F., Wödtke J., Katzer A. Morselized bone grafting in revision arthroplasty of the knee: a retrospective analysis of 34 reconstructions after 2–9 years. *Acta Orthop* 2008;79(5):683–8. DOI: 10.1080/17453670810016713
- Sugita T., Aizawa T., Sasaki A. et al. Autologous morselized bone grafting for medial tibial defects in total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2015;23(2):185–9. DOI: 10.1177/230949901502300214
- Bedard N.A., Dugdale E.M., Couch C.C. et al. Diaphyseal impaction grafting combined with metaphyseal cones: outcomes in 88 revision total knee arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 2024;106(14):1293–9. DOI: 10.2106/JBJS.23.01085
- Bedard N.A., Cates R.A., Lewallen D.G. et al. Outcomes of a technique combining diaphyseal impaction grafting and metaphyseal cones for severe bone loss in revision total knee arthroplasty. *Bone Joint J* 2020;102-B(6_Suppl_A):116–22. DOI: 10.1302/0301-620X.102B6.BJJ-2019-1511.R1
- Li X., Han J., Shi X. et al. Zoledronic acid and denosumab for periprosthetic bone mineral density loss after joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Osteoporos* 2023;18(1):37. DOI: 10.1007/s11657-023-01227-9
- Bhandari M., Bajammal S., Guyatt G.H. et al. Effect of bisphosphonates on periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(2):293–301.
- Liu Y., Xu J.W., Li M.Y. et al. Zoledronic acid for periprosthetic bone mineral density changes in patients with osteoporosis after hip arthroplasty—an updated meta-analysis of six randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:801282. DOI: 10.3389/fmed.2021.801282
- Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C. et al. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 1993;286:241–6.

Вклад авторов

И.М. Михайлов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, коррекция и окончательная редакция;

П.В. Григорьев: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.А. Кизина: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

I.M. Mikhailov: development of the research design, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing, correction and final revision;

P.V. Grigoriev: review of publications on the topic of the article, article writing;

A.A. Kizina: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.М. Михайлов / I.M. Mikailov: <https://orcid.org/0000-0002-1631-0463>

А.А. Кизина / A.A. Kizina: <https://orcid.org/0009-0002-6608-6647>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Государственное бюджетное финансирование.

Funding. State budget financing.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России (протокол № 3 от 06.11.2020).

Пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia (protocol No. 3 dated 06.11.2020).

The patients signed a voluntary consent to participate in the study.

Статья поступила: 23.09.2024. **Принята к публикации:** 19.10.2024. **Опубликована онлайн:** 20.01.2025.

Article submitted: 23.09.2024. **Accepted for publication:** 19.10.2024. **Published online:** 20.01.2025.

Разновидность и результаты применения интервенционных онкоортопедических пособий при очаговом поражении скелета

А.А. Шапошников, А.В. Лазукин, А.П. Ухваркин, С.В. Добросоцкий, И.Д. Лагкуева, В.В. Тепляков

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Святослав Вячеславович Добросоцкий svyatoslav.dobrosotscky@yandex.ru

Введение. Применение системных средств специальной лекарственной терапии в онкологии является одним из ключевых методов лечения больных, в том числе с метастазами в костях. Однако это не всегда позволяет ликвидировать болевой синдром и избежать осложнений в виде патологических переломов. Метастазы в костях часто оставляют в арсенале онкологов преимущественно паллиативные средства, основными целями применения которых являются уменьшение боли и улучшение качества жизни пациентов.

Цель исследования – проанализировать результаты малоинвазивных вмешательств в объеме чрескожной вертебропластики, остеопластики и радиочастотной термоабляции.

Материалы и методы. С 2015 по 2023 г. 488 пациентам на базе Российского научного центра рентгенорадиологии выполнены 716 интервенционных вмешательств: 585 (81,7 %) чрескожных вертебропластик, 103 (14,4 %) остеопластики, 21 (2,9 %) радиочастотная термоабляция, 7 (1 %) комбинированных операций (радиочастотная термоабляция + остеопластика/вертебропластика). Метастатическое поражение наблюдалось у 449 пациентов, доброкачественные опухоли – у 38 (у 31 – гемангиома, у 7 – остеоидная остеома), пограничное новообразование (гигантоклеточная опухоль) – у 1. Результаты оценивали посредством сравнения показателей интенсивности боли в зависимости от приема анальгетических средств (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и шкале Watkins), а также уровней двигательной активности (по шкале Восточной кооперативной онкологической группы – Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и неврологического дефицита (по шкале Frankel) до хирургического вмешательства, на момент выписки и через 3 мес после операции.

Результаты. У пациентов с метастатическим поражением костей через 3 мес после хирургического вмешательства отмечено снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ в среднем с 5,8 до 3,2 балла, по шкале Watkins – с 7,2 до 5,7 балла; функциональный статус по шкале ECOG повысился с 2,5 до 1,5 балла. У 67 % больных с наличием неврологического дефицита (класс D по шкале Frankel) наблюдалось повышение неврологического статуса (класс E по шкале Frankel). У всех пациентов, получивших лечение по поводу остеоидной остеомы, к 6-му месяцу наблюдения отмечены купирование болей и восстановление функционального статуса (0 баллов по ВАШ и шкале ECOG).

Заключение. Отмечена высокая эффективность анальгетического действия интервенционных методов у пациентов с метастатическим поражением костей. Применение вертебро- и остеопластики позволяет стабилизировать пораженный сегмент скелета (улучшить функциональный статус и двигательную активность), а радиочастотной термоабляции – достигнуть радикальности лечения у пациентов с остеоидной остеомой.

Ключевые слова: онкоортопедия, вертебропластика, остеопластика, радиочастотная термоабляция, метастатическое поражение костей, остеоидная остеома, гигантоклеточная опухоль, болевой синдром, функциональный статус, интервенционные технологии

Для цитирования: Шапошников А.А., Лазукин А.В., Ухваркин А.П. и др. Разновидность и результаты применения интервенционных онкоортопедических пособий при очаговом поражении скелета. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(4):65–79.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-65-79>

VARIETY AND RESULTS OF THE USE OF INTERVENTIONAL ONCOORTOPEDIC BENEFITS FOR FOCAL SKELETAL LESIONS

A.A. Shaposhnikov, A.V. Lazukin, A.P. Ukhvarkin, S.V. Dobrosotsky, I.D. Lagkueva, V.V. Teplyakov

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Svyatoslav Vyacheslavovich Dobrosotsky svyatoslav.dobrosotscky@yandex.ru

Introduction. The use of systemic drugs of special drug therapy in oncology is one of the key methods of treating patients including those with bone metastases. However, this does not always allow to eliminate the pain syndrome and avoid complications in the form of pathological fractures. Bone metastases often leave in the arsenal of oncologists' mainly palliative agents, the main purpose of which is to reduce pain and improve the quality of life of patients.

Aim. To analyze the results of minimally invasive interventions in the volume of percutaneous vertebroplasty, osteoplasty and radiofrequency thermoablation.

Materials and methods. From 2015 to 2023, 488 patients on the basis of the Russian Scientific Center of Radioradiology underwent 716 interventional surgeries: 585 (81.7 %) percutaneous vertebroplastics, 103 (14.4 %) osteoplastics, 21 (2.9 %) radiofrequency thermoablasias, 7 (1 %) combined operations (radiofrequency thermoablasty + osteoplasty/vertebroplasty). Metastatic lesion was observed in 449 patients, benign tumors – in 38 (in 31 – hemangioma, in 7 – osteoid osteoma), borderline neoplasm (giant cell tumor) – in 1. Results were assessed by comparing measures of pain intensity in dependence on analgesic agents (by the visual analog scale (VAS) and Watkins scale), as well as motor activity levels (by the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)) and neurological deficits (by the Frankel scale) before surgery, at the time of discharge and 3 months after surgery.

Results. In patients with metastatic bone damage 3 months after surgery, a mean decrease in the intensity of pain syndrome according to VAS was noted from 5.8 to 3.2 points, on the Watkins scale - from 7.2 to 5.7 points; ECOG functional status increased from 2.5 to 1.5 points. In 67 % of patients with neurological deficiency (class D by the Frankel scale), an increase in neurological status (class E by the Frankel scale) was observed. In all patients treated for osteoid osteoma, pain relief and restoration of functional status (0 points by the VAS and ECOG scales) were noted by the 6th month of follow-up.

Conclusion. According to the data obtained, the high effectiveness of the analgesic effect of interventional methods in patients with metastatic bone damage was noted. The use of vertebro- and osteoplasty allows to stabilize the affected segment of the skeleton (improve functional status and motor activity), and radiofrequency thermoablation – to achieve radicality of treatment in patients with osteoid osteoma.

Keywords: oncoortopedia, vertebroplasty, osteoplasty, radiofrequency thermoablation, metastatic bone damage, osteoid osteoma, giant cell tumor, pain syndrome, functional status, interventional technologies

For citation: Shaposhnikov A.A., Lazukin A.V., Ukhvarkin A.P. et al. Variety and results of the use of interventional oncoortopedic benefits for focal skeletal lesions. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2024;16(4):65–79. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-65-79>

Введение

Метастазы в костях часто являются признаком запущенной онкологической патологии, оставляя в арсенале онкологов преимущественно паллиативные средства, основными целями применения которых являются уменьшение боли и улучшение качества жизни пациентов. Чаще всего метастазы локализуются в позвонках (примерно 90 % новообразований позвоночника) [1].

Применение системных средств специальной лекарственной терапии является ключевым методом лечения больных с метастазами в костях. Однако это не всегда позволяет ликвидировать болевой синдром и избежать осложнений в виде патологических переломов.

Лучевая терапия (ЛТ) — дистанционная, стереотаксическая или системная — является «золотым стандартом» лечения метастатического процесса, дополняет специальную лекарственную терапию и применяется при поражении сегментов скелета при условии отсутствия их нестабильности. Однако ЛТ имеет особенности: есть латентный период между лечением и облегчением боли, наблюдается высокий риск возникновения постлучевого поражения костей (1–39 % случаев) — от легкого, скоропроходящего нарушения остеобласти-

ческой функции до остеонекроза, остеомиелита и патологического перелома [2, 3].

Обширные хирургические вмешательства занимают большое место в комплексном лечении пациентов с метастатическим поражением различных костей. В арсенале онкологических ортопедов имеются как радикальные методы, так и паллиативные, направленные на ликвидацию осложнений, снижающих качество жизни больных, так называемые декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства на различных уровнях позвоночного столба, погружной остеосинтез и т. д. Однако у некоторых больных с множественным поражением и при наличии показаний можно использовать малоинвазивные операции, такие как вертебропластика (ВП), остеопластика (ОП) и радиочастотная термоабляция (РЧТА), которая может быть дополнена ВП или ОП. Эти методы во многих случаях обеспечивают стабилизацию пораженного костного сегмента, снижение или полную ликвидацию болевого синдрома и, как следствие улучшение качества жизни и возможность проведения в дальнейшем специального лечения в благоприятных для пациента и врача условиях.

Вертебропластика — вмешательство, в ходе которого после обеспечения чрескожного доступа к лити-

ческому (или смешанному) очагу в тело позвонка вводится костный цемент на основе полиметилметакрилата (ПММА) и после его полимеризации достигается стабилизация пораженного сегмента. Применение этого метода сопряжено с риском развития таких осложнений, как дислокация костного цемента с компрессией прилежащих нервных структур, их термическое повреждение, эмболии и т. д. В большинстве случаев ВП используется при метастатическом поражении позвонков, реже — при доброкачественных процессах (гемангиомах, остеопорозе). Вертебропластику можно применять как при состоявшемся патологическом переломе (ПП), так и при его угрозе.

Остеопластика — малоинвазивное хирургическое вмешательство, направленное на ликвидацию зон остеолита плоских и, в исключительных случаях (при наличии фиксирующих металлоконструкций), длинных костей путем введения в эту зону ПММА.

Радиочастотная термоабляция заключается в нагреве тканей и развитии коагуляционного некроза тканей, окружающих рабочую зону электрода, который излучает электромагнитные волны радиочастотного диапазона (около 500 кГц), вызывающие колебание диполей биологического электролита. За счет термического воздействия на опухолевую ткань подавляется ее рост, снимается напряжение в очаге, что приводит к снижению болевого синдрома. Немаловажной является возможность применения РЧТА у пациентов с доброкачественными (например, с остеоидной остеомой) и пограничными нерезектабельными (с гигантоклеточной опухолью) процессами, также нередко становящимися причиной изнуряющих болей. Для достижения синергетического эффекта можно сочетать методы (РЧТА + ВП или РЧТА + ОП) [4–7].

Ценность названных малоинвазивных методик заключается в том, что они позволяют профилактировать, а в ряде случаев и разрешать такие осложнения, как ПП, вызывающие плевгии, глубокие парепарезы с нарушением функций тазовых органов и гипостатические осложнения. Описанные преимущества как прямо, так и косвенно способствуют увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов даже с онкологическим процессом поздних стадий. С учетом вышесказанного сложно переоценить роль интервенционной хирургии в лечении больных с очаговым поражением костей.

Цель исследования — проанализировать результаты малоинвазивных вмешательств в объеме чрескожной ВП, ОП и РЧТА.

Историческая справка. Основоположниками ВП являются нейрохирург P. Galibert и интервенционный радиолог H. Degamond, которые в 1984 г. впервые выполнили такую операцию пациентке с гемангиомой позвонка СII [8–10]. Первые результаты применения этой методики при метастатическом поражении костей

описаны в 1989 г. С. Lapras и P. Kaemmerlen. Они выявили уменьшение болевого синдрома у 80 % больных, которым была проведена ВП. Достижение адекватного анальгетического эффекта отмечено уже через 48 ч после вмешательства [8, 10].

В России ВП впервые была выполнена в декабре 2001 г. в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина А.К. Валиевым. С тех пор этот метод широко применяется в ведущих онкологических клиниках нашей страны.

История развития РЧТА берет начало в 1891 г., когда J.A. D'Arsonval впервые продемонстрировал, что при прохождении электромагнитных волн радиочастотного диапазона через ткань повышается ее температура, вплоть до развития коагуляционного некроза. Более широкое распространение технология получила после того, как в 1928 г. H. Cushing и W.T. Bovie применили для прижигания или рассечения тканей монополярный электрод, названный впоследствии ножом Bovie, который можно считать «отцом» современного хирургического монополярного электроножа [11].

При доброкачественных новообразованиях кости РЧТА применяется с 1992 г., при метастатических опухолях костей она впервые была проведена в 2000 г. Dupuy и Goldberg у 54-летней больной со злокачественной гемангиоперицитомой с метастатическим поражением позвонка LI [12]. В России этот метод впервые использован в 2009 г. сотрудниками Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала Национального медицинского центра радиологии В.В. Тепляковым, А.В. Бухаровым и Г.А. Франком. Они описали нюансы ее использования при метастатическом поражении костей как самой частой причины хронической боли [13, 14]. Экспериментальным путем авторы установили временные и температурные режимы абляции, эффективные в отношении как злокачественных, так и доброкачественных процессов в костях, подтвержденных морфологическими исследованиями [14].

Обзор литературы. В исследование А.К. Валиева с соавт. вошли 168 пациентов с метастатическим поражением позвоночника, которым с 2001 по 2009 г. выполнено 235 ВП в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина. До операции болевой синдром отмечался у 146 (87 %) больных. После ВП его уменьшение выявлено у 141 (84 %) пациента, у 72 (43 %) боли прекратились. Ухудшение качества жизни до ВП наблюдалось у 144 (86 %) больных, после операции его улучшение отметили 124 (74 %) больных. Неврологический дефицит выявлен у 20 (12 %) пациентов, а после ВП он регрессировал у 11 (7 %). Средние сроки наблюдения составили 11 (1–46) мес. Рецидивы в сроки от 6 до 36 мес возникли у 45 (27 %) больных. Осложнения ВП в виде радикулопатий и кратковременного усиления болевого синдрома наблюдались у 16 (10 %)

пациентов. В 13 (8 %) случаях на фоне консервативной терапии боли купировались. Хирургическое лечение осложнений ВП потребовалось 4 (2,3 %) пациентам: одному выполнена экстренная декомпрессивная ламинэктомия в связи с компрессией спинного мозга костным цементом и развитием нижней параплегии, 3 (2 %) – корпорэктомия с замещением тела позвонка эндопротезом в связи с неэффективностью консервативной терапии болевого синдрома, усилившегося после ВП [15].

В ходе исследования В.В. Теплякова и соавт. с 2005 по 2007 г. в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена 81 пациенту выполнено 178 чрескожных малоинвазивных операций: 56 пациентам – 147 ВП, 25 – 31 ОП, 7 – ВП + ОП. Осложнение после ОП или ВП – интерпозиция ПММА в мягкие ткани и/или в позвоночный канал – наблюдалось у 10 (12 %) больных. Клинически проявляемые нежелательные явления возникли только у 2 (3%) пациентов и были купированы консервативными мероприятиями. Все больные активизированы через 6–12 ч после операции. Полное исчезновение или уменьшение болевого синдрома после ВП/ОП отмечено в 71 (88 %) случае. Интенсивность боли не изменилась у 7 (9 %) пациентов, усиление болевого синдрома наблюдалось у 1 (1 %) [15].

A. Saracen и соавт. проанализировали результаты лечения 616 пациентов, которым выполнено 1100 ВП. Предоперационная оценка болевого синдрома проводилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и в среднем составила 8,9 балла. Спустя 12 ч после манипуляции у 602 (97,7 %) больных отмечено существенное снижение болевого синдрома – с 8,9 до 2,3 балла. У 14 пациентов изменений не выявлено, у 8 из них зафиксирован выход костного цемента в спинномозговой канал, у 4 – в паравертебральные мягкие ткани, у 2 осложнений, связанных с манипуляцией, не возникло. После 3 лет динамического наблюдения более 90 % из 512 пациентов сообщили об отсутствии болевого синдрома в зоне ВП (3,2 балла по ВАШ). Контакт со 104 больными был утерян [8].

По результатам исследования В.В. Теплякова, А.А. Шапошникова и соавт., проведенного с апреля 2015 г. по апрель 2016 г. в Российском научном центре рентгенодиагностики, частота востребованности ортопедических пособий, включая малоинвазивные методы, у пациентов с метастатическим поражением скелета составила 35 %, без малоинвазивных технологий – 9 %. На фоне лечения у 66 (89 %) из 74 больных отмечено снижение или полное купирование болевого синдрома, у 8 (66 %) из 12 выявлена положительная динамика неврологического статуса, у 18 (24 %) из 74 наблюдалось улучшение функционального статуса по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), у 7 (70 %) из 10 – по Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) [16].

При анализе источников литературы, отражающих результаты применения РЧТА у пациентов как с метастатическим поражением, так и с остеонидной остеомой, установлена высокая анальгетическая эффективность этого вмешательства. Так, В.В. Тепляков с соавт. [13] проанализировали опыт применения РЧТА у 29 больных. Результаты исследования показали, что у 86 % пациентов отмечено уменьшение или полное купирование болевого синдрома уже в течение 1-й недели после операции, что позволило снизить дозировку или полностью отказаться от применения анальгетических препаратов, у 64 % пациентов установлено существенное улучшение качества жизни, а 5 (17 %) вновь обрели способность к самообслуживанию согласно оценке по шкале Карновского.

J.S. Koo и S.H. Chung 2021 продемонстрировали результаты применения РЧТА у 43 пациентов с опухолями костей [17]. До операции средняя оценка болевого синдрома по ВАШ составила 8,21 балла, через 1, 4, 12 и 24 нед после нее – 3,91; 3,67; 3,31 и 3,12 балла соответственно. J. Levy и соавт. проанализировали эффективность РЧТА в качестве паллиативного лечения 100 пациентов с метастазами в костях, сопровождающимся болевым синдромом. Авторы выявили снижение среднего показателя интенсивности болевого синдрома – с 8,2 балла по ВАШ на исходном уровне до 3,5 балла через 6 мес после применения этой методики [18].

Помимо прочего, РЧТА позволяет на завершающем этапе выполнить ВП или ОП с целью предотвращения угрозы патологического перелома (УПП) в сегментах скелета, несущих осевую нагрузку [12, 16]. А.В. Бухаров проанализировал эффективность 46 РЧТА у 42 пациентов, 10 из которых проведена также одномоментная ВП, а 22 – ОП [16]. Результаты исследования показали, что у 86 % больных отмечено уменьшение или полное купирование болевого синдрома уже в течение 1-й недели после операции.

N. Toyota и соавт. оценили результаты РЧТА с одномоментной ОП у 23 пациентов [19] и продемонстрировали снижение болевого синдрома в среднем с 6,3 балла до 2,4 балла по ВАШ у 100 % больных. При этом серьезных осложнений выявлено не было (у 1 пациента возникла внутримышечная гематома в зоне доступа, у 1 – подкожная).

При анализе отечественной литературы не найдено значимого объема информации о результатах применения РЧТА при остеонидной остеоме. Однако А.В. Бухаров отмечает, что у 5 пациентов с доброкачественными опухолями костей (у 2 – с остеонидной остеомой, у 1 – с миоперицитомой, у 1 – с костной кистой и у 1 – с энхондромой), которым выполнено это вмешательство, в сроки от 12 до 26 мес признаков рецидивирования заболевания не отмечено [14]. С.Р. Cantwell и соавт. проанализировали клиническую эффективность РЧТА

у 11 больных [20] и выявили снижение интенсивности болевого синдрома с 7,7 до 4,8 балла по ВАШ уже ко 2-м суткам послеоперационного периода. При этом у всех пациентов в сроки наблюдения от 6 до 27 мес рецидивы не наблюдались. N.P. Mahajan и соавт. [22] и S. Kumar Duwal Shrestha и соавт. [22] описали по одному клиническому наблюдению применения РЧТА при остеонидной остеоме и показали высокую эффективность этого метода: за 1 год наблюдения рецидивы отмечены не были.

Результаты системного обзора S. Colonna и соавт. показывают, что РЧТА является эффективной и безопасной методикой, которую можно использовать как альтернативу традиционной ЛТ для лечения метастазов в костях без показаний к хирургическому вмешательству. Радиочастотная термоабляция имеет неоспоримое преимущество по сравнению с ЛТ в отношении контроля над болью и местным рецидивированием опухоли, однако, по мнению авторов, применение этой техники без проведения ОП или ВП увеличивает риск развития нестабильности пораженного сегмента, вплоть до возникновения ПП [23].

Техника выполнения. Вертебропластика, ОП и РЧТА выполняются чаще всего в кабинете компьютерной томографии (КТ), реже — под контролем электронно-оптического преобразователя (ЭОП). С помощью лучевых методов исследования размечаются горизонтальная и вертикальная оси зон доступа и определяется глубина нахождения очага деструкции с анализом траектории и последующим введением игл(ы). В случае применения РЧТА в зависимости от характера и локализации процесса определяются область, число фракций и время термического воздействия на пораженную зону. Инъекция костного цемента выполняется строго под КТ- или рентгеноскопическим контролем в промежуточную фазу полимеризации: поэтапно заполняется литическая полость кости с соблюдением времени полимеризации, указанного для каждого вида ПММА.

Показания и противопоказания применения методик. Показанием для проведения ВП и ОП в онкологии является наличие очагов литической или смешанной деструкции с УПП или состоявшимся ПП, что сопровождается, как правило, болевым синдромом, связанным с метастатическим или доброкачественным поражением тел позвонков, костей таза, крестца и грудины.

К противопоказаниям ВП и ОП относятся:

- некорректируемые нарушения свертывающей системы крови;
- тяжелые соматические нарушения, не позволяющие провести операцию без риска для жизни;
- аллергическая реакция на контрастные препараты или ПММА;

- наличие компрессии элементов спинного мозга с неврологическим дефицитом (парапарезы, парезы, пlegии);
- острые инфекционные и воспалительные заболевания.

Показания для проведения РЧТА:

- интенсивный болевой синдром, обусловленный опухолевым поражением костной ткани;
- нерезектабельные опухоли или отсутствие показаний к обширному хирургическому лечению метастазов (в том числе при наличии массивного экстраоссального мягкотканного компонента);
- расположение патологического очага на расстоянии ≥ 1 см от магистральных сосудисто-нервных пучков или элементов спинного мозга;
- тяжелое общее состояние пациента, подразумевающее высокие риски проведения инвазивных вмешательств в паллиативных целях [16].

Противопоказаниями к применению этой методики в дополнение к противопоказаниям для ВП и ОП являются:

- метастатическое поражение длинных костей без остеосинтеза;
- опухоли с протяженной деструкцией кортикального слоя кости в сегментах скелета, несущих осевую нагрузку, не позволяющих адекватно выполнить ВП или ОП;
- близкое расположение (< 1 см) элементов спинного мозга и крупных сосудисто-нервных стволов;
- глубокая степень парапареза (классы А и В по шкале Frankel) [13, 16].

Варианты доступов к пораженному сегменту. Топографо-анатомическое обоснование доступов при выполнении описываемых вмешательств подразумевает учет как антропометрических особенностей пациента (в том числе индивидуальной изменчивости и особенностей локализации патологического очага). Доступ реализуется таким образом, чтобы не нивелировать позитивные эффекты от выполняемого вмешательства и минимизировать возможные риски развития осложнений. При этом немаловажно, чтобы сосудисто-нервные структуры и другие жизненно важные органы не находились на траектории вводимой иглы. С этой точки зрения особое внимание следует уделять тщательному планированию доступов к пораженному сегменту позвоночника и выбору оптимального диаметра вертебральной иглы. Выделяют 4 варианта доступов к пораженному сегменту позвоночника: транспедикулярный, интеркостовертебральный, экстрапедикулярный и индивидуальный.

Транспедикулярный доступ реализуется непосредственно через ножку дуги позвонка, т. е. подразумевает, что ось вводимой иглы совпадает или приближена

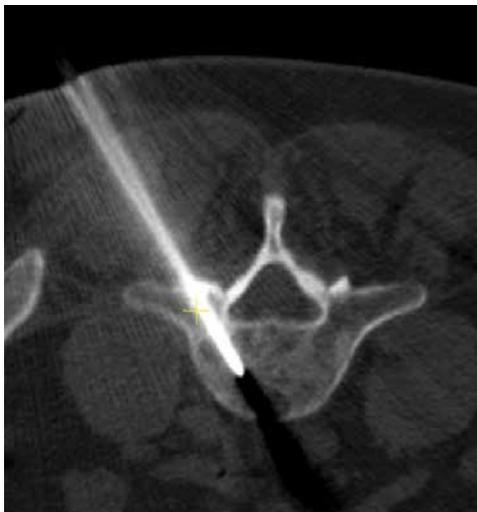


Рис. 1. Транспедикулярный доступ
Fig. 1. Transpedicular access



Рис. 2. Интеркостовертбральный доступ
Fig. 2. Intercostovertebral access

к оси *pedunculus arcus vertebrae*. В связи с большой толщиной ножек этот подход оптимален при вмешательствах на позвонках поясничного и нижнего грудного отделов (рис. 1).



Рис. 3. Экстрapedикулярный доступ
Fig. 3. Extrapedicular access

Интеркостовертбральный доступ подразумевает введение иглы между ребром и поперечным отростком позвонка, когда игла, как бы скользя по задним отделам ребра, вводится в тело позвонка между основанием ножки дуги и верхней реберной ямкой. Такой подход используют при очагах, расположенных в задних отделах тела позвонка, или при небольшой толщине ножки дуги (в основном на грудных позвонках) (рис. 2).

Экстрapedикулярный доступ используют на поясничном или нижнем грудном уровнях при эксцентричном расположении патологического очага. Игла вводится напрямую в очаг, минуя ножку (рис. 3).

Использование индивидуального доступа может быть продиктовано клинической и анатомической ситуацией. Его примером может служить доступ к очагу в теле вышележащего позвонка через ножку нижележащего позвонка (рис. 4).

Что касается доступов к очагам в костях таза, то их траектория напрямую зависит от локализации патологического очага. Для очагов, затрагивающих крышу вертлужной впадины, наиболее предпочтительным является передний доступ (рис. 5). В зависимости от расположения очага в крыле подвздошной кости применяют как передний (рис. 6), так и задний (рис. 7) доступы.

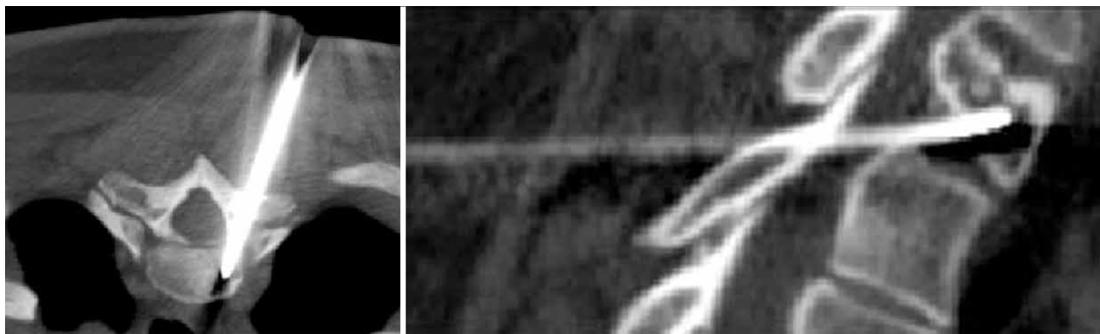


Рис. 4. Доступ к литическому очагу тела позвонка ThI через ножку позвонка ThII
Fig. 4. Access to the lytic focus of the ThI vertebral body via the ThII vertebral peduncle



Рис. 5. Доступ к патологическому очагу в крыше вертлужной впадины правой подвздошной кости

Fig. 5. Access to pathological focus in the roof of the acetabulum of the right iliac bone

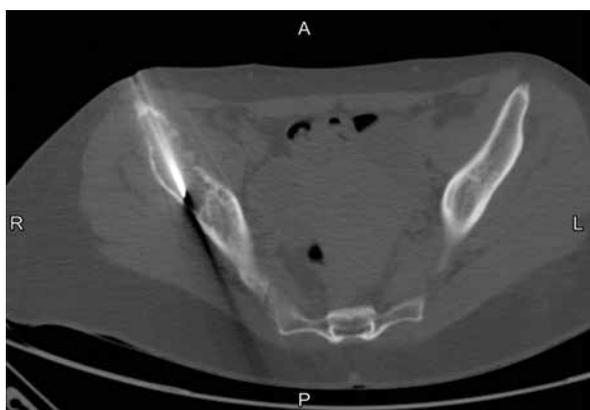


Рис. 6. Передний доступ к патологическому очагу в крыле правой подвздошной кости

Fig. 6. Anterior access to pathological focus in the wing of the right iliac bone

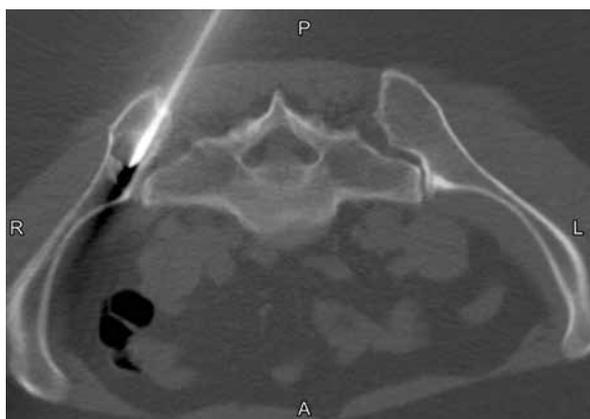


Рис. 7. Задний доступ к патологическому очагу в крыле правой подвздошной кости

Fig. 7. Posterior access to the pathological focus in the wing of the right iliac bone

Материалы и методы

За период с 2015 по 2023 г. в Российском научном центре рентгенорадиологии 488 пациентам (331 (67,9 %) женщина и 157 (32,1 %) мужчин) в возрасте от 18 до 82 (медиана 54 года) лет выполнено 716 интервенционных вмешательств: 585 (81,7 %) ВП, 103 (14,4 %) ОП, 21 (2,9 %) РЧТА, 7 (1 %) комбинированных вмешательств (РЧТА + ОП/ВП). Метастатическое поражение наблюдалось у 449 больных, доброкачественные опухоли — у 38 (у 31 — гемангиома, у 7 — остеодная остеома), пограничное новообразование (гигантоклеточная опухоль) — у 1. Источником метастатического поражения были рак молочной железы ($n = 253$), почки ($n = 43$), легкого ($n = 25$), предстательной ($n = 16$), щитовидной ($n = 14$) желез, толстой кишки, матки, желудка, яичка и гортани ($n = 98$). Вмешательства проводились в основном под КТ-навигацией, единичные операции — под ЭОП-контролем. Средний объем заполнения очагов литической деструкции в ходе выполнения описанных методов ставил от 40 до 95 % (в среднем 79,3 %). Многоуровневая ВП выполнена 29 пациентам (всего 143 ВП — 4 и более позвонков) (табл. 1; см. клинический случай 1).

