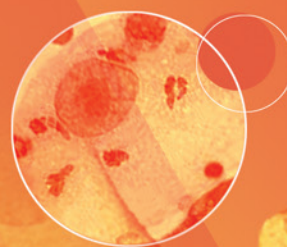


САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ
И ОПУХОЛИ КОЖИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

2 Том 14 / Vol. 14
2022

В номере:

Применение индивидуального инструментария при хирургическом лечении злокачественных опухолей костей, созданного путем 3D-печати

Роль факторов роста эндотелия сосудов в патогенезе сарком мягких тканей: обзор литературы

Эндопротезирование тазового кольца при опухолевом поражении: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

БАЛАНС В ДОСТИЖЕНИИ ОСНОВНЫХ ЦЕЛЕЙ 2-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ СМТ –

ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ НАД РОСТОМ ОПУХОЛИ И СОХРАНЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ¹⁻⁵

Отмечены долгосрочные клинические преимущества при лечении препаратом Йонделис ≥ 6 циклов во 2 линии терапии СМТ^{6,10,11}

Наблюдались низкая частота отмены из-за развития НЯ (5%)⁷⁻⁸, хорошее функциональное состояние пациентов и слабо выраженная симптоматика в течение длительного времени^{1,9}

СМТ – саркома мягких тканей, НЯ – нежелательные явления

1. George D. Demetri, et al. J Clin Oncol 2016 Mar 10;34(8):786-93. 2. Martin-Broto J, et al. Future Oncol. 2017;13(16): 11-28/Мартин-Брото Дж с соавт., Будущее Онкол 2017;13(16): 11-28. 3. Blay J Future Oncol. 2018;14(10):3-13/Блэй Дж Будущее Онкол 2018;14(10):3-13. 4. Casali PG, et al. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(4):51-67/Казали ПГ с соавт., Анн Онкол 2018 Окт 1;29(4):51-67. 5. Shreyaskumar Patel et al. Cancer. 2019 Aug 1;125(15):2610-2620/Шреяскумар Пател с соавт., Рак 2019 Аг 1;125(15):2610-2620. 6. Le Cesne A, et al. J Clin Oncol. 2013;31(suppl):abstr 10563/Ле Сесн с соавт., Ж Клин Онкол 2013;31 (приложение)аннотац 10563. 7. Le Cesne A, et al. Invest New Drugs. 2012;30:1192-202/Ле Сесн А с соавт., Инст Новых Лекарств. 2012;30:1192-202. 8. Buonadonna A, et al. Anticancer Drugs. 2017 Nov; 28 (10): 1157-65/ Буонадонна А с соавт., Противоопухолевые препараты 2017 Ноя; 28 (10): 1157-65. 9. Blay J. Future Oncol. 2021 17(21s), 11-16/Блэй Дж. Будущее Онкол 2021 17(21s), 11-16. 10. Blay J et al. BMC Cancer. 2013; 13: 64/Блэй Дж с соавт., БМЖ Рак 2013;13:64. 11. Le Cesne A, et al. Cancer & Chemotherapy Rev. 2020;15 (1):45-54/Ле Сесн А с соавт., Рак и Химиотерапия Обз. 2020;15(1):45-54.

Краткая информация по препарату Йонделис® (Трабектедин)*

Регистрационный номер: ЛСР-008960/08. Торговое название препарата: ЙОНДЕЛИС®

Международное непатентованное название: трабектедин (trabectedin). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузии

Состав. Каждый флакон содержит: активное вещество: трабектедин 1 мг. Вспомогательные вещества: сахароза (сахароза), калия фосфат однозамещенный, фосфорная кислота 0,1 N, калия гидроксид 0,1 M (для коррекции pH). **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство. **Код АТХ:** L01СХ01. **Показания к применению:** Распространенные саркомы мягких тканей у больных, нечувствительных к антрациклину и ифосфамиду, либо с противопоказаниями к их применению. Эффективность показана в основном у больных липосаркомой и лейомиосаркомой. Рак яичников, рецидивирующий после терапии на основе производных платины. При раке яичников Йонделис® применяется в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (далее по тексту – комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; активная серьезная или неконтролируемая инфекция; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** при нарушении функции печени и/или почек, при повышении уровня креатин-фосфокиназы, при угнетении функции костного мозга. **Способ применения и дозы.** Для терапии *распространенных сарком мягких тканей* рекомендуемая начальная доза составляет 1,5 мг/м² площади поверхности тела в виде 24-часовой внутривенной инфузии с интервалом в 3 недели. Для терапии *рецидивирующего рака яичников* Йонделис® назначается в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином каждые 3 недели. Йонделис® вводится в дозе 1,1 мг/м² в виде 3-часовой внутривенной инфузии после введения пегилированного липосомального доксорубицина в дозе 30 мг/м² в виде 60-минутной внутривенной инфузии. Всем пациентам следует проводить премедикацию перед каждой инфузией препарата Йонделис®. Препарат рекомендуется вводить через центральный венозный катетер. Йонделис® можно вводить только при определенных лабораторных и клинических показателях, допустимые уровни которых, кратность контроля, а также критерии снижения дозы указаны в полной инструкции по медицинскому применению. При необходимости дозу препарата для следующей инфузии снижают до 1,2 мг/м² в монотерапии и до 0,9 мг/м² в комбинированной терапии. Обратное повышение дозы не рекомендуется. При повторном появлении токсических реакций и сохранении благоприятного клинического эффекта, доза может быть снижена до 1 мг/м² при монотерапии, или до 0,75 мг/м² в комбинированной терапии. Если дозу нужно снизить еще, то следует рассмотреть возможность отмены лечения. **Побочное действие:** Нежелательные явления, вероятно или возможно связанные с применением препарата Йонделис®. Очень часто ($\geq 1/10$): нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, снижение аппетита, бессонница, головная боль, диспноэ, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, запор, диарея, стоматит, повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, КФК, повышение концентрации билирубина, креатинина, ладонно-подошвенный синдром**, артралгия, боль в спине, слабость, лихорадка, отек, воспаление слизистой**, снижение концентрации альбумина. Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): сепсис, фебрильная нейтропения, гиперчувствительность, дегидратация, гипокальциемия, головокружение, дисгевзия, периферическая сенсорная нейропатия, синкопа**, ощущение сердцебиения**, дисфункция левого желудочка, гипотензия, приливы, легочная эмболия**, диспепсия, повышение активности гамма-глутаминтрансферазы, сыпь, алопеция, гиперпигментация кожи**, малягия, реакции в месте инъекции, снижение массы тела. Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$): септический шок, синдром лизиса капилляров, отек легких, рабдомиолиз, кровоизлияние, некроз мягких тканей. Редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$): печеночная недостаточность. **Применение у мужчин и женщин репродуктивного возраста:** Применение трабектедина во время беременности может вызывать серьезные врожденные дефекты. Мужчины и женщины репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными методами контрацепции в период лечения и в течение 3 (женщины) или 5 (мужчины) месяцев после окончания лечения. При наступлении беременности женщины должны немедленно известить об этом лечащего врача. **Условия хранения:** Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** По рецепту. **Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка:** Бакстер Онкологджи ГмБХ (Канштрассе 2, 33790 Халле/Вестфален, Германия). **Вторичная упаковка и выпускающий контроль:** АО «ОРТА», Россия 157092, Костромская обл., Суванский район, с. Северное, мкр. Харитоново

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей: АО «Р-Фарм», Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38 E-mail: info@rpharm.ru

*Подробная информация представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата Йонделис® **Побочные реакции только для рака яичников

Продажи лекарственного препарата Йонделис® осуществляются по лицензии от «Фарма Мар, С.А.» Йонделис® является зарегистрированным товарным знаком, принадлежащим компании «Фарма Мар, С.А.»

Данный материал подготовлен исключительно для специалистов здравоохранения и предназначен для размещения в специализированных печатных изданиях, а также для использования на специализированных мероприятиях, проводимых для медицинских работников

Данный материал не является инструкцией и не заменяет ее. Перед применением следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Йонделис®

По вопросам, связанным с появлением нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата Йонделис®, просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм», Тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38 E-mail: safety@rpharm.ru



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Реклама

САРКОМЫ

костей, мягких тканей и опухоли кожи

2

2022 • Том 14

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Алиев Мамед Джавадович, академик РАН, д.м.н., профессор, 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., 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»

Издательство

ООО «ИД «АБВ-пресс»
Генеральный директор Л.М. Наумов
Дизайн и верстка Е.В. Степанова
Редактор И.В. Пучкова

Корректор Р.В. Журавлева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru. www.abvpress.ru

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС 77–37915 от 09.11.2009 выдано
Министерством Российской Федерации
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций.

Все материалы издания подлежат обязательному рецензированию ведущими российскими

специалистами. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Использование материалов журнала допускается только по согласованию с редакцией. При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 13157
ISSN 2219-4614 (Print)
ISSN 2782-3687 (Online)
Саркомы костей, мягких тканей
и опухоли кожи 2022. Том 14. № 2. 1–64

©Восточно-Европейская группа
по изучению сарком, 2022
©ООО «Издательский дом
«АБВ-пресс», 2022

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)

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 ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (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, к.м.н., старший научный сотрудник 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, к.м.н., заведующий отделом общей онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

Гафтон Георгий Иванович, д.м.н., профессор, заведующий научным отделением, 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 детской онкологии и гематологии (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. академика 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. академика 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, профессор кафедры онкологии ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Неред Анастасия Сергеевна, к.м.н., врач-радиолог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (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., научный руководитель отделения опухолей опорно-двигательного аппарата Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения 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 ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (МГОБ №62 ДЗМ) (Москва, Россия)

Сафин Ильдар Рафаилович, 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 рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Федорова Александра Владимировна, к.м.н., 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)

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

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович, академик РАН, д.м.н., профессор, 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 Privatlinik (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)

BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN

2

2022 • Vol/ 14

EDITOR-IN-CHIEF

Aliev Mamed J., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, 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, Head of the Department of Chemotherapy, P.A. Hertenzen 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,
Pharmaus Print Media LLC

Publish House "ABV-Press"

Executive Director L.M. Naumov
Editor I.V. Puchkova
Proofreader R.V. Zhuravleva
Designer and maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
www.abvpress.ru

*Journal «Bone and soft tissue sarcomas,
tumors of the skin» was registered
in Federal Service for supervision
in the sphere of telecom, information
technologies and mass communications,
registration number PI No. FS 77-37915
from 09.11.2009*

The journal is indexed in RSCI
(Russian Science Citation Index)
https://elibrary.ru/title_about.asp?id=31931
If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Bone and soft tissue
sarcomas, tumors of the skin".
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 2022. Vol. 14. No 2. 1–64

©East-European Sarcoma Group, 2022
©PH "ABV-Press", 2022

Printed at the Mediicolor LLC.
19, Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
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)

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., PhD, Senior Researcher 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., 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, Head of the Scientific Department, 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, Professor of Chair of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nered Anastasia S., PhD, Radiologist of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (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, 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)

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., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, 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., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, 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, 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, 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, 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., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, 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

*Д.К. Агаев, Е.А. Сушенцов, Д.И. Софронов, А.В. Федорова, Э.Р. Мусаев, О. Ефименко,
М.Д. Алиев, В.А. Хайленко*

Применение индивидуального инструментария при хирургическом лечении злокачественных опухолей костей, созданного путем 3D-печати 11

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

В.Ю. Ивашков, А.С. Денисенко, А.А. Ушаков

Лимфангиосаркома – грозное осложнение лимфостаза: обзор литературы 22

Е.А. Шейко, И.В. Каплиева, Е.М. Франциянц, Л.Н. Ващенко, Е.И. Сурикова, С.А. Сагателян

Роль факторов роста эндотелия сосудов в патогенезе сарком мягких тканей: обзор литературы 28

САРКОМЫ КОСТЕЙ

*Г.И. Гафтон, Ю.В. Гудзь, Г.В. Зиновьев, М.А. Эберт, И.Г. Гафтон, М.С. Синячкин,
А.В. Бородулин, А.Б. Гоголев*

Эндопротезирование тазового кольца при опухолевом поражении: опыт Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова 36

КУНСТКАМЕРА

И.И. Анисеня, Е.Б. Топольницкий, Х.И. Хакимов, А.В. Богоутдинова, П.К. Ситников

Успешная реконструкция каркаса грудной стенки сверхэластичными никелид-титановыми 3D-модулями у пациента с многократно местно-рецидивирующей лейомиосаркомой 44

*А.В. Федорова, Е.А. Сушенцов, Д.К. Агаев, Н.В. Кочергина, А.Б. Блудов, Я.А. Щипахина,
Г.С. Батырова*

Особенности диагностики и лечения вторичной хондросаркомы бедренной кости с неоднократным рецидивированием: клиническое наблюдение 52

ХРОНИКА НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

Конференция «Инновационные технологии в диагностике и лечении опухолей опорно-двигательного аппарата и кожи» 61

Поздравляем вновь избранных действительных членов Российской академии наук! 63

CONTENTS

EDITORIAL

D.K. Agaev, E.A. Sushentsov, D.I. Sofronov, A.V. Fedorova, E.R. Musaev, O. Efimenko, M.D. Aliev, V.A. Khailenko

The use of individual instruments in the surgical treatment of malignant bone tumors created by 3D printing 11

SOFT TISSUE SARCOMAS

V.Ju. Ivashkov, A.S. Denisenko, A.A. Ushakov

Lymphangiosarcoma 22

E.A. Sheiko, I.V. Kaplieva, E.M. Frantsiyants, L.N. Vashenko, E.I. Surikova, S.A. Sagatelyan

Role of vascular endothelial growth factors in pathogenesis of soft tissue sarcomas: Literature review 28

BONE SARCOMAS

G.I. Gafton, Y.V. Gudz, G.V. Zinovev, M.A. Ebert, I.G. Gafton, M.S. Sinyachkin, A.V. Borodulin, A.B. Gogolev

Pelvic endoprosthesis in tumor lesions: experience of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology 36

REAL CLINICAL CASES

I.I. Anisenya, E.B. Topolnitskiy, Kh.I. Khakimov, A.V. Bogoutdinova, P.K. Sitnikov

Successful reconstruction of the chest wall frame with superelastic nickel-titanium 3D modules in a patient with multiple locally recurrent leiomyosarcoma 44

A.V. Fedorova, E.A. Sushentsov, D.K. Agaev, N.V. Kochergina, A.B. Bludov, Y.A. Shchipakhina, G.S. Batyrova

Diagnostic and treatment of secondary chondrosarcoma of the femur with multiple recurrences: case report 52

CHRONICLES

Conference "Innovative technologies in the diagnosis and treatment of tumors of the musculoskeletal system and skin" 61

Congratulations to the newly elected full members of the Russian Academy of Sciences! 63

Применение индивидуального инструментария при хирургическом лечении злокачественных опухолей костей, созданного путем 3D-печати

Д.К. Агаев¹, Е.А. Сушенцов², Д.И. Софронов², А.В. Федорова², Э.Р. Мусаев³, О. Ефименко⁴, М.Д. Алиев⁵, В.А. Хайленко¹

¹ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское ш., 24;

³ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, 27, стр. 1–26;

⁴ООО «ТИОС»; Россия, 119421 Москва, ул. Новаторов, 6;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Агаев Дергах Камаледдин оглы adergax@mail.ru

Введение. Компьютерное моделирование и аддитивные технологии находят все более широкое применение в медицине. Не является исключением и онкоортопедия. Тщательное предоперационное планирование и создание индивидуального инструментария позволяют выполнять радикальные операции, что дает возможность максимально сохранить здоровые ткани и повышает функциональный потенциал пациентов в послеоперационном периоде.