Большинство ВП (415 (71 %) случаев) и ОП (78 (76 %) случаев) выполнялось при УПП. Пациентам без признаков компрессии спинного мозга и наличия выраженного мягкотканного опухолевого компонента с ожидаемым ответом на специальное лечение (что являлось показаниями к выполнению малоинвазивного вмешательства с целью стабилизации пораженного сегмента скелета) при состоявшемся ПП проведены 170 (29 %) ВП и 25 (24 %) ОП.

Радиочастотную термоабляцию выполняли с помощью аппаратов Covidien (в 2017–2018 гг.) и RITA 1500X (в 2021–2023 гг.). Временные интервалы РЧТА составили от 8 до 12 мин при температуре 60–95 °С в зависимости от объема, характера и локализации очага поражения. От этих показателей зависели выбор доступа, протяженность рабочей поверхности электрода (10–30 мм), количество подведенных фракций (1–6) и объем вводимого костного цемента (0,8–30 мл).

Оценка качества жизни пациентов, болевого синдрома, неврологического дефицита и функционального статуса до и после операции проводилась по ВАШ, шкалам ECOG, Watkins и Frankel.

Результаты

Вертебропластика шейного отдела позвоночника на уровнях CV–CVII выполнена 6 (1 %) пациентам. Объем введенного цемента составил от 0,8 до 1,4 мл, объем заполнения очага литической деструкции — 50–90 %. На грудном отделе позвоночника выполнены 322 (55 %) ВП. Средний объем введенного цемента составил 2,2 (1,2–4) мл, средний объем заполнения очага литической деструкции — 85 (60–95) %. На пояснич-

Таблица 1. Варианты многоуровневой вертебропластики**Table 1.** Multilevel Vertebroplasty Options

Количество позвонков, подвергнутых вертебропластике, <i>n</i> Number of vertebrae subjected to vertebroplasty, <i>n</i>	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>
4	18
5	4
6	3
7	1
8	2
10	1

ном отделе проведены 248 (42,5 %) ВП. Средний объем введенного цемента составил 3,3 (1,5–5) мл, средний объем заполнения очага литической деструкции – 81 (40–95) %. На крестцовом отделе (на уровнях SI–SIII) выполнены 9 (1,5 %) ВП. Средний объем введен-

ного цемента составил 3,5 (0,8–7) мл, средний объем заполнения очага литической деструкции – 82 (70–90) %.

В 269 (46 %) из 585 ВП целостность передней и задней замыкательных пластин была сохранена (группа 1). Нарушение целостности задней замыкательной пластины выявлена в 204 (34,9 %) случаях (группа 2), передней – в 62 (10,7 %) (группа 3), передней + задней – в 50 (8,4 %) (группа 4). У пациентов с интракорпоральной локализацией метастатического очага или гемангиомы без нарушения замыкательных пластин тела позвонка ПММА вводили на начальном этапе полимеризации (2–3-я минута) при температуре окружающей среды 22–24 °С, в то время как больным с нарушением замыкательных пластин – на более позднем этапе полимеризации (3,5–4,5-я минута), когда костный цемент при визуальном контроле приобретал муссообразную консистенцию (т. е. его текучесть уже была невысока), что позволяло контролировать введение ПММА, не опасаясь его растекания и выхода в позвоночный канал и мягкие ткани (рис. 8).

Отсутствие фрагментов передней и/или задней замыкательных пластин тел позвонков не является противопоказанием для выполнения ВП при соблюдении

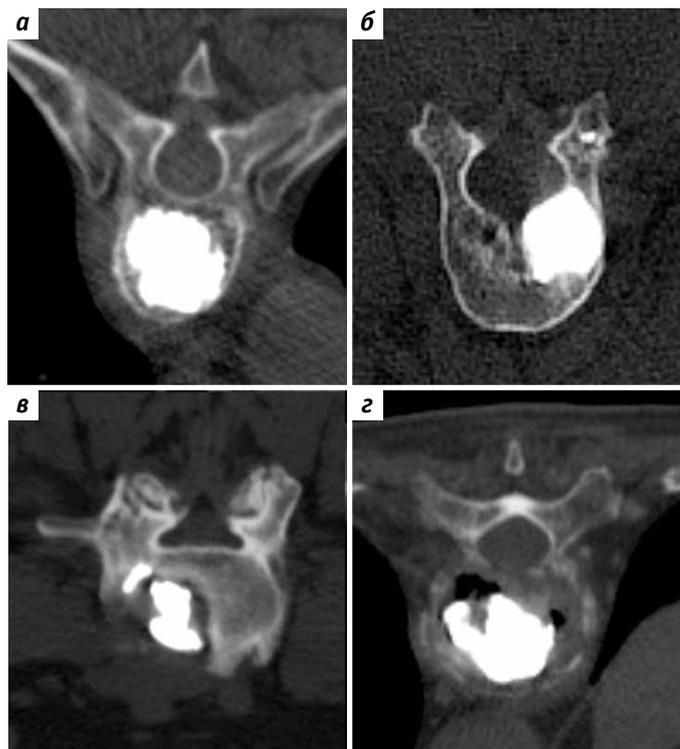


Рис. 8. Аксиальные томограммы пациентов с различной сохранностью кортикальной пластины тела позвонка: а – с сохранением замыкательных пластинок (группа 1); б – с наличием деструкции задней замыкательной пластинки (группа 2); в – с наличием деструкции передней (боковой) замыкательной пластинки (группа 3); г – с наличием комбинированной деструкции задней и передней замыкательных пластин (группа 4)

Fig. 8. Axial tomograms of patients with different preservation of the vertebral body cortical plate: a – with preservation of the closure plates (group 1); б – with presence of destruction of the rear closure plate (group 2); в – with presence of destruction of the front (side) closure plate (group 3); г – with presence of combined destruction of the rear and front closure plates (group 4)

правил введения ППМА. В группе 1 осложнения возникли в 0,3 % случаев, в группе 2 – в 6,9 %, в группе 3 – в 1 %, в группе 4 – в 3,4 %. Проведение ВП позволило снизить выраженность болевого синдрома (по ВАШ): в группе 1 у 82 % пациентов, в группе 2 – у 92 %, в группе 3 – у 90 %, в группе 4 – у 88 %, а также улучшить функциональный статус (по шкалам ECOG и Watkins) в 1 группе у 94 % больных, в группе 2 – у 79 %, в группе 3 – у 92 %, в группе 4 – у 80 %. После этого вмешательства у пациентов групп 2 и 4 ($n = 254$) улучшился неврологический статус (по шкале Frankel) – с класса D ($n = 70$) до класса E (у 47 (67 %) из 70 пациентов).

Многоуровневая ВП выполнена 29 пациентам (всего 143 ВП). При этом в 95 % случаев удалось поэтапно снизить интенсивность болевого синдрома (по ВАШ и шкале Watkins) за счет стабилизации пораженных сегментов позвоночника, в 88 % случаев значительно улучшить функциональный статус по ECOG и продолжить проведение системного лекарственного лечения в адекватном объеме (см. клинический случай 1). Клинически значимых осложнений в этой группе больных не наблюдалось.

Клинический случай 1

Пациентка П., 46 лет, диагноз: рак левой молочной железы T3N2M1, метастазы в плевре, костях. Метастатический плеврит слева. Положительная экспрессия рецепторов эстрогена (ER+) и прогестерона (PR+), экспрессия рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (ErbB2) – 2+, Ki-67 – 30 %. С апреля по сентябрь 2016 г. пациентка получала системную лекарственную терапию (химиотерапия по схеме AC + бисфосфонаты) на базе Российского научного центра рентгенорадиологии.



Рис. 9. Вариант многоуровневой вертебропластики 10 позвонков
Fig. 9. Variant of multilevel vertebroplasty of 10 vertebrae

На момент первого обращения (апрель 2016 г.) больная постоянно находилась в лежачем положении, отмечала интенсивный болевой синдром в груднопоясничном отделе позвоночника в течение 4 недель (оценка по ВАШ – 7 баллов, по шкале Watkins – 10 баллов, по шкале ECOG – 4 балла), тактильная чувствительность нижних конечностей и функция тазовых органов сохранены, ограничение амплитуды движений нижних конечностей в связи с выраженным болевым синдромом.

С 18.05.2016 по 31.08.2016 на базе отделения онкологической ортопедии Российского научного центра рентгенорадиологии выполнена серия вмешательств между курсами химиотерапии в объеме ВП 10 позвонков: ThIV, ThVII, ThIX, ThX, ThXII, LI, LII, LIII, LIV и LV (рис. 9).

На фоне проведенных вмешательств отмечалась ступенчатая положительная динамика. После завершающего этапа ВП констатированы значительное снижение интенсивности болевого синдрома (оценка по ВАШ – 2 балла, по шкале Watkins – 5 баллов) и расширение двигательного режима (оценка по шкале ECOG – 2 балла). Пациентка вертикализована после 4 этапов ВП в груднопоясничном корсете с помощью ходунков. После проведения последнего этапа лечения она могла самостоятельно передвигаться без средств дополнительной опоры. С октября 2016 г. по 2020 г. пациентка получала таргетную и гормональную терапию, а также терапию бисфосфонатами. Несмотря на прогрессирование основного заболевания в виде дальнейшего метастатического поражения внутренних органов, отмечена положительная динамика в виде нарастания остеосклероза пораженных сегментов костей. Проведенное лечение позволило добиться вертикализации и активизации пациентки, отказаться от системного применения анальгетических средств, что обеспечило значительное улучшение качества жизни, функционального статуса и продолжение специального лечения. Через 48 мес пациентка выбыла из-под наблюдения.

В 89 из 103 случаев ОП выполнена в связи с поражением подвздошной кости (области крыши вертлужной впадины – 50 случаев, крестцово-подвздошного сочленения – 34 случая, крыльев подвздошных костей – 5 случаев), в 9 – в связи с поражением грудины, по 1 случаю – в связи с поражением лонной, пяточной, плечевой, бедренной и большеберцовой костей. Объем введенного цемента зависел от размеров очага литической деструкции и составил в среднем 8 (3–30) мл, средний объем заполнения очагов литической деструкции – 82 % (табл. 2).

В 7 случаях (у 3 пациентов с поражением подвздошной кости, у 2 – с поражением тел позвонков (ThIX, ThXII), у 1 – с поражением лонной кости, у 1 – с поражением лопатки) выполнены РЧТА + ВП/ОП. Средний объем введенного цемента составил 2,5 (0,7–3,5) мл, средний объем заполнения очага литической деструк-

Таблица 2. Средний объем введенного цемента при вертебро- и остеопластике в зависимости от локализации поражения**Table 2.** Mean volume of injected cement during vertebro- and osteoplasty, depending on the lesion location

Отдел Region	Локализация поражения Lesion localization	Число операций, <i>n</i> (<i>n</i> = 688) Number of operations, <i>n</i> (<i>n</i> = 688)	Средний объем цемента, мл Mean volume of cement, mL	Объем заполнения, % Filling volume, %
Шейный (<i>n</i> = 6) Cervical (<i>n</i> = 6)	Позвонки CV–CVII CV–CVII vertebrae	6	1,2	80
Грудной (<i>n</i> = 322) Thoracic (<i>n</i> = 322)	Позвонки ThI–IV ThI–IV vertebrae	37	1,6	88
	Позвонки ThV–VIII ThV–VIII vertebrae	115	2,2	82
	Позвонки ThIX–XII ThIX–XII vertebrae	170	2,8	85
Поясничный (<i>n</i> = 248) Lumbar (<i>n</i> = 248)	Позвонки LI–LV LI–LV vertebrae	248	3,3	82
Крестцовый (<i>n</i> = 9) Sacral (<i>n</i> = 9)	Позвонки SI–SIII SI–SIII vertebrae	9	3,5	82
Подвздошная кость (<i>n</i> = 89) Iliac bone (<i>n</i> = 89)	Крыша вертлужной впадины Acetabulum roof	50	8	77
	Крестцово-подвздош- ное сочленение Sacroiliac joint	34	7	83
	Крыло Wing	5	5	81
	Грудина Breast	9	14	80
	Большеберцовая кость Tibia	1	30	90
	Пяточная кость Calcaneus	1	10	70
	Лонная кость Pubic bone	1	1,5	90
	Бедренная кость Femur	1	6,5	80
	Плечевая кость Humerus	1	7	90

ции – 78 (70–90) %. Средний объем введенного цемента при ВП и ОП в зависимости от локализации поражения представлен в табл. 2.

Осложнение после ВП – интерпозиция костного цемента в мягкие ткани или позвоночный канал – наблюдалось у 68 (11,6 %) больных. Клинически проявляемые осложнения возникли только в 18 (2,6 %) случаях и были купированы с помощью консервативных мероприятий. У 1 пациента из 4-й группы, которому по поводу метастазов меланомы кожи в костях (с вы-

раженным болевым синдромом на уровне поражения) выполнена ВП позвонка LIV, в связи с интерпозицией ПММА в позвоночный канал с компрессией спинного мозга и развитием корешкового синдрома на уровне LIV потребовалась декомпрессивно-стабилизирующая операция (рис. 10). На 4-е сутки после хирургического вмешательства больной активизирован, у него практически купирован болевой синдром (оценка по ВАШ до операции – 7 баллов, после нее – 2 балла), восстановлен объем движений и тактильной чувствитель-

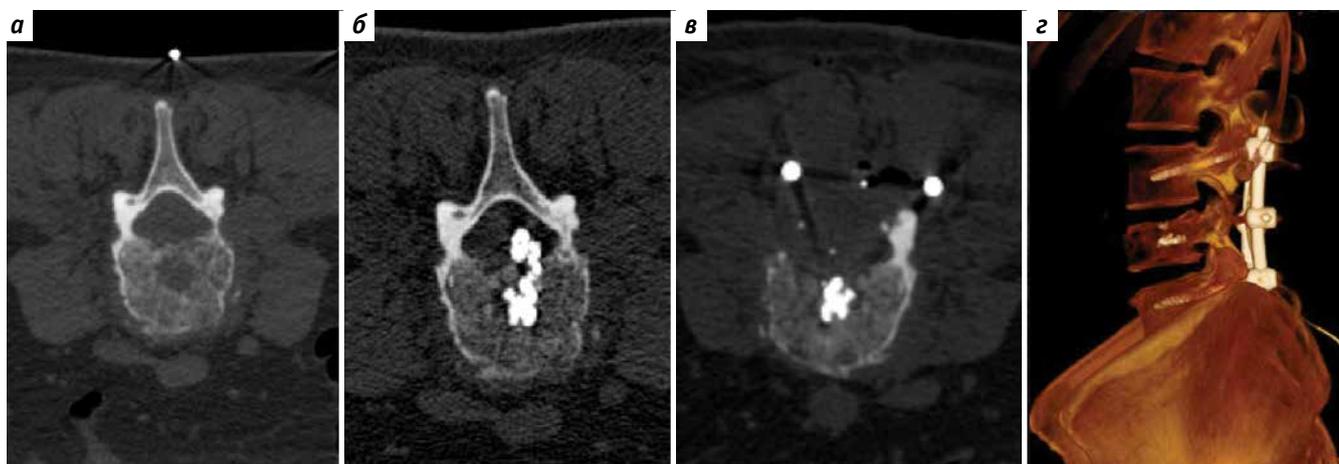


Рис. 10. Результаты исследований пациента Ш., 39 лет, с метастазами меланомы кожи в кости: а – компьютерная томограмма (КТ) позвонка LIV до вертебропластики; б – КТ после вертебропластики (интерпозиция полиметилметакрилата в позвоночный канал); в – КТ после декомпрессивно-стабилизирующей операции; г – 3D-реконструкция позвоночника на уровне вмешательства

Fig. 10. Patient Sh., 39 years old, with bone metastases of skin melanoma: а – computed tomogram (CT) of the LIV vertebra before vertebroplasty; б – CT after vertebroplasty (interposition of polymethyl methacrylate into the spinal canal); в – CT after decompression-stabilizing operation; г – 3D reconstruction of the spine at the intervention level

ности нижних конечностей (оценка по шкале Watkins до операции – 10 баллов, после нее – 5 баллов, по шкале Frankel: до операции – класс D, после нее – класс E; по шкале ECOG: до операции – 4 балла, после нее – 3 балла).

Проанализирован статус пациентов, которым выполнены ОП и ВП по ВАШ и шкалам Watkins и ECOG до и после операций. Средняя оценка на момент выписки (через 48–72 ч) после ОП и ВП по ВАШ составила 5,8 (2–10) и 5,1 (1–9) балла соответственно, по шкале Watkins – 7,2 (5–11) и 7,1 (4–11) балла соответственно, по шкале ECOG – 2,5 (1–4) и 2,1 (1–4) балла соответственно. Через 3 мес после операции у пациентов, получивших пособия в объемах ВП и ОП, средние оценки по ВАШ, шкалам Watkins и ECOG составили 3,2 (1–9); 5,7 (4–9) и 1,5 (1–3) балла соответственно. Положительная динамика отмечалась за счет механической стабилизации пораженного сегмента, нарастания остеосклероза на фоне специального лекарственного лечения и остеомодулирующей терапии. Сроки наблюдения за пациентами после ВП составили от 1 до 107 мес, после ОП – от 1 до 108 мес.

У всех 20 больных с метастатическим поражением костей, подвергнутых РЧТА, через 3 мес после операции зафиксировано снижение интенсивности болевого синдрома – в среднем с 5,9 до 1,7 балла по ВАШ. Отмечено также улучшение общего состояния пациентов – с 2,3 до 1,5 балла по шкале ECOG. В ходе оценки состояния больных по шкале Watkins также выявлен клинически значимый эффект РЧТА в виде снижения потребности в применении анальгетиков и улучшения функционального статуса с 7,4 до 3,3 балла (см. клинический пример 2). Сроки наблюдения составили от 2 до 87 мес.

Клинический случай 2

Пациентка О., 47 лет, с раком внепеченочных желчных протоков T3N0M0, IIIA стадия (2018), метастатическое поражение скелета (2020), находилась на стационарном лечении в Российском научном центре рентгенодиагностики. Из анамнеза: в апреле 2018 г. выполнены робот-ассистированная правосторонняя гемигепатэктомия, резекция внепеченочных желчных протоков, краевая резекция бифуркации воротной вены с формированием гепатикоюноанастомоза по Ру. Затем больная получала химиотерапию. В сентябре–октябре 2020 г. она отметила появление и нарастание болевого синдрома в проекции правой подвздошной кости.

По данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), и КТ всего тела от 26.10.2020 выявлены множественные очаги деструкции различных сегментов скелета, в том числе очаг в правой подвздошной кости с наличием метаболически активного мягкотканного компонента размерами 71 × 50 × 91 мм. В ноябре 2020 г. проведена стереотаксическая ЛТ на эту область в суммарной очаговой дозе 24 Гр с последующей терапией бисфосфонатами. До февраля 2021 г. проведены 3 курса химиотерапии по схеме СарОх. По данным контрольной ПЭТ/КТ отмечены дальнейшее прогрессирование висцеральных и костных метастазов, литический очаг крыла правой подвздошной кости с переходом на тело и выраженным экстраоссальным компонентом размерами 84 × 73 × 95 мм (рис. 11).

Оценка по шкале ВАШ – 10 баллов. Пациентка получала трамадол в дозе 100 мг до 3–4 раз в сутки. Радиочастотная термоабляция новообразования подвздошной кости справа двумя фракциями по 8 мин при 80 °С с протяженностью рабочей поверхности 30 мм выполнена 19.04.2021 (рис. 12).

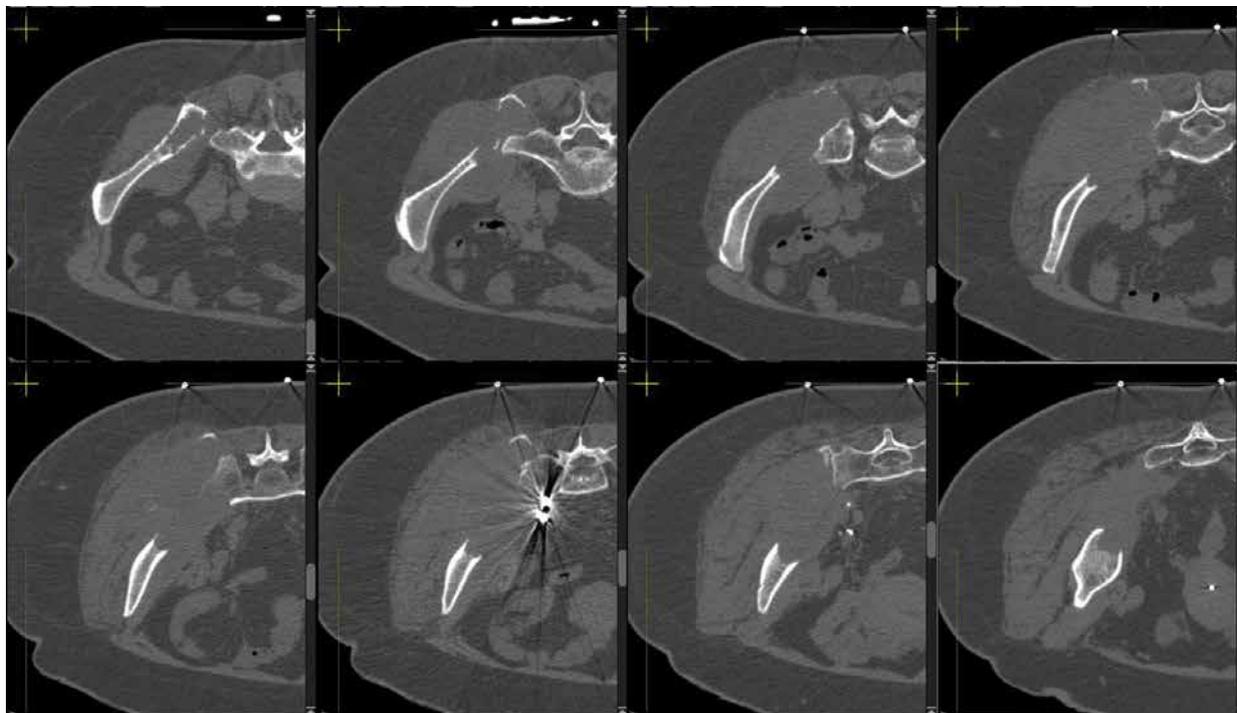


Рис. 11. Компьютерные томограммы подвздошной кости пациентки О.: поражение подвздошной кости

Fig. 11. Computed tomograms of the iliac bone of patient O.: iliac bone lesion

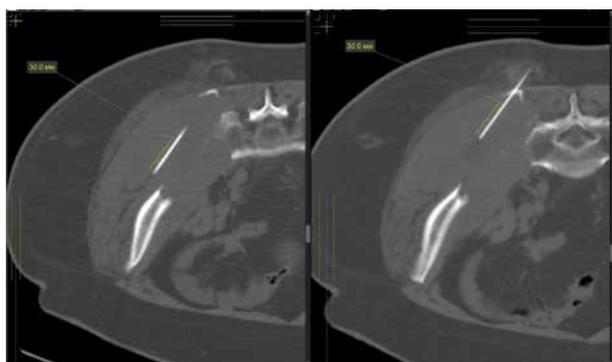


Рис. 12. Контрольные томограммы положения электрода (слева – фракция 1, справа – фракция 2)

Fig. 12. Control tomograms of electrode position (left – fraction 1, right – fraction 2)

На фоне проведенного лечения уже к моменту выписки (4-е сутки после операции) достигнуто снижение интенсивности болевого синдрома с 10 до 5 баллов по ВАШ и с 11 до 6 баллов по шкале Watkins, позволившее пациентке более 50 % дневного времени проводить вне постели (оценка по шкале ECOG до операции – 3 балла, после нее – 2 балла) и отказаться от приема наркотических анальгетиков. Остаточный болевой синдром купировался приемом нестероидных противовоспалительных средств до 2–3 раз в сутки. Через 3 и 6 мес после операции достигнуто снижение интенсивности болевого синдрома до 2 баллов по ВАШ (полный отказ от приема

анальгетиков), функциональный статус оставался удовлетворительным.

Пациентка умерла через 8 мес от прогрессирования заболевания.

В 7 случаях РЧТА завершено выполнением ОП/ВП. На фоне сочетанного вмешательства через 3 мес отмечены снижение интенсивности болевого синдрома (с 6,4 до 1,5 балла по ВАШ), повышение активности и качества жизни (с 2,5 до 1,3 балла по шкале ECOG), а также функционального статуса пациентов (с 7,7 до 3 баллов по шкале Watkins). Осложнений не отмечено. Средний объем введенного цемента в ходе ВП и ОП, дополнивших радиочастотную РЧТА, в зависимости от локализации поражения представлен в табл. 3.

У 7 пациентов с остеоидной остеомой с локализацией процесса в длинных костях (большеберцовой, плечевой, бедренной и плюсневой) и у 1 – в пяточной кости методом радикального лечения являлась РЧТА, которая выполнялась при температуре 70 °С в течение 4 мин одной фракцией; протяженность рабочей поверхности электрода – 1 см, что объясняется необходимостью приложения максимального воздействия непосредственно к ядру опухоли. Через 48 ч после операции у всех больных отмечено снижение интенсивности болевого синдрома с 4,6 до 1,6 балла, через 3 мес – до 0,3 балла по ВАШ. Также наблюдалось улучшение функционального статуса по шкалам Watkins и ECOG через 48 ч после РЧТА с 5,6 до 2,4 балла

Таблица 3. Средний объем введенного цемента в ходе вертебро- и остеопластик, дополнивших радиочастотную термоабляцию, в зависимости от локализации поражения**Table 3.** Mean volume of injected cement during vertebro- and osteoplastics that supplemented radiofrequency thermoablation, depending on lesion localization

Локализация поражения Lesion localization	Число пациентов ($n = 28 - 21 + 7^*$), n Number of patients ($n = 28 - 21 + 7^*$), n	Объем цемента, мл Cement volume, mL	Объем заполнения, % Filling volume, %
Тело позвонка ThIX ThIX vertebral body	1	1,5	90
Тело позвонка LIV Vertebral body LIV	1	2,3	85
Позвонки SI–SIII SI–SIII vertebrae	7	–	–
Крестцово-подвздошное сочленение Sacroiliac joint	6 (4 + 2*)	5,5	82
Гребень подвздошной кости Iliac crest	2 (1 + 1*)	3,5	85
Ребро Edge	1	–	–
Большеберцовая кость Tibia	1	–	–
Пяточная кость Calcaneus	1	–	–
Лонная кость Pubic bone	1	2,5	95
Бедренная кость Femur	3	–	–
Плечевая кость Humerus	1	–	–
Плюсневая кость Metatarsal bone	1	–	–
Лопатка Scapula	1	2,5	90

*Радиочастотная термоабляция + остеопластика.

*Radiofrequency thermoablation + osteoplasty.

и с 1,4 до 0,6 балла и через 3 мес – до 0 и 0,3 балла соответственно. Осложнений не отмечено. Сроки наблюдения за пациентами с остеодной остеомой составили от 16 до 69 мес.

Результаты применения РЧТА у пациента с гигантоклеточной опухолью крестца, получившего 48 введенных деносуаба и радикальное хирургическое лечение (в объеме сакрумэктомии), которое привело бы к глубокой инвалидизации в связи с возникновением неврологических нарушений нижних конечностей и функции тазовых органов, продемонстрировали временный эффект от операции. Так, на фоне лечения удалось снизить интенсивность болевого синдрома к моменту выписки с 10 до 3 баллов по ВАШ, что позволило больному отказаться от приема наркотических анальгетиков и повысить уровень повседневной актив-

ности (с 3 до 2 баллов по шкале ECOG). При этом наблюдалось частичное восстановление контроля над функцией тазовых органов в виде способности удерживать мочу. При выписке пациенту рекомендованы селективная эмболизация сосудов, питающих опухоль, и протонная терапия. Несмотря на ранние положительные тенденции, на 3-м месяце наблюдения отмечены нарастание болевого синдрома (до 5 баллов по ВАШ) и рецидив компрессионно-корешкового синдрома. Далее больной выбыл из-под наблюдения.

Заключение

Результаты исследования демонстрируют, что интервенционные методы оказывают сильное анальгетическое действие у пациентов с метастазами в костях, позволяют стабилизировать пораженный сегмент ске-

лета (ВП и ОП) и значительно улучшить функциональный статус и двигательную активность, в связи с чем занимают важное место в процессе комплексного лечения этих больных. Применение РЧТА способствует снижению болевого синдрома, достижению радикального характера лечения пациентов с остеонидной остеомой, что делает этот метод «золотым стандартом» терапии метастазов в костях.

Вертебропластика, ОП и РЧТА как малоинвазивные методики демонстрируют высокую эффективность при метастатическом поражении костей, позволяют снизить интенсивность болевого синдрома по ВАШ (вплоть до полного его купирования), стабилизировать пораженный сегмент скелета, значительно улучшить функциональный статус по шкалам ECOG и Watkins и, как следствие, качество жизни.

Отсутствие фрагментов передней и/или задней замыкательных пластин тел позвонков не является противопоказанием для выполнения ВП при соблюдении показаний и правил введения ПММА. Так, осложнения у таких пациентов наблюдались в 0,3–6,9 % случаев, были клинически незначимыми, за исключением 1 случая, в котором потребовалось выполнение декомпрессивной ламинэктомии. У всех больных с поражением позвонков

независимо от наличия или отсутствия разрушения замыкательных пластин ВП позволяет адекватно снизить болевой синдром по ВАШ, улучшить функциональный статус по шкалам ECOG и Watkins и неврологический статус у больных с деструкцией задней замыкательной пластины (группы 2 и 4) по шкале Frankel.

Диффузный болевой синдром при многоуровневом метастатическом поражении позвоночника не является противопоказанием к ВП. Данная операция в этой группе больных позволяет значительно улучшить качество жизни и функциональный статус пациентов, снизить интенсивность и периодичность возникновения болевого синдрома, а также продолжить адекватное специальное лечение с ожидаемым ответом.

Применение РЧТА у больных с метастатическим поражением костей через 3 мес после операции позволило добиться снижения интенсивности болевого синдрома и улучшения общего состояния пациентов (повышения повседневной активности). В связи с высокой эффективностью РЧТА применение этого метода при остеонидной остеоме оправданно. У всех 7 пациентов с метастатическим поражением костей в течение всего периода наблюдения (в срок от 10 до 36 мес) проявлений заболевания не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Murali N., Turmezei T., Bhatti S. et al. What is the effectiveness of radiofrequency ablation in the management of patients with spinal metastases? A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2021;16:659. DOI: 10.1186/s13018-021-02775-x
- Arrigoni F., de Cataldo C., Bruno F. et al. Ablation, consolidation and radiotherapy for the management of metastatic lesions of the spine: impact on the quality of life in a mid-term clinical and diagnostic follow-up in a pilot study. *Med Oncol* 2020;37(6):53. DOI: 10.1007/s12032-020-01378-6
- Bagla S., Sayed D., Smirmiotopoulos J. et al. Multicenter prospective clinical series evaluating radiofrequency ablation in the treatment of painful spine metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39(9):1289–97. DOI: 10.1007/s00270-016-1400-8
- Masala S., Roselli M., Massari F. et al. Radiofrequency heat ablation and vertebroplasty in the treatment of neoplastic vertebral body fractures. *Anticancer Res* 2004;24(5B):3129–33.
- Georgy V.A. Bone cement deposition patterns with plasma-mediated radio-frequency ablation and cement augmentation for advanced metastatic spine lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(6):1197–202. DOI: 10.3174/ajnr.A1548
- Reyes M., Georgy M., Brook L. et al. Multicenter clinical and imaging evaluation of targeted radiofrequency ablation (t-RFA) and cement augmentation of neoplastic vertebral lesions. *J Neurointerv Surg* 2018;10(2):176–82. DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012908
- Ly N., Geng R., Ling F. et al. Clinical efficacy and safety of bone cement combined with radiofrequency ablation in the treatment of spinal metastases. *BMC Neurol* 2020;20(1):418. DOI: 10.1186/s12883-020-01998-5
- Валиев М.А., Мусаев Э.Р., Тепляков В.В. и др. Чрескожная вертебропластика в онкологии. Под ред. М.Д. Алиева, Б.И. Долгушина. М.: ИНФРА-М, 2010. 71 с.
Valiev M.A., Musaev E.R., Teplyakov V.V. et al. Percutaneous vertebroplasty in oncology. Ed. by M.D. Aliyev, B.I. Dolgushin. Moscow: INFRA-M, 2010. 71 p. (In Russ.).
- Deramond H., Depriester C., Galibert P., Le Gars D. Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate. Technique, indications, and results. *Radiol Clin North Am* 1998;36(3):533–46. DOI: 10.1016/s0033-8389(05)70042-7
- Kaemmerlen P., Thiesse P., Jonas P. et al. Percutaneous injection of orthopedic cement in metastatic vertebral lesions. *N Engl J Med* 1989;321(2):121. DOI: 10.1056/NEJM198907133210214
- Гвоздев М.А., Рябинин М.В., Сапрыкин А.С., Корнилов Н.Н. История развития радиочастотной абляции в травматологии и ортопедии. *Современные проблемы науки и образования* 2021;1. DOI: 10.17513/spno.30460
Gvozdev M.A., Ryabinin M.V., Saprykin A.S., Kornilov N.N. History of development of radiofrequency ablation in traumatology and orthopedics. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2021;1. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.30460
- Бухаров А.В., Алиев М.Д., Державин В.А. и др. Малоинвазивно-интервенционные методы лечения при опухолевом поражении костей. *Биомедицинская радиоэлектроника* 2023;26(6):17–24. DOI: 10.18127/j15604136-202306-03
Bukharov A.V., Aliev M.D., Derzhavin V.A. et al. Minimally invasive-interventional treatment methods for bone tumors. *Biomeditsinskaya radioelektronika = Biomedical Radio Electronics* 2023;26(6):17–24. (In Russ.). DOI: 10.18127/j15604136-202306-03
- Тепляков В.В., Бухаров А.В. Радиочастотная термоабляция опухолевых поражений костей. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2009. 13 с.
Teplyakov V.V., Bukharov A.V. Radiofrequency thermal ablation of bone tumor lesions. Moscow: FGU “MNOI im. P.A. Hertsen Rosmedtekhology”, 2009. 13 p. (In Russ.).
- Тепляков В.В., Франк Г.А., Бухаров А.В. и др. Экспериментальное обоснование длительности воздействия радиочастотной термоабляции при опухолевом поражении костей. *Российский онкологический журнал* 2011;16(4):37–9. DOI: 10.17816/onco39892

- Teplyakov V.V., Frank G.A., Bukharov A.V. et al. Experimental substantiation of the duration of exposure to radiofrequency thermal ablation in case of bone tumor lesion. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2011;16(4):37–9. DOI: 10.17816/onco39892
15. Валиев А.К., Музаев Э.Р., Сушенцов Е.А., Борзов К.А. Чрескожная вертебропластика при метастатическом поражении позвоночника. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2009;1:23–7. Valiev A.K., Musaev E.R., Sushentsov E.A., Borzov K.A. Treatment of spinal metastasis by percutaneous vertebroplasty. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2009;1:23–7. (In Russ.).
 16. Тепляков В.В., Шапошников А.А., Сергеев П.С. и др. Частота возникновения хирургического компонента в комплексном лечении метастатического поражения костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2016;1:16–28. Teplyakov V.V., Shaposhnikov A.A., Sergeev P.S. et al. The frequency of the demand for a surgical component in the complex treatment of metastatic bone lesions. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2016;1:16–28. (In Russ.).
 17. Koo J.S., Chung S.H. The efficacy of radiofrequency ablation for bone tumors unsuitable for radical excision. *Clin Orthop Surg* 2021;13(2):278–85. DOI: 10.4055/cios19179
 18. Levy J., Hopkins T., Morris J. et al. Radiofrequency ablation for the palliative treatment of bone metastases: outcomes from the multicenter osteocool tumor ablation post-market study (opus one study) in 100 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2020;31(11):1745–52. DOI: 10.1016/j.jvir.2020.07.014
 19. Toyota N., Naito A., Kakizawa H. et al. Radiofrequency ablation therapy combined with cementoplasty for painful bone metastases: Initial experience. *Cardio Vasc Interv Radiol* 2005;28(5):578–83. DOI: 10.1007/s00270-004-0208-0
 20. Cantwell C.P., O’Byrne J., Eustace S. Radiofrequency ablation of osteoid osteoma with cooled probes and impedance-control energy delivery. *Am J Roentgenol* 2006;186(Suppl 5). DOI: 10.2214/ajr.04.0938
 21. Mahajan N.P., Kondewar P., G S P.K. et al. Femur neck osteoid osteoma managed with radiofrequency ablation – a case report. *J Orthop Case Rep* 2021;11(5):52–5. DOI: 10.13107/jocr.2021.v11.i05.2204
 22. Kumar Duwal Shrestha S., Jung Rayamajhi A., Rawal P. et al. Radiofrequency ablation of osteoid osteoma of neck of Femur: a case report. *J Nepal Med Assoc* 2021;59(237):513–7. DOI: 10.31729/jnma.5804
 23. Colonna S., Bianconi A., Cofano F. et al. Radiofrequency ablation in vertebral body metastasis with and without percutaneous cement augmentation: a systematic review addressing the need for SPINE stability evaluation. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(6):1164. DOI: 10.3390/diagnostics13061164

Вклад авторов

А.А. Шапошников, А.П. Ухваркин, С.В. Добросоцкий: проведение операций, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи;

А.В. Лазукин: проведение операций, сбор и обработка материала;

И.Д. Лагкуева: подготовка иллюстративного материала, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных;

В.В. Тепляков: разработка концепции и дизайна исследования, проведение операций, написание текста статьи.

Authors’ contributions

A.A. Shaposhnikov, A.P. Ukhvarkin, S.V. Dobrosotsky: conducting operations, collecting and processing material, statistical data processing, article writing;

A.V. Lazukin: conducting operations, collecting and processing material;

I.D. Lagkueva: preparation of illustrative material, collection and processing of material, statistical data processing;

V.V. Teplyakov: development of the concept and design of the study, conducting operations, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Шапошников / A.A. Shaposhnikov: <https://orcid.org/0000-0001-7441-1150>

А.В. Лазукин / A.V. Lazukin: <https://orcid.org/0000-0002-0430-0719>

А.П. Ухваркин / A.P. Ukhvarkin: <https://orcid.org/0000-0001-7659-2557>

С.В. Добросоцкий / S.V. Dobrosotsky: <https://orcid.org/0000-0001-8778-3340>

И.Д. Лагкуева / I.D. Lagkueva: <https://orcid.org/0000-0001-9732-7170>

В.В. Тепляков / V.V. Teplyakov: <https://orcid.org/0000-0002-8063-8797>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетами по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committees of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology.

All patients gave written informed consent to participate in the study and publishing their data.

Статья поступила: 10.09.2024. **Принята к публикации:** 17.11.2024. **Опубликована онлайн:** 20.01.2025.

Article submitted: 10.09.2024. **Accepted for publication:** 17.11.2024. **Published online:** 20.01.2025.

Роль радикального хирургического лечения у пациентов с саркомами мягких тканей с врастанием в кости

Н.С. Петроченко, А.В. Соколовский, В.А. Соколовский, Е.И. Грибкова, О.Г. Спирина, А.В. Федорова, А.К. Валиев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Николай Сергеевич Петроченко petrochenko_nikolayy@rambler.ru

С целью анализа общей выживаемости пациентов, среднесрочных и отдаленных результатов, структуры осложнений в группе пациентов после эндопротезирования при саркомах мягких тканей, врастающих в кость, оценены результаты лечения 19 пациентов, которым в период с мая 2004 г. по ноябрь 2021 г. выполнены 24 первичных и повторных оперативных вмешательства. Средний период наблюдения составил 132,5 мес. Средний возраст на момент эндопротезирования – $47,7 \pm 15,3$ года. Показано, что бессобытийная выживаемость прооперированных пациентов через 3 года составила $61,5 \pm 11,5$ %, через 5 лет – $54,7 \pm 12,1$ % и оставалась на том же уровне через 10 лет. Средний срок до появления рецидива опухоли составил 11 мес, до выявления метастатического поражения легких – 96 мес, а рецидив и метастазы выявлялись в среднем через 2 мес. Общая выживаемость пациентов с саркомами мягких тканей через 3 года составила $93,3 \pm 6,4$ %, через 5 лет – $80,0 \pm 10,3$ % и через 10 лет – $65,5 \pm 12,6$ %. Во всей группе пациентов прогрессирование заболевания наблюдалось в 42,1 % случаев, рецидив опухоли – в 31,6 %, метастазы (в легких) – в 5,3 %, рецидив заболевания и метастазы – в 5,3 %. Данные свидетельствуют о том, что эндопротезирование как компонент комбинированного органосохраняющего лечения пациентов с саркомами мягких тканей с врастанием в кость является эффективным методом лечения, несмотря на определенные риски развития рецидива заболевания, прогрессирования и осложнений. Таким образом, несмотря на то что пациенты с саркомами мягких тканей с поражением кости относятся к группе пациентов с агрессивным течением заболевания, для которых характерно прогрессирование заболевания в виде местного рецидива или метастатического поражения легких, выполнение эндопротезирования как компонента органосохраняющего лечения не оказывает отрицательного влияния на онкологические результаты лечения, повышая качество жизни пациентов.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, органосохраняющее лечение, эндопротезирование, осложнения эндопротезирования

Для цитирования: Петроченко Н.С., Соколовский А.В., Соколовский В.А. и др. Роль радикального хирургического лечения у пациентов с саркомами мягких тканей с врастанием в кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(4):80–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-80-88>

ROLE OF RADICAL SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMAS INVADING BONE

N.S. Petrochenko, A.V. Sokolovsky, V.A. Sokolovsky, E.I. Gribkova, O.G. Spirina, A.V. Fedorova, A.K. Valiev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Nikolay Sergeevich Petrochenko petrochenko_nikolayy@rambler.ru

To analyze the overall survival, mid-term, and long-term outcomes, as well as the complication structure in a group of patients after endoprosthetic replacement for soft tissue sarcomas infiltrating bone, the treatment results of 19 patients who underwent 24 primary and repeated surgeries from May 2004 to November 2021 were analyzed. The average follow-up period was 132.5 months. The average age at the time of endoprosthetic replacement was 47.7 ± 15.3 years. It was shown that the event-free survival of the operated patients after 3 years was 61.5 ± 11.5 %, after 5 years – 54.7 ± 12.1 %, and remained at the same level after 10 years. The average time to tumor recurrence was 11 months, lung metastasis occurred at 96 months, and both recurrence and metastases were detected on average within 2 months. The overall survival

of patients with soft tissue sarcomas through 3 years was $93.3 \pm 6.4\%$, through 5 years – $80.0 \pm 10.3\%$, and through 10 years – $65.5 \pm 12.6\%$. Across the entire group of respondents, disease progression was observed in 42.1% of cases, tumor recurrence in 31.6%; metastases (to the lungs) in 5.3%; recurrence of the disease and metastases in 5.3%. These data indicate that endoprosthetic replacement as a component of combined organ-preserving treatment for patients with soft tissue sarcomas infiltrating bone is an effective treatment method for improving the quality of life of patients, despite certain risks of disease recurrence, metastasis, and complications.

Keywords: soft tissue sarcomas, limb-sparing treatment, endoprosthesis, complications of endoprosthesis

For citation: Petrochenko N.S., Sokolovsky A.V., Sokolovsky V.A. et al. Role of radical surgical treatment in patients with soft tissue sarcomas invading bone. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2024;16(4):80–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-80-88>

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой обширную группу злокачественных новообразований, развивающихся из соединительной ткани [1–3]. В отличие от других видов злокачественных опухолей, которые поражают конкретные органы, СМТ встречаются в любых частях тела и органах: в конечностях (50% всех опухолей), туловище (40%), голове и шее (10%), реже – в желудочно-кишечном тракте [4–6]. Саркомы мягких тканей характеризуются быстрым ростом, склонностью к раннему метастазированию и риском рецидива даже после радикального хирургического вмешательства [6]. Кроме прямого инвазивного роста в костные структуры, особое внимание в контексте СМТ следует уделить наличию скуп-метастазов – очагов метастатической опухоли, которые находятся в той же конечности, что и первичная опухоль, но отделены от нее нормальной тканью [7]. Присутствие скуп-метастазов может указывать на более агрессивное течение болезни и требует расширенной резекции и интенсификации системного лечения [8].

Основным методом является комбинированное лечение, в котором хирургический метод играет ведущую роль [9]. Прогресс в развитии лекарственного лечения и современные радиологические методы позволили увеличить общую выживаемость пациентов [10–12]. Органосохраняющие операции при злокачественных новообразованиях скелета начали активно применяться с 1960–70-х годов, что связано с изменением тактики лечения основного онкологического заболевания и, как следствие этого, улучшением показателей выживаемости пациентов [13, 14]. Органосохраняющие операции в настоящее время остаются наиболее распространенным методом хирургического вмешательства в сравнении с ампутациями [15, 16]. Если раньше ампутации у больных СМТ выполнялись каждому 3-му пациенту, то в последние 10 лет ампутации проводятся только в 5–15% случаев [16].

Достигнутые за последние годы успехи в химиотерапии СМТ, совершенствование хирургической тех-

ники и внедрение в онкоортопедию новейших технологий позволили значительно расширить показания к органосохраняющим операциям [2, 16]. Анализ данных о 302 больных с первичными СМТ конечностей показал, что органосохраняющие операции выполняются в 77,8%, в то время как ампутации – в 22,2% случаев. Пятилетняя выживаемость при органосохраняющих операциях составила 63,4%, а при ампутациях конечностей, которые выполнялись при менее благоприятных факторах, – 34,3% ($p < 0,05$). С учетом важности разработки вопросов, касающихся выживаемости и качества жизни пациентов, прооперированных в связи с наличием СМТ с врастанием в кость, было проведено ретроспективное исследование.

Цель исследования – анализ общей выживаемости пациентов, среднесрочных и отдаленных результатов, структуры осложнений в группе пациентов после эндопротезирования при СМТ с врастанием в кость.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы результаты лечения 19 пациентов, которым в период с мая 2004 г. по ноябрь 2021 г. выполнены 19 первичных и 5 повторных оперативных вмешательств с эндопротезированием при СМТ, врастающих в кость. Средний период наблюдения составил 132,5 мес. Средний возраст на момент эндопротезирования – $47,7 \pm 15,2$ года. Распределение по полу: 9 (47,4%) мужчин и 10 (52,6%) женщин. С 1992 по 2023 г. было проведено 24 операции, из них: первичное эндопротезирование – у 19 (79,2%), повторное эндопротезирование – у 5 (20,8%) пациентов. Структура первичного и повторного эндопротезирования при СМТ представлена в табл. 1.

Эндопротезирование при СМТ в общей группе пациентов после эндопротезирования различных локализаций статистически различалось ($p = 0,01$), повторные операции встречались значимо чаще при дистальном поражении бедренной кости. Для операций по эндопротезированию крупных суставов при СМТ с поражением костей характерно удаление боль-

Таблица 1. Структура первичного и повторного эндопротезирования при саркомах мягких тканей

Table 1. Structure of primary and repeated arthroplasty in case of soft tissue sarcomas

Локализация Location	Первичные операции (n = 19) Primary surgery (n = 19)		Повторные операции (n = 19) Repeated surgery (n = 19)	
	n	%	n	%
Нижняя треть бедренной кости Lower third of the femur	7	36,8	5	26,3
Нижняя треть плечевой кости Lower third of the humerus	4	21,1	0	—
Верхняя треть большеберцовой кости Upper third of the tibia	3	15,7	0	—
Верхняя треть бедренной кости Upper third of the femur	2	10,5	0	—
Нижняя треть большеберцовой кости Lower third of the tibia	1	5,3	0	—
Нижняя треть плечевой кости Lower third of the humerus	1	5,3	0	—
Нижняя треть бедренной кости + верхняя треть большеберцовой кости Lower third of the femur + upper third of the tibia	1	5,3	0	—

шего объема скелетных мышц, чем при аналогичных операциях при костных опухолях. Соответственно, наблюдается ослабление мышечного каркаса, что приводит к большей нагрузке эндопротезов и большему риску возникновения нестабильности в послеоперационном периоде.

Нозологическая структура опухолей мягких тканей с врастанием в кость в исследовательской группе отражена на рис. 1.

При наличии инвазии СМТ в кость проводились ампутации конечности или резекция кости с реконструкцией дефекта (при сохранении магистрального сосудисто-нервного пучка, возможности укрытия мягкотканного дефекта). Эндопротезирование осуществлялось с индивидуализацией подбора имплантата в зависимости от пораженного опухолью отдела скелета (эндопротез собирался непосредственно во время операции) и персонификации имплантата при рекон-

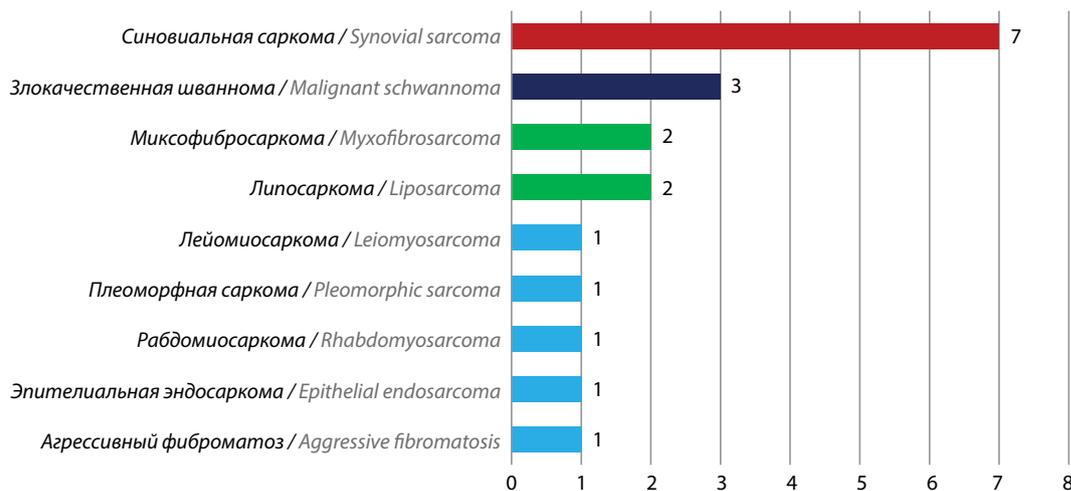


Рис. 1. Нозологическая структура опухолей мягких тканей с врастанием в кость в исследовательской группе, n

Fig. 1. Nosological structure of soft tissue tumors with bone ingrowth in the study group, n

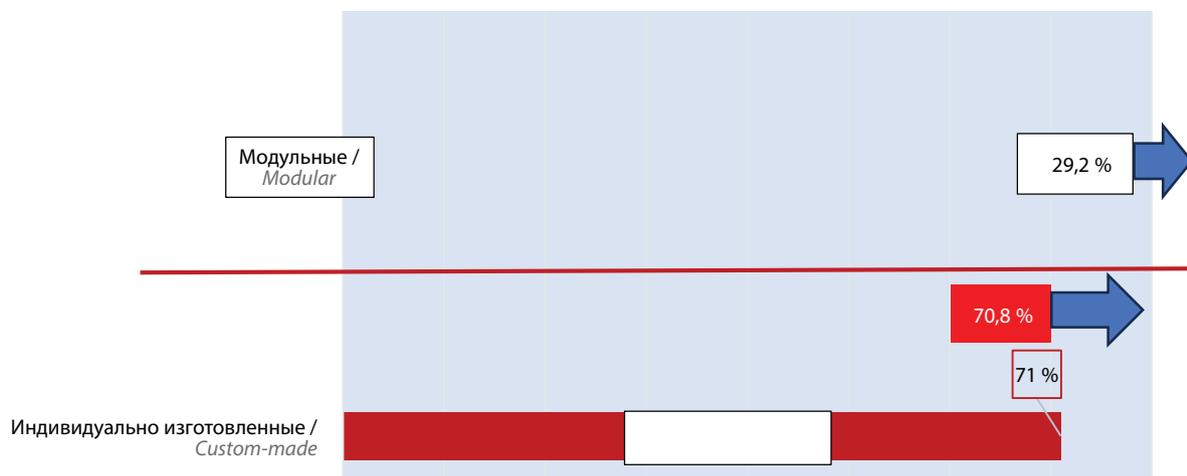


Рис. 2. Частота использования различных систем эндопротезирования у пациентов с опухолями мягких тканей с врастанием в кость
Fig. 2. Frequency of use of arthroplasty systems in patients with soft tissue tumors with ingrowth into bone

струкции пострезекционных дефектов редких локализаций опухоли (эндопротез изготавливается на заказ с использованием аддитивных 3D-технологий).

На рис. 2 представлено распределение типов эндопротезов, используемых при лечении СМТ, по категориям модульных и индивидуально изготовленных (custom-made) протезов. Итоговая доля использования модульных протезов составляет 29,2 %, индивидуально изготовленных протезов – 70,8 %. Индивидуально изготовленные протезы использовались значительно чаще (70,8 %), чем модульные (29,2 %), при эндопротезировании суставов у пациентов с СМТ. Предпочтение использования индивидуально изготовленных протезов в клинической практике связано с их большей адаптируемостью к анатомическим особенностям пациентов и потенциально более высоким уровнем функциональных и косметических результатов.

В раннем послеоперационном периоде стратегия восстановительного лечения разрабатывалась индивидуально для каждого пациента. При разработке программ восстановления пациентов учитывали тяжесть состояния и объем проведенного хирургического лечения для достижения полного или частичного восстановления функционального потенциала.

Статистическая обработка результатов. Использовалась программа SPSS 20. Для сравнения долей категориальных переменных, таких как процент случаев с рецидивом, ампутацией и процент умерших, применялся χ^2 -тест. Для пациентов, чьи данные цензурированы (т. е. они были живы на момент последнего наблюдения), общая выживаемость рассчитывалась как время от начала наблюдения до даты последнего наблюдения. Пропорция смертей (P(Death)) рассчитывалась как отношение числа смертей к числу пациентов, подверженных риску.

Клинический случай

Пациент Ш., 1977 года рождения. Диагноз: синовиальная СМТ левого бедра с врастанием в дистальный метадиафиз левой бедренной кости pG3 (T2bN0M0, IIb стадия). Состояние после комбинированного лечения в 2009 г. Состояние после резэндопротезирования левого коленного сустава в 2013, 2018, 2022 гг.

Анамнез. Со слов пациента, зимой 2009 г. его начал беспокоить дискомфорт, а затем и боли в области левого коленного сустава. В 2009 г. в Санкт-Петербурге после верификации диагноза проведено 4 курса полихимиотерапии. Заключение гистологического исследования: СМТ нижней трети бедра низкой степени злокачественности. 19.10.2009 в Российском онкологическом центре им. Н.Н. Блохина выполнена резекция дистального отдела левой бедренной кости с замещением дефекта эндопротезом коленного сустава. Заключение гистологического исследования от 08.12.2013: монофазная (веретеноклеточная) синовиальная саркома III степени злокачественности. Вростание в дистальный метадиафиз бедренной кости.

С мая 2013 г. пациент отметил нестабильность в области левого коленного сустава. По данным рентгенографии выявлено разрушение узла левого коленного сустава. 10.07.2013 выполнена операция – резэндопротезирование левого коленного сустава, эндопротез фирмы ProSpon (Чехия). При контрольном осмотре в октябре 2017 г. по данным рентгенографии выявлена нестабильность эндопротеза левого коленного сустава, узла эндопротеза. Пациент около 9 мес получал комбинированные препараты кальция. 11.07.2018 г. – резэндопротезирование левого коленного сустава.

Оценка бедренной и большеберцовой ножек эндопротеза как «плохая» указывает на нестабильность эндопротеза, что подтверждается переломом цемента

Таблица 2. Оценка результата эндопротезирования пациента Шч. согласно шкале International Society of Limb Salvage 2013 (ISOLS 2013) и оценка ортопедического результата по шкале Musculoskeletal Tumour Society Score (MSTS)

Table 2. Arthroplasty score of patient Shch. according to International Society of Limb Salvage 2013 (ISOLS 2013) scale and Musculoskeletal Tumour Society Score (MSTS) orthopedic scale

Категория Category	Оценка Assessment
Бедренная ножка Femoral leg	
Ремоделирование кости Bone remodeling	Остеопения (без геометрических изменений) Osteopenia (without geometric changes)
Оценка фиксации к поверхности эндопротеза Assessment of fixation to the endoprosthesis surface	Нестабильность эндопротеза Instability of the endoprosthesis
Оценка крепления эндопротеза Evaluation of endoprosthesis attachment	Перелом цемента, клиническая макроподвижность Cement fracture, clinical macromobility
Большеберцовая ножка Tibial leg	
Ремоделирование кости Bone remodeling	Остеопения (без геометрических изменений) Osteopenia (without geometric changes)
Оценка фиксации к поверхности эндопротеза Assessment of fixation to the endoprosthesis surface	Нестабильность эндопротеза Instability of the endoprosthesis
Оценка крепления эндопротеза Evaluation of endoprosthesis attachment	Перелом цемента, клиническая макроподвижность Cement fracture, clinical macromobility
Оценка состояния эндопротеза Endoprosthesis Assessment	
Наличие поломки тела эндопротеза Presence of endoprosthesis body breakdown	Нет изменений в динамике No change in dynamics
Наличие поломки узла эндопротеза Presence of endoprosthesis node breakdown	Нет изменений в динамике No change in dynamics

и клинической макроподвижностью. Оценка состояния эндопротеза отлично говорит о том, что не было обнаружено поломок тела и узла эндопротеза, что является положительным моментом и указывает на стабильность основной части эндопротеза. Осложнения, классифицированные как тип II по системе HENDERSON, указывают на проблемы, связанные с нестабильностью эндопротеза, требующие внимательного наблюдения и возможного лечения. Ортопедический результат по шкале Musculoskeletal Tumour Society Score (MSTS) 46,7% (14 баллов) отражает умеренное восстановление функции нижних конечностей, что подчеркивает важность дальнейших реабилитационных мероприятий для улучшения качества жизни пациента.

В январе 2022 г. после травмы пациент отметил появление болевого синдрома в области правого бедра. По данным рентгенографии от 20.01.2022 и при осмотре выявлена ротационная нестабильность бедренной ножки эндопротеза. Пациент передвигается самостоятельно с использованием дополнительных средств опоры (коштыли). По переднелатеральной поверхности в нижней



Рис. 3. Удаленный препарат саркомы мягких тканей с поражением кости
Fig. 3. Removed soft tissue sarcoma sample with bone involvement

и средней третях левого бедра определялся послеоперационный рубец без явных признаков рецидива и воспаления. Объем активных и пассивных движений соответствовал



Рис. 4. Рентгенограмма пациента после установки модульного эндопротеза
Fig. 4. Radiograph of the patient after installation of modular endoprosthesis

техническим возможностям эндопротеза (угол сгибания >130°), контрактуры коленного сустава не выявлено. Профицит левой нижней конечности – около 1,5 см. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются, оценка по визуальной аналоговой шкале (VAS) – 2 балла, по шкале Watkins – 0 баллов.

В июне 2022 г. пациенту Ш. проведено хирургическое лечение в объеме реэндопротезирования левого коленного сустава. В настоящее время пациент находится под наблюдением, без признаков заболевания.

Результаты

Общая частота осложнений после эндопротезирования при СМТ составила 54,2 %. Средний срок до выявления осложнений – 26,7 мес, с варьированием от 1 до 72 мес.

В исследовании были классифицированы осложнения в соответствии со шкалой International Society of Limb Salvage 2013 (ISOLS 2013) и шкалой оценки ортопедического результата MSTs. Распределение осложнений по типам было следующим: мягкотканые осложнения (тип I) отсутствовали. Асептическая нестабильность (тип II) наблюдалась у 12,5 % пациентов. Разрушение конструкции эндопротеза и переломы кости (тип III) отмечены у 8,3 %. Инфекции (тип IV) возникли у 12,5 % пациентов. Рецидивы опухоли (тип V) составили 31,6 %, из которых подтип А – 5,3 % и подтип В – 26,3 %.

По всей группе респондентов прогрессирование заболевания наблюдалось в 42,1 % случаев. Рецидив опухоли был зафиксирован у 31,6 % пациентов, метастазы в легкие – у 5,3 %, а рецидив заболевания и метастазы одновременно наблюдались у 5,3 % пациентов (табл. 3).

Бессобытийная выживаемость прооперированных пациентов через 3 года составила 61,5 ± 11,5 %, через 5 лет – 54,7 ± 12,1 % и оставалась на том же уровне через 10 лет. Средний срок до рецидива опухоли составил 11 мес, до выявления метастатического поражения легких – 96 мес, а рецидив и метастазы выявлялись в среднем через 2 мес. Эти данные подчеркивают необходимость долгосрочного наблюдения и тщательного мониторинга пациентов после эндопротезирования при СМТ из-за высокой частоты осложнений и вероятности развития рецидивов и метастазов (рис. 5).

Таблица 3. Структура осложнений после эндопротезирования при саркоме мягких тканей согласно шкале International Society of Limb Salvage 2013 (ISOLS 2013) (19 пациентов, 24 операции), %

Table 3. Structure of complications after arthroplasty in case of soft tissue sarcoma according to the International Society of Limb Salvage 2013 (ISOLS 2013) (19 patients, 24 surgeries), %

	Тип I Type I	Тип II Type II	Тип III Type III	Тип IV Type IV	Тип V Type V
Подтип А Subtype A	0	0	8,3	12,5	5,3
Подтип В Subtype B	0	12,5	0	0	26,3
Всего Total	0*	12,5*	8,3*	12,5*	31,6*

Примечание. Тип I – мягкотканые осложнения, тип II – асептическая нестабильность, тип III – разрушение конструкции эндопротеза, перелом кости, тип IV – инфекция.

Note. Type I – soft tissue complications, type II – aseptic instability, type III – destruction of the endoprosthesis design, bone fracture, type IV – infection, type V – tumor recurrence.

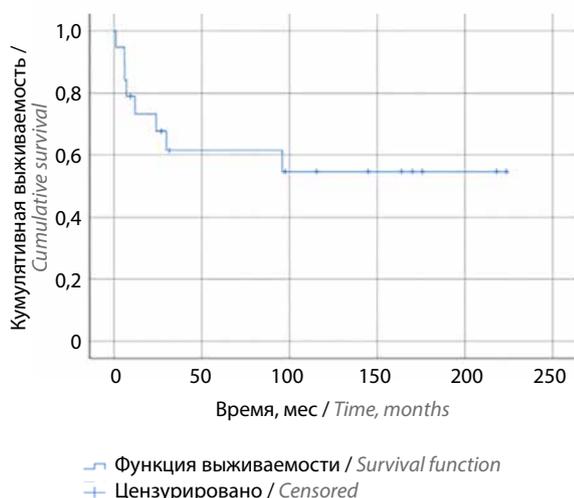


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость прооперированных пациентов, %

Fig. 5. Event-free survival of operated patients, %

Общая выживаемость пациентов с СМТ показывает высокие результаты в первые годы после лечения. Через 3 года выживаемость составляет $93,3 \pm 6,4$ %, через 5 лет — $80,0 \pm 10,3$ %, через 10 лет — $65,5 \pm 12,6$ %. Эти данные свидетельствуют о том, что, несмотря на снижение показателей выживаемости с течением времени, значительная часть пациентов имеют хорошие шансы на длительное выживание после лечения.

По всей группе пациентов прогрессирование заболевания наблюдалось в 42,1 % случаев, рецидив опухоли — в 31,6 %, метастазы (в легких) — в 5,3 %, рецидив заболевания и метастазы — в 5,3 %.

На рис. 6 представлена структура существенных осложнений (осложнений, потребовавших выполнения хирургического вмешательства) операций у пациентов с СМТ с врастанием в кость, частота рецидивов составляет 15,8 %, в то время как частота инфекций — 5,3 %. Согласно исследованиям, проведенным Р.С. Ferguson, основные факторы риска системного рецидива у пациентов с СМТ включают высокую степень злокачественности опухоли, большой размер опухоли и глубину расположения опухоли относительно фасции. Эти факторы являются значимыми предикторами рецидива, что подтверждается их статистической значимостью ($p < 0,0001$) [2].