Цель исследования – улучшить результаты хирургического лечения пациентов со злокачественными новообразованиями костей сложных анатомических локализаций с применением компьютерного моделирования и аддитивных технологий.

Материалы и методы. В исследование были включены 44 пациента (26 мужчин и 18 женщин) со злокачественными новообразованиями костей. Средний возраст больных составил $39 \pm 15,57$ года (от 14 до 66 лет). Индивидуальные навигационные шаблоны были применены при опухолевых поражениях костей таза в 39 случаях, при опухолевых поражениях дистального сегмента бедренной кости – в 4, при опухолевом поражении диафиза бедренной кости – в 1. Наиболее часто встречался такой гистологический тип опухоли, как хондросаркома (47,7 % случаев).

Результаты. По данным гистологического исследования в случае первичного удаления опухоли костей таза (26 пациентов) радикальные границы резекции (R0) наблюдались в 25 случаях. В 1 случае после удаления новообразования выявлено несоответствие предоперационного (хондросаркома G2) и послеоперационного (дедифференцированная хондросаркома G3) гистологических заключений. При операциях по удалению опухолей дистального сегмента бедренной кости и резекции опухоли диафиза бедренной кости во всех случаях радикальность была R0.

Заключение. Индивидуальные навигационные приспособления хорошо зарекомендовали себя в клинической практике. Результаты нашего исследования демонстрируют их эффективность при лечении злокачественных опухолей костей.

Ключевые слова: саркомы, 3D-печать, хирургическое лечение, персонализированное лечение, компьютерное моделирование, аддитивные технологии, индивидуальный инструментарий

Для цитирования: Агаев Д.К., Сушенцов Е.А., Софронов Д.И. и др. Применение индивидуального инструментария при хирургическом лечении злокачественных опухолей костей, созданного путем 3D-печати. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(2):11–21. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-11-21.

THE USE OF INDIVIDUAL INSTRUMENTS IN THE SURGICAL TREATMENT OF MALIGNANT BONE TUMORS CREATED BY 3D PRINTING

D.K. Agaev¹, E.A. Sushentsov², D.I. Sofronov², A.V. Fedorova², E.R. Musaev³, O. Efimenko⁴, M.D. Aliev⁵, V.A. Khailenko¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³Moscow City Oncological Hospital No. 62 Moscow Healthcare Department; Bld. 1–26, 27 Istra Village, Krasnogorskiy Dst., Moscow Region 143423, Russia;

⁴ООО «ТИОС»; 6 Novatorov St., Moscow 119421, Russia;

⁵National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Dergakh Kamaledin Agaev adergax@mail.ru

Introduction. Computer modeling and additive technologies are increasingly used in medicine. Oncoorthopedics is no exception. Careful preoperative planning and the creation of individual instruments make it possible to perform radical operations, which allows maximum preservation of healthy tissues and leads to an increase in the functional potential of patients in the postoperative period.

Objective – to improve the results of surgical treatment of patients with malignant bone tumors of complex anatomical localizations using computer modeling and additive technologies.

Materials and methods. This study included 44 patients (26 men and 18 women) with malignant bone tumors. The mean age of the patients was 39 ± 15.57 years (range 14 to 66 years). In 39 cases, the anatomical location of PSI application was the pelvis, in four cases it was the distal femur, and in one case the femoral shaft. The most common histological type of tumor was chondrosarcoma (47.7 %).

Results. In the case of primary resection of the pelvic bone tumor (26 patients), according to the histological examination, radical resection margins (R0) were observed in 25 cases. In one case, after removal of the tumor, a discrepancy between the preoperative histological conclusion (G2 chondrosarcoma) and postoperative (dedifferentiated G3 chondrosarcoma) was revealed. During operations to remove tumors of the distal segment of the femur and resection of the tumor of the diaphysis of the femur, in all cases, the radicality was R0.

Conclusion. Individual navigation devices have proven themselves in clinical practice. The results obtained in our study demonstrate their effectiveness in the treatment of malignant bone tumors.

Key words: sarcomas, 3D printing, surgical treatment, personalized treatment, computer modeling, additive technologies, individual tools

For citation: Agaev D.K., Sushentsov E.A., Sofronov D.I. et al. The use of individual instruments in the surgical treatment of malignant bone tumors created by 3D printing. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(2):11–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-11-21.

Введение

Первичные опухоли костей относятся к редкой группе заболеваний и составляют небольшой процент от общего количества злокачественных новообразований. Со времен создания онкологической ортопедии (с 60-х годов XX в.) лечение первичных и вторичных поражений костей скелета претерпело много изменений. Была усовершенствована хирургическая техника, внедрены новейшие протоколы химиотерапевтического и лучевого лечения, стали использоваться современное анестезиологическое и реанимационное пособия [1]. Современными инновационными подходами являются также компьютерное моделирование, 3D-визуализация, аддитивные технологии, которые все чаще находят применение в клинической практике. Их использование направлено не только на увеличение продолжительности жизни пациентов с первичными опухолями костей, но и на улучшение функциональных результатов лечения. При операбельных случаях в ортопедической онкологии по сей день выполняют радикальные операции. Нерадикальные хирургические вмешательства при злокачественных поражениях костей приводят к возникновению локального рецидива и значительно снижают продолжительность жизни [2–4].

Радикальные операции при опухолевом поражении костей сложных анатомических локализаций, особенно костей таза, являются непростой задачей [5]. С недавнего времени инновационным решением и вспомогательным инструментом для радикальных хирургических

вмешательств стало использование компьютерной навигационной системы. Данная методика позволяет точно смоделировать область оперативного вмешательства, определить края резекции (согласно принципам радикальности) и точно установить металлоконструкцию для восстановления целостности тазового кольца. Это обеспечивает лучшие функциональные результаты и снижает количество осложнений, связанных с механической нестабильностью имплантата [6–8].

Несмотря на все преимущества у данной методики есть ряд недостатков. Во-первых, необходимо наличие в стационаре и непосредственно в самой операционной дорогостоящего компьютерного оборудования. Во-вторых, хирурги должны обладать определенными навыками в сфере компьютерных технологий, чтобы выполнить предоперационное планирование и использовать интраоперационную компьютерную навигацию. Бурное развитие в последние десятилетия аддитивных технологий и их применение в сфере медицины позволили решить ряд проблем. Во время оперативного вмешательства для более точного выполнения определенного этапа операции используют индивидуальные навигационные системы (Patient specific instruments, PSI) – индивидуальные приспособления, которые создаются на основе данных компьютерного моделирования путем 3D-печати. При онкоортопедических операциях применяют такие PSI, как индивидуальные шаблоны или гайды, направленные на выполнение радикальных резекций опухолей костей.

Представляем опыт применения персонализированных навигационных систем, которые были использованы нами в период с 2018 по 2021 г.

Материалы и методы

В исследование были включены 44 пациента (26 мужчин и 18 женщин), которым в период с 2018 по 2021 г. выполнены хирургические вмешательства различного объема по поводу злокачественных образований костей скелета с применением индивидуальных навигационных систем. Средний возраст пациентов составил $39 \pm 15,57$ года (от 14 до 66 лет), средний период наблюдения – 14 ± 13 мес (от 1 до 51 мес). Наиболее часто встречались такие гистологические типы опухолевого поражения, как хондросаркома (47,7 % случаев) и остеосаркома (15,9 % случаев) (табл. 1). В 39 (88,7 %) случаях PSI применялись в костях таза, в 4 (9,1 %) – в дистальном отделе бедренной кости, в 1 (2,2 %) – в диафизе бедренной кости.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от объема резекций костей таза в соответствии

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of patients

Параметр Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Gender:	
мужской male	26 (59,1)
женский female	18 (40,9)
Гистологический тип опухоли: Histological type of tumor:	
хондросаркома chondrosarcoma	21 (47,7)
остеосаркома osteosarcoma	7 (15,9)
паростальная остеосаркома перевод саркома Юинга sarcoma Ewing's	4 (9,1)
метастаз рака почки sarcoma kidney cancer metastasis	2 (4,5)
гигантоклеточная опухоль gigant cell tumor	2 (4,5)
десмопластическая фиброма desmoplastastic fibroma	1 (2,3)
фиброзная дисплазия fibrous dysplasia	1 (2,3)
недифференцированная плеоморфная саркома undifferentiated pleomorphic sarcoma	1 (2,3)
солитарная фиброзная опухоль мягких тканей solitary fibrous soft tissue tumor	1 (2,3)

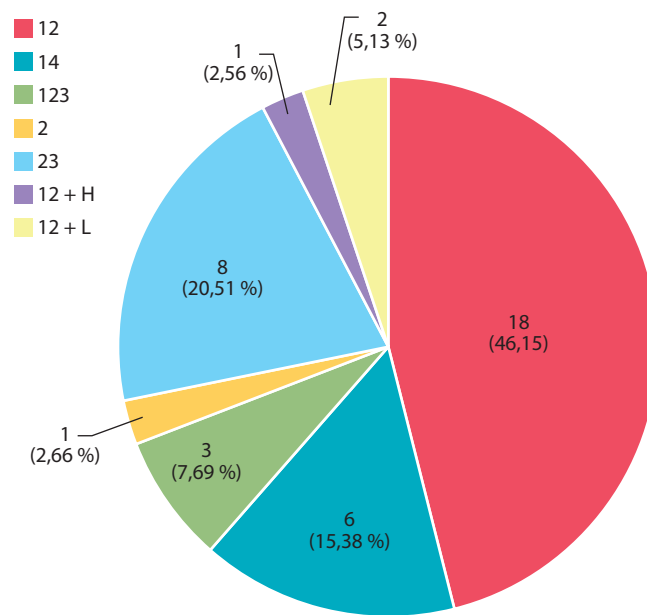


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от объема резекции костей таза в соответствии с хирургической классификацией Musculoskeletal Tumour Score (W.F. Enneking)

Fig. 1. Distribution of patients depending on the volume of pelvic bone resection according to the surgical classification Musculoskeletal Tumour Score (W.F. Enneking)

с хирургической шкалой MSTS (Musculoskeletal Tumour Score) (W.F. Enneking) (рис. 1). Двадцати шести (66,7 %) больным проведены первичные операции – удаление опухолей костей таза с одномоментной реконструкцией. Тринадцати (33,3 %) пациентам с благоприятным онкологическим прогнозом, которые ранее перенесли операции в объеме резекции костей таза с целью удаления опухоли, был выполнен 2-й этап хирургического вмешательства. В данных случаях навигационные шаблоны применяли для формирования опилов костей таза, к которым в последующем прикрепляли имплантат. Помимо навигационных систем в качестве направляющих для выполнения резекций и формирования опилов при хирургических вмешательствах на костях таза в 18 случаях (как при первичных, так и при вторичных операциях) применяли шаблоны для рассверливания отверстий под фиксирующие винты.

Краевая резекция дистального сегмента бедренной кости с применением PSI выполнялась 3 пациентам с высокодифференцированной паростальной остеосаркомой (рис. 2) и 1 больной с гигантоклеточной опухолью с благоприятным прогнозом после лечения деносуабом.