Для прогнозирования риска системного рецидива у пациентов с СМТ следует учитывать в первую очередь степень злокачественности, размер и глубину расположения опухоли (врастание СМТ в кость возможно только при глубоком расположении опухоли и высокой степени злокачественности последней). Таким образом, пациенты с СМТ с врастанием в кость находятся в группе высокого риска прогрессирования заболевания.

Наряду с выживаемостью значительное внимание уделяется неонкологическим осложнениям, которые

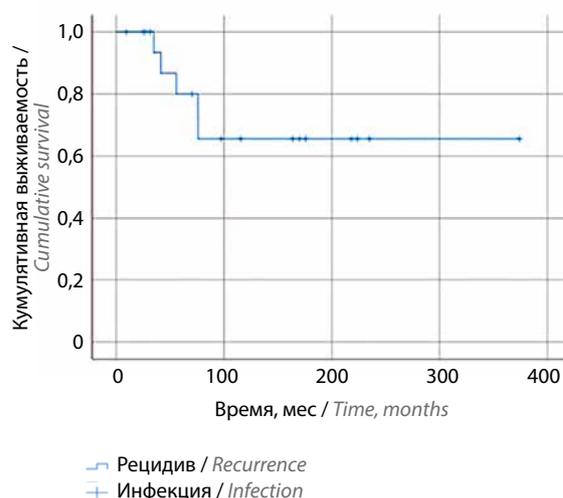


Рис. 6. Общая выживаемость прооперированных пациентов, %

Fig. 6. Overall survival of operated patients, %

наблюдаются у 33,3 % пациентов. Средний срок до развития таких осложнений составляет 36,7 мес, хотя он варьирует от немедленного появления до 72 мес. Это подчеркивает необходимость длительного мониторинга состояния пациентов после лечения для своевременного выявления и управления возникающими осложнениями.

Таким образом, исследование демонстрирует как высокий уровень общей выживаемости пациентов с СМТ, так и значительную частоту неонкологических осложнений, что требует комплексного подхода к послеоперационному наблюдению и поддержке пациентов для улучшения их долгосрочного прогноза и качества жизни.

Обсуждение

Р.С. Ferguson и соавт. при анализе результатов обследования 874 пациентов с СМТ конечностей выявили у 48 (5,5 %) пациентов признаки врастания в кость. Пациенты с СМТ с врастанием в кость имели более крупные опухоли, которые чаще были глубоко расположены в мягких тканях конечностей и чаще имели отдаленные метастазы на момент обращения [2]. Эти пациенты имели также более низкую выживаемость без метастазов, при этом врастание в кость не было признано независимым прогностическим фактором ($p = 0,274$), а явилось значимым фактором общей выживаемости при многофакторном анализе ($p = 0,0001$). Таким образом, авторы пришли к выводу, что только у 5 % пациентов с СМТ может потребоваться резекция кости для достижения адекватного хирургического края, что ограничивает риск местного рецидива опухоли, а врастание в кость свидетельствует о более плохом прогнозе в отношении общей выживаемости. В целом, по данным авторов, 13 % пациентов с СМТ

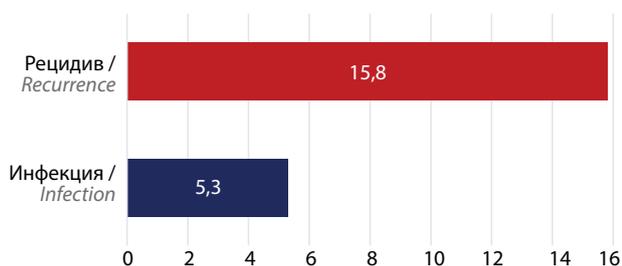


Рис. 7. Структура калечащих осложнений операции у пациентов, %

Fig. 7. Structure of crippling postoperative complications, %

конечностей подверглись резекции кости в рамках процедуры сохранения конечности. Из них примерно 25 % (или 3,4 % от общей популяции с сохранением конечности) показали гистологические признаки врастания в кость. Решение о резекции кости должно приниматься на основе данных аппаратных методов исследования, а также неподвижности опухоли по отношению к прилегающей кости, что оценивается интраоперационно.

S. Solooki и соавт. в 2017 г. провели оценку качества жизни у пациентов с СМТ, сравнение функционального уровня у пациентов, которым была выполнена ампутация, и у пациентов, которым было выполнено органосохраняющее лечение [17]. Исследование проводилось в основных ортопедических центрах Ирана с 2006 по 2016 г. Из 48 пациентов с саркомой конечности 31 было проведено органосохраняющее лечение, а 17 — ампутация. При оценке качества жизни все средние значения показателей были выше в группе с сохранением конечности по сравнению с группой ампутаций. Средние баллы общего здоровья и качества жизни составили $64,5 \pm 13,2$ и $61,2 \pm 12,4$ в группе с сохранением конечности и группе пациентов, подвергнутых ампутации конечности соответственно.

G. Nan, W.Z. Bi в 2016 г. сравнивали выживаемость и функциональные результаты лечения пациентов с СМТ, врастающими в кости скелета, получивших лечение с применением эндопротезирования крупных суставов как компонента органосохраняющего комбинированного лечения по сравнению с ампутацией или ротационной пластикой [5]. Различия между пациентами были проанализированы на основе баллов MSTS и выживаемости после операции. Из 1330 пациентов в анализируемых исследованиях 934 получили органосохраняющее лечение, а 662 были подвергнуты ампутации. Была применена модель случайных эффектов из-за гетерогенности среди исследований (Q-статистика = 1,829, $I(2) = 0\%$, $p = 0,767$). Различий в частоте локальных рецидивов после операции между пациентами, пере-

несшими ампутацию, и пациентами, получавшими органосохраняющее лечение, не обнаружено. Пятилетняя выживаемость была значительно ниже при ампутации по сравнению с результатами у пациентов в группе органосохраняющего лечения (отношение шансов 0,628; 95 % доверительный интервал 0,431–0,913, $p = 0,015$). Двухлетняя выживаемость не отличалась между группой пациентов с ампутацией конечности и группой пациентов с органосохраняющим лечением. Кроме того, пациенты, перенесшие ампутацию, имели более низкие баллы MSTS, чем те, кто получал органосохраняющее лечение (разница в средних значениях составила $-4,46\%$, 95 % доверительный интервал 6,49–2,45 %, $p < 0,001$). Эндопротезирование крупных суставов как компонент комбинированного, органосохраняющего лечения приводит к более высоким 5-летним показателям выживаемости и лучшим функциональным результатам, как показывают баллы MSTS, у пациентов с саркомами конечности.

Заключение

Исследование подчеркивает эффективность и безопасность эндопротезирования как компонента органосохраняющего лечения пациентов с СМТ, врастающими в кость. Результаты лечения 19 пациентов, перенесших 24 первичные и повторные операции, демонстрируют значительное улучшение общей выживаемости, несмотря на риск развития рецидивов и метастазов. Это подчеркивает важность органосохраняющих методик в улучшении долгосрочных исходов лечения для данной категории пациентов. Современные методы эндопротезирования могут обеспечить не только высокий уровень функционального восстановления, но и адекватный локальный контроль за заболеванием. Важно отметить, что успешное применение данных методик требует строгой индивидуализации подхода к каждому пациенту, включая выбор типа имплантата и точное планирование хирургического вмешательства. Таким образом, текущее исследование обозначает необходимость дальнейших исследований для оптимизации лечебных стратегий и повышения качества жизни пациентов после лечения по поводу СМТ с поражением кости.

Таким образом, несмотря на то что пациенты с СМТ с поражением кости относятся к группе пациентов с агрессивным течением заболевания, для которых характерно прогрессирование заболевания в виде местного рецидива или метастатического поражения легких, выполнение эндопротезирования как компонента органосохраняющего лечения не оказывает отрицательного влияния на онкологические результаты лечения, увеличивая качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Benites B.M., Miranda-Silva W., Fonseca F.P. et al. Undifferentiated pleomorphic sarcoma of the mandible. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2020;46(4):282–7. DOI: 10.5125/jkaoms.2020.46.4.282
- Ferguson P.C., Griffin A.M., O’Sullivan B. et al. Bone invasion in extremity soft-tissue sarcoma: impact on disease outcomes. *Cancer* 2006;106(12):2692–700. DOI: 10.1002/cncr.21949
- Sarria G.R., Petrova V., Wenz F. et al. Intraoperative radiotherapy with low energy X-rays for primary and recurrent soft-tissue sarcomas. *Radiat Oncol* 2020;15:1110.
- Эберт М.А., Федосова Е.А., Новиков С.Н. и др. Результаты комбинированного лучевого лечения сарком мягких тканей. *Вопросы онкологии* 2023;69(3S):391–2.
- Ebert M.A., Fedosova E.A., Novikov S.N. et al. Results of combined radiation treatment of soft tissue sarcomas. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2023;69(3S):391–2.
- Han G., Bi W.Z., Xu M. et al. Amputation versus limb-salvage surgery in patients with osteosarcoma: a meta-analysis. *World J Surg* 2016;40(8):2016–27. DOI: 10.1007/s00268-016-3500-7
- He X., Gao Z., Xu H. et al. A meta-analysis of randomized control trials of surgical methods with osteosarcoma outcomes. *Orthop Surg Res* 2017;12(1):5. DOI: 10.1186/s13018-016-0500-0
- Wafa H., Reddy K., Grimer R. et al. Does total humeral endoprosthetic replacement provide reliable reconstruction with preservation of a useful extremity? *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(3):917–25. DOI: 10.1007/s11999-014-3635-5
- Jiang F., Shi Y., Li G.J., Zhou F. A meta-analysis of limb-salvage versus amputation in the treatment of patients with Enneking II pathologic fracture osteosarcoma. *Indian J Cancer* 2015;51 (Suppl 2):e21–4. DOI: 10.4103/0019-509X.151997
- Hanasilo C.E., Casadei M.S., Auletta L. et al. Comparative study of planned and unplanned excisions for the treatment of soft tissue sarcoma of the extremities. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;9:579–84. DOI: 10.6061/clinics/2014(09)01
- Nandra R., Hwang N., Matharu G. et al. One-year mortality in patients with bone and soft tissue sarcomas as an indicator of delay in presentation. *Ann R Coll Surg Engl* 2015;97(6):425–33.
- Rowell P.D., Ferguson P.C., Tsoi K.M. et al. Endoprosthetic reconstruction for lower extremity soft tissue sarcomas with bone involvement. *J Surg Oncol* 2023;128(4):660–6. DOI: 10.1002/jso.27300
- Schrager J., Patzer R.E., Mink P.J. et al. Survival outcomes of pediatric osteosarcoma and Ewing’s sarcoma: a comparison of surgery type within the SEER database, 1988–2007. *Registry Manag* 2011;38(3):153–61.
- Hindiskere S., Staals E., Donati D.M., Manfrini M. What is the survival of the telescope allograft technique to augment a short proximal femur segment in children after resection and distal femur endoprosthesis reconstruction for a bone sarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2021;479(8):1780–90. DOI: 10.1097/CORR.0000000000001686
- Nottrott M., Streibbürger A., Gosheger G. et al. Intra-articular soft-tissue sarcoma of the knee: Is extra-articular resection and tumor endoprosthetic reconstruction the solution? A retrospective report on eight cases. *Orthop Rev (Pavia)* 2019;10(1):7764. DOI: 10.4081/or.2019.7764
- Potter J.W., Jones K.B., Barrott J.J. Sarcoma—The standard-bearer in cancer discovery. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;126:1–5.
- Ippolito J.A., Campbell M.L., Siracuse B.L., Benevenia J.J. Reconstruction with custom unicondylar hemiarthroplasty following tumor resection: a case series and review of the literature. *Knee Surg* 2020;33(8):818–24. DOI: 10.1055/s-0039-1688556
- Solooki S., Mostafavizadeh Ardestani S.M., Mahdaviazad H., Kardeh B. Function and quality of life among primary osteosarcoma survivors in Iran: amputation versus limb salvage. *Musculoskelet Surg* 2018;102(2):147–51. DOI: 10.1007/s12306-017-0511-y

Вклад авторов

Н.С. Петроченко: разработка дизайна исследования, составление базы данных;
 А.В. Соколовский, В.А. Соколовский: разработка концепции статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Е.И. Грибкова, А.К. Валиев: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;
 О.Г. Спирина, А.В. Федорова: сбор первичных данных, написание текста статьи.

Authors’ contributions

N.S. Petrochenko: development of the research design, compiling a database;
 A.V. Sokolovsky, V.A. Sokolovsky: development of the concept of the article, obtaining data for analysis, analyzing the received data;
 E.I. Gribkova, A.K. Valiev: review of publications on the topic of the article, article editing;
 O.G. Spirina, A.V. Fedorova: collecting primary data, writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.С. Петроченко / N.S. Petrochenko: <https://orcid.org/0000-0001-8814-8381>
 А.В. Соколовский / A.V. Sokolovsky: <https://orcid.org/0000-0002-8181-019X>
 В.А. Соколовский / V.A. Sokolovsky: <https://orcid.org/0000-0003-0558-4466>
 Е.И. Грибкова / E.I. Gribkova: <https://orcid.org/0000-0003-4965-5799>
 О.Г. Спирина / O.G. Spirina: <https://orcid.org/0000-0002-3821-9361>
 А.В. Федорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-4516-3255>
 А.К. Валиев / A.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3729>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 07.10.2024. **Принята к публикации:** 11.11.2024. **Опубликована онлайн:** 20.01.2025.

Article submitted: 07.10.2024. **Accepted for publication:** 11.11.2024. **Published online:** 20.01.2025.

Предикторы субклинического поражения несторожевых лимфатических узлов у пациентов с клинически локализованной меланомой кожи

О.Э. Абрамова¹, Д.В. Кудрявцев², А.А. Курильчик¹, С.А. Иванов¹

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1

Контакты: Ольга Эдуардовна Абрамова OEAbramova@yandex.ru

Введение. Применение при меланоме кожи с метастазами в сторожевых лимфатических узлах (ЛУ) (СЛУ) современной адьювантной лекарственной терапии снизило частоту выполнения завершающей лимфаденэктомии. Однако до сих пор в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях говорится о возможности использования данной процедуры у больных с неблагоприятным прогнозом, при этом не приводятся критерии для оценки риска поражения несторожевых ЛУ (НСЛУ) и необходимости выполнения лимфаденэктомии.

Цель работы – выявить предикторы высокого риска метастазирования в НСЛУ у больных меланомой кожи с субклиническими метастазами в СЛУ.

Материалы и методы. В исследование включены 92 пациента с клинически локализованной меланомой кожи (cT1–4N0M0), у которых в результате биопсии СЛУ выявлено их субклиническое поражение, в связи с чем выполнена завершающая лимфаденэктомия.

Результаты. В исследуемой группе у 26 (28,3 %) больных наряду с поражением СЛУ обнаружены метастазы в НСЛУ. Выявление при радионуклидном картировании СЛУ нескольких активных ЛУ связано со значительно более высоким риском поражения НСЛУ – в 42,3 % против 15,2 % в группе с активностью радиофармпрепарата только в СЛУ ($p = 0,018$). Опухоли толщиной >2 мм также ассоциированы с высокой частотой метастазирования в НСЛУ (100 % случаев). При опухолях толщиной <2 мм метастазирования в другие ЛУ не наблюдалось. При меланоме с изъязвлением частота поражения НСЛУ составила 92,3 % ($p = 0,02$). Только субкапсулярная локализация метастазов в СЛУ ассоциирована с относительно низкой частотой метастазирования в НСЛУ (13,3 % случаев) по сравнению с паренхиматозной, смешанной локализациями и многофокусным поражением (42,9 % случаев) ($p = 0,002$). При метастазах в СЛУ размером >4 мм частота поражения НСЛУ была выше, чем при метастазах размером <4 мм (43,3 % против 19,3 %; $p < 0,05$), как и при инвазии в структуры ЛУ >2 мм по сравнению с инвазией <2 мм (44,4 % против 15,7 %; $p = 0,003$). Выявленные предикторы поражения НСЛУ на практике часто сочетаются, образуя паттерн предикторов. Количество прогностических параметров в паттерне оказывает значимое влияние на частоту поражения НСЛУ ($<0,001$). В частности, наличие 2 и менее предикторов ассоциировано с низким риском метастазирования в НСЛУ (0–12,5 % случаев), 3–5 предикторов – с относительно высоким риском (37,5–44,4 % случаев), 6 предикторов – с очень высоким риском (80 % случаев).

Заключение. Определение предикторов метастазирования в НСЛУ и их количества позволяет принять решение о необходимости выполнения завершающей лимфаденэктомии у пациентов с меланомой кожи с субклиническими метастазами в СЛУ. Проведение завершающей лимфаденэктомии у больных с высоким риском множественного поражения регионарных ЛУ обеспечит лучший локорегионарный контроль над меланомой кожи III стадии и создаст оптимальные условия для проведения адьювантной лекарственной терапии.

Ключевые слова: меланома кожи, сторожевой лимфатический узел, микрометастаз, биопсия сторожевого лимфатического узла, лимфаденэктомия, несторожевой лимфатический узел

Для цитирования: Абрамова О.Э., Кудрявцев Д.В., Курильчик А.А., Иванов С.А. Предикторы субклинического поражения несторожевых лимфатических узлов у пациентов с клинически локализованной меланомой кожи. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(4):89–99.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-89-99>

PREDICTORS OF SUBCLINICAL METASTASIS TO NON-SENTINEL LYMPH NODES FOR PATIENTS HAVING CLINICALLY LOCALIZED CUTANEOUS MELANOMA

O.E. Abramova¹, D.V. Kudryavtsev², A.A. Kurilchik¹, S.A. Ivanov¹

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow Department of Healthcare; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia

Contacts: Olga Eduardovna Abramova OEAb Abramova@yandex.ru

Introduction. The use of modern adjuvant drug therapy in cases of cutaneous melanoma with sentinel lymph node (LN) (SLN) metastases reduced frequency of performance of completing lymphadenectomy. However, until now, domestic and foreign clinical recommendations indicate possibility of using this procedure in patients with an unfavorable prognosis while criteria are not provided for assessing the risk of non-sentinel LN (NSLN) damage and the need to perform lymphadenectomy.

Aim. To identify predictors of high risk of metastasis in NSLN in patients with cutaneous melanoma with subclinical metastases in SLN.

Materials and methods. The study included 92 patients with clinically localized cutaneous melanoma (cT1–4N0M0), who showed subclinical lesions as a result of SLN biopsy, and therefore underwent a final lymphadenectomy.

Results. In the examined group, 26 (28.3 %) patients, along with SLN lesions, showed metastases in NSLN. Recognition of several active LNs during radionuclide mapping of SLNs is associated with a significantly higher risk of NSLN damage – in 42.3 % vs 15.2 % in the group with radiopharmaceutical activity only in SLNs ($p = 0.018$). Tumors thickness of >2 mm is also associated with a high frequency of NSLN metastasis (100 % of cases). No metastasis to other LNs was observed in tumor thickness of <2 mm. In ulcerated melanomas, the incidence of NSLN lesions was 92.3 % ($p = 0.02$). Only subcapsular localization of SLN metastases is associated with a relatively low incidence of NSLN metastasis (13.3 % of cases) as compared with parenchymal, mixed localization, and multifocal lesion (42.9 % of cases) ($p = 0.002$). For SLN metastases > 4 mm in size, a incidence of NSLN damage was higher than for metastases of <4 mm in size (43.3% vs 19.3%; $p < 0.05$), as that for invasion of LN structures of > 2 mm in size versus invasion of <2 mm in size (44.4% vs 15.7 %; $p = 0.003$). The identified predictors of NSLN involvement in practice are often combined forming a pattern of predictors. The number of prognostic parameters in the pattern has a significant effect on the incidence of NSLN lesions (< 0.001). In particular, the presence of 2 or less predictors is associated with low risk of metastasis in NSLN (0–12.5 % of cases), 3–5 predictors – with a relatively high risk (37.5–44.4 % of cases), 6 predictors – with a very high risk (80 % of cases).

Conclusion. Recognition of predictors of metastasis in NSLN and their number allows us to decide on the need to perform final lymphadenectomy in patients with cutaneous melanoma with subclinical metastases in SLN. Conducting the final lymphadenectomy in patients with a high risk of multiple lesions of regional LNs will provide better locoregional control over stage III cutaneous melanoma and will create optimal conditions for adjuvant drug therapy.

Keywords: cutaneous melanoma, sentinel node, micrometastasis, sentinel lymph node biopsy, complete lymph node dissection, non-sentinel lymph node

For citation: Abramova O.E., Kudryavtsev D.V., Kurilchik A.A., Ivanov S.A. Predictors of subclinical metastasis to non-sentinel lymph nodes for patients having clinically localized cutaneous melanoma. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2024;16(4):89–99. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-89-99>

Введение

Меланома кожи (МК) — агрессивная опухоль с высоким метастатическим потенциалом и весьма низкой чувствительностью к системной лекарственной терапии [1]. В связи с этим основным методом лечения локализованных и местно-распространенных форм данного заболевания является хирургическое вмешательство. Оно применяется также с циторедуктивной целью при МК IV стадии, что создает условия для проведения системной лекарственной терапии [2]. Иммунотерапия МК (ингибиторы рецептора программируемой клеточной гибели 1 (iPD-1), ингибиторы CTLA4)

и таргетная терапия (ингибиторы BRAF + ингибиторы MEK) позволили значительно улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости. Однако такое лечение не может гарантировать полный контроль над скрытыми регионарными и отдаленными метастазами в связи с непостоянством или недостаточностью терапевтического эффекта, который нередко сопряжен с риском развития нежелательных явлений [3–5].

Для оценки оптимального сочетания объемов хирургического и лекарственного лечения особый интерес представляют пациенты с субклиническими метастазами МК в регионарные лимфатические узлы (ЛУ),

выявленными в ходе биопсии сторожевых ЛУ (СЛУ). В частности, не достигнуто консенсуса в отношении необходимости дальнейшего хирургического лечения при обнаружении метастазов в СЛУ. Ранее таким больным выполняли радикальную лимфаденэктомию (ЛАЭ) пораженного лимфатического бассейна, которую в литературе принято называть завершающей ЛАЭ. Однако данное вмешательство сопряжено с развитием нежелательных явлений, таких как лимфогенные отеки, плекситы и ограничение подвижности конечностей. В то же время результаты ряда исследований, в том числе самого крупного из посвященных оценке эффективности завершающей ЛАЭ – MSLT II, показали, что значимо лучший регионарный контроль в группе с ЛАЭ не влияет на отдаленные результаты лечения [6]. Рутинное выполнение ЛАЭ позволило выявить, что частота поражения несторожевых ЛУ (НСЛУ) у больных МК составляет 24–30 %, и, соответственно, 70 % больных с положительным СЛУ не нуждаются в завершающей ЛАЭ. Широкое внедрение в качестве адъюванта ингибиторов контрольных точек и таргетных препаратов, подкрепленное результатами исследований COMBI-AD и Keynote-054, позволило сделать выводы, что нет необходимости в рутинном выполнении завершающей ЛАЭ, и новые средства адъювантного системного лечения обеспечат регионарный контроль над МК III стадии [7, 8]. В связи с этим наблюдается значимое снижение частоты выполнения завершающей ЛАЭ у больных МК с субклиническими метастазами в СЛУ [9].

Однако результаты крупного многоцентрового исследования II фазы Z. Eroglu и соавт. вызвали сомнения в необходимости отказа от рутинного применения завершающей ЛАЭ, а также в высокой эффективности адъювантной iPD-1-терапии как средства регионарного контроля над МК [10]. В этой работе изучалась эффективность адъювантной терапии iPD-1 при метастазах в СЛУ в группе завершающей ЛАЭ и в группе без нее. В частности, в подгруппе пациентов с меланомами с изъязвлением и толщиной >1 мм (с признаками, которые по данным наших исследований не свидетельствуют о высоком риске метастазирования в НСЛУ) [11] без завершающей ЛАЭ регионарные рецидивы на фоне лечения iPD-1 наблюдались в 46 % случаев против 11 % в подгруппе пациентов с ЛАЭ. Подобные результаты ставят под сомнение целесообразность отказа от этого хирургического вмешательства в клинической практике и, скорее, свидетельствуют о необходимости разработки критериев, позволяющих выделить группу больных МК с метастазами в СЛУ с высоким риском развития регионарного рецидива, у которых ЛАЭ является необходимым компонентом лечения.

Цель исследования – выявить предикторы высокого риска метастазирования в НСЛУ у больных МК с субклиническими метастазами в СЛУ.

Материалы и методы

В исследование включены 92 пациента с клинически локализованной МК (cT1–4N0M0), у которых в ходе биопсии СЛУ выявлено субклиническое поражение СЛУ, в связи с чем выполнена завершающая ЛАЭ. Визуализацию СЛУ выполняли радионуклидным методом с использованием технеция-99 (^{99m}Tc) с оценкой распределения радиофармпрепарата (РФП) посредством планарной лимфосцинтиграфии (ЛСГ) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Интраоперационная навигация СЛУ осуществлялась ручными гамма-детекторами «Радикал» или Radpointer. Анализировали качественные и количественные морфологические характеристики первичной опухоли и метастазов в СЛУ, а также количество ЛУ, вовлеченных в отток лимфы от опухоли, что было доступно при картировании СЛУ по данным ЛСГ или ОФЭКТ/КТ.

Результаты

Метастазы в НСЛУ выявлены у 26 (28,3 %) из 92 больных, включенных в исследование, у 66 (71,7 %) пациентов метастазы были только в СЛУ.

По результатам ЛСГ и ОФЭКТ/КТ пациенты разделены на группы по количеству ЛУ, активно накапливающих РФП. В 1-ю группу вошли пациенты с 1 ЛУ, накапливающим РФП, во 2-ю – с 2, в 3-ю – с 3 и более. У 5 (15,2 %) из 33 (35,9 %) больных с 1 активным СЛУ выявлены метастазы в НСЛУ в этом же лимфатическом коллекторе (рис. 1). У 13 (32,5 %) из 40 (43,5 %) больных, у которых 2 ЛУ с интенсивностью различной степени накапливали РФП, и у 8 (42,1 %) из 19 (20,7 %) больных с 3 и более активными ЛУ выявлено метастатическое поражение НСЛУ.

Частота поражения НСЛУ во 2-й и 3-й группах была в 2–2,5 раза выше, чем в 1-й группе, что при отсутствии значимых различий между ними ($p = 0,108$) позволило объединить их и сформировать 2 группы по количеству дренирующих ЛУ. В 1-ю группу вошли 33 пациента с 1 дренирующим ЛУ (собственно СЛУ), у 5 (15,2 %) из которых были метастазы в НСЛУ. Во 2-ю группу включены 59 пациентов с несколькими дренирующими ЛУ в одной регионарной зоне, из которых сторожевым считался ЛУ с наивысшей активностью накопления РФП. У 21 (35,6 %) больного были поражены НСЛУ ($p = 0,05$; U-критерий Манна–Уитни); при оттоке лимфы от опухоли в несколько ЛУ в 3,095 раза увеличивался риск поражения НСЛУ (отношение шансов (ОШ) 3,095; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,040–9,211) ($p = 0,042$).

Аналогичный статистический анализ выполнен и в отношении количества лимфатических бассейнов, вовлеченных в отток лимфы от первичной МК. У 62 пациентов лимфоотток осуществлялся в 1 регионарную зону. В этой группе метастатическое поражение НСЛУ

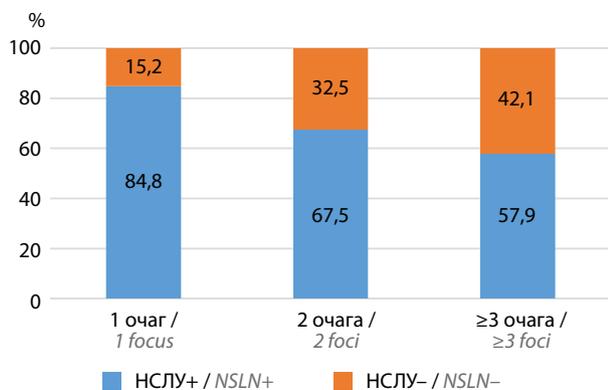


Рис. 1. Частота метастатического поражения несторожевых лимфатических узлов (НСЛУ) по данным планарной лимфосцинтиграфии (количество относительно лимфатических узлов, дренирующих опухоль)

Fig. 1. Incidence of non-sentinel lymph node (NSLN) metastatic lesions as measured by planar lymphoscintigraphy (number of lymph nodes draining the tumor)

отмечено у 13 (20,9 %) больных, в группе больных с ≥ 2 зонами лимфооттока – у 13 (43,3 %) из 30. Результаты анализа с использованием U-критерия Манна–Уитни показали, что у пациентов с метастазами в НСЛУ в среднем было 2 лимфатических бассейна, вовлеченных в отток лимфы, у пациентов с метастатическим процессом только в СЛУ – 1. Таким образом, наличие нескольких зон лимфооттока от первичной опухоли также ассоциировано с большим риском метастазирования в НСЛУ ($p = 0,046$) и в 2,9 раза увеличивает риск множественного поражения ЛУ (ОШ 2,882; 95 % ДИ 1,119–7,425; $p = 0,028$).

В ходе дополнительного статистического исследования сформированы 3 группы. В 1-ю группу вошли 33 пациента, у которых дренирование лимфы наблюдали только в 1 ЛУ; у 5 (15,1 %) из них были метастазы в НСЛУ. Во 2-ю группу включены 38 больных с дренированием лимфы несколькими ЛУ в 1 лимфатическом бассейне, у 10 (26,3 %) из которых наблюдалось метастатическое поражение НСЛУ. В 3-ю группу вошел 21 пациент с множественными активными ЛУ в нескольких лимфатических бассейнах, у 11 (52,4 %) из которых выявлены метастазы в НСЛУ. Частота поражения НСЛУ в 3-й группе была в 3,7 и 1,9 раза выше, чем в 1-й и 2-й группах ($p = 0,003$; $p = 0,037$ соответственно; χ^2 -критерий). В среднем наличие ≥ 2 дренирующих ЛУ в ≥ 2 лимфатических бассейнах увеличивало риск метастазирования в НСЛУ в 3,5 раза (ОШ 3,500; 95 % ДИ 1,240–9,880; $p = 0,018$).

Данные результаты позволяют с полным основанием рассматривать вовлечение в лимфатический отток ≥ 2 ЛУ фактором, ассоциированным с высоким риском метастазирования в НСЛУ у пациентов с МК с поражением сторожевого ЛУ, особенно если наблюдается отток более чем в 1 лимфатический коллектор.

В исследовании также изучена связь морфологических характеристик первичной МК и метастазов в СЛУ с риском поражения НСЛУ. Так, пациенты с меланомами толщиной ≤ 1 мм ($n = 3$) и от 1,1 до 2 мм ($n = 8$) не имели метастатического поражения НСЛУ. В то же время в группе больных с опухолями толщиной от 2,1 до 4 мм ($n = 37$) оно наблюдалось в 10 (27 %) случаях, в группе больных с опухолями толщиной ≥ 4 мм ($n = 44$) – в 16 (36,4 %).

Различий в частоте метастазирования в НСЛУ между группами меланом толщиной 2,1–4 мм и ≥ 4 мм выявлено не было, что позволило для дальнейшего анализа сформировать только 2 группы – меланомы толщиной < 2 и > 2 мм. Как отмечено выше, у пациентов с МК толщиной ≤ 2 мм метастазов в НСЛУ не было, а при толщине опухоли > 2 мм частота их поражения составила 32,1 % ($p = 0,030$; χ^2 -критерий). Таким образом, толщина МК > 2 мм в 1,4 раза увеличивает риск множественного поражения ЛУ (ОШ 1,473; 95 % ДИ 1,268–71,711; $p = 0,027$).

У 67 (72,8 %) из 92 пациентов, включенных в исследование, наблюдали изъязвление первичной опухоли; частота поражения НСЛУ у них составила 35,8 % ($n = 24$) против 8 % ($n = 2$) в группе без изъязвления ($n = 25$) ($p = 0,008$; χ^2 -критерий). Наличие изъязвления увеличивало риск поражения НСЛУ в 6,14 раза (95 % ДИ 1,328–28,389).

В то же время ни одна из других изученных морфологических характеристик первичной меланомы, влияющих на прогноз при МК, не имела связи с риском метастазирования в НСЛУ. В частности, в случае инвазивных меланом при любом уровне инвазии по классификации Clark наблюдали сравнимый риск метастазирования в несколько ЛУ (табл. 1).