В рамках данного исследования были разработаны основные варианты индивидуальных шаблонов для выполнения радикальных резекций опухолей костей сложных анатомических локализаций и формирования

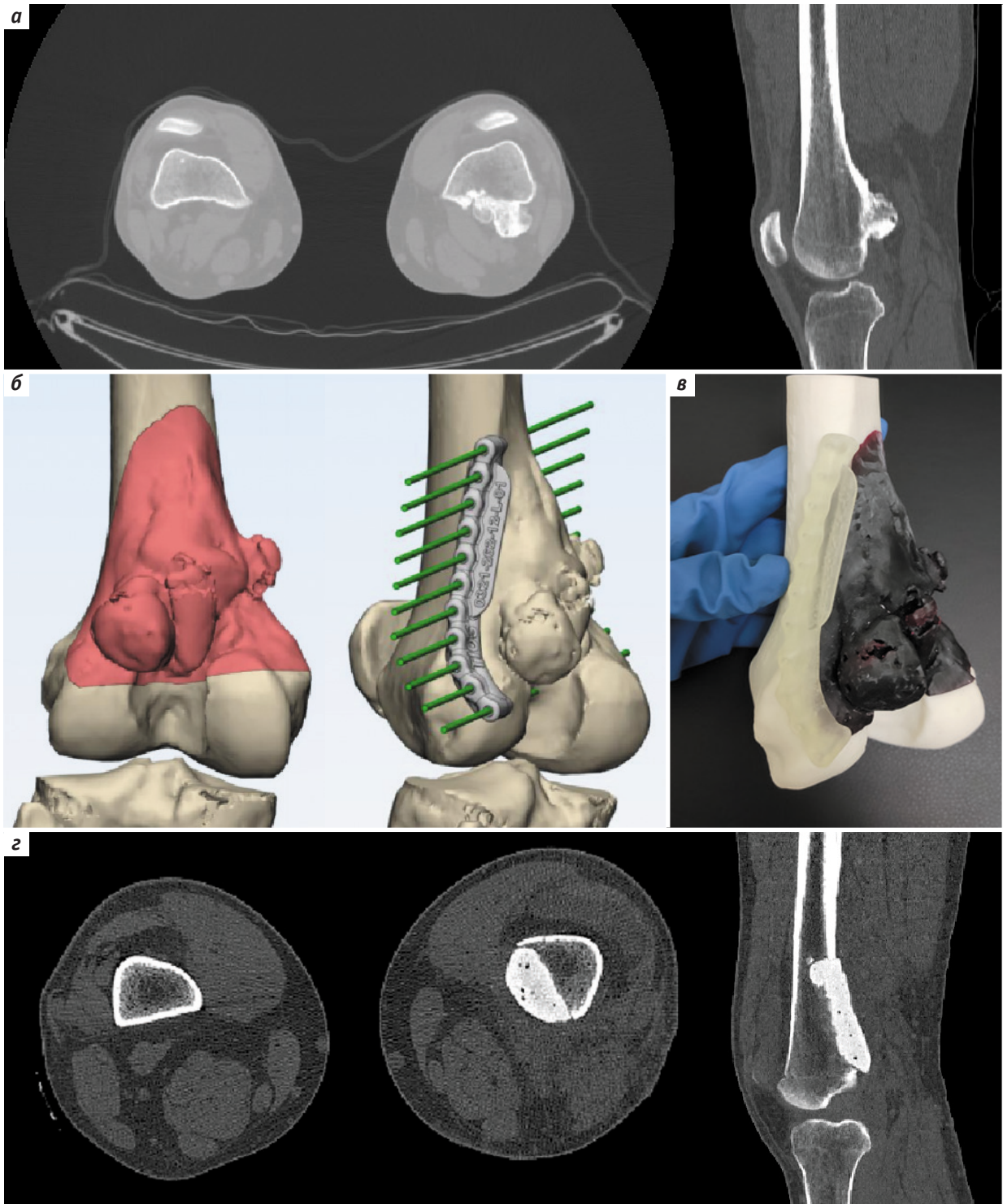


Рис. 2. Использование навигационного шаблона для краевой резекции опухоли дистального сегмента бедренной кости: а – вид опухолевого поражения по данным компьютерной томографии; б – предоперационное планирование при помощи компьютерного моделирования. Определение радикальных границ резекций и оптимального дизайна навигационного шаблона; в – анатомическая модель опухолевого поражения дистального сегмента бедренной кости с индивидуальным резекционным шаблоном и указанием места его приложения; г – контрольная компьютерная томография после выполненного объема хирургического вмешательства

Fig. 2. Use of a navigation device for marginal resection of a distal femoral tumor: a – tumor lesion according to computed tomography scan; б – preoperative planning by computer modelling. Determining the radical margins of resections, the optimal design of the navigation device; в – anatomical model of a tumor resection of the distal femur segment with an individual resection device and its application site; г – control computed tomography after the performed surgery

отверстий по заданной траектории для фиксирующих элементов имплантатов.

На предоперационном этапе все пациенты, участвующие в исследовании, прошли стандартные исследования, включающие компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию с целью детального изучения зоны интереса. Для построения последующих реконструкций, компьютерного моделирования и создания моделей в STL-формате (stereolithography, стереолитография) выполняли КТ в специальном режиме. На следующем этапе совместно с биоинженерами определялись радикальные границы резекции и дизайн индивидуального резекционного шаблона, его форма и место приложения к скелетизированной кости. При использовании шаблонов для установки фиксирующих элементов имплантатов или эндопротезов совместно с биоинженерами устанавливались зона приложения шаблона, его форма, диаметр предполагаемого отверстия и направление, которое этот шаблон создает для сверла. Затем выполнялась печать индивидуальных шаблонов при помощи 3D-принтеров.

В настоящее время наиболее распространенным и доступным методом 3D-печати является моделирование с помощью послойного наплавления (fused deposition modeling, FDM). Это наиболее экономичный и быстрый способ производства нестандартных термопластичных деталей и прототипов различных изделий. На сегодняшний день представлен широкий ассортимент доступных с финансовой точки зрения расходных материалов для FDM-печати.

Данный вид 3D-печати использовался в нашем исследовании только для производства предоперационных макетов, поскольку расходный материал для печати не выдерживает общепринятых методов предоперационной стерилизации. В начале эксперимента в качестве технологии 3D-печати применялся метод лазерной стереолитографии (stereolithography apparatus, SLA). Главной отличительной чертой данного вида аддитивного производства является достижение конечного результата с использованием полимеризации смолы. В качестве расходного материала применялись фотополимеры.

К безусловным преимуществам SLA-технологии относится возможность производства деталей с очень высокой точностью. Данные изделия отличаются хорошей детализацией и идеальной гладкой поверхностью. Главным недостатком шаблонов, созданных при помощи этой технологии печати, является их хрупкость. Согласно данным нашего исследования наиболее оптимальной оказалась 3D-печать шаблонов методом селективного спекания порошка (selective laser sintering, SLS). Она заключается в послойном спекании частиц порошкообразного материала до образования полноценного объекта по заданной модели. Процесс спекания происходит под воздействием луча лазера, а построение модели выполняется слой за слоем,

снизу вверх. Преимущество этого метода заключается в том, что печатные опоры (поддержка модели) не нужны, поскольку окружающий неспеченный материал действует как опора во время всего процесса печати. В качестве расходного материала использовался полимерный порошок – полиамид. Изделия, напечатанные из него, легко поддаются воздействию во время постобработки и безопасны при интраоперационном применении.

После выполнения доступа к предполагаемой линии резекции (по данным предоперационного планирования), полных мобилизации опухолевого узла и скелетизации кости устанавливается индивидуальный навигационный шаблон. Индивидуальные шаблоны для выполнения резекции снабжены 2-миллиметровыми отверстиями. Их количество может варьировать в зависимости от размера шаблона, который должен плотно прилегать к скелетизированной поверхности кости, поскольку он создается в соответствии с индивидуальными анатомическими данными пациента. При необходимости выполняется дополнительная скелетизация поверхности кости, однако она не должна нарушать основных принципов радикальности. После установки навигационного шаблона на линию предполагаемой резекции через отверстия проводятся спицы, определяющие плоскость резекции. Шаблоны удаляются из операционного поля. Спицы остаются введенными в кость по линии предполагаемой резекции. При помощи осцилляторной пилы выполняется резекция кости по установленным спицам, чтобы не ошибиться в плоскости резекции. Это имеет принципиальное значение при резекциях опухолей костей таза и планировании установки индивидуального имплантата. Именно при резекции под контролем резекционного шаблона формируется место для интеграции эндопротеза. Этапы создания индивидуального навигационного шаблона, а также его практическое применение представлены на рис. 3.

Как уже было сказано выше, у 18 пациентов при оперативных вмешательствах по поводу злокачественных новообразований костей таза (как при первичных, так и при вторичных операциях) применялись шаблоны для рассверливания отверстий под фиксирующие элементы (рис. 4). Шаблоны в данном случае фиксируются 2–3 спицами для плотного прилегания к опилу кости и снижения риска их смещения. Затем в зависимости от диаметра предполагаемого фиксирующего элемента (который также определяется на предоперационном этапе) с помощью соответствующего сверла выполняется отверстие по определенной траектории. Данная методика позволяет значительно снизить время продолжительности операции, поскольку отсутствует необходимость в установке фиксирующих элементов под контролем электронно-оптического преобразователя.

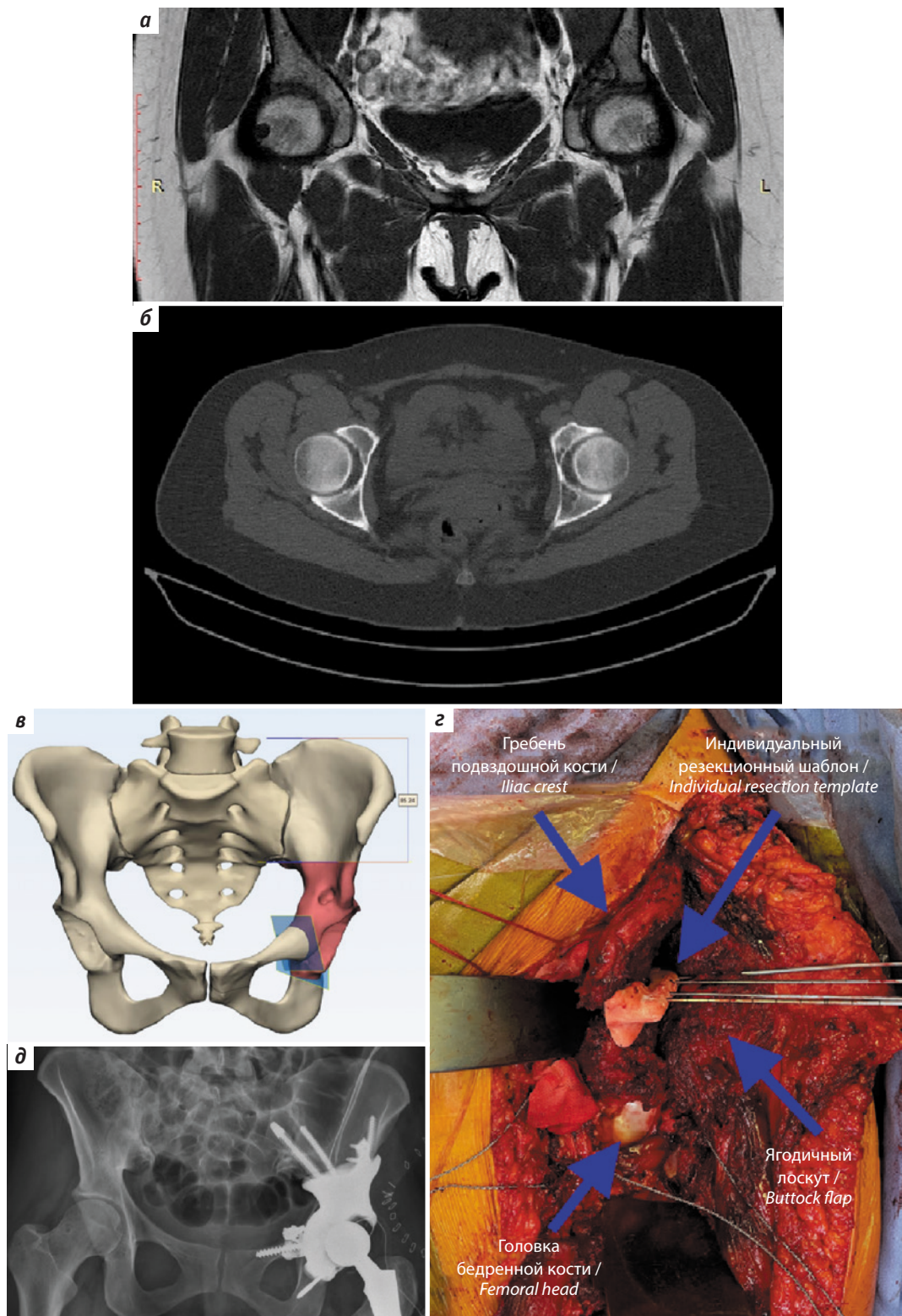


Рис. 3. Этапы создания и практического применения индивидуального резекционного шаблона: а – данные рентгенологических методов исследований; б – определение радикальных границ резекций и формирование оптимального дизайна резекционного шаблона при помощи компьютерного моделирования совместно с биоинженерами; в – интраоперационное применение индивидуального резекционного шаблона; г – рентгенологический контроль после выполненного хирургического вмешательства

Fig. 3. Stages of creation and practical application of an individual resection template: а – data from X-ray methods of research; б – determination of the radical margins of resections and the formation of the optimal design of the resection template using computer modelling in conjunction with bioengineers; в – intraoperative application of a customized resection template; г – X-ray control after the performed surgery

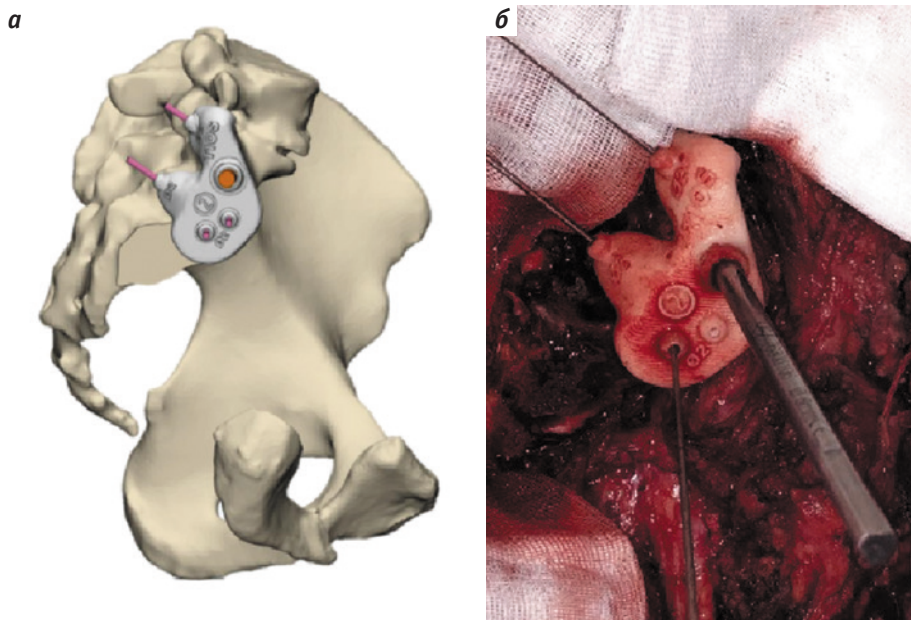


Рис. 4. Использование навигационного шаблона для рассверливания отверстия под фиксирующий винт: а – применение шаблона для определения точки и траектории рассверливания; б – установка шаблона интраоперационно

Fig. 4. Using the navigation template to drill a hole for the fixing screw: a – using a template to define the reaming point and path; б – installation of the template intraoperatively

Результаты

По данным гистологического исследования у 25 из 26 пациентов с опухолевым поражением костей таза, которым было выполнено одномоментное удаление опухоли с реконструкцией тазового кольца и применением индивидуальных навигационных систем, радикальность была R0. При нерадикальном хирургическом вмешательстве на предоперационном этапе по результатам выполненной биопсии выявлена классическая хондросаркома G2. Однако согласно данным патоморфологического исследования удаленного макропрепарата установлен диагноз «недифференцированная хондросаркома G3». В данном случае у пациентки в раннем послеоперационном периоде развился локальный рецидив. Еще 2 локальных рецидива были выявлены у больных с диагнозом «остеосаркома». В одном случае рецидив возник в раннем послеоперационном периоде одновременно с бурным прогрессированием основного заболевания и появлением множественных очагов в других костях. В другом случае рецидив развился спустя 6 мес после операции.

При удалении опухолей дистального сегмента бедренной кости и резекции опухоли диафиза бедренной кости во всех случаях радикальность была R0. При краевой резекции дистального отдела бедренной кости по поводу опухолевого поражения данная методика выбрана в качестве суставосберегающей операции при благоприятном онкологическом прогнозе. Ее альтернативой являлась резекция пораженного отдела

бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава. В 1 случае после краевой резекции опухоли дистального сегмента правой бедренной кости по поводу паростальной остеосаркомы (G1) по данным контрольных обследований через 15 мес после операции был выявлен локальный рецидив. В данном случае операция с применением индивидуального резекционного шаблона в нашем учреждении выполнялась также по поводу рецидивного опухолевого образования. После 2 рецидивов пациентке проведено хирургическое вмешательство в объеме сегментарной резекции дистального отдела правой бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава. Результаты хирургического вмешательства с применением индивидуальных резекционных шаблонов представлены в табл. 2.

В нашем исследовании в среднем на разработку и производство индивидуальных шаблонов с учетом предоперационного планирования, определения оптимального дизайна шаблона, самого процесса печати, а также постобработки изделий ушло от 2 до 5 дней.

Однолетняя безрецидивная выживаемость пациентов, которым выполняли резекцию опухолей костей с применением индивидуальных резекционных шаблонов, составила 87 %, 2- и 3-летняя безрецидивная выживаемость – 87 и 71 % соответственно. Также были построены кривые Каплана–Мейера, показывающие значения общей безрецидивной выживаемости и ее зависимость от степени злокачественности опухоли у больных с первичными опухолями костей (рис. 5, 6).

Таблица 2. Результаты хирургического вмешательства с применением индивидуальных резекционных шаблонов у пациентов со злокачественными опухолями костей (n = 26)

Table 2. Results of operations using patient specific instruments in patients with malignant bone tumors (n = 26)

Показатель Parameter	Локализация опухоли Localization of the tumor			Всего Total
	Таз Перевод	Дистальный сегмент бедренной кости Distal segment of the femur	Диафиз бедренной кости Diaphysis of the femur	
Положительный край резекции (R1), абс. (%) Positive resection margin (R1), abs. (%)	1 (3,8)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Локальный рецидив, абс. (%) Local relapse, abs. (%)	3 (11,5)	1 (25,0)	0 (0)	4 (12,9)

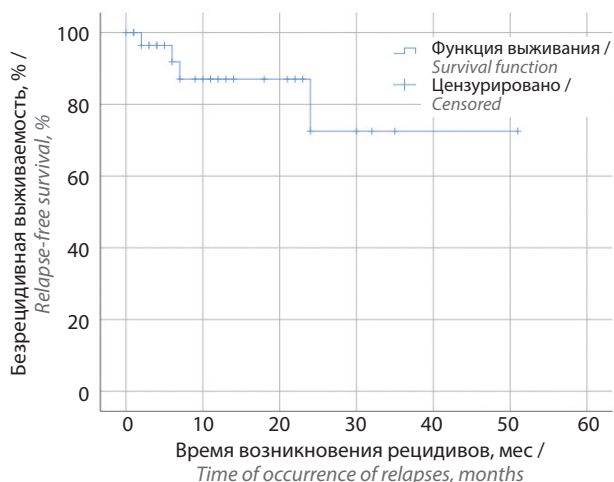
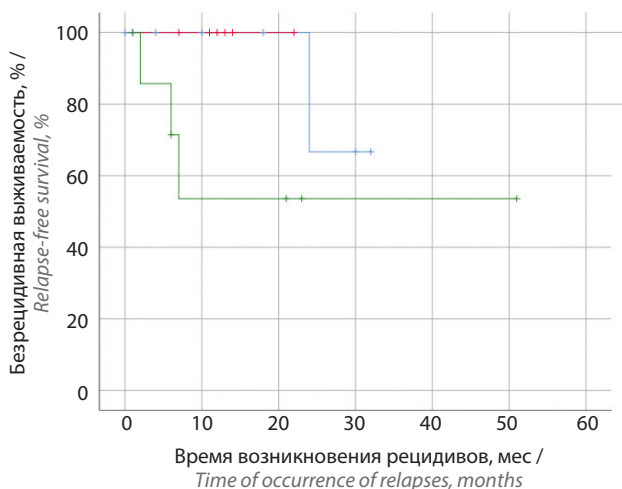


Рис. 5. Общая безрецидивная выживаемость
Fig. 5. Overall relapse-free survival



Степень злокачественности / Grade of malignancy
 1 — 1 – цenzурировано / 1 – censored
 2 — 2 – цenzурировано / 2 – censored
 3 — 3 – цenzурировано / 3 – censored

Рис. 6. Зависимость общей безрецидивной выживаемости от степени злокачественности опухоли
Fig. 6. Dependence of overall relapse-free survival on the degree of malignancy of the tumor

Обсуждение

Тщательное предоперационное планирование имеет принципиальное значение в онкоортопедии. «Золотым правилом» при выполнении резекций опухолей костей является соблюдение правил радикальности и абластики. Это позволяет значительно снизить вероятность развития местного рецидива и положительно влияет на общую продолжительность жизни пациентов. Однако погоня за максимально радикальными границами резекции при выполнении органосохраняющих операций зачастую может привести к удалению большого количества здоровых тканей и мышц, что осложняет выполнение реконструкции оперированной зоны и снижает функциональный статус пациентов в послеоперационном периоде. Стремительное развитие компьютерных методов моделирования и визуализации способствует решению данной проблемы [9].

При злокачественных поражениях костей скелета, особенно костей таза, уже давно в клинической практике широко применяются радикальные органосохраняющие операции под контролем компьютерной навигации. Опубликовано много статей на эту тему [10–15]. Относительно более новым методом выполнения радикальных органосохраняющих операций при злокачественных поражениях костей скелета является применение индивидуальных шаблонов, созданных с помощью 3D-печати. Е.А. Сушенцов и соавт. продемонстрировали опыт применения навигационных шаблонов при хирургическом лечении 20 пациентов со злокачественными опухолями костей таза. Наряду с применением PSI большим выполнялось замещение дефекта костей таза индивидуальными титановыми имплантатами [16]. F. Gouin и соавт. выполнили удаление опухолей костей таза у 11 пациентов с применением PSI. После операций были проведены гистологическое исследование удаленного макропрепарата и сравнение результатов послеоперационного и предоперационного КТ-исследований для определения точности операции. Во всех случаях края

резекции были R0. Сравнение данных рентгенологического исследования показало, что точность выполнения резекции в среднем составила 2,5 мм [17].

Еще одним методом оценки радикальности и точности выполнения запланированной резекции при помощи индивидуального инструментария поделились J.W. Park и соавт. из Южной Кореи. Авторы ретроспективно оценили результаты 12 выполненных хирургических вмешательств. Они сравнили запланированные и фактические границы резекций при помощи анализа гистологического исследования удаленного макропрепарата. Точность резекции составила от 0 до 3 мм [18]. Одна из последних статей, посвященная применению индивидуального инструментария, опубликована коллективом авторов из Швейцарии. Были проанализированы данные 11 пациентов, которым выполняли резекции опухолей костей различной анатомической локализации (таз, лопатка, дистальный сегмент бедренной кости, проксимальный сегмент большеберцовой кости) с использованием индивидуальных шаблонов. После хирургического вмешательства проведены исследование удаленного макропрепарата, его сегментация и импортирование в исходную модель планирования, что позволило в последующем оценить разницу между запланированной и выполненной резекцией. Отклонения вычислялись во всех плоскостях. Для определения точности резекции были суммированы абсолютные значения погрешностей в резекциях во всех плоскостях и вычислено их среднее значение. Средний период наблюдения составил 17 мес. За этот период ни 1 случая местного рецидива обнаружено не было. В целом среднее значение ошибки при резекции независимо от плоскости варьировало от $0,74 \pm 0,96$ мм до $3,60 \pm 2,46$ мм. Авторы пришли к выводу, что значение ошибочных резекций при использовании индивидуальных шаблонов крайне невелико, что позволяет более активно применять их при выполнении сложных резекций опухолей костей [19].

Выбор метода — компьютерной навигации или индивидуальных шаблонов, напечатанных с помощью 3D-принтера, — остается за хирургом. Безусловно,

необходимо учитывать технические факторы и вопросы оснащения. Однако это вполне взаимозаменяемые и взаимодополняемые методики. У каждой из них есть как плюсы, так и минусы. Главными недостатками интраоперационной навигационной системы является необходимость дорогостоящей системы, а также наличие у хирурга определенных навыков для работы с ней. Применение индивидуальных шаблонов требует значительных временных затрат на предоперационном этапе для планирования и производства индивидуального инструментария, что может способствовать (хотя и незначительному) изменению границ радикальной резекции. Однако использование шаблонов позволяет значительно уменьшить продолжительность операции. Также применение PSI требует полной скелетизации поверхности кости, к которой планируется приложить шаблон. Что касается точности резекций, результаты использования каждой из них не имеют существенных различий [20].

Заключение

Индивидуальные шаблоны, напечатанные на 3D-принтере, хорошо зарекомендовали себя в органосохраняющей хирургии злокачественных опухолей костей, особенно когда речь идет о поражении таких сложных анатомических локализаций, как кости таза. Они требуют определенного времени на предоперационном этапе для планирования и производства индивидуального инструментария. Несомненным же преимуществом PSI является возможность точного выполнения радикальных резекций при опухолевом поражении костей и определения направления отверстий под фиксирующие элементы устанавливаемой конструкции. Все это позволяет выполнять радикальные резекции с максимальным сохранением здоровых тканей. Использование шаблонов в качестве направителей обеспечивает сокращение интраоперационного времени и исключение лучевого воздействия на операционную бригаду, которое происходит при установке фиксирующих элементов под контролем электронно-оптического преобразователя.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2012;4: 3–10. [Aliyev M.D., Sushentsov E.A. Modern oncoortopedia. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2012;4:3–10. (In Russ.)].
2. Fuchs B., Hoekzema N., Larson D.R. et al. Osteosarcoma of the pelvis: outcome analysis of surgical treatment. *Clinical orthopaedics and related research* 2009;467(2):510–8. DOI: 10.1007/s11999-008-0495-x.
3. Bertrand T.E., Cruz A., Binitie O. et al. Do surgical margins affect local recurrence and survival in extremity, nonmetastatic, high-grade osteosarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2016;474(3):677–83. DOI: 10.1007/s11999-015-4359-x.
4. He F., Zhang W., Shen Y. et al. Effects of resection margins on local recurrence of osteosarcoma in extremity and pelvis: systematic review and meta-analysis *Int J Surg* 2016;36(Pt. A):283–92. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.11.016.
5. Cartiaux O., Docquier P.-L., Paul L. et al. Surgical inaccuracy of tumor resection and reconstruction within the pelvis: an experimental study. *Acta Orthopaed* 2008;79(5):695–702. DOI: 10.1080/17453670810016731.
6. Мусаев Э.Р., Щипахин С.А., Сушенцов Е.А. и др. Первый опыт