Степень выраженности лимфоидной инфильтрации и отражение реакции иммунной системы на опухолевый процесс не влияли на частоту развития метастазов в НСЛУ (табл. 2). Митотический индекс (количество делящихся опухолевых клеток от общего числа клеток, измеряемое в числе митозов на 1 мм² при 40-кратном увеличении) не продемонстрировал прогностической ценности в отношении риска поражения НСЛУ (табл. 3).

У 61 пациента морфологические препараты были доступны для оценки митотического индекса, не выявлено закономерного влияния этого показателя на риск метастазирования в НСЛУ. Более того, среднее число митозов в первичной опухоли у больных с поражением НСЛУ составило $2,38 \pm 3,788$ на мм², а у больных без их поражения – $2,73 \pm 3,088$ на мм² ($p = 0,104$; U-критерий Манна–Уитни).

Для метастазов в СЛУ такие морфологические характеристики, как размер субклинического поражения СЛУ, его локализация, глубина инвазии, были оценены как влияющие на риск метастазирования в НСЛУ.

Таблица 1. Частота поражения несторожевых лимфатических узлов (НСЛУ) в зависимости от уровня инвазии первичной меланомы кожи по классификации Clark ($n = 92$)**Table 1.** Incidence of non-sentinel lymph node lesions (NSLN) depending on the level of primary cutaneous melanoma invasion by Clark classification ($n = 92$)

Уровень инвазии Level of invasion	Количество НСЛУ+ ($n = 26$) Number of NSLN+ ($n = 26$)		p (U-критерий Манна–Уитни) p (Mann–Whitney U-test)
	Абс. Abs.	%	
I ($n = 0$)	—	—	0,952
II ($n = 4$)	1	25	
III ($n = 41$)	12	29,3	
IV ($n = 33$)	9	27,3	
V ($n = 14$)	4	28,6	

Таблица 2. Частота метастазирования в несторожевые лимфатические узлы (НСЛУ) в зависимости от степени лимфоидной инфильтрации ($n = 84$)**Table 2.** Incidence of non-sentinel lymph node metastasis (NSLN) depending on the degree of lymphoid infiltration ($n = 84$)

Лимфоидная инфильтрация Lymphoid infiltration	Количество НСЛУ+ ($n = 24$) Number of NSLN + ($n = 24$)		p (χ^2 -критерий) p (χ^2 -criterion)
	Абс. Abs.	%	
Отсутствует ($n = 12$) None ($n = 12$)	3	25,0	0,525
Слабо выражена ($n = 44$) Slightly expressed ($n = 44$)	11	25,0	
Умеренно выражена ($n = 19$) Moderately expressed ($n = 19$)	8	42,1	
Сильно выражена ($n = 9$) Strongly expressed ($n = 9$)	2	22,2	

Таблица 3. Частота метастазирования в несторожевые лимфатические узлы (НСЛУ) в зависимости от митотической активности меланомы ($n = 61$)**Table 3.** Incidence of non-sentinel lymph node metastasis (NSLN) depending on the mitotic melanoma activity ($n = 61$)

Число митозов/мм ² Number of mitoses/mm ²	Количество НСЛУ+ ($n = 21$) Number of NSLN+ ($n = 21$)	
	Абс. Abs.	%
0 ($n = 10$)	5	50
1 ($n = 25$)	11	44
2 ($n = 7$)	0	0
3 ($n = 4$)	1	25
4 ($n = 6$)	1	16,7
5 ($n = 2$)	0	0
8 ($n = 2$)	1	50
9 ($n = 2$)	1	50
10 ($n = 1$)	0	0
15 ($n = 2$)	1	50

Таблица 4. Частота поражения несторожевых лимфатических узлов (НСЛУ) в зависимости от размеров метастазов меланомы кожи в сторожевых лимфатических узлах**Table 4.** Incidence of non-sentinel lymph node lesions (NSLN) depending on size of cutaneous melanoma metastases to the sentinel lymph nodes

Размер метастаза, мм (n = 87) Metastasis size, mm (n = 87)	Количество НСЛУ+ (n = 24) Number of NSLN+ (n = 24)		p
	Абс. Abs.	%	
<0,1 (n = 4)	0	0	>0,05*
0,1–1 (n = 27)	5	18,5	>0,25**
1,1–2 (n = 13)	4	30,8	<0,25***
2,1–4 (n = 13)	2	15,4	>0,5****
>4 (n = 30)	13	43,3	<0,05*****

*Сравнение групп пациентов с размером метастазов <0,1 и >4 мм, 2,1–4 и >4 мм. **Сравнение групп пациентов с размером метастазов <0,1 и 0,1–1 мм, 0,1 и 2,1–4 мм, 0,1–1 и 1,1–2 мм. ***Сравнение групп пациентов с размером метастазов <0,1 и 1,1–2 мм. ****Сравнение групп пациентов с размером метастазов 0,1–1 и 2,1–4 мм, 1,1–2 и 2,1–4 мм, 2,1–4 и >4 мм. *****Сравнение групп пациентов с размером метастазов с 0,1–1 и >4 мм.

*Comparison of patient groups with metastatic size <0.1 and >4 mm, 2.1–4, and >4 mm. **Comparison of patient groups with metastatic size <0.1 and 0.1–1 mm, 0.1 and 2.1–4 mm, 0.1–1 and 1.1–2 mm. ***Comparison of patient groups with metastatic size <0.1 and 1.1–2 mm. ****Comparison of patient groups with metastatic size 0.1–1 and 2.1–4 mm, 1.1–2 and 2.1–4 mm, 2.1–4 and >4 mm. *****Comparison of groups of patients with metastatic size with 0.1–1 and >4 mm.

Размеры метастазов в СЛУ и частота поражения НСЛУ определены у 87 больных (табл. 4).

Данные, представленные в табл. 4, демонстрируют значимое увеличение частоты метастазирования в НСЛУ при метастазах в СЛУ >4 мм. Эти различия были значимыми при сравнении с группами пациентов с метастазами >0,1 ($p < 0,01$), 0,1–1 ($p < 0,05$) и 2,1–4 мм ($p < 0,05$) (t -критерий Стьюдента). Только группа с метастазами размерами 1,1–2 мм сильно выбивалась из данной тенденции ($p > 0,2$). Дополнительный анализ с использованием χ^2 -критерия также показал значимые различия между группами больных с метастазами размером 0,1–1 и >4 мм, однако между группами пациентов с метастазами 1,1–2 мм и >4 мм и 2,1–4 и >4 мм различия были менее значимы: $p > 0,25$ и $p < 0,1$ соответственно.

С целью увеличения статистической силы исследования, пользуясь тем, что не было выявлено значимых различий между группами пациентов с метастазами в СЛУ размерами 0,1–1, 1,1–2 и 2,1–4 мм ($p > 0,5$), они были объединены в одну группу – больных с метастазами размером <4 мм. Результаты сравнительного анализа этой группы ($n = 57$) с группой больных с метастазами размером >4 мм ($n = 30$) показали значимые различия в частоте поражения НСЛУ: $p = 0,02$ (t -критерий Стьюдента); $p < 0,025$ (χ^2 -критерий) и $p < 0,05$ (χ^2 -критерий с поправкой Йетса для таблиц 2×2 (парный анализ)). В целом факт наличия метастаза в СЛУ размером >4 мм был значимо ассоциирован с поражением НСЛУ (ОШ 3,198; 95 % ДИ 1,204–8,494; $p = 0,02$).

В ходе оценки влияния локализации метастаза в СЛУ на основе данных, представленных в литературе [12, 13], выделены следующие варианты локализации – субкапсулярная, паренхиматозная, смешанная, многофокусная и субтотальная (табл. 5).

Наименьший риск поражения НСЛУ наблюдался при субкапсулярной локализации метастаза в СЛУ. Все остальные варианты локализации ассоциированы с более высокой частотой метастазирования в НСЛУ. Небольшая численность групп не позволила выявить статистическую значимость различий в каждой рассматриваемой группе, даже несмотря на то, что показатели частоты поражения НСЛУ различались в несколько раз. Так, частота возникновения метастазов в НСЛУ при смешанной их локализации была в 2,7 раза выше, чем при субкапсулярной, а в подгруппах многофокусного и субтотального поражения СЛУ – в 3,2 и 4,3 раза соответственно. Смешанная локализация метастазов может быть рассмотрена как вариант многофокусного поражения СЛУ, что позволило объединить эти две подгруппы в одну и сравнить ее с подгруппой субкапсулярной локализации. В этом случае различия между субкапсулярной и объединенной подгруппами (13,3 % против 37,5 %) оказывались статистически значимыми ($p < 0,05$). При объединении всех групп, сильно различающихся по частоте развития метастазов в НСЛУ от группы с субкапсулярной локализацией метастазов, различия становились высоко значимыми. В частности, в группе субкапсулярной локализации ($n = 45$) метастазы в НСЛУ наблюдали в 6 (13,3 %) случаях, в объединенной группе локали-

Таблица 5. Частота поражения несторожевых лимфатических узлов (НСЛУ) в зависимости от локализации метастаза в сторожевых лимфатических узлах (n = 87)**Table 5.** Incidence of non-sentinel lymph node lesions (NSLN) depending on sentinel node metastasis site (n = 87)

Локализация Location	Количество НСЛУ+ (n = 24) Number of NSLN+ (n = 24)		p
	Абс. Abs.	%	
Субкапсулярная (n = 45) Subcapsular (n = 45)	6	13,3	0,002*
Паренхиматозная (n = 4) Parenchymal (n = 4)	1	25,0	0,523**
Смешанная (n = 17) Mixed (n = 17)	6	35,3	0,051***
Мультифокусная (n = 7) Multifocal (n = 7)	3	42,9	0,055****
Субтотальная (n = 14) Subtotal (n = 14)	8	57,1	0,001*****

*Сравнение групп пациентов с субкапсулярной и несубкапсулярной локализациями метастаза. **Сравнение групп пациентов с субкапсулярной и паренхиматозной локализациями метастазов. ***Сравнение групп пациентов с субкапсулярной и смешанной локализациями метастазов. ****Сравнение групп пациентов с субкапсулярной и мультифокусной локализациями метастазов. *****Сравнение групп пациентов с субкапсулярной и субтотальной локализациями метастазов.

*Comparison of subcapsular and non-subcapsular metastasis patient groups. **Comparison of subcapsular and parenchymal metastasis patient groups.

Comparison of subcapsular and mixed metastasis patient groups. *Comparison of subcapsular and multifocal metastasis patient groups.

*****Comparison of groups of patients with subcapsular and subtotal sites of metastases.

Таблица 6. Частота поражения несторожевых лимфатических узлов (НСЛУ) в зависимости от глубины инвазии метастаза в структуры сторожевого лимфатического узла (СЛУ)**Table 6.** Incidence of non-sentinel lymph node (NSLN) lesions depending on depth of invasion of metastasis into sentinel lymph node (SLN) structures

Глубина инвазии метастаза в СЛУ, мм (n = 87) Depth of invasion of metastasis in SLN, mm (n = 87)	Количество НСЛУ+ (n = 24) Number of NSLN+ (n = 24)		p
	Абс. Abs.	%	
<0,3 (n = 26)	3	11,5	0,006*
0,3–1 (n = 14)	3	21,4	0,132**
1,01–2 (n = 11)	2	18,2	0,116***
2,01–4 (n = 36)	16	44,4	0,003****

*Сравнение групп пациентов с глубиной инвазии <0,3 и >2 мм. **Сравнение групп пациентов с глубиной инвазии <0,3–1 и >2 мм. ***Сравнение групп пациентов с глубиной инвазии 1,01–2 и >2 мм. ****Сравнение групп пациентов с глубиной инвазии ≤2 и >2 мм.

*Comparison of patient groups with depth of invasion <0.3 and >2 mm. **Comparison of patient groups with depth of invasion <0.3–1 and >2 mm.

Comparison of patient groups with depth of invasion 1.01–2 and >2 mm. *Comparison of patient groups with depth of invasion ≤2 and >2 mm.

Таблица 7. Результаты частотного анализа по количеству предикторов в группах без поражения несторожевых лимфатических узлов (НСЛУ) и с их поражением (с использованием U-критерия Манна–Уитни)

Table 7. Results of frequency analysis by number of predictor analysis in groups without and with non-sentinel lymph node lesions (NSLN) (using Mann–Whitney U-test)

Показатель Parameter	Количество признаков Number of variables		p
	Медиана Median	Q ₁ –Q ₃	
НСЛУ– (n = 66) NSLN– (n = 66)	2	1–4	<0,001
НСЛУ+ (n = 26) NLLN + (n = 26)	4	3–5	

Примечание. Q₁ – 1-й квартиль; Q₃ – 3-й квартиль.
Note. Q₁ – 1st quartile; Q₃ – 3rd quartile.

зации высокого риска (паренхиматозная, смешанная, многофокусная и субтотальная локализации) – в 18 (42,9 %) ($p = 0,002$; χ^2 -критерий).

Таким образом, несубкапсулярная локализация метастазов в СЛУ ассоциирована со значимо более высоким риском поражения НСЛУ по сравнению с группой их субкапсулярной локализации (ОШ 4,875; 95 % ДИ 1,698–13,996; $p = 0,003$).

Несмотря на то что субкапсулярная локализация метастазов в СЛУ ассоциирована с низким риском метастазирования в НСЛУ, дальнейшая их эволюция приводит к инвазии в паренхиму ЛУ, и, соответственно, глубина инвазии отражает прогрессию опухоли и увеличение опухолевой нагрузки, что может быть связано с риском дальнейшего метастазирования. Данное предположение проверено нами в ходе исследования. Частота поражения НСЛУ в зависимости от глубины инвазии метастаза в структуры СЛУ представлена в табл. 6.

В частности, выявлено, что глубина инвазии метастазов в структуры СЛУ >2 мм значимо ассоциирована с высоким риском поражения НСЛУ; частота этого явления оказалась более чем в 2 раза выше, чем в группах с меньшей глубиной инвазии метастазов в СЛУ. Благодаря увеличению статистической мощности сравнительного анализа за счет объединения групп с низким риском поражения НСЛУ (глубина инвазии <2 мм ($n = 51$)) выявлены высокозначимые различия между объединенной группой и группой пациентов с глубиной инвазии >2 мм. Так, поражение НСЛУ в группе больных с глубиной инвазии <2 мм ($n = 51$) наблюдалось в 8 (15,7 %) случаях, в группе больных с глубиной инвазии >2 мм ($n = 36$) – в 16 (44,4 %) ($p = 0,003$). В целом глубина инвазии метастазов в паренхиму СЛУ >2 мм увеличивала риск поражения НСЛУ в 4,3 раза (ОШ 4,300; 95 % ДИ 1,581–11,698; $p = 0,004$).

Представленный однофакторный статистический анализ выявил 6 факторов, статистически значимо ассоциированных с риском метастатического поражения НСЛУ у больных МК с субклиническими метастазами в СЛУ, что позволяет рассматривать их в качестве предикторов этого явления. К этим факторам относят количество ЛУ, вовлеченных в отток лимфы, выявляемых в процессе картирования СЛУ радионуклидным методом, толщину первичной МК >2 мм и ее изъязвление, размер метастазов в СЛУ >4 мм, его инвазия в структуры ЛУ >2 мм, а также несубкапсулярную локализацию метастазов в СЛУ. В клинической практике чаще наблюдается сочетание данных предикторов, в связи с чем высказано предположение, что большее их количество может быть ассоциировано с более высоким риском поражения НСЛУ. Данное предположение подтвердили результаты анализа с использованием U-критерия Манна–Уитни: среднее количество предикторов у пациентов с поражением НСЛУ составило 4, у пациентов с поражением только СЛУ – 2 (табл. 7). Значения нижнего и верхнего квартилей были выше у больных с поражением НСЛУ (3–5 предикторов), чем у больных без их поражения (1–4 предиктора) ($p < 0,001$).

Наличие закономерности влияния количества предикторов на частоту поражения НСЛУ позволило продолжить исследование и определить критическое их количество, приводящее к статистически значимому возрастанию риска вовлечения НСЛУ в метастатический процесс (табл. 8).

В ходе анализа выделены 3 группы риска поражения НСЛУ в зависимости от количественного состава паттерна предикторов. В частности, в группе низкого риска (0–12,5 %) наблюдалось 0–2 предиктора, в группе относительно высокого риска (37,5–44,4 %) – от 3 до 5, в группе высокого риска (80 %) – 6. Различия между

Таблица 8. Зависимость частоты развития метастазов в несторожевых лимфатических узлах (НСЛУ) в зависимости от количества предикторов высокого риска их поражения

Table 8. Dependence of incidence of metastases in the non-sentinel lymph nodes (NSLN) depending on the number of predictors of high risk of their damage

Количество предикторов среди пациентов в выборке (n = 92) Number of predictors among patients in the sample (n = 92)	Количество НСЛУ+ (n = 26) Number of NSLN+ (n = 26)	
	Абс. Abs.	%
0 (n = 4)	0	0
1 (n = 13)	0	0
2 (n = 24)	3	12,5
3 (n = 16)	6	37,5
4 (n = 12)	5	41,7
5 (n = 18)	8	44,4
6 (n = 5)	4	80,0

группами низкого и среднего рисков оказались статистически значимыми ($p < 0,01$), в то же время из-за небольшого числа больных в группе высокого риска нельзя было провести корректный статистический анализ, несмотря на то что частота поражения в группе высокого риска была в 2 раза выше, чем в группе относительно высокого риска (табл. 9).

С целью дополнительной проверки полученных результатов, а также оценки чувствительности и специфичности метода выполнено построение прогностической модели вероятности поражения НСЛУ методом логистической регрессии. График кривой данного ROC-анализа зависимости вероятности выявления

положительного НСЛУ от числа предикторов (значение логистической функции P) представлены на рис. 2. Площадь под ROC-кривой составила $0,781 \pm 0,058$ (95 % ДИ $0,667-0,895$), в связи с чем полученная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из площади под ROC-кривой, прогнозирование поражения НСЛУ по количеству предикторов в рамках модели будет верным с вероятностью 78,1 %.

Пороговое значение количества предикторов в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена J, составило 3 (рис. 3). Таким образом, наличие ≥ 3 предикторов ассоциировано с увеличением риска поражения НСЛУ, что прямо

Таблица 9. Группы риска метастазирования в несторожевые лимфатические узлы (НСЛУ) у пациентов с меланомой кожи с метастазом в сторожевом лимфатическом узле

Table 9. Non-sentinel lymph node metastasis (NSLN) risk groups in cutaneous melanoma patients with sentinel lymph node metastasis

Количество факторов Number of factors	Частота поражения НСЛУ, % Incidence of NSLN lesions, %	Отношение шансов Odds ratio	Рекомендация Recommendation	p
0–2	0–12,5	–	Не рекомендовано проведение ЛАЭ No recommended LAE	–
3–5	37,5–44,4	9,500 (95 % ДИ 2,551–35,381)* 9.500 (95 % CI 2.551–35.381)*	Рекомендовано рассмотреть проведение ЛАЭ It is recommended to consider the implementation of LAE	0,001*
6	80,0	50,667 (95 % ДИ 4,215–609,058)** 50.667 (95% CI 4.215-609.058)**	Абсолютные показания к проведению ЛАЭ Absolute indications for implementation of LAE	0,002**

*Сравнение групп с 0–2 и 3–5 факторами. **Сравнение групп с 0–2 и 6 факторами.

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ЛАЭ – лимфаденэктомия.

*Comparison of groups with 0–2 and 3–5 factors. **Comparison of groups with 0–2 and 6 factors.

Note. CI – confidence interval; LAE – lymphadenectomy.

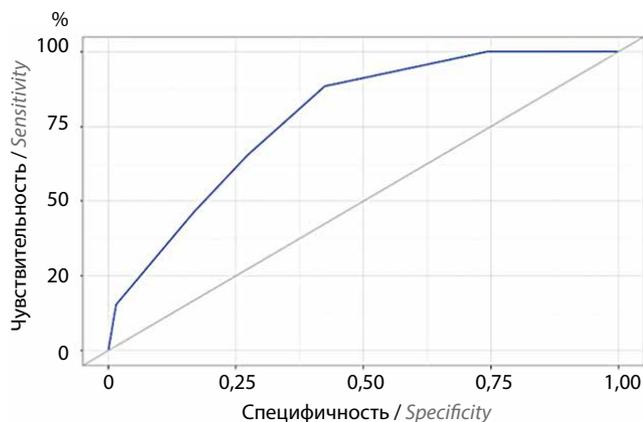


Рис. 3. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений количества предикторов
Fig. 3. Analysis of sensitivity and specificity of the model depending on threshold values of the predictors number

подтверждало ранее полученные результаты. Чувствительность и специфичность модели составили 88,5 и 57,6 % соответственно.

Дополнительный анализ подтвердил, что отсутствие или наличие 1–2 предикторов ассоциировано с низким риском метастазирования в НСЛУ, который возрастает практически в 3 раза при ≥ 3 предикторах и становится очень высоким при выявлении 6 предикторов. Добавление каждого следующего фактора увеличивало риск поражения НСЛУ в 2,031 раза ($p < 0,001$).

Обсуждение

В настоящее время в отечественных и зарубежных рекомендациях, в частности в рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) США [14], не говорится о необходимости рутинного выполнения завершающей ЛАЭ больным с метастазами в СЛУ. Внимание акцентируется на том, что этот вопрос необходимо обсудить с пациентом, а также нужно учитывать факторы прогноза относительно течения заболевания [15]. Мы предлагаем алгоритм отбора пациентов для расширения объема операции, позволяющий лечащему врачу принять решение о проведении завершающей ЛАЭ или отказе от нее при наличии субклинических метастазов в СЛУ для обеспечения наилучшего локорегионарного контроля над МК III стадии перед началом адъювантной лекарственной терапии с целью улучшения условий ее проведения. Оценка предикторов метастазирования в НСЛУ позволяет отнести пациентов к группам низкого, относительно высокого или высокого рисков поражения этих ЛУ. Методика легко воспроизводима, поскольку использует критерии, доступные при стан-

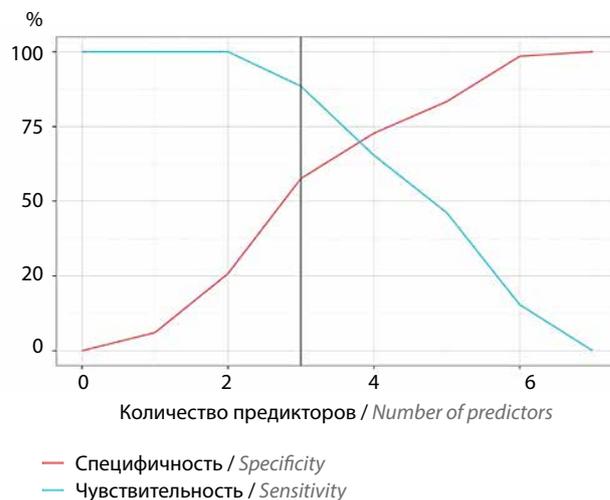


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности поражения несторожевых лимфатических узлов от количества предикторов
Fig. 2. ROC-curve characterizing dependence of probability of non-sentinel lymph node lesions on the number of predictors

дартном картировании СЛУ и морфологическом исследовании первичной МК и регионарных ЛУ, что делает ее удобной в клинической практике.

Заключение

Частота метастазирования в НСЛУ у пациентов с МК и субклиническими метастазами в СЛУ составила 28,3 %. Риск метастазирования в НСЛУ значительно возрастает при наличии такой особенности оттока лимфы от опухоли, как наличие ≥ 2 дренирующих ЛУ ($p = 0,036$), а также таких морфологических характеристик первичной меланомы и метастазов в СЛУ, как толщина опухоли по Бреслоу > 2 мм ($p = 0,027$), изъязвление первичной МК ($p = 0,008$), локализация метастаза в паренхиме ЛУ и многофокусный характер поражения СЛУ ($p = 0,002$), размер метастаза в СЛУ > 4 мм ($p = 0,02$) или глубина инвазии в структуры ЛУ > 2 мм ($p = 0,026$).

Данные характеристики могут быть использованы как предикторы при выявлении пациентов с высоким риском метастазирования в НСЛУ, в частности по их количеству. Данные предикторы образуют так называемый паттерн предикторов. Отсутствие или наличие 1–2 предикторов ассоциировано с низким риском метастазирования в НСЛУ ($\leq 12,5$ %), 3–5 предикторов — с относительно высоким риском (37,5–44,4 %), 6 — с высоким риском (80 %) ($p = 0,002$). Пациентам с наличием ≥ 3 предикторов метастазирования в НСЛУ обоснованно можно предложить выполнение завершающей ЛАЭ с целью обеспечения лучшего регионарного контроля над заболеванием, в результате чего будут созданы наиболее оптимальные условия для проведения последующей адъювантной системной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lawrenz B., Jauck J., Kupka M.S. et al. Fertility preservation in >1,000 patients: patient's characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet* 2010;283(3):651–6. DOI: 10.1007/s00404-010-1772-y
- Garbe C., Eigentler T.K., Keilholz U. et al. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist* 2011;16(1):5–24. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0190
- Finn L., Markovic S.N., Joseph R.W. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. *BMC Med* 2012;2(10):23. DOI: 10.1186/1741-7015-10-23
- Jang S., Atkins M.B. Treatment of BRAF-mutant melanoma: the role of vemurafenib and other therapies. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95(1):24–31. DOI: 10.1038/clpt.2013.197
- Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8
- Delgado A.F., Zomporodi S., Delgado A.F. Sentinel lymph node biopsy and complete lymph node dissection for melanoma. *Curr Oncol Rep* 2019;21(6):54. DOI: 10.1007/s11912-019-0798-y
- Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376(23):2211–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1613210
- Wysocki W.M., Grela-Wojewoda A., Jankowski M. Fallen dogmas: recent advances in locoregionally advanced melanoma. *Pol Arch Intern Med* 2021;131(5):464–8. DOI: 10.20452/pamw.15936
- Broman K.K., Hughes T.M., Bredbeck B.C. et al. International high risk melanoma consortium. international center-level variation in utilization of completion lymph node dissection and adjuvant systemic therapy for sentinel lymph node positive melanoma at major referral centers. *Ann Surg* 2023;277(5):e1106–15. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005370
- Eroglu Z., Broman K.K., Thompson J.F. et al. Outcomes with adjuvant anti-PD-1 therapy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma without completion lymph node dissection. *J Immunother Cancer* 2022;10(8):e004417. DOI: 10.1136/jitc-2021-004417
- Абрамова О.Э., Кудрявцев Д.В., Курильчик А.А. и др. Регионарная лимфаденэктомия в лечении больных меланомой кожи с метастазами в сторожевых лимфатических узлах. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;1:28–37. DOI: 10.17650/2219-4614-2023-15-1-28-37
- Абрамова О.Э., Кудрявцев Д.В., Курильчик А.А., Иванов С.А. Региональная лимфаденэктомия в лечении пациентов с меланомой кожи с метастазами в сторожевых лимфатических узлах. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2023;15(1):28–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/2219-4614-2023-15-1-28-37
- Dewar D.J., Newell B., Green M.A. et al. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3345–9. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.177
- Govindarajan A., Ghazarian D.M., McCready D.R. et al. Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):906–12. DOI: 10.1245/s10434-006-9241-3
- Melanoma: cutaneous version 2.2024. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®).
- Меланома кожи и слизистых. Клинические рекомендации Минздрава России. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546_3. Melanoma of the skin and mucous membranes. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546_3.

Вклад авторов

О.Э. Абрамова: сбор данных для анализа, анализ данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
 Д.В. Кудрявцев: сбор данных для анализа, анализ данных, обзор литературы по теме статьи, редактирование;
 А.А. Курильчик, С.А. Иванов: сбор данных, редактирование.

Authors' contributions

O.E. Abramova: collecting data for analysis, data analysis, literature review on the topic of the article, article writing;
 D.V. Kudryavtsev: collecting data for analysis, data analysis, literature review on the topic of the article, editing;
 A.A. Kurilchik, S.A. Ivanov: collecting data, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Э. Абрамова / O.E. Abramova: <https://orcid.org/0000-0003-4695-1330>
 Д.В. Кудрявцев / D.V. Kudryavtsev: <https://orcid.org/0000-0003-3654-9356>
 А.А. Курильчик / A.A. Kurilchik: <https://orcid.org/0001-9222-6186>
 С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.
Funding. The article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетами по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committees of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.09.2024. **Принята к публикации:** 18.10.2024. **Опубликована онлайн:** 20.01.2025.
Article submitted: 19.09.2024. **Accepted for publication:** 18.10.2024. **Published online:** 20.01.2025.

Экспрессия микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b, -181 и -193b в ткани меланомы кожи

В.А. Богданова¹, Л.В. Спирина^{1,2}, С.Ю. Чижевская^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

²Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5

Контакты: Вероника Александровна Богданова Vnika6906@yandex.ru

Введение. Меланома кожи до сих пор занимает лидирующие позиции по распространенности и частоте возникновения. Молекулярные изменения, происходящие во время патогенетических процессов инициации и прогрессирования этой опухоли, разнообразны. В настоящее время известно, что эпигенетическая регуляция играет большую роль в механизмах опухолевой прогрессии.

Цель исследования – изучение экспрессии микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b и -193b в ткани меланомы в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли.

Материалы и методы. В исследование включен 21 пациент с верифицированным диагнозом «меланома кожи». Экспрессия микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b и -193b исследована в опухолевой ткани методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Пациенты разделены на 5 групп. В 1-ю группу вошли больные с опухолью толщиной <0,75 мм (по классификации Бреслоу), во 2-ю – 0,75–1,5 мм, в 3-ю – 1,51–3, в 4-ю – 3–4 мм, в 5-ю – >4 мм. Группу контроля составили 10 пациентов с невусами кожи.

Результаты. Экспрессия микроРНК-27a-3p была в 1,7 раза ниже в группе 5 по сравнению с группой 2. При этом экспрессия микроРНК-16-5b в этой группе, напротив, была в 21,7 раза выше, чем в группах 3 и 4. Разнонаправленные изменения экспрессии микроРНК выявлены при сравнении показателей в группах, различающихся по глубине инвазии. Отмечено снижение экспрессии микроРНК-27a в 4 раза у пациентов с глубиной инвазии III степени по классификации Кларка по сравнению с глубиной инвазии II степени, что сопровождалось ростом экспрессии микроРНК-16-5b и микроРНК-125 в 8,7 и 19,8 раза соответственно. При этом наличие признаков изъязвления ассоциировалось с низким уровнем экспрессии микроРНК-27a-3p на фоне роста экспрессии транскрипционных факторов микроРНК-16-5b и микроРНК-34a-5p.

Заключение. Таким образом, выявлены особенности экспрессии микроРНК в ткани меланомы. Изменение экспрессии микроРНК-27a-3p, -16-5b, -34a-5p и -125b связано с глубиной инвазии опухоли и наличием признаков инвазивного роста.

Ключевые слова: меланома кожи, микроРНК, экспрессия, инвазивный рост

Для цитирования: Богданова В.А., Спирина Л.В., Чижевская С.Ю. Экспрессия микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b, -181 и -193b в ткани меланомы кожи. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(4):100–5.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-100-105>

EXPRESSION OF MICRORNA-16-5B, -27A, -34A-5P, -125B, -181 AND -193B IN CUTANEOUS MELANOMA TISSUE

V.A. Bogdanova¹, L.V. Spirina^{1,2}, S. Yu. Chizhevskaya^{1,2}

¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 2 Moskovsky Tract, Tomsk 634050, Russia;

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia

Contacts: Veronika Alexandrovna Bogdanova Vnika6906@yandex.ru

Introduction. Cutaneous melanoma still occupies a leading position in terms of disease prevalence and incidence. The molecular changes that occur during the pathogenetic processes of melanoma initiation and progression are varied. It is currently known that epigenetic regulation plays an important role in the mechanisms of tumor progression.

Aim. To study the expression of microRNA-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b and -193b in melanoma tissue depending on the clinical and morphological characteristics of the tumor.

Materials and methods. The study included 21 patients with a verified diagnosis of cutaneous melanoma. The expression of miR-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b and -193b were studied in tumor tissue by real-time polymerase chain reaction. The patients are divided into 5 groups. The group 1 included patients with a tumor <0.75 mm thick (according to the Breslow classification), group 2 – 0.75–1.5 mm, group 3 – 1.51–3 mm, group 4 – 3–4 mm, group 5 – >4 mm. The control group consisted of 10 patients with skin nevi.

Results. The expression of microRNA-27a-3p was reduced in group 5 compared to group 2 by 1.7 times. At the same time, the expression of microRNA-16-5b was, on the contrary, increased by 21.7 times in group 5 compared to groups 3 and 4. Multidirectional changes in microRNA expression were revealed when comparing parameters in groups differing in the depth of invasion. There was a 4.0-fold decrease in the expression of microRNA-27a in the group with Clark invasion III compared to the group with Clark invasion II, which was accompanied by an increase in the expression of microRNA-16-5b and microRNA-125 by 8.7 and 19.8 times, respectively. Moreover, the presence of signs of ulceration was associated with a low level of expression of microRNA-27a-3p against the background of an increase in the expression of the transcription factor microRNA-16-5b and microRNA-34a-5p.

Conclusion. Thus, the features of microRNA expression in melanoma tissue have been identified. Changes in the expression of microRNA-27a-3p, -16-5b, -34a-5p and -125b are associated with the depth of its invasion and the presence of signs of invasive growth.

Keywords: cutaneous melanoma, microRNA, expression, invasive growth

For citation: Bogdanova V.A., Spirina L.V., Chizhevskaya S.Yu. Expression of microRNA-16-5b, microRNA-27a, -34a-5p, -125b, -181 and -193b in cutaneous melanoma tissue. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2024;16(4):100–5. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-100-105>

Введение

Меланома кожи до сих пор занимает лидирующие позиции по распространенности и частоте возникновения. Молекулярные изменения, происходящие во время патогенетических процессов инициации и прогрессирования меланомы, разнообразны и включают активирующие мутации в генах *BRAF* и *NRAS*, гиперактивацию пути PI3K (фосфоинозитид-3-киназа)/АКТ, инактивацию p53 и др. [1].

Эпигенетическая регуляция играет большую роль в механизмах опухолевой прогрессии. Широко известно, что РНК-интерференция значима для некодирующих последовательностей нуклеиновых кислот. При этом функции данных маркеров могут быть связаны с представлением их в качестве онкогенов и онкосупрессоров. Более того, выявлено, что несколько микроРНК вовлечены в биологию меланомы посредством модуляции экспрессии генов, участвующих в этих путях [2, 3].

Наиболее известной микроРНК с онкосупрессорной функцией является микроРНК-16 [4]. Результаты исследований показали, что уровни экспрессии микроРНК-27b снижены в образцах ткани меланомы по сравнению с таковыми в образцах соседних доброкачественных тканей, что связывают с активацией онкогена *MYC*, способного модулировать биологическое поведение клеток злокачественной меланомы [5].

К значимым онкосупрессорам относят также микроРНК-34a, которая вовлечена в регуляцию экс-

прессии гена-супрессора опухоли p53, блокирование рецепторов c-Met и активацию эпителиально-мезенхимального перехода [6].

МикроРНК-125b идентифицирована как онкомикроРНК, участвующая в развитии различных форм опухолей. Выявлено, что низкий уровень экспрессии этой микроРНК связан с распространенностью заболевания и наличием признаков инвазивного роста [7]. В настоящее время большое внимание уделяют Ras-ассоциированным микроРНК. Выявлено, что увеличение экспрессии микроРНК-146 в меланоме зависит от активации путей ERK и АКТ и в меньшей степени — от передачи сигналов мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) [8]. Кроме того, обнаружено, что индукция микроРНК-181 ассоциирована с формированием резистентности к ингибиторам BRAF [9]. В целом уже сформированы экспериментальные представления о вовлеченности микроРНК в механизмы опухолевой прогрессии, однако их значимость не подтверждена на клиническом материале.

Цель исследования — изучение экспрессии микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b и -193b в ткани меланомы в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли.

Материалы и методы

В исследование включен 21 пациент с верифицированным диагнозом «меланома кожи различных локализаций и слизистых оболочек полости носа T1a–4bN0M0

I–IV стадий», получавших лечение в отделении опухолей головы и шеи Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Заболевание стадии T1aN0M0 выявлено у 4 (19 %) пациентов, T1bN0M0 – у 5 (23,5 %), T2bN0M0 – у 1 (5 %), T3aN0M0 – у 5 (23,5 %), T3bN0M0 – у 1 (5 %), T4aN0M0 – у 4 (19 %), T4bN0M0 – у 1 (5 %).

Пациенты разделены на 5 групп. В 1-ю группу вошли больные с опухолью толщиной <0,75 мм (по классификации Бреслоу), во 2-ю – 0,75–1,5 мм, в 3-ю – 1,51–3, в 4-ю – 3–4 мм, в 5-ю – >4 мм.

Изъязвление опухоли отмечалось у 9 (53 %) больных, у 8 (47 %) пациентов оно не наблюдалось. Глубина инвазии I степени (по классификации Кларка) не была зафиксирована, глубина инвазии II степени отмечена у 6 (35 %) пациентов, III степени – у 6 (35 %), IV степени – у 1 (6,5 %), V степени – у 4 (23,5 %).

Толщина опухоли по Бреслоу <0,75 мм зафиксирована в 2 (12 %) случаях; 0,75–1,5 мм – в 7 (41 %); 1,51–3 мм – в 1 (6 %); 3–4 мм – в 2 (12 %); ≤4,01 мм – в 5 (29 %). Группу контроля составили 10 пациентов с невусами кожи.

Выделение микроРНК. Для определения микроРНК использовали набор реагентов «Лира» («Биолабмикс», Россия) для выделения суммарной РНК и микроРНК. Качество выделенных нуклеиновых кислот оценено с помощью капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, США). Индекс целостности РНК (RIN) составил 2,2–3,3.

Обратную транскрипцию микроРНК проводили с помощью набора реактивов обратной транскрипции (ОТ) M-MuLV-RH («Биолабмикс», Россия).

Количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени. Экспрессию матричной РНК определяли с помощью количественной полимеразной цепной реакции с ОТ в реальном времени (RT-qPCR) на амплификаторе DT prime («ДНК технология», Россия). Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала 12,5 мкл «БиоМастер» HS-qPCR SYBR Blue («БиоЛабмикс», Россия), 300 нМ прямого, обратного и RT-праймеров и 50 нг комплементарной ДНК.

Праймеры для RT-qPCR: miR-16-5p – F: 5'-TAGCAGCACGTAATATTGGCG-3'; R: 5'-TGCGTGTCTGGAGTC-3'; miR-27a-3p – RT: 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGACGCGGAAC-3'; miR-27a-3p – F: 5'-GCGGGCGTTACAGTGGCTA-3'; miR-27a-3p – R: 5'-CAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'; hsa-miR-125b – F: 5'-GGATTCCCTGAGACCCCTAAC-3'; R: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'; RT: 5'-GTCGTAT

CCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGCACTCACAAG-3'; hsa-miR-34a-5p – F: 5'-CGCGTGGCAGTGTCTTAGCT-3'; R: 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'; RT: 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCAC TGGATACGACACAACC-3'; hsa-miR-194 – F: 5'-CACGCATGTAACAGCAAC-3'; R: 5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'; RT: 5'-GTCGTATCGAGA. Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл: 95 °C, 10 мин – предварительная денатурация; 40 циклов: первый шаг – 95 °C, 10 с, второй шаг – 60 °C, 20 с. Для количественной оценки уровня экспрессии микроРНК использовали метод 2-ΔΔCt. Эндогенный контроль проводили с использованием экспрессии малой ядерной РНК RNU6.

Биоинформационный анализ. Для исследования генов-мишеней микроРНК проведен анализ баз данных HumanTargetScan (вер. 8.0) и miRTarBase (вер. 9.0).

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 12.0. Результаты определения экспрессии генов представлены как медиана (Q1; Q3). Значимость различий независимых параметров оценивали по U-критерию Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования выявлено снижение уровней экспрессии микроРНК-27a-3p и микроРНК-16-5b, изучаемых в зависимости от классификации меланомы по Бреслоу (табл. 1). Экспрессия микроРНК-27a-3p в группе 5 (толщина опухоли >4 мм) была в 1,7 раза ниже по сравнению с группой 2 (толщина опухоли 0,75–1,5 мм). При этом экспрессия микроРНК-16-5b в группе 5, напротив, была в 21,7 раза выше по сравнению с группами 3 (толщина опухоли 1,51–3 мм) и 4 (толщина опухоли 3–4 мм).

Разнонаправленные изменения экспрессии микроРНК выявлены при сравнении показателей в группах, различающихся по глубине инвазии. Отмечено снижение экспрессии микроРНК-27a в 4 раза в группе с инвазией III степени (по классификации Кларка) по сравнению с глубиной инвазии II степени, что сопровождалось ростом экспрессии микроРНК-16-5b и микроРНК-125 в 8,7 и 19,8 раза соответственно (табл. 2).

Отмечено, что наличие изъязвления ассоциировано с разнонаправленными тенденциями в изучаемой панели маркеров (табл. 3). При этом наличие признаков изъязвления связано с низким уровнем экспрессии микроРНК-27a-3p на фоне роста экспрессии транскрипционных факторов микроРНК-16-5b и микроРНК-34a-5p.

Таблица 1. Экспрессия микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b и -193b в ткани меланомы в зависимости от толщины опухоли по Бреслоу, медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль)**Table 1.** Expression of microRNA-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b and -193b in melanoma tissue depending on Breslow, median (1st quarter; 3rd quartile)

МикроРНК MicroRNA	Группа 1 (толщина опухоли <0,75 мм; n = 2) Group 1 (tumor thickness <0.75 mm; n = 2)	Группа 2 (толщина опухоли 0,75–1,5 мм; n = 7) Group 2 (tumor thickness 0.75–1.5 mm; n = 7)	Группа 3 (толщина опухоли 1,51–3 мм; n = 1) и группа 4 (n = 2; 3–4 мм; n = 3) Group 3 (tumor thickness 1.51–3 mm; n = 1) and group 4 (n = 2; 3–4 mm; n = 3)	Группа 5 (толщина опухоли >4,0 мм; n = 5) Group 5 (tumor thickness > 4.0 mm; n = 5)
МикроРНК-193b MicroRNA-193b	1,52 (0,47; 2,46)	0,76 (0,29; 1,23)	0,56 (0,30; 1,02)	1,92 (0,00; 9,85)
МикроРНК-27a MicroRNA-27a	1,34 (0,78; 1,88)	1,62 (0,50; 2,14)	0,40 (0,15; 0,66)	0,93 (0,00; 1,87)*, **
МикроРНК-16-5b MicroRNA-16-5b	0,29 (0,04; 0,82)	0,09 (0,00; 0,50)	1,52 (0,02; 3,03)	0,07 (0,00; 0,14)*, ***
МикроРНК-125b25b MicroRNA-125b25b	1,53 (0,16; 4,60)	0,61 (0,20; 3,18)	0,81 (0,72; 1,21)	0,02 (0,00; 0,02)
МикроРНК-34a-5p MicroRNA-34a-5p	0,11 (0,00; 0,66)	0,84 (0,43; 1,11)	0,70 (0,25; 1,15)	0,16 (0,03; 0,35)

*Значимость различий по критерию Крускала–Уоллиса ($p < 0,05$). **Значимость различий по сравнению с группой 2 ($p < 0,05$).

***Значимость различий по сравнению с группами 3 и 4 ($p < 0,05$).

*Significance of differences by Kruskal–Wallis test ($p < 0.05$). **Significance of differences compared to group 2 ($p < 0.05$). ***Significance of differences compared with groups 3 and 4 ($p < 0.05$).

Таблица 2. Экспрессия микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b и -193b в ткани меланомы в зависимости от глубины инвазии по классификации Кларка, медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль)**Table 2.** Expression of microRNA-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b and -193b in melanoma tissue depending on Clark level of invasion, median (1st quarter; 3rd quartile)

МикроРНК MicroRNA	Глубина инвазии II степени Degree II invasion depth	Глубина инвазии III степени Degree III invasion depth
МикроРНК-193b MicroRNA-193b	1,52 (1,23; 2,46)	0,55 (0,29; 0,81)
МикроРНК-27a MicroRNA-27a	1,34 (0,61; 1,88)	0,33 (0,00; 0,66)*
МикроРНК-16-5b MicroRNA-16-5b	0,26 (0,01; 0,82)	2,27 (1,52; 3,03)*
МикроРНК-125 MicroRNA-125	0,16 (0,04; 1,53)	3,18 (0,25; 1,07)*
МикроРНК-34a-5p MicroRNA-34a-5p	0,63 (0,05; 1,15)	0,66 (0,25; 1,07)

*Значимость различий по сравнению с группой меланомы с глубиной инвазии II степени ($p < 0,05$).

*Significance of differences compared with melanoma group of grade II invasion depth ($p < 0.05$).

Таблица 3. Экспрессия микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b и -193b в ткани меланомы в зависимости от наличия изъязвления, медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль)

Table 3. Expression of microRNA-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b and -193b in melanoma tissue depending on the presence of ulcerations, (1st quarter; 3rd quartile)

МикроРНК MicroRNA	Изъязвления нет No ulceration	Изъязвления есть Ulcerations are present
МикроРНК-193b MicroRNA-193b	9,85 (1,25;10,56)	0,76 (0,29; 1,23)
МикроРНК-27a MicroRNA-27a	1,74 (1,62; 1,87)	0,40 (0,15; 0,66)*
МикроРНК-16-5b MicroRNA-16-5b	0,07 (0,00; 0,14)	1,52 (0,02; 3,03)*
МикроРНК-125 MicroRNA-125	0,25 (0,02; 2,83)	0,40 (0,00; 0,81)
МикроРНК-34a-5p MicroRNA-34a-5p	0,03 (0,00; 0,16)	0,74 (0,25; 1,15)*

*Значимость различий по сравнению с группой без признаков изъязвления ($p < 0,05$).

*Significance of differences compared with group having no ulceration signs ($p < 0.05$).

Обсуждение

МикроРНК-27a-3p, -16-5b и -34a-5p относятся к значимым супрессорам опухолевого роста и ассоциированы с увеличением стадии заболевания и наличием признаков изъязвления в опухоли. При этом повышение уровня экспрессии микроРНК-125 наблюдалось только при наличии признаков инвазивного роста. В ходе нашего исследования на клиническом материале продемонстрировано, что эпигенетическая регуляция играет большую роль в онкогенезе; ранее это показали результаты ряда экспериментальных работ [2, 3].

Выявлено, что снижение экспрессии микроРНК-27b вовлечено в механизмы опухолевой прогрессии, что, вероятно, связано с активацией онкогена *MUC* [5]. При этом повышение уровня экспрессии микроРНК-16 и микроРНК-34a сопровождало появление признаков изъязвления и увеличение глубины инвазии. Полученные данные также подтверждают факт участия данных малых некодирующих последовательностей в механизмах инактивации онкогена *p53*, что отягощает течение патологического процесса [6]. При этом для микроРНК-125b получены противоположные данные о росте уров-

ня ее экспрессии с увеличением глубины инвазии, что продемонстрировано в работе J. Yan и соавт. [7]. Так, для группы высокой экспрессии микроРНК-125 был характерен более благоприятный прогноз, чем для группы низкой экспрессии этой микроРНК, при которой могло наблюдаться метастазирование меланомы в лимфатические узлы и другие органы [10]. Вероятно, изменение молекулярной картины опухоли отражает ее биологические особенности, а микроРНК, являясь значимыми регуляторами экспрессии транскрипционных, ростовых факторов, могут опосредованно влиять на интенсивность процессов опухолевого роста.

Заключение

Таким образом, выявлены особенности экспрессии микроРНК в ткани меланомы. Изменение экспрессии микроРНК-27a-3p, -16-5b, -34a-5p и -125b связано с толщиной опухоли, глубиной ее инвазии и наличием признаков инвазивного роста. Представленные данные свидетельствуют о возможной практической значимости этих параметров в диагностике меланомы кожи и контроле над ее лечением.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Никольников К.В., Богданова В.А., Спирина Л.В. и др. Экспрессия транскрипционных, ростовых факторов, компонентов сигнального пути АКТ/мTOR, рецепторов и лигандов программируемой клеточной гибели ткани меланомы. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(1):46–54. DOI: 10.17650/2313-805X-2024-11-1-46-54
Nikulnikov K.V., Bogdanova V.A., Spirina L.V. et al. Transcriptional, growth factors, components of the AKT/mTOR signaling pathway, receptors and ligands of programmed cell death expression in melanoma. Успехи молекулярной онкологии = Advances in Molecular Oncology Advances in Molecular Oncology 2024;11(1):46–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2024-11-1-46-54
2. Ghafouri-Fard S., Gholipour M., Taheri M. MicroRNA signature in Melanoma: biomarkers and therapeutic targets. Front Oncol 2021;11:608987. DOI: 10.3389/fonc.2021.608987
3. Timár J., Ladányi A. Molecular pathology of skin melanoma: epidemiology, differential diagnostics, prognosis and therapy prediction. Int J Mol Sci 2022;23(10):5384. DOI: 10.3390/ijms23105384. PMID: 35628196
4. Gautron A., Migault M., Bachelot L. et al. Human TYRP1: two functions for a single gene? Pigment Cell Melanoma Res 2021;34(5):836–52. DOI: 10.1111/pcmr.12951
5. Tian Y., Zeng J., Yang Z. MicroRNA-27b inhibits the development of melanoma by targeting MYC. Oncol Lett 2021;21(5):370. DOI: 10.3892/ol.2021.12631
6. Hwang T.I., Cui Y.C., Chen Y.C. et al. Tumor suppressive functions of hsa-miR-34a on cell cycle, migration and protective autophagy in bladder cancer. Int J Oncol 2023;62(5):66. DOI: 10.3892/ijo.2023.5514
7. Yan J., Jiang Q., Lu H. et al. Association between microRNA-125b expression in formalin-fixed paraffin-embedded tumor tissues and prognosis in patients with melanoma. Oncol Lett 2019;18(2):1856–62. DOI: 10.3892/ol.2019.10506
8. Anelli V., Ordas A., Kneitz S. et al. Ras-Induced miR-146a and 193a target Jmjd6 to regulate melanoma progression. Front Genet 2018;9:675. DOI: 10.3389/fgene.2018.00675
9. Barbato A., Iuliano A., Volpe M. et al. Integrated genomics identifies miR-181/TFAM pathway as a critical driver of drug resistance in melanoma. Int J Mol Sci 2021;22(4):1801. DOI: 10.3390/ijms22041801
10. Poniewierska-Baran A., Zadroga L., Danilyan E. et al. MicroRNA as a diagnostic tool, therapeutic target and potential biomarker in cutaneous malignant melanoma detection—narrative review. Int J Mol Sci 2023;24(6):5386. DOI: 10.3390/ijms24065386

Вклад авторов

В.А. Богданова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Л.В. Спирина: написание текста статьи, разработка дизайна исследования;
С.Ю. Чижевская: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.A. Bogdanova: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;
L.V. Spirina: article writing, research design development;
S.Yu. Chizhevskaya: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID authors

В.А. Богданова / V.A. Bogdanova: <https://orcid.org/0009-0003-8473-4182>
Л.В. Спирина / L.V. Spirina: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>
С.Ю. Чижевская / S.Yu. Chizhevskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2974-4778>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет». Пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russia. The patients signed a voluntary consent to participate in the study.

Статья поступила: 05.09.2024. **Принята к публикации:** 08.10.2024. **Опубликована онлайн:** 20.01.2025.
Article submitted: 05.09.2024. **Accepted for publication:** 08.10.2024. **Published online:** 20.01.2025.

Местно-распространенная ангиосаркома кожи лица и волосистой части головы (клинический случай)

Д.В. Багдасарова¹, И.А. Леухина¹, А.А. Коломейцева¹, Е.Ю. Вертиева², Н.В. Кокосадзе¹, И.С. Мамонтова¹, А.А. Феденко¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Дарья Валерьевна Багдасарова dasha.bagdasarova@gmail.com

Ангиосаркома представляет собой редкое злокачественное новообразование, развивающееся из эндотелиальных клеток и способное поражать любые ткани и органы, но наиболее часто – кожный покров головы и шеи. Данная опухоль характеризуется агрессивным течением и ранним гематогенным метастазированием, что обуславливает неблагоприятный прогноз заболевания, а также необходимость диагностики этой патологии на начальных стадиях. Раннее выявление ангиосарком является довольно трудной задачей в связи со сложностью дифференциальной диагностики и установления патоморфологического диагноза.

В статье представлен клинический случай лечения местно-распространенной ангиосаркомы кожи лица и волосистой части головы, демонстрирующий агрессивность этой редкой опухоли и актуальность ее ранней диагностики.

Ключевые слова: ангиосаркома, саркома мягких тканей, химиотерапия

Для цитирования: Багдасарова Д.В., Леухина И.А., Коломейцева А.А. и др. Местно-распространенная ангиосаркома кожи лица и волосистой части головы (клинический случай). Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(4):106–18.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-106-118>

LOCALLY ADVANCED ANGIOSARCOMA OF THE FACIAL SKIN AND SCALP (A CLINICAL CASE)

D.V. Bagdasarova¹, I.A. Leukhina¹, A.A. Kolomeitseva¹, E.Yu. Vertieva², N.V. Kokosadze¹, I.S. Mamontova¹, A.A. Fedenko¹

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Daria Valeryevna Bagdasarova dasha.bagdasarova@gmail.com

Angiosarcoma is a rare malignant neoplasm that develops from endothelial cells and can affect any tissue and organ, but most commonly the skin of the head and neck. This tumor is characterized by aggressive progression and early hematogenous metastasis, which leads to an unfavorable prognosis and underscores the importance of diagnosing this pathology at its early stages. Early detection of angiosarcomas is quite challenging due to the complexity of differential diagnosis and establishing a pathomorphological diagnosis. The article presents a clinical case of treatment for locally advanced angiosarcoma of the facial skin and scalp, demonstrating the aggressiveness of this rare tumor and the relevance of its early diagnosis.

Keywords: angiosarcoma, soft tissue sarcoma, chemotherapy

For citation: Bagdasarova D.V., Leukhina I.A., Kolomeitseva A.A. et al. Locally advanced angiosarcoma of the facial skin and scalp (a clinical case). Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(4):106–18. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-106-118>

Введение

Саркомы представляют собой редкую и гетерогенную группу злокачественных опухолей мезенхимального происхождения и составляют менее 1 % всех злокачественных новообразований у взрослых и примерно 10 % у детей. Приблизительно 80 % новых сарком возникают в мягких тканях, остальные — в костях [1].

По классификации Всемирной организации здравоохранения выделяют более 100 различных гистологических подтипов новообразований мягких тканей [2].

Ангиосаркомы — группа агрессивных опухолей, возникающих из кровеносных или лимфатических сосудов. Они составляют около 15 % всех сарком головы и шеи и 1 % всех сарком мягких тканей [3–5]. Наиболее часто ангиосаркомы встречаются на коже головы и лица. По данным базы The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), в период с 1973 по 2007 г. зарегистрировано 434 кожные ангиосаркомы, из них около 300 (72 %) локализовались в области головы и шеи [6].

Ангиосаркомы головы и шеи, как правило, возникают у пожилых людей (средний возраст пациентов — от 65 до 70 лет) и поражают в основном лиц мужского пола (соотношение мужчин и женщин — 2:1) [5–11]. По данным разных авторов, лучевая терапия (облучение области лица или кожи головы) проведена 5–20 % пациентов с данной патологией [8, 9, 12]. Согласно данным литературы ангиосаркомы характеризуются вариабельными дебютами и клиническими проявлениями [4], в связи с чем возникают сложности в дифференциальной диагностике.

По данным разных авторов, общая 5-летняя выживаемость пациентов с ангиосаркомой кожи области головы и шеи варьирует от 10 до 54 % [13–18]. Согласно базе SEER в период с 1973 по 2007 г. 5- и 10-летняя выживаемость 133 больных с ангиосаркомой кожи головы и шеи составила 34 и 14 % соответственно [6]. Наиболее важными прогностическими факторами выживаемости пациентов с данной патологией являются размер опухоли (<5 см в диаметре) и возможность ее полного удаления [19]. К факторам неблагоприятного прогноза относятся эпителиоидноклеточная морфология [19] и возраст старше 70 лет [20].

Первоначально ангиосаркомы проявляются возникновением красноватых, синюшных или фиолетовых пятен с нечеткими границами. По мере прогрессирования новообразование может достигать крупных размеров с появлением узлов и бляшек [21–23]. В связи с этим дифференциальная диагностика может вызывать трудности, поскольку похожие проявления характерны и для других кожных заболеваний, таких как эритематоз, розацеа, наследственный ангионевротический отек лица и век, саркома Капоши и гемангиома. Зачастую пациенты сначала обращаются к дерматологам.

Для установления диагноза требуется гистологическое исследование биоптата пораженной кожи с иммуногистохимическим исследованием. Высокодифференцированная ангиосаркома гистологически представлена анастомозирующими сосудистыми пространствами, выстланными одним или несколькими слоями эндотелиальных клеток с признаками гиперхромии и увеличения ядер, в связи с чем ее можно ошибочно принять за гемангиому или лимфангиому [24, 25]. Низкодифференцированная ангиосаркома состоит преимущественно из веретенообразных опухолевых клеток, из-за чего ее можно спутать с аденокарциномой или беспигментной меланомой [25].

В связи с редкостью ангиосарком данных об этом заболевании (кроме описания серии клинических случаев), на основе которых можно давать рекомендации по лечению ангиосарком, мало. В случае резектабельности опухоли необходимо выполнять радикальное хирургическое лечение с чистотой краев резекции. Почти для всех пациентов, которым проводится хирургическое вмешательство, рекомендована пред- или послеоперационная лучевая терапия. Эффективность адьювантной или неoadьювантной химиотерапии при резектабельных ангиосаркомах до сих пор неясна. Пациентам с метастатическим поражением или не подлежащим операции можно назначать лекарственное лечение и/или лучевую терапию. Первой линией лечения кожных ангиосарком является монокимиотерапия паклитакселом в еженедельном режиме [26]. Стоит отметить, что в представленном нами ниже клиническом случае самый длительный положительный эффект отмечен именно при применении данной схемы лечения (4,5 мес). В исследовании II фазы M. Agulnik и соавт. у 32 пациентов с метастатическими, местнораспространенными ангиосаркомами или эпителиоидными гемангиоэндотелиомами использовали бевацизумаб. У 4 больных (у 2 — с ангиосаркомами и у 2 — с эпителиоидными гемангиоэндотелиомами) наблюдался частичный ответ (17 %), в 50 % случаев — стабилизация заболевания со средним временем до прогрессирования 26 нед [27]. В многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы ANGIOTAX-PLUS оценена эффективность еженедельного приема паклитаксела в дозе 90 мг/м² (внутривенно в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла в течение 6 циклов) совместно с бевацизумабом в дозе 10 мг/кг (вводили каждые 2 нед) или без него у 50 пациентов с метастатическими или радиоиндуцированными ангиосаркомами. Ранее 16 больных уже получали лекарственное лечение антрациклинами. Медиана наблюдения составила 14,5 мес. Добавление бевацизумаба не привело к улучшению результатов терапии через 6 мес (ответ на лечение — 57 % против 54 %), увеличению медианы выживаемости без прогрессирования или показателей

общей выживаемости (15,9 мес против 19,5 мес) [28]. В мультицентровом исследовании II фазы OER-073 изучалась эффективность применения пазопаниба у 22 пациентов с ангиосаркомами. Зарегистрирован 1 (3%), частичный ответ; показатель клинической пользы (включая полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания) составил 48%. Стоит отметить, что клиническая эффективность была выше у пациентов с ангиосаркомами кожи. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,4 нед, 3-месячная выживаемость без прогрессирования – 54,6% (95% доверительный интервал 36,0–82,9). Таким образом, авторы пришли к выводу о возможном использовании пазопаниба у пациентов с ангиосаркомами [29].

Ниже представлен клинический случай лечения местно-распространенной ангиосаркомы кожи лица и волосистой части головы, демонстрирующий агрессивность этой редкой опухоли и актуальность ее ранней диагностики.

Клинический случай

Пациент 3., 1962 года рождения, обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии в мае 2023 г. с подозрением на ангиосаркому кожи лица.

В августе 2021 г. больной отметил покраснение в периорбитальной области справа с дальнейшим распространением на окружающие ткани. Получил консультацию ревматолога – системный процесс исключен. В сентябре 2022 г. обратился к дерматологу; проведена биопсия кожи, установлен диагноз «эритематоз», назначены метилпреднизолон в дозе 16 мг/сут и гидроксихлорохин в дозе 200 мг/сут. После 1 мес терапии улучшения не отмечено, в связи с чем больной самостоятельно отменил

препараты. С конца января 2023 г. пациент стал отмечать прогрессирование процесса на коже лица. В марте 2023 г. обратился к дерматологу в Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. При осмотре – выраженная эритема на коже лица с синюшным оттенком, четкими границами и отеком в периорбитальных областях, глазные щели сужены. Выполнена панч-биопсия (14.03.2023). По данным патоморфологического заключения – картина ангиосаркомы низкой степени злокачественности.

Пациент обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, где выполнено дообследование. Внешний вид больного представлен на рис. 1.

В ходе мультиспиральной компьютерной томографии шеи, мягких тканей лица и лицевого скелета с внутривенным контрастированием, проведенной в мае 2023 г., в области спинки носа и лба (с латерализацией вправо) визуализировано мягкотканное образование с неровными, нечеткими контурами размерами 44 × 22 × 56 мм, активно накапливающее контрастное вещество в артериальную фазу сканирования. Окружающая жировая клетчатка, клетчатка параорбитальной области – с выраженной инфильтрацией и отеком. Прилежащие костные структуры лицевого скелета – без признаков деструкции. Справа и слева – патологически измененные, увеличенные лимфатические узлы (ЛУ) шеи, преимущественно яремной группы, размерами до 12 × 9 мм, с различной степенью интенсивности накапливающие контрастное вещество. Поднижнечелюстные ЛУ увеличены, патологически изменены, размерами до 18 × 15,5 мм, неравномерно накапливающие контрастное вещество. В зоне сканирования по задней поверхности ската, параселлярно справа определяется участок интенсив-



Рис. 1. Внешний вид пациента при обращении в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена
Fig. 1. Patient appearance when contacting P.A. Hertzzen Moscow Oncology Research Institute

ного накопления контрастного вещества размерами $21 \times 8,5 \times 20$ мм (сосудистое образование? менигиома? метастазы?).

Данных, свидетельствующих об отдаленном метастазировании, не получено.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) мягких тканей лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием от мая 2023 г. в мягких тканях лица в области спинки носа и лба, больше справа, определяется объемное образование неправильной формы, с изоинтенсивным магнитно-резонансным сигналом на T1- и T2-взвешенных изображениях, слабогиперинтенсивным в режиме Flair, с выпадением сигнала на ADC-карте, с неровными, нечеткими контурами, горизонтальным размером 56 мм, сагиттальным – 22 мм, вертикальным – 43 мм, с неравномерным активным накоплением контрастного вещества (рис. 2). Окружающая жировая клетчатка и клетчатка параорбитальной области – с выраженной инфильтрацией и отеком. При

контрастировании отмечается фиксация контрастного препарата в окружающей клетчатке. Определяются множественные увеличенные видоизмененные ЛУ шеи, преимущественно яремной группы справа, вертикальными размерами до 13 мм, различной степени интенсивности, накапливающие контрастное вещество.

По данным ультразвукового исследования шеи от мая 2023 г. в мягких тканях шеи, начиная от подбородочной области, с распространением вниз, на переднюю поверхность шеи, в подкожно-жировой клетчатке (ПЖК) определяется гипоэхогенное образование в виде тяжа, скудно васкуляризованное, протяженностью ~26 мм (метастаз?). Ниже визуализируются суспензионные аваскулярные образования схожей гипоэхогенной гетерогенной структуры с неровными, довольно четкими контурами, размерами 15×11 мм и 8×6 мм (суспензионные ЛУ?). В других отделах шеи с обеих сторон определяются единичные гиперплазированные ЛУ размером до 6 мм, без признаков атипии.