- применения навигационной системы в хирургическом лечении опухолей костей таза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2011;3:10–5. [Musaev E.R., Shcherikhin S.A., Sushentsov E.A. et al. The first experience of using a navigation system in the surgical treatment of pelvic bone tumors. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2011;3:10–5. (In Russ.)].
7. Wong K.C., Niu X., Xu H. et al. Computer navigation in orthopaedic tumour surgery. *Adv Exp Med Biol* 2018;1093:315–26. DOI: 10.1007/978-981-13-1396-7_24.
 8. Софронов Д.И., Мусаев Э.Р., Сушенцов Е.А. и др. Новый метод реконструкции и 3D-технологии в лечении больных с опухолями крестцово-подвздошного сочленения. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2016;2:3–10. [Sofronov D.I., Musaev E.R., Sushentsov E.A. et al. New method of reconstruction and 3D-technologies in the treatment of patients with tumors of the sacroiliac joint. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2016;(2):3–10. (In Russ.)].
 9. Агаев Д.К., Сушенцов Е.А., Софронов Д.И. и др. Применение компьютерного моделирования и 3D-технологий в онкоортопедии. Обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2019;11(4):5–16. [Agaev D.K., Sushentsov E.A., Sofronov D.I. et al. The use of computer modeling and 3D-technologies in oncoorthopedia. Literature review. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2019; 11(4):5–16. (In Russ.)].
 10. Krettek C., Geerling J., Bastian L. et al. Computer aided tumor resection in the pelvis. *Injury* 2004;35(Suppl. 1):S-A79–83.
 11. Cheong D., Letson G.D. Computer-assisted navigation and musculoskeletal sarcoma surgery. *Cancer Control* 2011;18(3):171–6. DOI: 10.1177/107327481101800304.
 12. So T.Y.C., Lam Y.L., Mak K.L. Computer-assisted navigation in bone tumor surgery: seamless workflow model and evolution of technique. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(11):2985–91. DOI: 10.1007/s11999-010-1465-7.
 13. Wu K., Webber N.P., Ward R.A. et al. Intraoperative navigation for minimally invasive resection of periarticular and pelvic tumors. *Orthopedics* 2011;34(5):370–6. DOI: 10.3928/01477447-20110317-17.
 14. Docquier P.L., Paul L., Cartiaux O. et al. Computer-assisted resection and reconstruction of pelvic tumor sarcoma. *Sarcoma* 2010;2010:125162. DOI: 10.1155/2010/125162.
 15. Fehlberg S. et al. Computer-assisted pelvic tumor resection: fields of application, limits, and perspectives. *Recent Results Cancer Res* 2009;179:169–82. DOI: 10.1007/978-3-540-77960-5_11.
 16. Сушенцов Е.А., Мусаев Э.Р., Софронов Д.И. и др. Замещение дефектов костей таза у онкологических больных индивидуальными имплантатами. Опыт лечения 20 пациентов. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(1):5–13. [Sushentsov E.A., Musaev E.R., Sofronov D.I. et al. Surgical treatment of pelvic bone tumors using personalized implants. Experience in 20 patients. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020;12(1):5–13. (In Russ.)].
 17. Gouin F., Paul L., Odri G.A., Cartiaux O. Computer-assisted planning and patient-specific instruments for bone tumor resection within the pelvis: a series of 11 patients. *Sarcoma* 2014;2014:842709. DOI: 10.1155/2014/842709.
 18. Park J.W., Kang H.G., Lim K.M. et al. Bone tumor resection guide using three-dimensional printing for limb salvage surgery. *J Surg Oncol* 2018;118(6):898–905. DOI: 10.1002/jso.25236.
 19. Müller D.A., Stutz Y., Vlachopoulos L. et al. The accuracy of three-dimensional planned bone tumor resection using patient-specific instrument. *Cancer Management Res* 2020;12:6533–40. DOI: 10.2147/CMAR.S228038.
 20. McCulloch R.A., Frisoni T., Kurunskal V. et al. Computer navigation and 3D printing in the surgical management of bone sarcoma. *Cells* 2021;10(2):195. DOI: 10.3390/cells10020195.

Вклад авторов

Д.К. Агаев: проведение операций, разработка концепции и дизайна статьи, написание текста статьи;
 Е.А. Сушенцов: проведение операций, разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование;
 Д.И. Софронов: проведение операций, обзор публикаций по теме статьи;
 А.В. Федорова, О. Ефименко: написание текста статьи, сбор и обработка материала;
 Э.Р. Мусаев, М.Д. Алиев: проведение операций, научное редактирование;
 В.А. Хайленко: научное редактирование.

Authors' contributions

D.K. Agaev: performing operations, research concept and design, article writing;
 E.A. Sushentsov: performing operations; research concept and design, scientific editing of the article;
 D.I. Sofronov: performing operations, reviewing of publications of the article's theme;
 A.V. Fedorova, O. Efimenko: article writing, material collection and processing;
 E.R. Musaev, M.D. Aliev: performing operations, scientific editing of the article;
 V.A. Khailenko: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.К. Агаев / D.K. Agaev: <https://orcid.org/0000-0002-6239-8152>
 Е.А. Сушенцов / E.A. Sushentsov: <https://orcid.org/0000-0003-3672-1742>
 Д.И. Софронов / D.I. Sofronov: <https://orcid.org/0000-0001-9557-3685>
 А.В. Федорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-4516-3255>
 О. Ефименко / O. Efimenko: <https://orcid.org/0000-0003-3635-4380>
 Э.Р. Мусаев / E.R. Musaev: <https://orcid.org/0000-0002-1241-3019>
 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. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia.

The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 15.03.2022. **Принята к публикации:** 11.04.2022.

Article submitted: 15.03.2022. **Accepted for publication:** 11.04.2022.

Лимфангиосаркома – грозное осложнение лимфостаза: обзор литературы

В.Ю. Ивашков¹, А.С. Денисенко², А.А. Ушаков³

¹Группа компаний «Медси»; Россия, 123242, Москва, ул. Красная Пресня, 16;

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

³ООО «Медтэк»; Россия, 119421 Москва, ул. Новаторов, 6

Контакты: Александр Сергеевич Денисенко allexander.pafem@gmail.com

Лимфангиосаркома – редкое и агрессивное злокачественное новообразование. Его развитие напрямую ассоциировано с хроническим лимфостазом. Это заболевание впервые было описано в 1948 г. Ф.В. Стюартом и Н. Тревесом у 6 пациентов, перенесших мастэктомию. Заболеваемость лимфангиосаркомой колеблется в пределах от 0,07 до 0,45 %. Среднее время развития данной патологии после мастэктомии составляет 10,3 года. Этиология этой злокачественной опухоли остается неясной. Гистологически лимфангиосаркома возникает из эпителиальных клеток лимфатических сосудов в области хронического лимфостаза. Общепринятых стандартов лечения данного заболевания нет. Лучевая терапия и химиотерапия существенно не увеличивают показатели выживаемости. На сегодняшний день широкие местное иссечение тканей и ампутиация обеспечивают лучшие показатели долгосрочной выживаемости. Однако, к сожалению, прогноз лимфангиосаркомы остается неблагоприятным.

Цель работы – привлечь внимание к такому заболеванию, как лимфангиосаркома, и показать важность его профилактики.

Ключевые слова: лимфангиосаркома, ангиосаркома, лимфостаз, мастэктомия, синдром Стюарта–Тревиса

Для цитирования: Ивашков В.Ю., Денисенко А.С., Ушаков А.А. Лимфангиосаркома – грозное осложнение лимфостаза: обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(2):22–7. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-22-27.

LYMPHANGIOSARCOMA

V.Yu. Ivashkov¹, A.S. Denisenko², A.A. Ushakov³

¹Meds Group; 16 Krasnaya Presnya St., Moscow 123242, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Medtek LLC; 6 Novatorov St., Moscow 119421, Russia

Contacts: Alexander Sergeevich Denisenko allexander.pafem@gmail.com

Lymphangiosarcoma is a rare and aggressive malignancy. It is always associated with chronic lymphedema. This disease was described in 1948 by F.W. Stewart and N. Treves in 6 patients undergoing mastectomy. The incidence of lymphangiosarcoma is varied from 0.07 to 0.45 %. Average time of developing lymphangiosarcoma after mastectomy is 10.3 years. The etiology of this malignant tumor remains uncertain. Histologically LAS arises from epithelial cells of lymphatic vessels in the area of chronic lymphedema. There is no standard treatment of lymphangiosarcoma. Radiation therapy and chemotherapy do not significantly improve the survival rate. At the moment, wide local excision and amputation offer the best chance for long-term survival. Unfortunately, the prognosis remains poor.

The study objective – is to draw attention to lymphangiosarcoma and to show the importance of its prevention.

Key words: lymphangiosarcoma, angiosarcoma, lymphedema, mastectomy, Stewart–Treves syndrome

For citation: Ivashkov V.Yu., Denisenko A.S., Ushakov A.A. Lymphangiosarcoma. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(2):22–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-22-27.

Введение

Лимфангиосаркома (ЛАС), или синдром Стюарта–Тривса (ССТ), – редкое злокачественное новообразование из группы сарком мягких тканей. Наиболее часто развитие данной патологии ассоциировано с хроническим лимфостазом верхней конечности на фоне проведенной мастэктомии [1, 2]. Однако существует несколько исследований, описывающих возникновение ЛАС при наличии лимфостаза другой этиологии [3, 4]. В 1906 г. С. Левенштейн впервые сообщил о развитии этого заболевания у пациента с хроническим посттравматическим лимфостазом верхней конечности [5]. Однако только после того, как Ф.В. Стюарт и Н. Тривс описали развитие этой злокачественной опухоли при лимфостазе у больных после выполнения мастэктомии, ССТ получил широкое признание в научном сообществе [1].

Частота развития данного синдрома у пациентов, проживших не менее 5 лет после мастэктомии, варьирует в пределах 0,07–0,45 % [6, 7]. Среднее время от момента операции до развития ЛАС составляет 10 лет (от 5 до 27 лет) [8], а средняя продолжительность жизни после установления диагноза – 19 мес. Прогноз заболевания неблагоприятный. Ситуация осложняется тем, что ЛАС имеет склонность к мультифокальности и раннему распространению [9]. У 20–45 % пациентов на момент обращения уже есть отдаленные метастазы [10]. Наиболее частой причиной гибели больных с ЛАС является метастатический процесс в легких и грудной стенке [10, 11]. Пятилетняя выживаемость составляет 8,5–13,6 % [2].

Цель – привлечь внимание к ЛАС и показать важность профилактики лимфостаза как главного этиологического фактора.

Этиология

Этиология развития ЛАС до сих пор остается неясной, однако очевиден факт связи лимфостаза с возникновением данного заболевания. Ф.В. Стюарт и Н. Тривс первыми выдвинули гипотезу, согласно которой причиной злокачественных изменений является системный канцерогенный фактор [1]. Существует и другая гипотеза, предполагающая, что ЛАС развивается в связи с локальным иммунодефицитом в местах возникновения хронического лимфатического отека. Это было продемонстрировано в исследовании 1960 г., когда кожный аллогraft, пересаженный на конечность с лимфостазом, прожил достоверно дольше, чем тот, что был пересажен на здоровую конечность. Таким образом, постулировалось, что лимфостаз может вызывать локальный иммунодефицит, а это, в свою очередь, способствует онкогенезу [12–14]. Были проведены исследования, которые показали, что злокачественные новообразования развиваются в основном в области иммуносупрессии [15, 16].

Установлено, что примерно 10 % всех кожных ангиосарком ассоциировано с хроническим лимфостазом, который, в свою очередь, является следствием мастэктомии [17]. Ф.В. Стюарт и Н. Тривс в 1948 г. впервые описали 6 случаев развития ЛАС у пациентов, которым была выполнена мастэктомия. Они установили, что ЛАС – это вторичное злокачественное новообразование, напрямую не связанное с аденокарциномой груди [1]. Развитие данной патологии вызывает хронический лимфостаз различной этиологии. Так, в исследовании 1999 г. показано, что наличие рака груди в анамнезе увеличивает шанс развития ЛАС в 59 раз [18]. Вдобавок существует гипотеза, согласно которой в процесс образования ЛАС может быть вовлечен ранее не идентифицированный вирус [19].

Клиническая картина

В большинстве случаев у пациентов с диагностированной ЛАС в анамнезе есть рак молочной железы и радикальная мастэктомия. Среднее время после этой операции до развития ЛАС составляет 10 лет и 3 мес. В исследовании у Ф.В. Стюарта и Н. Тривса самый ранний случай возникновения ЛАС наблюдался спустя 6 лет после радикальной мастэктомии, в то время как самый длительный интервал между данной операцией и развитием ЛАС составил 24 года [1, 19].

Первый симптом ЛАС – синее или пурпурное пятно, поражение в виде узелка, которое направляется проксимально и дистально [20]. Кожная ангиосаркома выглядит как распространяющийся синяк или приподнятая пурпурно-красная папула. В дальнейшем развивается выраженный отек конечности. Возможно наличие изъязвлений и даже кровотечений из-за увеличения размеров опухоли (рис. 1) [10]. Согласно исследованию 1972 г.



Рис. 1. Лимфангиосаркома верхней конечности
Fig. 1. Lymphangiosarcoma of the upper limb

в большинстве случаев заболевание начинается с медиальной поверхности плеча (68 из 90 случаев). Затем поражаются предплечье (17 случаев), локоть (4 случая), передняя грудная стенка (1 случай) [2, 21]. Симптомы прогрессируют, и развиваются множественные кожные узелки темного цвета, являющиеся признаком метастатического поражения [19]. Течение заболевания может осложняться повторяющимися эпизодами рожистого воспаления и тромбоза глубоких вен [22].

Патологические изменения

Лимфангиосаркома — неоплазия, происходящая из эпителиальной ткани лимфатических сосудов [2]. Были описаны 3 стадии развития ЛАС после мастэктомии: длительно текущий лимфостаз, ангиоматоз и ангиосаркома [8]. Гистологический признак ЛАС — пролиферирующие сосудистые каналы, которые проходят сквозь кожный коллаген и способны облитерировать придатки кожи [23]. Эндотелиальные клетки опухоли, выстилающие эти каналы, характеризуются гиперхроматизмом и плеоморфизмом. В них можно заметить множество митотических фигур. Эндотелиальные клетки круглые или овальные, выпуклые, часто выступают в просвет сосуда. В сформированных сосудах каналов обнаруживаются эритроциты. Эпидермис над опухолью может быть гиперкератотическим, акантотическим или атрофическим. Также в ряде случаев наблюдается разрастание ретикулярных волокон [19].

Диагностика

На данный момент самым надежным методом диагностики ЛАС является биопсия. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет определить степень развития новообразования, глубину инвазии, а также выявить отдаленные метастазы [24]. На снимках опухоли визуализируются отечные изменения подкожно-жировой клетчатки и кожных масс. Интенсивность МР-сигнала опухоли по сравнению с интенсивностью МР-сигнала жировой ткани низкая на T1-взвешенных изображениях и промежуточная и неоднородная на T2-взвешенных изображениях [25]. Перед операцией для определения степени распространения ЛАС проводят позитронно-эмиссионную томографию. Это способствует выбору наиболее эффективной хирургической тактики лечения и снижению риска развития рецидивов [26].