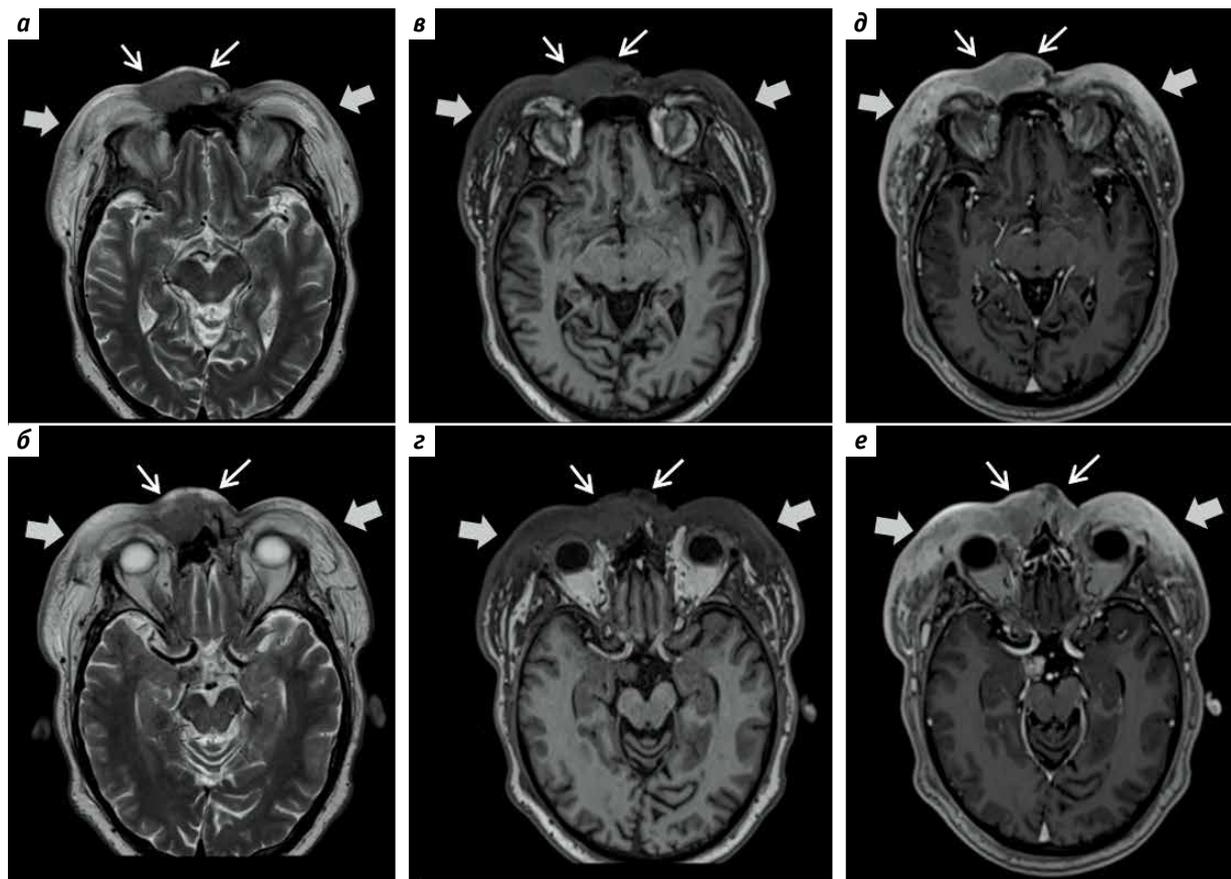


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография мягких тканей лицевого отдела черепа пациента до лечения, аксиальные срезы на двух различных уровнях: а, б – T2-взвешенные изображения; в, г – T1-взвешенные изображения; д, е – T1-взвешенные изображения, постконтрастные томограммы. Опухолевое образование мягких тканей лицевого отдела черепа (указано тонкими стрелками) неоднородной структуры с неровными и нечеткими контурами, неравномерно накапливающее контрастный препарат. Магнитно-резонансная картина лимфостаза мягких тканей лица (указано толстыми стрелками)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of soft tissues of the facial part of the patient's skull before treatment, axial sections at two different levels: а, б – T2-weighted images; в, г – T1-weighted images; д, е – T1-weighted images, post-contrast tomograms. Tumor of soft tissues of the facial part of the skull (indicated by thin arrows) of heterogeneous structure with uneven and fuzzy contours, unevenly accumulating contrast drug. Magnetic resonance picture of facial soft tissue lymphostasis (indicated by thick arrows)

Результаты цитологического исследования пункта образования мягких тканей подбородочной области и ЛУ шеи от 01.08.2023: метастаз неэпителиального эпителиоверетенноклеточного новообразования в виде немногочисленных клеток, возможно, ангиосаркома.

Гистологические препараты пересмотрены в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена — филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии. В готовом препарате — фрагменты кожи, в дерме которых выяв-

лена пролиферация сосудистой неоплазии из эндотелиоцитов с умеренно плеоморфными атипичными ядрами, единичными фигурами митозов, формированием анастомозирующих, частью зияющих сосудистых просветов разного калибра; часть эндотелиоцитов — с *hobnail*-морфологией (рис. 3). В предоставленных иммуногистохимических препаратах опухолевые клетки экспрессируют *D2-40* и *ERG1* и не экспрессируют *melan A*, *S100*, *HMB45*, *CD34*, *CD31* и *HHV8* (рис. 4). Заключение: ангиосаркома кожи лица низкой степени злокачественности.

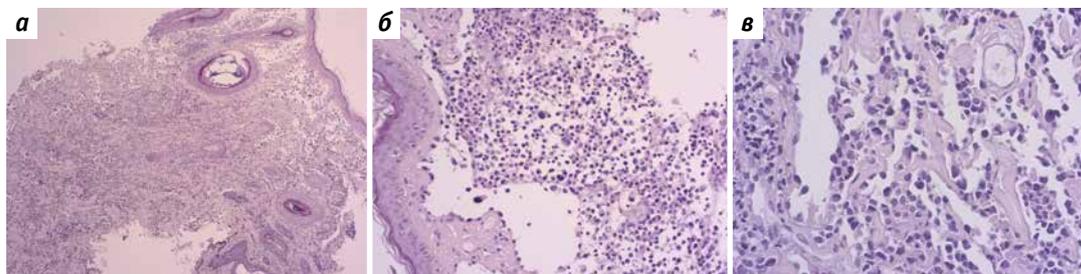


Рис. 3. Морфологическое исследование. В дерме — комплексы анастомозирующих неопластических сосудов, выстланных гиперхромными эндотелиальными клетками с умеренной атипией и плеоморфизмом ядер, часть клеток — с умеренной эозинофильной цитоплазмой, редкими фигурами митозов, местами флоттирующими в виде сосочковоподобных сосудистых «почек», разделенными коллагеновыми волокнами дермы, окрашивание гематоксилином и эозином: а — $\times 40$; б — $\times 200$; в — $\times 400$

Fig. 3. Morphological analysis. In the dermis — complexes of anastomosing neoplastic vessels lined with hyperchromic endothelial cells with moderate nuclei atypia and pleomorphism, some cells with moderate eosinophilic cytoplasm, rare mitoses figures, floating in places in the form of papillary-like vascular “kidneys,” separated by dermis collagen fibers, staining with hematoxylin and eosin: а — $\times 40$; б — $\times 200$; в — $\times 400$

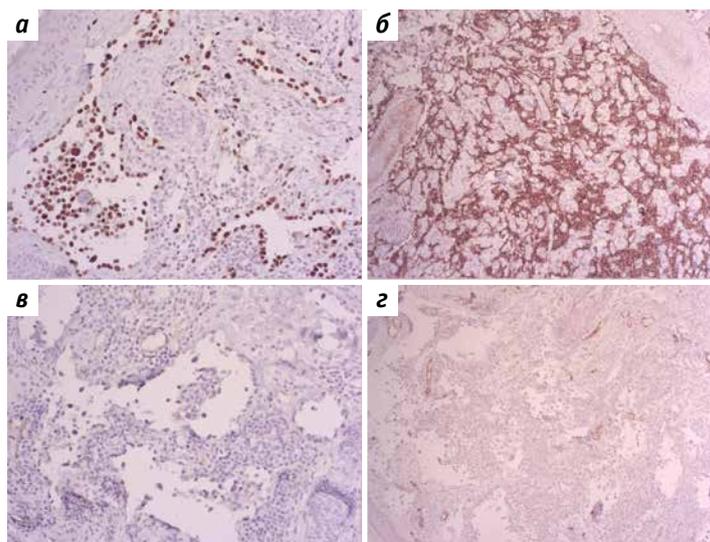


Рис. 4. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Опухолевые эндотелиальные клетки демонстрируют абберрантный иммунофенотип: яркую мономорфную экспрессию антител к *ERG* и подопланину (*D2-40*), характерных для сосудистых опухолей, с утратой экспрессии опухолевыми клетками антител к *CD31*, *CD34*: а — ИГХ-реакция с антителом к *ERG* — яркая ядерная экспрессия на опухолевых клетках, $\times 200$; б — ИГХ-реакция с антителом к подопланину (*D2-40*) — яркая мембранная экспрессия на опухолевых клетках, $\times 200$; в — ИГХ-реакция с антителом к *CD31* — отсутствие экспрессии на опухолевых клетках при сохранении экспрессии на питающих опухоль остаточных сосудах дермы; г — ИГХ-реакция с антителом к *CD34*, отсутствие экспрессии на опухолевых клетках при сохранении экспрессии на питающих опухоль остаточных сосудах дермы, $\times 200$

Fig. 4. Immunohistochemical (IHC) analysis. Tumor endothelial cells demonstrate an aberrant immunophenotype: bright monomorphic expression of antibodies to *ERG* and podoplanin (*D2-40*) that are typical for vascular tumors with loss of tumor cell expression of antibodies to *CD31*, *CD34*: а — IHC reaction with antibody to *ERG* — bright nuclear expression on tumor cells, $\times 200$; б — IHC reaction with antibody to podoplanin (*D2-40*) — bright membrane expression on tumor cells, $\times 200$; в — IHC reaction with *CD31* antibody — absence of expression on tumor cells while maintaining expression on tumor-feeding residual dermal vessels; г — IHC reaction with antibody to *CD34*, lack of expression on tumor cells while maintaining expression on tumor-feeding residual vessels of the dermis, $\times 200$



Рис. 5. Вид пациента после 9 еженедельных введений паклитаксела
Fig. 5. Patient appearance after 9 weekly paclitaxel administrations

Таким образом, на основании анамнеза, физикально-го обследования, данных морфологического и инструментальных исследований пациенту установлен диагноз: ангиосаркома кожи лица и волосистой части головы, метастазы в ЛУ шеи.

На консилиуме принято решение о проведении монохимиотерапии (по схеме паклитаксел в дозе 80 мг/м² внутривенно еженедельно) с последующим контрольным обследованием через 9 нед.

С 12.05.2023 по 07.07.2023 проведено 9 еженедельных введений паклитаксела с удовлетворительной переносимостью. Отмечены уменьшение отека мягких тканей лица и гиперемии кожи, расширение глазных щелей (рис. 5). По данным контрольного обследования после 9 введений паклитаксела выявлена положительная динамика в виде выраженного уменьшения образования в мягких тканях носа и лба и отека мягких тканей лица и покраснения кожи. По данным МРТ мягких тканей лицевой области от 22.07.2023 по сравнению с результатами МРТ головного мозга с контрастированием от 08.05.2023: ЛУ челюстно-лицевой области, ПЖК, а также мягкие ткани (преимущественно справа) нижней челюсти, носа, околоушной, щечной, параорбитальной, скуловой областей, лба увеличены за счет отека и инфильтрации несколько в меньшей степени, чем ранее (рис. 6). На фоне отека в тканях носа и лба справа визуализируется участок уплотнения неправильной формы (очаговое образование) с нечеткими, неровными контурами размерами 12 × 10 × 14 мм (до лечения — 36 × 22 × 42 мм).

По данным МРТ мягких тканей шеи в клетчатке передней поверхности шеи (кпереди от щитовидного хряща) определяется группа образований размерами до 14 × 13 × 16 мм, неоднородно накапливающих контрастное вещество. В левой доле щитовидной железы — объемное образование с четкими, ровными контурами раз-

мерами 20 × 15 × 20 мм, со слабым накоплением контрастного вещества по периферии.

Суммарно выполнено 18 введений паклитаксела. Положительная динамика нарастала: наблюдалось уменьшение отека мягких тканей лица и гиперемии кожи. Она сохранялась до 15-го введения препарата (рис. 7). После 18-го введения паклитаксела динамика стала разнонаправленной: клинически и визуально отмечены увеличение ЛУ и отека лица, а также усугубление гиперемии (рис. 8). По данным МРТ лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием от 26.09.2023 выявлено образование мягких тканей лица, при сравнении с МРТ от 22.07.2023 отмечено небольшое уменьшение отека и толщины ПЖК. Также визуализированы множественные увеличенные ЛУ яремной, подчелюстной и подбородочной групп; при сравнении с МРТ от 22.07.2023 обнаружено увеличение их размеров на фоне уменьшения единичного подбородочного ЛУ. Выявлено утолщение слизистых оболочек верхнечелюстных и решетчатых пазух.

Монохимиотерапия 2-й линии МХТ по схеме доксорубицин в дозе 60 мг/м² 1 раз в 3 нед начата 02.10.2023. Клинически отмечена выраженная отрицательная динамика в виде увеличения отека тканей лица, синюшной гиперемии и сужения глазных щелей (рис. 9).

Монохимиотерапия 3-й линии по схеме бевацизумаб в дозе 15 мг/кг 1 раз в 3 нед начата 17.10.2023. Отмечена выраженная отрицательная динамика в виде продолжения увеличения отека тканей лица, синюшной гиперемии и сужения глазных щелей (рис. 10).

С 26.10.2023 по 10.01.2024 проводилась таргетная терапия по схеме: пазопаниб в дозе 800 мг/сут. В первые 4 нед приема препарата отмечалась положительная динамика в виде уменьшения отека кожи лица и гиперемии (рис. 11–14). Однако при плановом осмотре через 8 нед приема пазопаниба выявлена выраженная отрицательная динамика в виде продолжения увеличения отека тканей

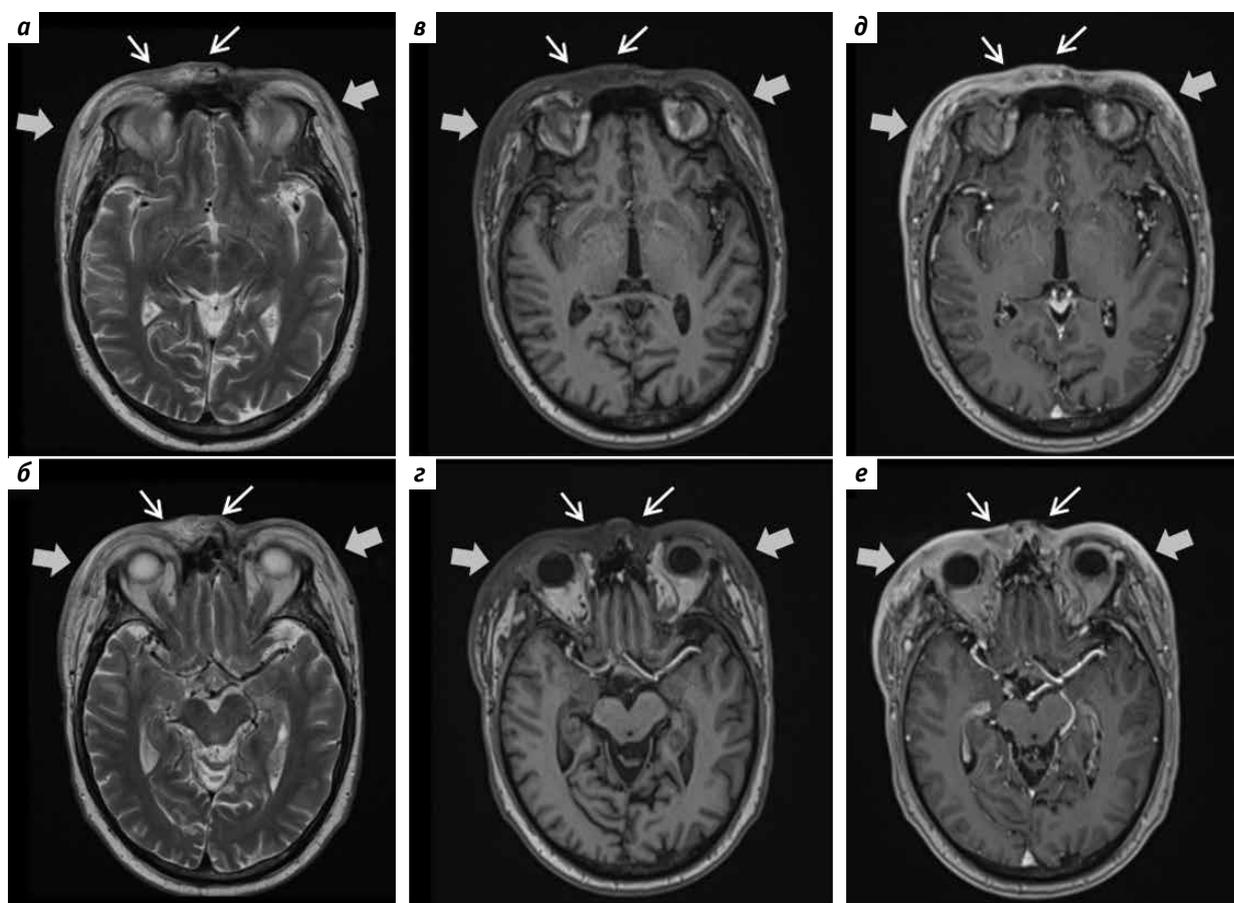


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография мягких тканей лицевого отдела черепа пациента после лечения, аксиальные срезы на двух различных уровнях: а, б – T2-взвешенные изображения; в, г – T1-взвешенные изображения; д, е – T1-взвешенные изображения, постконтрастные томограммы. Опухолевое образование мягких тканей лицевого отдела черепа (указано тонкими стрелками) значительно уменьшилось, отмечается снижение степени выраженности отека мягких тканей лица (указано толстыми стрелками)

Fig. 6. Magnetic resonance imaging of soft tissues of the facial skull of the patient after treatment, axial sections at two different levels: а, б – T2-weighted images; в, г – T1-weighted images; д, е – T1-weighted images, post-contrast tomograms. Tumor formation of soft tissues of the facial skull (indicated by thin arrows) was significantly decreased; there is decrease in severity of soft tissue edema of the face (indicated by thick arrows)



Рис. 7. Вид пациента после 15 еженедельных введений паклитаксела
Fig. 7. Patient appearance after 15 weekly paclitaxel administrations



Рис. 8. Вид пациента перед началом монохимиотерапии 2-й линии доксорубицином
Fig. 8. Patient appearance before initiation of 2nd line monochemotherapy with doxorubicin



Рис. 9. Вид пациента до начала монохимиотерапии 3-й линии бевацизумабом
Fig. 9. Patient appearance prior to initiation of 3rd line bevacizumab monochemotherapy



Рис. 10. Вид пациента до начала монохимиотерапии 4-й линии pazopanibом
Fig. 10. Patient appearance prior to initiation of 4th line pazopanib monochemotherapy



Рис. 11. Вид пациента через 2 нед приема пазопаниба
Fig. 11. Patient appearance after 2 weeks administration of pazopanib



Рис. 12. Вид пациента через 3 нед приема пазопаниба
Fig. 12. Patient appearance after 3 weeks administration of pazopanib



Рис. 13. Вид пациента через 4 нед приема пазопаниба
Fig. 13. Patient appearance after 4 weeks administration of pazopanib



Рис. 14. Вид пациента через 6 нед приема пазопаниба
Fig. 14. Patient appearance after 6 weeks administration of pazopanib



Рис. 15. Вид пациента до начала проведения полихимиотерапии 5-й линии (GemTax)

Fig. 15. Patient appearance before the start of 5th line polychemotherapy (GemTax)

лица, синюшной гиперемии и сужения глазных щелей с распространением на боковые отделы лица (рис. 15). По данным МРТ лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием от 07.12.2023 – магнитно-резонансная картина образования мягких тканей лица. При сравнении с МРТ от 26.09.2023 выявлены небольшое увеличение отека и толщины ПЖК, множественные увеличенные ЛУ яремной, подчелюстной и подбородочной групп.

С 15.01.2024 проведен 1 курс полихимиотерапии по схеме GemTax с редукцией доз (гемцитабин в дозе 750 мг/м² внутривенно капельно в 1-й и 8-й дни + доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно в 8-й день) (при поддержке гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в 9–15-й дни). Также отмечена отрицательная динамика в виде продолжения нарастания отека тканей лица и распада опухоли (рис. 16).



Рис. 16. Вид пациента через 1 нед после курса GemTax

Fig. 16. Patient appearance 1 week after GemTax



Рис. 17. Вид пациента после 1 курса пембролизумаба
Fig. 17. Patient appearance after 1 course of pembrolizumab

В качестве последней линии лечения предпринята попытка иммунотерапии пембролизумабом. Однако клинически отмечено дальнейшее нарастание отрицательной динамики с распадом опухоли и кровотечением из мягких тканей лица (рис. 17), наблюдалось усиление выраженности кахексии, появился зловонный запах, соматический статус ухудшился (оценка по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)) – 3 балла). Назначены антибиотики широкого спектра действия. Дальнейшее противоопухолевое лечение признано нецелесообразным. Проводилась симптоматическая терапия. Пациент скончался 25.04.2024. Продолжительность жизни больного с момента установления диагноза составила 11 мес.

Заключение

Ангиосаркома кожи лица и волосистой части головы – редкая и крайне агрессивная опухоль, которая плохо поддается лечению и контролю посредством лекарственной терапии. Хирургическое вмешательство

при данной патологии не всегда возможно выполнить в связи с особенностями локализации опухоли. Кроме того, важно правильно диагностировать заболевание, чтобы начать лечение как можно раньше. Представленный клинический случай продемонстрировал, что проведение корректной дифференциальной и патоморфологической диагностики представляет собой наиболее сложный аспект ведения пациентов с ангиосаркомками. Исходя из вышесказанного, ключевыми препаратами в лечении ангиосарком мягких тканей лица являются паклитаксел, бевацизумаб и пазопаниб. Однако в нашем клиническом случае бевацизумаб не показал клинической эффективности.

Таким образом, лечение ангиосарком представляет большие сложности, которые обусловлены рядом факторов: поздним установлением диагноза, сложностью дифференциальной диагностики из-за редкости патологии и плохого ответа на лекарственное лечение, связанного с вариабельной чувствительностью к лекарственным препаратам.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7. DOI: 10.3322/caac.21708
- World Health Organization classification of tumours editorial board. Soft tissue and bone tumours. 5th edn. International Agency for Research on Cancer, 2020. Vol 3.
- Wanebo H.J., Konecny R.J., MacFarlane J.K. et al. Head and neck sarcoma: report of the head and neck sarcoma registry. Society of Head and Neck Surgeons Committee on Research. *Head Neck* 1992;14(1):1–7. DOI: 10.1002/hed.2880140102
- Weber R.S., Benjamin R.S., Peters L.J. et al. Soft tissue sarcomas of the head and neck in adolescents and adults. *Am J Surg* 1986;152(4):386. DOI: 10.1016/0002-9610(86)90309-0
- Freedman A.M., Reiman H.M., Woods J.E. Soft-tissue sarcomas of the head and neck. *Am J Surg* 1989;158(4):367. DOI: 10.1016/0002-9610(89)90135-9
- Albores-Saavedra J., Schwartz A.M., Henson D.E. et al. Cutaneous angiosarcoma. Analysis of 434 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973–2007. *Ann Diagn Pathol* 2011;15(2):93. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2010.07.012
- Farhood A.I., Hajdu S.I., Shiu M.H., Strong E.W. Soft tissue sarcomas of the head and neck in adults. *Am J Surg* 1990;160(4):365. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80544-6
- Lydiatt W.M., Shaha A.R., Shah J.P. Angiosarcoma of the head and neck. *Am J Surg* 1994;168(5):451. DOI: 10.1016/s0002-9610(05)80097-2
- Mark R.J., Tran L.M., Sercarz J. et al. Angiosarcoma of the head and neck. The UCLA experience 1955 through 1990. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119(9):973. DOI: 10.1001/archotol.1993.01880210061009
- Panje W.R., Moran W.J., Bostwick D.G., Kitt V.V. Angiosarcoma of the head and neck: review of 11 cases. *Laryngoscope* 1986;96(12):1381. DOI: 10.1288/00005537-198612000-00012
- Fury M.G., Antonescu C.R., Van Zee K.J. et al. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J* 2005;11(3):241. DOI: 10.1097/00130404-200505000-00011
- Maddox J.C., Evans H.L. Angiosarcoma of skin and soft tissue: a study of forty-four cases. *Cancer* 1981;48(8):1907. DOI: 10.1002/1097-0142(19811015)48:8<1907::aid-cncr2820480832>3.0.co;2-t
- Hodgkinson D.J., Soule E.H., Woods J.E. Cutaneous angiosarcoma of the head and neck. *Cancer* 1979;44(3):1106–13. DOI: 10.1002/1097-0142(197909)44:3<1106::aid-cncr2820440345>3.0.co;2-c
- Holden C.A., Spittle M.F., Jones E.W. Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment. *Cancer* 1987;59(5):1046. DOI: 10.1002/1097-0142(19870301)59:5<1046::aid-cncr2820590533>3.0.co;2-6
- Pawlik T.M., Paulino A.F., McGinn C.J. et al. Cutaneous angiosarcoma of the scalp: a multidisciplinary approach. *Cancer* 2003;98(8):1716–26. DOI: 10.1002/cncr.11667
- Köhler H.F., Neves R.I., Brechtbühl E.R. et al. Cutaneous angiosarcoma of the head and neck: report of 23 cases from a single institution. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139(4):519–24. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.07.022
- Guadagnolo B.A., Zagars G.K., Araujo D. et al. Outcomes after definitive treatment for cutaneous angiosarcoma of the face and scalp. *Head Neck* 2011;33(5):661–7. DOI: 10.1002/hed.21513
- Dettenborn T., Wermker K., Schulze H.J. et al. Prognostic features in angiosarcoma of the head and neck: a retrospective monocenter study *J Craniomaxillofac Surg* 2014;42(8):1623–8. DOI: 10.1016/j.jcms.2014.05.002
- Lahat G., Dhuka A.R., Hallevi H. et al. Angiosarcoma: clinical and molecular insights. *Ann Surg* 2010;251(6):1098. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181dbb75a
- Patel S.H., Hayden R.E., Hinni M.L. et al. Angiosarcoma of the scalp and face: the Mayo Clinic experience. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141(4):335. DOI: 10.1001/jamaoto.2014.3584
- Cole D.W., Huerta T., Andea A., Tejasvi T. Purpuric plaques – dermoscopic and histopathological correlation of cutaneous angiosarcoma. *Dermatol Pract Concept* 2020;10(4):e2020084. DOI: 10.5826/dpc.1004a84
- Esbeen L.V., Roquet-Gravy P.-P. Improvement of stewart-treves angiosarcoma through interleukin 23p19 inhibition. *JAAD Case Rep* 2021;17:84–6. DOI: 10.1016/j.jidcr.2021.09.035
- Seleri G.T., Guilherme M.R., Prestes A.L.O., Moreira C.R. Dermoscopy performs an important role to diagnose radiation-induced angiosarcoma on the breast. *Dermatol Pract Concept* 2022;12(3):e2022111. DOI: 10.5826/dpc.1203a111
- Machado I., Giner F., Lavernia J. et al. Angiosarcomas: histology, immunohistochemistry and molecular insights with implications for differential diagnosis. *Histol Histopathol* 2021;36(1):3–18. DOI: 10.14670/HH-18-246
- Shustef E., Kazlouskaya V., Prieto V.G. et al. Cutaneous angiosarcoma: a current update. *J Clin Pathol* 2017;70(11):917–25. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204601
- Schlemmer M., Reichardt P., Verweij J. et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 2008;44(16):2433–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.037
- Agulnik M., Yarber J.L., Okuno S.H. et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol* 2013;24(1):257. DOI: 10.1093/annonc/mds237
- Ray-Coquard I.L., Domont J., Tresch-Bruneel E. et al. Paclitaxel given once per week with or without bevacizumab in patients with advanced angiosarcoma: a randomized phase ii trial. *J Clin Oncol* 2015;33(25):2797. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8505
- Thieblaud J.A., Ravi V., Litwin S. et al. OER-073: a multicenter phase 2 study evaluating the role of pazopanib in angiosarcoma. *Cancer* 2022;128(19):3516–22. DOI: 10.1002/cncr.34403

Вклад авторов

Д.В. Багдасарова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

И.А. Леухина, А.А. Коломейцева: написание текста статьи;

Е.Ю. Вертиева, Н.В. Кокосадзе, И.С. Мамонтова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

А.А. Феденко: редактирование.

Authors' contributions

D.V. Bagdasarova: review of publications on the topic of the article, article writing;

I.A. Leukhina, A.A. Kolomeitseva: article writing;

E.Yu. Vertieva, N.V. Kokosadze, I.S. Mamontova: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;

A.A. Fedenko: editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Багдасарова / D.V. Bagdasarova: <https://orcid.org/0000-0001-9195-4181>
И.А. Леухина / I.A. Leukhina: <https://orcid.org/0000-0002-4073-0679>
А.А. Коломейцева / A.A. Kolomeitseva: <https://orcid.org/0000-0002-6762-9511>
Е.Ю. Вертиева / E.Yu. Vertieva: <https://orcid.org/0000-0002-1088-2911>
Н.В. Кокосадзе / N.V. Kokosadze: <https://orcid.org/0009-0004-8975-0568>
И.С. Мамонтова / I.S. Mamontova: <https://orcid.org/0009-0003-6151-2894>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.
Funding. The article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 20.09.2024. **Принята к публикации:** 07.10.2024. **Опубликована онлайн:** 20.01.2025.
Article submitted: 20.09.2024. **Accepted for publication:** 07.10.2024. **Published online:** 20.01.2025.

Клинический случай лечения врожденного пигментного гигантского невуса

М.М. Замилов¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.У. Галлямов¹, Ш.И. Мусин^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, Г.И. Замилова², А.Х. Нгуен¹, Р.Т. Аюпов¹, А.А. Измайлов^{1,2}

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Марат Мунирович Замилов zamartin@mail.ru

В статье представлен клинический случай лечения врожденного пигментного гигантского невуса, расположенного на коже правой ягодичной области у пациентки 26 лет. С учетом размеров и локализации невуса мы использовали метод экспандерной дермотензии, который позволил провести хирургическое вмешательство в 2 этапа и добиться удовлетворительных косметических результатов.

Ключевые слова: врожденный меланоцитарный невус, экспандерная дермотензия, меланома, реконструктивная хирургия

Для цитирования: Замилов М.М., Меньшиков К.В., Галлямов А.У. и др. Клинический случай лечения врожденного пигментного гигантского невуса. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(4):119–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-119-124>

CLINICAL CASE OF CONGENITAL PIGMENTED GIANT NEVUS TREATMENT

M.M. Zamilov¹, K.V. Menshikov^{1,2}, A.U. Galyamov¹, S.I. Musin^{1,2}, A.V. Sultanbaev¹, G.I. Zamilova², A.Kh. Nguyen¹, R.T. Ayupov¹, A.A. Izmailov^{1,2}

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Ocyabrya Prospekt, Ufa 450054, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Marat Munirovich Zamilov zamartin@mail.ru

The article presents a clinical case of congenital pigmented giant nevus treatment located on the skin of the right gluteal region in a 26-year-old patient. Considering the size and localization of the nevus, we used the method of expander dermatension, which allowed us to perform surgery in 2 stages and achieve a satisfying cosmetic results.

Keywords: congenital melanocytic nevus, expander dermatension, melanoma, reconstructive surgery

For citation: Zamilov M.M., Menshikov K.V., Galyamov A.U. et al. Clinical case of congenital pigmented giant nevus treatment. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(4):119–24. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-119-124>

Введение

Врожденный меланоцитарный невус (ВМН) — доброкачественная пролиферация кожных меланоцитов, которая появляется при рождении и развивается в первые недели постнатальной жизни. Данные образования варьируют по размерам, макроскопическим проявлениям и гистологическим характеристикам [1, 2]. Невусы, которые авторы также считают врожденными и те не-

вусы, которые появились в течение первых двух лет жизни. Хотя ВМН возникает во внутриутробном периоде, позднее его развитие может быть связано с недостатком меланина или малыми размерами, в связи с чем его сложно диагностировать [3, 4].

Врожденный меланоцитарный невус формируется между 5-й и 24-й неделями внутриутробного развития. Считается, что в нейроэктодерме во время эмбриогенеза

неза происходит морфологическая ошибка, приводящая к нерегулируемому росту меланобластов, клеток-предшественников меланоцитов [2, 5].

При морфологическом исследовании врожденные пигментные гигантские невусы (ВПГН) обычно отличаются от приобретенных невусов распространением в более глубокие слои дермы, вплоть до подкожной клетчатки.

В 1979 г. А. Корф и соавт. [6] разработали классификацию ВМН взрослых. В зависимости от диаметра врожденные невусы подразделяют на небольшие (<1,5 см), средние (1,5–19,9 см) и большие (≥ 20 см). По классификации А. Корф последние дополнительно по степени дифференцировки разделяют на невусы G₁ (20–30 см), G₂ (30–40 см) и G₃ (>40 см).

Врожденные пигментные гигантские невусы могут поражать любой участок кожи, хотя чаще всего локализируются на туловище, коже головы и конечностей.

По данным разных источников, частота возникновения ВМН составляет 1 % на 1000 новорожденных. Врожденные пигментные гигантские невусы встречаются в среднем в 1 случае на 20 000 детей и могут поражать до 2 % общей поверхности тела, небольшие и средние невусы возникают несколько чаще [7, 8].

Интерес к изучению ВПГН вызван различными причинами. Одним из спорных вопросов остается частота малигнизации ВМН. По данным разных исследовательских центров, частота трансформации ВПГН в меланому составляет от 5 до 10 % [3, 6, 9]. Существует гипотеза, что злокачественная меланома, развивающаяся из других вариантов невусов, возникает обычно в местах дермо-эпидермального соединения (т. е. в поверхностных слоях кожи), тогда как меланома из ВПГН берет начало преимущественно в глубоких слоях дермы [10, 11]. Это, очевидно, сохраняет возможность малигнизации остатков ВМН при его неполном удалении. Также стоит учитывать, что небольшие и средние ВМН часто удаляют в раннем возрасте, поэтому оценить истинную частоту малигнизации затруднительно.

Меланома кожи, возникающая у пациентов с ВПГН, имеет некоторые особенности. Обычно данная опухоль развивается в эпидермисе, тогда как меланома при ВПГН в 60 % случаев формируется в дерме или более глубоких слоях кожи [2, 12]. Считается, что более высокая заболеваемость меланомой у пациентов с ВПГН по сравнению с пациентами с приобретенными невусами объясняется значительно большим количеством меланоцитарных клеток или иным биологическим поведением меланоцитов при ВПГН. Риск развития меланомы существует и после удаления ВПГН: есть возможность возникновения меланомы на другом участке кожи [13]. Вероятность малигнизации на протяжении жизни различается. По мнению большинства авторов, максимальный риск озлокачествления приходится на возраст до по-

лового созревания, хотя группа пациентов данного возраста с меланомой составляет менее 1 % [14].

Стоит отметить неблагоприятный прогноз у пациентов с меланомой, развившейся из ВПГН. По данным D.J. Trozak и соавт. [15], ни один из пациентов с меланомой, возникшей из ВПГН, не прожил 5 лет после установления диагноза, в то время как 5-летняя выживаемость больных с меланомой предпубертатного возраста составляет 34,3 %.

Также следует учитывать, что ВПГН является психотравмирующим фактором для детей и серьезной косметической проблемой.

На сегодняшний день не существует единого подхода к лечению пациентов данной группы. Иссечение ВМН сложно назвать профилактикой меланомы: как мы указали ранее, существует риск ее развития и после удаления опухоли. Возможно, необходимо радикальное удаление тех невусов, которые имеют гетерогенную структуру, большие размеры или приводят к серьезным косметическим дефектам.

Детские хирурги могут выбрать выжидательную тактику или провести оперативное лечение. При больших размерах ВПГН или расположении образования в сложных анатомических зонах может потребоваться серия хирургических вмешательств или комбинация методик реконструктивно-пластической хирургии (пластика местными тканями, метод экспандерной дермотензии, использование ротационных лоскутов и др.) [16].

Послеоперационные осложнения включают контрактуры, которые могут вызвать функциональные изменения и требуют удаления трансплантатов, используемых для закрытия первичных дефектов, серомы (особенно в случаях, когда используются расширители тканей), гематомы, инфекции, ишемизацию кожных лоскутов, расхождение швов и образование келоидных рубцов [17]. Хотя описаны различные хирургические методы лечения ВПГН, ни один из них не является общепризнанным.

Ниже мы приводим клинический случай лечения пациентки с врожденным гигантским пигментным невусом.

Клинический случай

Пациентка С., 26 лет, в мае 2023 г. впервые обратилась в Республиканский онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа) с жалобами на гигантский невус кожи в ягодичной области справа. Со слов пациентки, невус у нее был с самого рождения и постепенно увеличивался по мере взросления. С сентября 2022 г. больная отметила взбухание невуса и частичное изменение его окраски.

На момент осмотра в мае 2023 г. общее состояние удовлетворительное, оценка по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 баллов.



Рис. 1. Гигантский пигментный невус ягодичной области
Fig. 1. Giant pigmented nevus of the gluteal region

При осмотре на коже ягодичной области слева с переходом на поясничную область спины имеется светло-коричневая пигментная опухоль размерами 21×27 см, с четкими, ровными контурами (рис. 1). Невус полихромный (светло- и темно-коричневого цвета), симметричный, округлой формы. На поверхности невуса растут щетинистые волосы. При осмотре с помощью дерматоскопа он определяется как бесструктурная область с точечными сосудами.

Периферические лимфатические узлы не увеличены. Других невусов на коже тела не обнаружено.

Пациентке проведены дополнительные обследования: ультразвуковое исследование лимфатических узлов, компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости. По их результатам патологических новообразований не обнаружено.

На основании анамнеза и клинических данных установлен диагноз «врожденный гигантский пигментный невус кожи ягодичной области справа (G_1 по классификации А. Корф)». На момент осмотра данных, свидетельствующих о малигнизации невуса, нет.

Пациентка жаловалась на серьезный косметический дефект, от которого хотела избавиться всю жизнь. С учетом желания пациентки, вероятности перерождения невуса и наличия значительного косметического дефекта принято решение о выполнении хирургического вмешательства. При выборе метода лечения мы опирались на то, что, во-первых, нужно получить удовлетворительные косметические результаты, во-вторых, что удаление опухоли должно быть радикальным, и в-третьих, мы располагали временем для проведения нескольких этапов лечения, поскольку образование было доброкачественным.

С учетом всех этих факторов мы решили применить метод экспанدرной дермотензии. Первый этап хирургического лечения проведен 21.06.2023: в подкожное пространство над опухолью в поясничной области установлен силиконовый экспандер максимальным объемом 650 мл (рис. 2, 3). В конце операции в экспандер введено 100 мл физиологического раствора.

Послеоперационный период протекал без осложнений (рис. 3). На 7-е сутки удален вакуумный дренаж, на 10-е сутки пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

В дальнейшем постепенно увеличивали объем экспандера для растяжения кожных покровов. В среднем вводили 80–100 мл раствора 1 раз в 15 дней, ориентируясь на жалобы и состояние пациентки. Таким образом, за 2 мес в экспандер было введено 600 мл раствора (рис. 4).



Рис. 2. Установка экспандера. Конец операции
Fig. 2. Expander installation. End of the surgery



Рис. 3. Внешний вид пациентки на 5-е сутки после операции
Fig. 3. The patient's appearance on the 5th day after surgery

По нашим расчетам, получен достаточный избыток кожи для закрытия раны.

Второй этап хирургического лечения — иссечение невуса в пределах здоровых тканей — проведен 20.09.2023. Удален экспандер, полученный избыток кожи мобилизован для закрытия послеоперационной раны. Пациентка выписана на 11-е сутки; рана в удовлетворительном состоянии, осложнений не наблюдалось. Швы снимали поэтапно с 18-х суток после операции (рис. 5).

Гистологическое заключение: гигантский внутридермальный папилломатозный невус.

Достигнуты удовлетворительные косметические результаты: за 3-месячный период наблюдения хирургических осложнений не выявлено, контрактуры не развились, ограничений в движениях не отмечено (рис. 6).

Обсуждение

Проблема лечения ВПГН у детей и взрослых актуальна и на сегодняшний день. Частота встречаемости данной патологии составляет 1 случай на 20 000 детей. Зачастую для достижения удовлетворительных косметических результатов требуются несколько хирургических этапов. Ошибка в выборе методики лечения на первом этапе может привести к ухудшению косметических и функциональных результатов. Выбор методики лечения зависит от возможностей профильного центра и квалификации хирурга. На сегодняшний день нет единой тактики наблюдения и лечения больных с ВПГН. С учетом того, что риск малигнизации увеличивается с каждым годом, так же как и усиливается косметический дефект, предпочтительно проводить операции в детском возрасте. Т.А. Гассан и соавт. [18] разработали протокол обследования и лечения детей с ВПГН. По данному протоколу детям до 2 лет рекомендовано выполнять дерматоскопию, а при наличии признаков малигнизации — биопсию опухоли. Детям от 2 до 3 лет также необходимо проводить дерматоскопию и биопсию образования, а в случае необходимости — частичное иссечение с пластикой дефекта местными тканями. С 3 лет уже можно использовать различные виды кожной пластики для закрытия дефекта.

Хирургическое лечение с применением современных методик кожной пластики позволяет уменьшить количество послеоперационных осложнений, сократить сроки



Рис. 4. Вид пациентки: а – на 40-е сутки после операции (01.08.2023); б – перед второй операцией (10.09.2023)
Fig. 4. The patient's appearance: а – on the 40th day after surgery (01.08.2023); б – before the second surgery (10.09.2023)

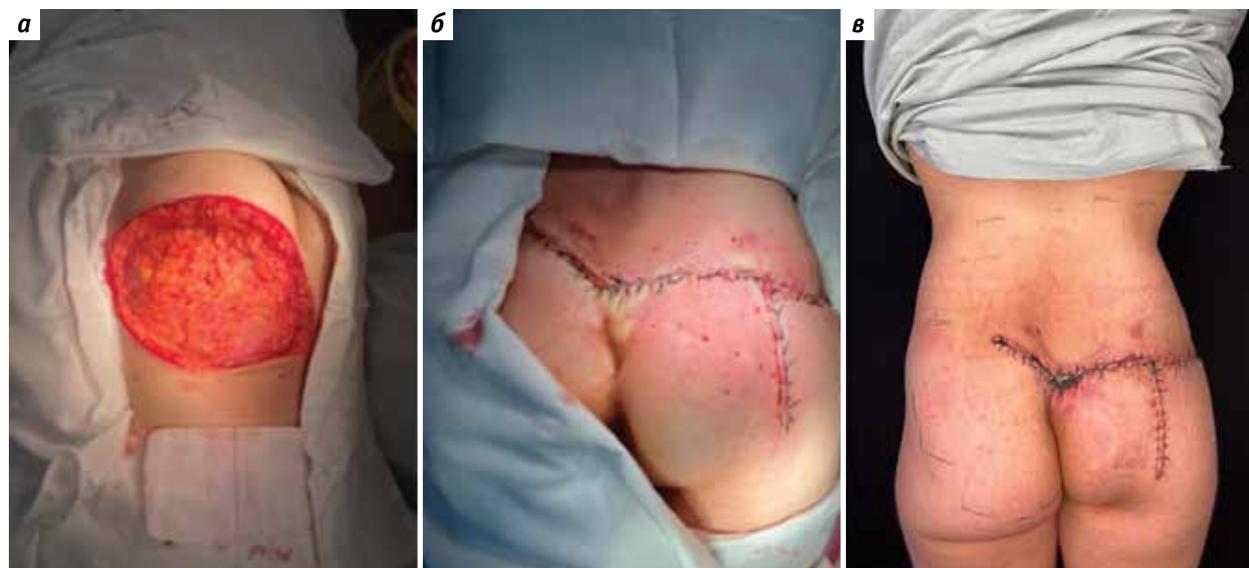


Рис. 5. Вид раны после удаления опухоли (а), в конце операции (б), на 5-е сутки (в)
Fig. 5. The wound appearance after tumor removal (a), at the end of surgery (б), on the 5th day (в)



Рис. 6. Состояние пациентки на 40-е сутки после операции
Fig. 6. The patient's condition on the 40th day after surgery

лечения пациентов, что играет большую роль в социальной адаптации больных. Все удаленные гигантские невусы в обязательном порядке подлежат морфологическому исследованию с оценкой краев резекции опухоли. В нашем клиническом случае метод экспанدرной дермотензии позволил добиться удовлетворительных косметических результатов. Кожа и подкожная клетчатка в крестцовой области малоподвижны и фиксированы, закрыть дефект в данной области получилось за счет избытка кожи после удаления экспандера. С учетом положительного опыта

использования экспандеров в дальнейшем мы планируем расширить практику их применения.

Заключение

Представленный клинический случай использования экспанدرной дермотензии для закрытия дефекта после иссечения ВПГН продемонстрировал положительные результаты. Размеры опухоли, ее расположение в области крестца не позволили использовать другие хирургические методики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zaal L.H., Mooi W.J., Sillevis Smitt J.H. et al. Classification of congenital melanocytic naevi and malignant transformation: a review of the literature. *Br J Plast Surg* 2004;57(8):707–19. DOI: 10.1016/j.bjps.2004.04.022
- Viana A.C.L., Gontijo B., Bittencourt F.V. Giant congenital melanocytic nevus. *An Bras Dermatol* 2013;88(6):863–78. DOI: 10.1590/abd1806-4841.201322233
- Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Каюмова А.В. и др. Врожденный гигантский меланоцитарный невус. *Архив патологии* 2019;81(5):89–91. DOI: 10.17116/patol20198105189
Chistyakova G.N., Grishkina A.A., Kayumova A.V. et al. Congenital giant melanocytic nevus. *Arhiv patologii = Archive of Pathology* 2019;81(5): 89–91. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20198105189
- Grichnik J.M., Rhodes A.R., Sober A.J. Benign neoplasias and hyperplasias of melanocytes. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. by K. Wolff, L.A. Goldsmith, S.I. Katz et al. 7th edn. New York: McGrawHill, 2008. Pp. 1099–1122.
- Takayama H., Nagashima Y., Hara M. et al. Immunohistochemical detection of the c-met proto-oncogene product in the congenital melanocytic nevus of an infant with neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(3):538–40. DOI: 10.1067/mjd.2001.112403
- Kopf A.W., Bart R.S., Hennessey P. Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. *J Am Acad Dermatol* 1979;1(2):123–30. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.06.002
- Arneja J.S., Gosain A.K. Giant congenital melanocytic nevi. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(1):1e–13e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181ab11be
- Arad E., Zuker R.M. The shifting paradigm in the management of giant congenital melanocytic nevi: review and clinical applications. *Plast Reconstr Surg* 2014;133(2):367–76. DOI: 10.1097/01.prs.0000436852.32527.8a
- Tonseth K.A., Filip C., Hermann R. et al. Extraordinary large giant congenital nevus treated with Integra dermal regeneration template. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3(7):e469. DOI: 10.1097/gox.0000000000000454
- Schleicher S.M., Lim S.J. Congenital nevi. *Int J Dermatol* 1995;34(12):825–9. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb04414
- Баиндурашвили А.Г., Филиппова О.В., Красногорский И.В. и др. Удаление крупных и гигантских врожденных пигментных невусов: особенности тактики. *Клиническая дерматология и венерология* 2011;9(4):29–36.
Baindurashvili A.G., Filippova O.V., Krasnogorsky I.V. et al. Elimination of large and giant congenital pigmented nevi: peculiarities of the treatment strategy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya* 2011;9(4):29–36. (In Russ.).
- Rhodes A.R. Melanocytic precursors of cutaneous melanoma. Estimated risks and guidelines for management. *Med Clin North Am* 1986;70(1):3–37. DOI: 10.1016/s0025-7125(16)30966-x
- Hale E., Stein J., Ben-Porat L. et al. Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital melanocytic naevi results from the NYU-LCMN registry. *Br J Dermatol* 2005;152(3):512–7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06316.x
- Kaplan E.N. The risk of malignancy in large congenital nevi. *Plast Reconstr Surg* 1974;53(4):421–8. DOI: 10.1097/00006534-197404000-00007
- Trozak D.J., Rowland W.D., Hu F. Metastatic malignant melanoma in prepubertal children. *Pediatrics* 1975;55(2):191–204.
- Усольцева А.С., Степанова Ю.В., Красногорский И.Н., Цыплакова М.С. Лечение больших и гигантских меланоцитарных невусов челюстно-лицевой области у детей. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2017;176(2):57–61. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-2-57-61
Usoltseva A.S., Stepanova Yu.V., Krasnogorsky I.N., Tsyplakova M.S. Treatment of large and giant melanocytic nevi of the maxillofacial region in children. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov* 2017;176(2):57–61. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-2-57-61
- Kinsler V.A., Chong W.K., Aylett S.E., Atherton D.J. Complications of congenital melanocytic naevi in children: analysis of 16 years' experience and clinical practice. *Br J Dermatol* 2008;159(4):907–14. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08775.x
- Гассан Т.А., Быстров А.В., Цховребова Л.Э. Тактика лечения детей с врожденными гигантскими пигментными невусами. *Детская хирургия* 2015;19(2):30–4.

Вклад авторов

М.М. Замилов, К.В. Меньшиков, А.У. Гальямов, А.Х. Нгуен: анализ клинического случая, написание текста статьи; Ш.И. Мусин, А.В. Султанбаев, Г.И. Замилова, Р.Т. Аюпов, А.А. Измайлов: написание текста статьи.

Authors' contributions

M.M. Zamilov, K.V. Menshikov, A.U. Galyamov, A.Kh. Nguyen: analysis of a clinical case, article writing; Sh.I. Musin, A.V. Sultanbaev, G.I. Zamilova, R.T. Ayupov, A.A. Izmailov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.М. Замилов / M.M. Zamilov: <https://orcid.org/0000-0003-0918-3993>
К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>
А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>
Г.И. Замилова / G.I. Zamilova: <https://orcid.org/0009-0005-1017-2564>
А.Х. Нгуен / A.Kh. Nguyen: <https://orcid.org/0009-0005-7538-7654>
А.А. Измайлов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 23.09.2024. Принята к публикации: 06.10.2024. Опубликовано онлайн: 20.01.2025.

Article submitted: 23.09.2024. Accepted for publication: 06.10.2024. Published online: 20.01.2025.

Георгию Ивановичу Гафтону – 75 лет!

Д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный хирург клиники Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Петрова (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) Георгий Иванович Гафтон родился 13 января 1950 г. в Молдавской ССР. В 1973 г. он окончил лечебный факультет Кишиневского государственного медицинского института, прошел путь от аспиранта до заведующего научным отделением общей онкологии и урологии и главного хирурга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. В 1978 г. Г.И. Гафтон защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Цитологическая диагностика сарком мягких тканей (клинико-морфологические параллели).

На всех этапах своего профессионального становления Г.И. Гафтон проявлял как научные, так и организаторские способности. Он один из первых в Санкт-Петербурге освоил и внедрил в практику здравоохранения методику пункций новообразований под контролем ультразвукового исследования. Г.И. Гафтон лично выполнил свыше 10 тыс. пункций новообразований различных локализаций.

Георгий Иванович также освоил и внедрил в клиническую практику методы эндоваскулярной хирургии рака почки. Он разработал оригинальную методику химиоэмболизации артериального русла почки при местно-распространенном опухолевом процессе, что позволило значительно расширить показания к хирургическому лечению и снизить количество осложнений (как интра-, так и послеоперационных). Лично им выполнено свыше 300 таких операций.

В 2003 г. Г.И. Гафтон защитил диссертацию на соискание ученой



степени д.м.н. на тему «Гастрокардио-эзофагеальный рак (клиника, диагностика, лечение и реабилитация)».

С 2004 по 2016 г. Георгий Иванович возглавлял отделение общей онкологии и урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Г.И. Гафтон одним из первых в России освоил и внедрил в практику здравоохранения методику изолированной регионарной перфузии конечностей при злокачественных новообразованиях кожи, мягких тканей и костей, стал применять в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова эндопротезирование при опухолевом поражении опорно-двигательного аппарата, что позволило перейти от ампутационной хирургии к органосохраняющей. Георгий Иванович владеет техникой эндопротезирования при новообразованиях различной локализации (от лучезапястного сустава до костей таза).

Кроме научно-практической работы Г.И. Гафтон уделяет большое внимание педагогической деятельности. В 2004 г. он избран доцентом кафедры онкологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского уни-

верситета им. акад. И.П. Павлова, в 2006 г. – профессором этой же кафедры. Георгий Иванович передает свои знания студентам, аспирантам и клиническим ординаторам.

Высококвалифицированный специалист, хирург высшей квалификационной категории, владеющий передовыми медицинскими технологиями, Г.И. Гафтон постоянно повышает свой профессиональный уровень. Ежегодно он выполняет более 200 оперативных вмешательств высокой сложности.

Георгий Иванович является экспертом Российской академии наук, Европейской ассоциации хирургов-онкологов (European Society for Medical Oncology), членом экспертного совета Восточно-Европейской группы по изучению сарком (Eastern European Sarcoma Group), Хирургического общества им. Н.И. Пирогова, Российского общества онкологов, правления российской Ассоциации специалистов по проблемам меланомы.

Георгий Иванович Гафтон является также членом редакционной коллегии журналов «Вопросы онкологии», «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи», более 10 лет – членом административного и диссертационного ученого совета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Г.И. Гафтон – автор 250 научных работ, соавтор 2 монографий, научный руководитель исследовательского центра, на базе которого реализуются 8 зарубежных проектов.

Георгий Иванович Гафтон – хороший организатор, чуткий и внимательный врач, коллега. Он требователен к себе и подчиненным. Своим отношением к работе Г.И. Гафтон завоевал уважение и доверие сотрудников и больных, он обладает высокой работоспособностью и ответственностью.

Поздравляем Георгия Ивановича Гафтона с 75-летним юбилеем! От всего сердца желаем ему крепкого здоровья, успехов в профессиональной деятельности, благополучия и новых достижений на научном и общественном поприщах!

Поздравляем Зафара Хабибулло Хусейнзоду с назначением проректором по лечебной работе и последипломному образованию ТГМУ

Д.м.н., профессор, главный онколог, почетный работник Республики Таджикистан Зафар Хабибулло Хусейнзода назначен проректором по лечебной работе и последипломному образованию ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибн Сино» (ТГМУ).

После окончания ТГМУ с августа 1992 г. по август 1998 г. З.Х. Хусейнзода работал онкологом по опухолям головы и шеи в отделении общей онкологии Республиканского онкологического центра Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (МЗСЗ) (г. Душанбе), а с августа 1998 г. по январь 2006 г. заведовал им. С января 2006 г. по март 2007 г. он занимал должность заместителя главного врача этого центра.

В марте 2007 г. Республиканский онкологический центр был переименован в Республиканский онкологический научный центр МЗСЗН (РОНЦ МЗСЗН). Согласно приказу министра здравоохранения Республики Таджикистан З.Х. Хусейнзода был назначен заместителем директора по лечебной работе. С августа 2011 г. по август 2024 г. он занимал должность директора РОНЦ МЗСЗН.

В 2004 г. З.Х. Хусейнзода защитил кандидатскую диссертацию на тему «Диагностика и лечение рака кожи головы и шеи», в 2012 г. — докторскую диссертацию в диссертационном совете Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина.

З.Х. Хусейнзода является главным онкологом МЗСЗН, председателем Ассоциации онкологов Таджикистана, членом Ассоциации онкологов-радиологов, Ассоциации



директоров институтов онкологии и радиологии стран СНГ и Евразии (АДИОР СНГ и ЕА), Ассоциации онкологов России (АОР), Центрально-Восточной Европейской академии онкологии (САЕА).

Под руководством З.Х. Хусейнзоды при поддержке правительства Республики Таджикистан и Международного агентства по атомной энергии разработаны и реализованы более 5 национальных проектов по модернизации и оснащению диагностических и радиологических отделений с подготовкой специалистов в области диагностики и радиологии Республиканского онкологического научного центра, онкологических центров Согдийской и Хатлонской областей.

З.Х. Хусейнзода внес весомый вклад в реализацию Национальной программы «Профилактика, диагностика и лечение онкологических заболеваний на 2010–2015 годы», которая была направлена на совершенствование медицинской помощи в области онкологии, внедрение лечебных протоколов и снижение смертности от онкологических заболеваний. По его инициативе утверж-

ден новый национальный план по борьбе с раком в Республике Таджикистан на 2025–2030 гг.

При участии З.Х. Хусейнзоды Республиканский онкологический научный центр МЗСЗН подписал соглашения о научно-практическом сотрудничестве со многими научными учреждениями дальнего и ближнего зарубежья. В результате совместными усилиями Ассоциация онкологов Таджикистана, АДИОР СНГ и ЕА, Международная ассоциация американских и Европейских онкогинекологов (IGCS), Ассоциация онкологов Казахстана, Ассоциация онкологов Узбекистана и Центрально-Восточная Европейская академия онкологии (СЕЕАО) добились значительных успехов в профилактике, диагностике онкологических заболеваний и применении новейших технологий при лечении рака.

За время трудовой деятельности в РОНЦ МЗСЗН под руководством З.Х. Хусейнзоды в Республике Таджикистан проведены два международных съезда АДИОР СНГ и ЕА (VI — в 2010 г. и XIV — в 2024 г.), а также множество республиканских и международных конгрессов и конференций, в которых приняли участие выдающиеся онкологи из разных стран.

Профессор З.Х. Хусейнзода является автором более 200 научных статей, 2 патентов, 3 монографий, 7 рациональных предложений, 14 учебных пособий в области онкологии.

В настоящее время Зафар Хабибулло продолжает свою научно-практическую деятельность в должности проректора по лечебной работе и последипломному образованию ТГМУ и способствует подготовке высококвалифицированных специалистов.

2025 КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

29 января – 1 февраля	28-я Ежегодная конференция вертебрологов памяти д-ра Д. Селби г. Парк-Сити, штат Юта, США
1–2 февраля	Армянский онкологический конгресс г. Ереван, Армения
5–6 марта	Конференция Британской группы сарком (British Sarcoma Group, BSG) г. Гейтсхед, Великобритания
10–14 марта	Ежегодное совещание Американской академии ортопедических хирургов (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS) г. Сан-Диего, штат Калифорния, США
20–22 марта	Конгресс по саркоме и редким видам рака Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) г. Лугано, Швейцария
27–29 марта	Конференция Общества хирургической онкологии (Society of Surgical Oncology, SSO) г. Тампа, штат Флорида, США
3–5 апреля	21-й конгресс по меланоме Европейской ассоциации дерматоонкологии (European Association of Dermato-Oncology, EADO) г. Афины, Греция
28–30 апреля	37-й Конгресс Европейского общества костно-мышечной онкологии (European Musculo-Skeletal Oncology Society, EMSOS) г. Падуя, Италия
2–6 мая	Конгресс Европейского общества лучевой терапии и онкологии (European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO) г. Вена, Австрия
16–18 мая	X Ежегодный Австралийский конгресс по борьбе с раком кожи г. Бродбич, Австралия
28–31 мая	Глобальный конгресс по позвоночнику AO Spine г. Рио-де-Жанейро, Бразилия
30 мая – 3 июня	Ежегодное совещание Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) г. Чикаго, штат Иллинойс, США или онлайн
11–13 июня	Ежегодный конгресс Европейской федерации национальных ассоциаций ортопедии и травматологии (European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology, EFORT) г. Лион, Франция
19–21 июня	Евразийский ортопедический форум

3–4 июля	Международный конгресс Азиатского онкологического общества (Asian Oncology Society, AOS) г. Сеул, Корея
Сентябрь	Международный форум «Инновационная онкология» г. Москва, Россия
3–5 сентября	45-й Международный ортопедический конгресс Всемирного общества ортопедической хирургии и травматологии (Société Internationale de Chirurgie Orthop�dique et de Traumatologie, SICOT) г. Мадрид, Испания
5–8 сентября	Ежегодное собрание Американского общества исследований костного и минерального обмена (American Society for Bone and Mineral Research, ASBMR) г. Сиэтл, штат Вашингтон, США
15–17 сентября	Международная ортопедическая конференция ORHTO г. Лондон, Великобритания
17–21 октября	Конгресс ESMO г. Берлин, Германия
22–24 октября	Ежегодное совещание Европейской ассоциации хирургии позвоночника и сопутствующей травматологии (EUROSPINE) г. Копенгаген, Дания
12–15 ноября	Ежегодное совещание Общества онкологов соединительной ткани (Connective Tissue Oncology Society, CTOS) г. Бока-Ратон, Флорида
14–17 ноября	Ежегодное совещание Северо-Американского общества по хирургии позвоночника (North American Spine Society, NASS) г. Денвер, штат Колорадо, США
20–21 ноября	Индийский конгресс по онкологии г. Нью-Дели, Индия
Дата не определена	Онкологический форум «Белые ночи» г. Санкт-Петербург, Россия
Дата не определена	Вреденовские чтения г. Санкт-Петербург, Россия
Дата не определена	27-й Российский онкологический конгресс Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) г. Москва, Россия
Дата не определена	Азиатско-Тихоокеанский конгресс по борьбе с раком (Asia Pacific Cancer Congress) г. Бангкок, Таиланд
Дата не определена	8-й Международный форум онкологии и радиотерапии г. Москва, Россия

Дорогие коллеги!

Подходит к своему завершению 2024 год, в котором Восточно-Европейская группа по изучению сарком (Eastern European Sarcoma Group, EESG) отметила свое 15-летие. Как и всегда, год был плодотворным. Мы поучаствовали во множестве мероприятий и провели свои:

- 16–17 февраля 2024 г. – 9-й Конгресс «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии. Акцент на пациента: путь от теории к практике», посвященный 100-летию С.Т. Зацепина (секция «Онкоортопедия и остеопороз») (г. Москва);
- 4 апреля 2024 г. – 2-я Научно-практическая конференция по детской онкоортопедии (г. Москва);
- 17–19 апреля 2024 г. – Российская научно-практическая конференция «Фундаментальная и клиническая онкология: достижения и перспективы развития», посвященная 45-летию Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра (г. Томск);
- 25–27 апреля 2024 г. – 14-й Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, посвященный 30-летию Ассоциации директоров институтов онкологии и радиологии стран СНГ и Евразии (секция «Саркомы костей и мягких тканей») (г. Душанбе, Республика Таджикистан);
- 17–18 мая 2024 г. – Юбилейная конференция EESG (г. Санкт-Петербург);

- 7 июня 2024 г. – «Мешалкинские чтения» (секция «Индивидуальное эндопротезирование в онкологии, травматологии и ортопедии: возможности и ограничения») (г. Новосибирск);
- 3–7 июля 2024 г. – 10-й Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2024» (секции «Саркомы костей и мягких тканей: что нового?», «Саркома Юинга», «Заседание костного клуба № 1 (Bone Club) совместно с EESG – мелкокруглоклеточные опухоли костей») (г. Санкт-Петербург);
- 16–20 сентября 2024 г. – 8-й Международный форум онкологии и радиотерапии (секция «Саркомы костей и мягких тканей», заседание EESG) (г. Москва);
- 15–16 ноября 2024 г. – Международная научно-практическая конференция «ОнкоРенессанс – 2024. Осенняя сессия» (секция «Саркомы костей и мягких тканей») (Алматы, Казахстан).

Это было непросто, но мы справились! Хотим поблагодарить всех организаторов за прекрасно подготовленные и проведенные мероприятия и отметить их высокий научный уровень!

К 15-летию EESG нами выпущен альманах, который размещен на сайте журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи». В нем представлены путь, который мы прошли до сегодняшнего дня, и наши достижения.

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

От всего сердца поздравляем вас с Новым 2025 годом! Успехов во всех начинаниях, новых достижений и удовлетворения от работы! Желаем, чтобы каждый день был наполнен радостью от общения с коллегами, а также гордостью за свой труд. Пусть в ваших семьях царят гармония и взаимопонимание, а любовь и поддержка близких людей помогают вам преодолевать любые трудности. Желаем крепкого здоровья, счастья и благополучия! Пусть каждый день будет наполнен улыбками и приятными сюрпризами! Мы гордимся тем, что работаем вместе с вами!



С праздником!

Члены Восточно-Европейской группы по изучению сарком

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

При направлении статьи в редакцию журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов или их представителей на участие в исследовании и публикацию данных (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу journaleesg@yandex.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.