Следует проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований: саркомы Капоши, плоскоклеточного рака, гемангиомы и апластической меланомы. Саркому Капоши очень сложно отличить от ССТ. Однако, в отличие от данного синдрома, для ее развития необязательно наличие лимфостаза, хотя он может быть предрасполагающим фактором. Локализованную узловатую саркому Капоши зачастую сложно отличить от ССТ как клинически, так и гистологически.

Однако она может быть идентифицирована путем определения вируса герпеса человека 8-го типа с помощью иммуногистохимического исследования, поскольку он почти во всех случаях присутствует при саркоме Капоши и отсутствует при ЛАС [19].

Лечение

Лимфангиосаркома, возникающая после мастэктомии, представляет собой агрессивное злокачественное новообразование, характеризующееся быстрым прогрессивным ростом [8]. Самые распространенные варианты лечения данной патологии включают хирургическое вмешательство с широким местным иссечением тканей, ампутацию конечности, лучевую терапию и химиотерапию. Первые 2 способа связывают с самыми высокими показателями долговременной выживаемости пациентов: средняя продолжительность жизни после идентификации ЛАС составляет 25–55 мес. Химио- и радиотерапия используются у неоперабельных больных или у тех, кто отказывается от хирургического вмешательства.

В исследовании S.R. Grobmyer и соавт. (2000) не сообщается о существенной разнице в показателях выживаемости у пациентов, получавших химиотерапию, и у тех, кому была проведена лучевая терапия (средняя выживаемость после идентификации ЛАС составила 15–25 мес) [27]. Однако некоторые авторы предоставили интересные данные о лечении больных с помощью этих методов. Лимфангиосаркома действительно поддается лучевой терапии, но в большинстве случаев успех не гарантирован [28]. В одном исследовании сообщается о пациенте с ЛАС, который прожил более 4 лет после первых проявлений заболевания [29]. Ему назначали только лучевую терапию. Рекомендуются захватывать широкое поле, поскольку для данной опухоли характерен мультифокальный рост, а также использовать высокие дозы излучения (порядка 55–60 Гр), доставляемые за 27–30 фракций в 6-недельный период [8].

Региональная и системная химиотерапия в большинстве случаев неэффективна [30]. В основном используют 5-фторурацил, метотрексат, винкристин, актиномицин D, циклофосфамид, доксорубин и блеомицин. В 1997 г. был описан случай успешного лечения пациента с ЛАС 73 лет. Применяли комбинацию радио- и химиотерапии. Были проведены 8 курсов химиотерапии с комплексным применением доксорубина, ифосфамида и блеомицина. В последующие 2 года наблюдения развития рецидива заболевания и развития метастазов не отмечалось [31].

В связи с неблагоприятным прогнозом ССТ в 1995 г. тактика использования агрессивных препаратов (таких как комбинация 5-фторурацила, адриамицина и дакарбазина) казалась оправданной при невозможности хирургического лечения [32, 33]. На сегодняшний день монотерапия доксорубицином или паклитакселом

является терапией выбора при запущенном регионарном или метастатическом поражении. В ходе ряда исследований были получены многообещающие результаты. Выявлено, что бевацизумаб действует как стабилизатор опухоли и может снизить скорость прогрессирования заболевания [34].

Лимфангиосаркома обладает выраженным экспансивным характером роста. Даже после ампутации она рецидивирует, нередко распространяясь на переднюю грудную стенку [35, 36]. В связи с этим раннее лечение лимфостаза как фактора, стимулирующего развитие ЛАС, является необходимым и жизненно важным. В частности, следует принимать во внимание, что у пациентов с длительно текущим лимфостазом высока вероятность развития ЛАС [36]. Существует несколько методов лечения лимфостаза [37]. Широко применяется лимфатическая микрохирургия. Лимфовенозные анастомозы и пересадка васкуляризированных лимфатических узлов могут уменьшить число случаев развития ССТ [38]. Методика лимфовенозных анастомозов заключается в наложении анастомоза между здоровым лимфатическим сосудом и близлежащей веной (рис. 2). В дальнейшем лимфа, накапливающаяся в отечной конечности, напрямую сбрасывается в венозное русло, что приводит к уменьшению отека [39, 40].

Эффективность пересадки васкуляризированных лимфатических узлов доказана специалистами лимфатической хирургии. Данная микрохирургическая методика основана на перемещении клетчатки, содержащей лимфатические узлы на питающих сосудах, с последующим наложением микрохирургических

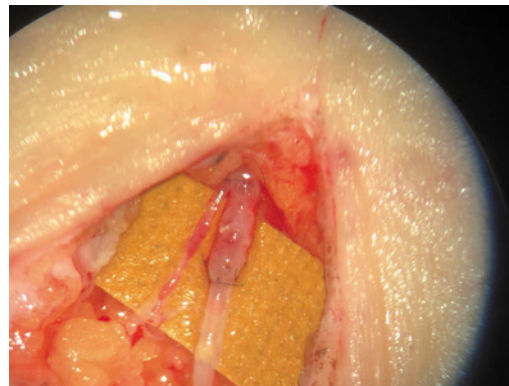


Рис. 2. Наложение лимфовенозного анастомоза
Fig. 2. Placement of lymphovenous anastomosis

анастомозов в реципиентной области. Существуют 2 гипотезы достижения желаемого эффекта от пересадки васкуляризированных лимфатических узлов. Согласно первой лимфатические узлы способны выделять факторы роста лимфатических сосудов, которые осуществляют подрастание к пересаженным лимфатическим узлам уже существующих лимфатических коллекторов. Согласно второй в жировой клетчатке пересаживаемого лоскута находятся собственные лимфатические сосуды, которые начинают функционировать в реципиентной области после пересадки, уменьшая лимфатический отек. Существует несколько вариаций данной методики. Наиболее распространена пересадка лимфатических узлов из паховой области в подмышечную впадину конечности с лимфостазом (рис. 3) [41, 42].

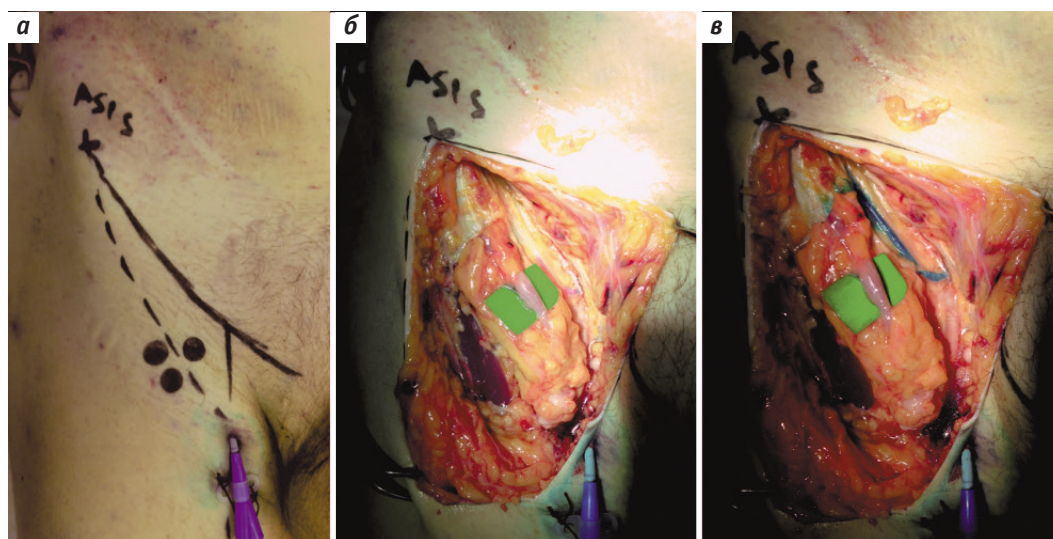


Рис. 3. Пересадка лимфатических узлов из паховой области в подмышечную впадину конечности с лимфостазом. Анатомические ориентиры и кровоснабжение пахового лимфатического лоскута: а – передняя верхняя подвздошная ось (anterior superior iliaca spine), размечена паховая складка; б – маркированный лимфатический узел; в – введение контраста в а. circumflexa ilei superficialis

Fig. 3. Transplantation of the inguinal lymph nodes from the inguinal region to the axilla of the limb with lymphostasis. Anatomical reference points and blood supply of the inguinal lymphatic graft: а – anterior superior iliaca spine, inguinal fold is mapped; б – marked lymph node; в – administration of the contrast into the superficial circumflex iliac artery

Согласно некоторым данным использование микрохирургической техники лимфовенозных анастомозов дает хорошие результаты при ЛАС. I. Koshima и Н. Imai описали случай из практики [43]. У пациентки, 60 лет, проходившей лечение по поводу злокачественного новообразования матки в возрасте 51 года, развился лимфостаз нижней конечности. Для его терапии было наложено 4 лимфовенозных анастомоза, которые спустя 2 года значительно сократили объем конечности. Через 5 лет после выполнения операции по поводу лимфостаза, в возрасте 65 лет, у пациентки появились признаки ЛАС на передней поверхности проксимальной трети левой голени. Биопсия подтвердила наличие ангиосаркомы. Пациентка отказалась от химио- и радиотерапии. В течение первых 3 мес опухоль прогрессировала. На 4-й месяц новообразование начало регрессировать, а к 6-му месяцу исчезло совсем. На его месте осталась лишь область гиперпигментации. Спустя 6 лет после развития ЛАС признаков рецидива или метастазов не наблюдалось. Авторы предполагают,

что лимфовенозные анастомозы не играют роли в онкогенезе, а наоборот, стимулируют аутоиммунный ответ против клеток опухоли [43].

Заключение

Наиболее подвержены развитию лимфостаза пациенты после радикального хирургического лечения рака молочной железы. У таких пациентов важно осуществлять профилактику лимфостаза, поскольку он ассоциирован с развитием сложного злокачественного процесса – ЛАС. Факт этой взаимосвязи на данный момент неоспорим, что подтверждается множеством публикаций. Кроме того, лимфостаз – сильно ограничивающее состояние, снижающее качество жизни пациентов. В связи с этим важной задачей является широкое внедрение методик лимфатической хирургии в онкологическую практику для улучшения качества жизни больных и профилактики развития таких грозных осложнений, как ЛАС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stewart F.W., Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948;1(1):64–81. DOI: 10.1002/1097-0142(194805)1:1<64::aid-cnrcr2820010105>3.0.co;2-w.
- Woodward A.H., Ivins J.C., Soule E.H. Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities. *Cancer* 1972;30(2):562–72. DOI: 10.1002/1097-0142(197208)30:2<562::aid-cnrcr2820300237>3.0.co;2-v.
- MacKenzie D.H. Lymphangiosarcoma arising in chronic congenital and idiopathic lymphoedema. *J Clin Pathol* 1971;24(6):524–9. DOI: 10.1136/jcp.24.6.524.
- Dyroff S., Layfield L.J., Crim J. Angiosarcoma arising in massive localized lymphedema. *Skeletal Radiol* 2020;49(5):815–8. DOI: 10.1007/s00256-020-03373-4.
- Lowenstein S. Der Aetiologische Zusammengang zwischen akutem und malignem Trauma und Sarkom. *Beitrdge zur Klinischen Chirurgie* 1906;48:708–24.
- Fitzpatrick P.J. Lymphangiosarcoma and breast cancer. *Can J Surg* 1969;12:172–7.
- Shirger A. Postoperative lymphedema: etiologic and diagnostic factors. *Med Clin North Am* 1962;46:1045–50. DOI: 10.1016/s0025-7125(16)33688-4.
- Kaufmann T., Chu F., Kaufman R. Post-mastectomy lymphangiosarcoma (Stewart–Treves syndrome): report of two long-term survivals. *Br J Radiol* 1991;64:857–60. DOI: 10.1259/0007-1285-64-765-857.
- McHaffie D.R., Kozak K.R., Warner T.F. et al. Stewart–Treves syndrome of the lower extremity. *J Clin Oncol* 2010;28(21):e351–2. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.0406.
- Hsu A., Matera R., Dizon S.D. Stewart–Treves syndrome. *Lancet Oncol* 2020;21(10):e495. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30274-6.
- Sordillo P.P., Chapman R., Hajdu S.I. et al. Lymphangiosarcoma. *Cancer* 1981;48(7):1674–9. DOI: 10.1002/1097-0142(19811001)48:7<1674::aid-cnrcr2820480733>3.0.co;2-h.
- Stark R., Dwyer E., De Forest M. Effect of surgical ablation of regional lymph nodes on survival of skin homografts. *Ann N Y Acad Sci* 1960;87:140–8. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1960.tb23186.x.
- Ruocco V., Schwartz R.A., Ruocco E. Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(1):124–7. DOI: 10.1067/mjd.2002.120909.
- Schreiber H., Barry F.M., Russell W.C. et al. Stewart–Treves syndrome. A lethal complication of postmastectomy lymphedema and regional immune deficiency. *Arch Surg* 1979;114(1):82–5. DOI: 10.1001/archsurg.1979.01370250084018.
- Futrell J.W., Albright N.L., Myers G.H. Prevention of tumor growth in an ‘immunologically privileged site’ by adoptive transfer of tumor specific transplantation immunity. *J Surg* 1972;12(2):62–9. DOI: 10.1016/0022-4804(72)90122-9.
- Ruocco V., Brunetti G., Puca R.V., Ruocco E. The immunocompromised district: a unifying concept for lymphoedematous, herpes-infected and otherwise damaged sites. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009;23(12):1364–73. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03345.x.
- Alessi E., Sala F., Berti E. Angiosarcomas in lymphedematous limbs. *Am J Dermatopathol* 1986;8(5):371–8. DOI: 10.1097/0000372-198610000-00002.
- Cozen W., Bernstein L., Wang F. et al. The risk of angiosarcoma following primary breast cancer. *Br J Cancer* 1999;81(3):532–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690726.
- Sharma A., Schwartz R.A. Stewart–Treves syndrome: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(6):1342–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.04.028.
- McConnell E.M., Haslam P. Angiosarcoma in post-mastectomy lymphoedema; a report of 5 cases and a review of the literature. *Br J Surg* 1959;46(198):322–32. DOI: 10.1002/bjs.18004619804.
- Aygit A.C., Yildirim A.M., Dervisoglu S. Lymphangiosarcoma in chronic lymphoedema. Stewart–Treves syndrome. *J Hand Surg Br* 1999;24(1):135–7. DOI: 10.1054/jhsb.1998.0049.
- Schmitz-Rixen T., Horsch S., Arnold G., Peters P.E. Angiosarcoma in primary lymphedema of the lower extremity Stewart–Treves syndrome. *Lymphology* 1984;17(2):50–3.
- Hultberg B.M. Angiosarcomas in chronically lymphedematous extremities. Two cases of Stewart–Treves syndrome. *Am J Dermatopathol* 1987;9(5):406–12. DOI: 10.1097/0000372-198710000-00006.
- Chopra S., Ors F., Bergin D. MRI of angiosarcoma associated with chronic

- lymphoedema: Stewart–Treves syndrome
Br J Radiol 2007;80(960):e310–3.
DOI: 10.1259/bjr/19441948.
25. Nakazono T., Kudo S., Matsuo Y. et al. Angiosarcoma associated with chronic lymphedema (Stewart–Treves syndrome) of the leg: MR imaging. Skeletal Radiol 2000;29(7):413–6.
DOI: 10.1007/s002560000225.
 26. Dawlatly S.L., Dramis A., Sumathi V.P., Grimer R.J. Stewart–Treves syndrome and the use of positron emission tomographic scanning. Ann Vasc Surg 2011;25(5):699.e1–3.
DOI: 10.1016/j.avsg.2010.12.027.
 27. Grobmyer S.R., Daly J.M., Glotzbach R.E., Grobmyer A.J. 3rd. Role of surgery in the management of postmastectomy extremity angiosarcoma (Stewart–Treves syndrome). J Surg Oncol 2000;73(3):182–8.
DOI: 10.1002/(sici)1096-9098(200003)73:3<182::aid-jso14>3.0.co;2-n.
 28. DiSimone R.N., El-Mahdi A.M., Hazra T., Lott S. The response of Stewart–Treves syndrome to radiotherapy. Radiology 1970;97(1):121–5.
DOI: 10.1148/97.1.121.
 29. Appelqvist P., Salmo M., Rissanen P., Wiklund T. Response of postmastectomy lymphangiosarcoma to radiotherapy: Report of four cases. Strahlenther Onkol 1990;166(3):194–8.
 30. Breidenbach M., Rein D., Schmidt T. et al. Intra-arterial mitoxantrone and paclitaxel in a patient with Stewart–Treves syndrome: selection of chemotherapy by an *ex vivo* ATP-based chemosensitivity assay. Anticancer Drugs 2000;11(4):269–73.
DOI: 10.1097/00001813-200004000-00007.
 31. Malhaire J., Labat J., Simon H. et al. One case of Stewart–Treves syndrome successfully treated at two years by chemotherapy and radiation therapy in a 73-year-old woman. Acta Oncol 1997;36(4):442–3.
DOI: 10.3109/02841869709001296.
 32. Yap B.S., Yap H.Y., McBride C.M., Bodey G.P. Chemotherapy for postmastectomy lymphangiosarcoma. Cancer 1981;47(5):353–856.
DOI: 10.1002/1097-0142(19810301)47:5<853::aid-cnrcr2820470507>3.0.co;2-0.
 33. Stewart N.J., Pritchard D.J., Nascimento A.G., Kang Y.K. Lymphangiosarcoma following mastectomy. Clin Orthop Rel Res 1995;320:135–41.
DOI: 10.1097/00003086-199511000-00023.
 34. Murgia R., Gross G. Stewart–Treves syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507833/>.
 35. Noguchi M., Hasegawa H., Tajiri K. et al. Stewart–Treves syndrome. A report of two cases with a review of Japanese literature. Jpn J Surg 1987;17(5):407–12.
DOI: 10.1007/BF02470642.
 36. Vojtišek R., Sukovská E., Kylvárová M. et al. Stewart–Treves syndrome: case report and literature review. Rep Pract Oncol Radiother 2020;25(6):934–8.
DOI: 10.1016/j.rpor.2020.09.006.
 37. Ивашков В.Ю., Соболевский В.А. Хирургическое лечение лимфатического отека верхних конечностей у пациентов после комплексного лечения рака молочной железы. Современное состояние проблемы. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии 2015;3:70–6. [Ivashkov V.Yu., Sobolevsky V.A. Surgical treatment of lymphatic edema of the upper extremities in patients after complex treatment of breast cancer. The current state of the problem. Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy hirurgii = Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery 2015;3:70–6. (In Russ.)].
 38. Farzaliyev F., Hamacher R., Steinau Professor H.U. et al. Secondary angiosarcoma: a fatal complication of chronic lymphedema. J Surg Oncol 2020;121(1):85–90.
DOI: 10.1002/jso.25598.
 39. Chang E., Skoracki R., Chang D. Lymphovenous anastomosis bypass surgery. Semin Plast Surg 2018;32(1):22–7.
DOI: 10.1055/s-0038-1636510.
 40. Chang D., Suami H., Skoracki R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. Plast Reconstr Surg 2013;132(5):1305–14.
DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182a4d626.
 41. Ивашков В.Ю. Трансплантация паховых лимфатических узлов в лечении вторичного лимфатического отека руки. Двойное контрастирование лимфоузлов. Анатомическое исследование пахового лимфатического лоскута. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии 2016;3:57–63. [Ivashkov V.Yu. Inguinal lymph node transplantation in the treatment of secondary lymphatic edema of the hand. Double contrast of lymph nodes. Anatomical examination of the inguinal lymph flap. Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy hirurgii = Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery 2016;3:57–63. (In Russ.)].
 42. Ивашков В.Ю. BRANT (Breast Reconstruction And Node Transplantation) – одномоментная пересадка паховых лимфатических узлов и отсроченная реконструкция молочной железы аутоканиями. Современная концепция в реконструктивной микрохирургии поврежденных лимфатической системы. Вопросы онкологии 2017;6:867–75. [Ivashkov V.Yu. BRANT (Breast Reconstruction And Node Transplantation) – simultaneous inguinal lymph node transplantation and delayed breast reconstruction by auto-tissues. A modern concept in reconstructive microsurgery of lymphatic system injuries. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2017;6:867–75. (In Russ.)].
 43. Koshima I., Imai H. Angiosarcoma disappeared with lymphaticovenular anastomoses (LVA): amazing results of Stewart–Treves syndrome case report. Ann Short Rep Clin Images 2019;2:1–2.

Вклад авторов

В.Ю. Ивашков, А.А. Ушаков: научное редактирование;

А.С. Денисенко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, сбор и обработка материала.

Authors' contributions

V.Yu. Ivashkov, A.A. Ushakov: scientific editing;

A.S. Denisenko: review of publications on the article topic, article writing, collection and processing of the material.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Ю. Ивашков / V.Yu. Ivashkov: <https://orcid.org/0000-0003-3872-7478>

А.С. Денисенко / A.S. Denisenko: <https://orcid.org/0000-0002-6791-2237>

А.А. Ушаков / A.A. Ushakov: <https://orcid.org/0000-0003-3563-6001>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.04.2022. **Принята к публикации:** 07.05.2022.

Article submitted: 10.04.2022. **Accepted for publication:** 07.05.2022.

Роль факторов роста эндотелия сосудов в патогенезе сарком мягких тканей: обзор литературы

Е.А. Шейко, И.В. Каплиева, Е.М. Франциянц, Л.Н. Ващенко, Е.И. Сурикова, С.А. Сагателян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Елена Александровна Шейко esheiko@inbox.ru

Во время роста опухоли одна из ведущих функций в обеспечении кислородом и питательными веществами новообразования принадлежит системе ее ангиогенеза. Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) является основным индуктором ангиогенеза и, по-видимому, ключевым модулятором противоопухолевого ответа. Действительно, VEGF модулирует врожденный и адаптивный иммунный ответ посредством прямого взаимодействия с опухолью и косвенно, путем модуляции экспрессии белка на эндотелиальных клетках или проницаемости сосудов. В этом обзоре приводятся основные характеристики семейства VEGF, лигандов и их рецепторов. Обсуждается роль VEGF в патогенезе сарком мягких тканей и их рецидивов, рассматриваются возможные терапевтические подходы в лечении этих опухолей, направленные на систему VEGF.

Ключевые слова: саркомы, рецидивы, фактор роста эндотелия сосудов, рецептор фактора роста эндотелия сосудов, антиангиогенная терапия

Для цитирования: Шейко Е.А., Каплиева И.В., Франциянц Е.М. и др. Роль факторов роста эндотелия сосудов в патогенезе сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(2):28–35. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-28-35.

ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTORS IN PATHOGENESIS OF SOFT TISSUE SARCOMAS: LITERATURE REVIEW

E.A. Sheiko, I.V. Kaplieva, E.M. Frantsiyants, L.N. Vashchenko, E.I. Surikova, S.A. Sagatelyan

National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th liniya, Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Sheiko esheiko@inbox.ru

During tumor growth, one of the leading functions in providing oxygen and nutrients to the neoplasm belongs to the system of its angiogenesis. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a major inducer of angiogenesis and appears to be a key modulator of the antitumor response. Indeed, VEGF modulates the innate and adaptive immune response through direct interaction with the tumor and indirectly through modulation of protein expression on endothelial cells or vascular permeability. This review provides the main characteristics of the VEGF family, ligands and their receptors. The role of VEGF in the pathogenesis of soft tissue sarcomas and their relapses is discussed, and possible therapeutic approaches in the treatment of these tumors, directed at the VEGF system, are considered.

Key words: sarcomas, relapses, vascular endothelial growth factor, vascular endothelial growth factor receptor, antiangiogenic therapy

For citation: Sheiko E.A., Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M. et al. Role of vascular endothelial growth factors in pathogenesis of soft tissue sarcomas: literature review. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(2):28–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-28-35.

Введение

По оценкам Международного агентства по изучению рака (International agency for research on cancer, IARC), за 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 19,3 млн (95 % доверительный интервал 19,0–19,6) новых случаев

заболевания злокачественными образованиями и зафиксировано почти 10,0 млн (95 % доверительный интервал 9,7–10,2) смертей от них. Большинство диагностируемых во всем мире злокачественных опухолей были представлены раком молочной железы у женщин

(2,26 млн случаев), легких (2,21 млн случаев) и предстательной железы (1,41 млн случаев). Чаще от рака умирали пациенты с раком легких (1,79 млн случаев), печени (830 тыс. случаев) и желудка (769 тыс. случаев).

Саркомы мягких тканей (СМТ) у взрослых составляют 0,5–2 % всех злокачественных новообразований. Заболеваемость СМТ в мире за последние 5 лет составляет от 4500 до 5000 человек в год (1,2 случая на 100 тыс. населения), т. е. примерно 6 случаев на 100 тыс. населения в год [1, 2]. Саркомы мягких тканей в равной степени поражают и мужчин, и женщин, чаще в возрасте 20–70 лет [3]. В 2020 г. в Российской Федерации было выявлено 556 036 случаев злокачественных новообразований (в том числе 256 069 и 299 967 у пациентов мужского и женского пола соответственно) [4] и диагностировано 3245 заболевших СМТ, что составило примерно 1 % всех онкологических заболеваний. В течение года умерли 3085 пациентов с СМТ, что соответствует 1 % в структуре смертности. За последние 10 лет количество заболевших СМТ в России выросло почти на 23 %. Ежегодно регистрируется около 10 тыс. новых случаев возникновения данной патологии [4]. Несмотря на редкую встречаемость, СМТ представляют особый интерес для онкологов, поскольку характеризуются склонностью к рецидивированию, торпидностью к стандартной химиотерапии (ХТ), а их лечение связано с выполнением калечащих операций, приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов.

Саркомы мягких тканей формируются в процессе эмбрионального развития из примитивной мезодермы и представляют собой гетерогенную группу мезенхимальных злокачественных новообразований, насчитывающую, по текущим данным, более 100 гистологических подтипов [5]. Среди СМТ чаще всего встречаются злокачественные фиброзные гистиоцитомы, липосаркомы, лейомиосаркомы и синовиальные саркомы. Эта гетерогенность как в клинических, так и в геномных параметрах требует разработки индивидуальных подходов к изучению и лечению данной патологии [5, 6]. Мезенхимальные опухоли агрессивны, обильно васкуляризованы и часто инфильтрируют глубокие ткани [7, 8]. Ангиогенез играет ключевую роль в их развитии, рецидивировании и метастазировании [9, 10]. Известно, что метастазирование СМТ в 70–80 % случаев происходит гематогенным путем, чаще всего в легкие [11–13]. После хирургического лечения у 50 % пациентов с СМТ развивается рецидив заболевания [6]. Большинство рецидивов (81 %) возникают в течение 1-го года после операции.

Точная причина возникновения СМТ остается неясной. Эти опухоли могут развиваться в любой части тела, большинство — на конечностях (59,5 %), реже — на туловище (17,9 %). В настоящее время хирургическое вмешательство с дополнительной лучевой терапией

и периоперационной ХТ является стандартным методом лечения локализованного варианта СМТ [6]. Однако для пациентов с распространенными или метастатическими СМТ терапией 1-й линии является паллиативная ХТ на основе антрациклинов (отдельно) или в сочетании с ифосфамидом. Установлено, что медиана общей выживаемости пациентов с прогрессирующими или метастатическим СМТ при традиционной ХТ составляет чуть более 1 года [11]. Из-за редкости и гетерогенности СМТ отсутствуют крупномасштабные исследования, посвященные развитию и рецидивированию этих опухолей. Таким образом, СМТ представляют собой малоизученные сложные новообразования с неблагоприятным прогнозом, а их клиническое ведение очень сложно из-за неоднородности чувствительности к современным методам лечения, что делает необходимым поиск новых тактик и стратегий терапии для улучшения клинического результата и прогноза пациентов.

Цель данной работы — обзор современных публикаций, посвященных роли фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) в развитии СМТ и их рецидивов, а также анализу новых стратегий терапии СМТ, влияющих на этот фактор.

Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор

Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор (VEGFR) являются ключевыми регуляторами ангиогенеза. Фактор роста эндотелия сосудов обладает важной проангиогенной активностью, участвует в формировании новых кровеносных сосудов, оказывает миогенное и антиапоптотическое действие на эндотелиальные клетки, повышает проницаемость сосудов, способствует миграции клеток и т.д. [10]. Благодаря этим эффектам он проявляет активность в регуляции нормальных и патологических ангиогенных процессов, является основным индуктором ангиогенеза [14, 15]. Активность этой молекулы впервые была замечена при агрессивной форме глиобластомы, в дальнейшем тщательно изучена ее роль как проангиогенного фактора не только в глиомах [16], но и как центрального медиатора неоваскуляризации в СМТ [14, 17].

Семейство VEGF включает VEGF-A (имеет разные изоформы), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (вирусный VEGF) и VEGF-F (VEGF змеиного яда), плацентарный фактор роста (PlGF). Недавно к этому семейству был добавлен VEGF эндокринных желез (EG-VEGF) [17, 18]. Основным фактором, усиливающим сосудистую проницаемость и способствующим формированию новых капилляров в опухоли, является VEGF-A [19, 20]. I. Karampinis и соавт. обнаружили значительно более высокие значения VEGF-A и ангиопоэтина-2 (Ang-2) в крови у всех пациентов с СМТ по сравнению с контрольной группой [19]. Факт

увеличения уровня VEGF-A в крови у мужчин среднего и пожилого возраста с первым эпизодом СМТ конечностей по сравнению с донорами соответствующих пола и возраста был подтвержден и в нашей лаборатории (данные находятся на этапе публикации). После проведения противоопухолевой терапии уровни VEGF-A и Ang-2 в крови снижались, что, по оценке авторов, свидетельствует о важной роли этих факторов только на первичной стадии неоваскуляризации СМТ, а не для сохранения дальнейшего кровоснабжения опухоли [19].

Фактор роста эндотелия сосудов В участвует в регуляции клеточной адгезии и миграции, а также в процессах разрушения внеклеточного матрикса, составляющего основу соединительной ткани, которая обеспечивает механическую поддержку клеток и транспорт в них химических веществ [20]. В работе T. Yanagawa и соавт. было показано, что в СМТ VEGF-C и VEGF-D принимают участие в процессах лимфангиогенеза [21]. Китайские исследователи H. Wu и соавт. изучили паттерн экспрессии SIRT1 и VEGF в тканях липосаркомы [22]. Впервые была установлена прямая связь между высоким уровнем экспрессии белков SIRT1 и VEGF и неблагоприятным клиническим течением этой патологии: высокой клинической стадией и степенью дифференцировки опухоли, наличием отдаленных метастазов, уменьшением продолжительности жизни пациентов. Авторы пришли к заключению, что показатели экспрессии белков SIRT1 и VEGF в тканях липосаркомы могут быть полезны как для оценки развития самой опухоли, так и для прогноза ее клинического исхода [22]. У пациентов с другими видами СМТ была установлена та же закономерность: рост VEGF в тканях был связан с уменьшением общей выживаемости, увеличением вероятности возникновения местного рецидива, метастазирования и неблагоприятного клинического исхода заболевания [23–25].

Как было установлено G.N. Masoud и W. Li, экспрессия VEGF-A в первую очередь стимулируется фактором, индуцируемым гипоксией (HIF) [26]. Он представляет собой гетеродимерный транскрипционный фактор, состоящий из α - и β -субъединиц. Гипоксия активирует HIF-1 α , ингибируя его пролилгидроксилирование, что способствует активации гликолиза, васкулогенезу и ангиогенезу, тогда как в нормоксических условиях HIF-1 α расщепляется пролилгидроксилазой и инактивируется [26]. В свою очередь, HIF-1 α активирует транскрипцию гена *VEGF* [27]. Экспрессия VEGF-A может регулироваться и другими факторами, такими как эпидермальный фактор роста (EGF) и фактор роста тромбоцитов (PDGF), а также онкогенными мутациями. По мнению R.S. Arpe и соавт., последние включают мутации гена-супрессора опухолевого роста *VHL*, а также мутации, затрагивающие путь RAS и сигнальный путь WNT-KRAS, регулирующие эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей [28].

Биологические эффекты VEGF опосредуются его тирозинкиназными рецепторами (трансмембранными гликопротеидами с молекулярной массой 170–235 кДа): VEGFR-1 (Fms-подобная тирозинкиназа 1 (Flt-1)), VEGFR-2 (рецептор домена вставки киназы (KDR) у человека; киназа печени плода 1 (Flk-1) у мышей) и VEGFR-3 (Fms-подобная тирозинкиназа 4 (Flt-4)) [21]. Рецептор 1 VEGF экспрессируется на гемопоэтических стволовых клетках, моноцитах и эндотелиоцитах, регулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, миграцию, сосудистую проницаемость, секрецию и другие функции эндотелия. Растворимая форма VEGFR-1 действует как эндогенный ингибитор VEGF преимущественно на лимфатических эндотелиальных клетках [17]. Рецептор 2 VEGF, помимо эндотелиоцитов, экспрессируется также на эндотелии лимфатических сосудов, а VEGFR-3 — только на эндотелии лимфатических сосудов [17, 18]. Рецептор 2 VEGF обладает самой сильной проангиогенной активностью и более высокой активностью тирозинкиназы, чем VEGFR-1. Высокая экспрессия VEGFR-2 в значительной степени связана со снижением выживаемости пациентов с СМТ [24, 29]. Эндотелиальные клетки также экспрессируют корецепторы, такие как нейропилин-1 (NP-1) и нейропилин-2 (NP-2), которые модулируют активность рецептора VEGFR [17]. Фактор роста эндотелия сосудов и VEGFR экспрессируются и в различных неэндотелиальных клетках [19].

Сигнальные пути фактора роста эндотелия сосудов

Система VEGF-VEGFR имеет решающее значение для ангиогенеза опухоли. В связи с этим молекулы анти-VEGF-VEGFR в настоящее время широко используются в клинической практике для лечения больных злокачественными новообразованиями, но не обладают долгосрочной клинической эффективностью. При использовании этих молекул в терапии различных опухолей был достигнут лишь определенный клинический эффект — некоторое увеличение показателей общей выживаемости пациентов; однако некоторые виды злокачественных опухолей со временем утрачивали чувствительность к такой терапии [29]. На основании полученных данных M. Shibuya сделал заключение, что для улучшения антиангиогенной терапии необходимо определить молекулярную основу рефрактерности опухоли [30].

Каноническая передача сигналов VEGF через VEGF-R1/R2 (где R2 является доминирующим сигнальным рецептором) регулирует активность нескольких киназ и в конечном счете направляет и контролирует клеточную пролиферацию, миграцию и сосудистую проницаемость во время васкулогенеза и ангиогенеза. Связывание VEGF-A с VEGFR-2 на эндотелиальных клетках приводит к димеризации рецепторов и аутофосфорилированию,

что активирует множественные нижележащие сигнальные каскады, участвующие в пролиферации, филоподиальном расширении, хемотаксисе и деградации внеклеточного матрикса. Более высокая аффинность связывания VEGF-A с VEGFR-1 по сравнению с VEGFR-2 отмечена в сочетании с отсутствием последовательных митогенных эффектов после активации VEGFR-1. Рецептор VEGFR-1 может функционировать как рецептор-приманка, изолируя VEGF-A и предотвращая его связывание с VEGFR-2, таким образом регулируя активность VEGFR-2 [27–30]. Фактор роста эндотелия сосудов A может активировать мембранные рецепторы как VEGFR-1, так и VEGFR-2. В отличие от VEGFR-2, который участвует как в физиологическом, так и в патологическом ангиогенезе, VEGFR-1 необходим только для патологического ангиогенеза. Кроме того, VEGFR-1 может непосредственно индуцировать хемотаксис иммунокомпетентных клеток и их инвазию в опухоль [31]. Фактор роста эндотелия сосудов A (VEGF-A), связываясь с VEGFR-2, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов через сигнальный путь RAS-RAF-MAPK (митогенактивируемая протеинкиназа) – ERK (протеинкиназа, регулируемая внеклеточным сигналом) [32]. В обзоре С. J. Peach и соавт. рассматриваются различные изоформы VEGF-A и VEGFR-2 и их взаимодействие. Отмечено, что, несмотря на практически одинаковое сродство различных изоформ VEGF-A к VEGFR-2, проангиогенные сигналы, опосредованные ими, передаются по-разному. Отражены молекулярные механизмы, лежащие в основе регуляции передачи сигналов изоформ VEGF-A, понимание которых поможет преодолеть снижение чувствительности опухолей к анти-VEGF-терапии [33].

Во время прорастания сосудов эндотелиальные «концевые» клетки мигрируют вперед, в то время как эндотелиальные «стебельчатые» клетки удлиняют сосуд; эндотелиальные клетки-«фаланги» выстилают покоящиеся сосуды. Эндотелиальные «концевые» и «стебельчатые» клетки могут динамически переключать фенотипы под контролем VEGF и передачи сигналов Notch. Градиент VEGF индуцирует «концевые» клетки и способствует образованию филоподий [34]. Молекулярная регуляция этих событий осуществляется посредством активации передачи сигналов Notch и повышенной экспрессией лигандов Notch на эндотелиальных клетках [34]. Есть данные, которые свидетельствуют о том, что рецептор-приманка VEGF VEGFR-1/VEGFR-2 действует как молекулярный поглотитель для локальной модификации градиента VEGF. Обратная связь VEGF-Notch, по-видимому, является одним из важных звеньев, которые могут функционировать как центральный генератор паттернов передачи сигналов. Усиление передачи сигналов Notch снижает экспрессию VEGFR-2, завершая петлю отрицательной обратной связи. Вероятно, передача сигнала по такому

пути приобретает гиперактивированный характер и имеет значение для физиологического гомеостаза и при патологическом ангиогенезе в опухолях. Ангиогенез, образование новых кровеносных сосудов из существующей сосудистой сети, критически значим для злокачественных новообразований, способствует их росту и метастазированию, однако баланс между проангиогенным и антиангиогенным эффектами после связывания лиганда с рецептором все еще недостаточно изучен. Модуляция ангиогенеза может быть обусловлена результатом селективного связывания изоформ белка versican (V) – V2 с VEGFR-1 и versican – V3 с VEGFR-2 соответственно. Таким образом, эти молекулы дают ключ к переключению ангиогенной сигнализации – биологического процесса, который уравнивает эффекты проангиогенных и антиангиогенных факторов, а их дисбаланс приводит к ряду заболеваний, включая СМТ [34].

Рецидивы сарком мягких тканей и экспрессия фактора роста эндотелия сосудов

Одной из основных причин развития рецидивов является невосприимчивость клеток опухоли к противоопухолевой терапии [35]. Однако механизмы, с помощью которых резистентные к лечению опухоли превращаются в рецидивирующие, остаются до сих пор неясными [36]. Каждая СМТ имеет свою склонность к локальному и/или удаленному распространению.

Относительный вклад факторов роста в риск развития рецидивов СМТ G. Spolverato и соавт. связывают с местом локализации опухоли [7]. Забрюшинные СМТ включают ограниченный спектр гистологических типов: наиболее распространенными являются липосаркома и лейомиосаркома, на долю которых приходится примерно 80 % всех случаев рецидивирования [7]. Солитарная фиброзная опухоль, злокачественные опухоли периферических нервных оболочек и недифференцированные плеоморфные саркомы составляют большую часть оставшихся 20 % случаев рецидивирования. При анализе этих СМТ стало очевидным, что даже в пределах определенной локализации можно выделить очень гетерогенные подгруппы. Гетерогенность в основном обусловлена гистологией и степенью экспрессии ростовых факторов, что связано с различным прогнозом и характером рецидивов. Дифференцированные липосаркомы характеризуются незначительным метастатическим потенциалом и низкой, но устойчивой тенденцией к локальному рецидивированию даже через несколько лет после операции: у 22 % пациентов – через 5 лет и у 35 % – через 8 лет. Кривая выживаемости является наиболее благоприятной для всех гистологий, даже если она не выходит на плато из-за риска поздних рецидивов [37, 38]. В результате совершенствования хирургического лечения СМТ, позволяющего сохранить конечность при определении оптимального края резекции при выполнении

радикальной операции, выживаемость пациентов через 5 лет составила 53,3 %, местный рецидив произошел в 23 % случаев, что свидетельствовало об уменьшении рецидивирования на 4,1 %. В комбинации с послеоперационным облучением частота локальных рецидивов уменьшалась еще значительно: через 5 лет – на 9 %, через 10 лет – на 12 % [39, 40]. Местные рецидивы чаще встречаются при СМТ, расположенных на туловище. В области таза они возникают в 1-й год после операции примерно в 23 % случаев, у 17 % больных – через 5 и у 20 % – через 10 лет [41]. Высокий риск возникновения рецидива опухоли после резекции СМТ требует внимательного динамического наблюдения за такими пациентами и изучения патогенеза этого процесса [42].

В работе Н.И. Sun и соавт. на примере эпителиальных опухолей – краниофарингиом – впервые было показано, что у рецидивирующих опухолей ангиогенный потенциал был выше, чем у нерцидивирующих. В частности, в рецидивной опухоли на фоне увеличения плотности микрососудов отмечалось повышение активности VEGF и снижение активности ангиогенного ингибитора – пигментного эпителиального фактора (PEDF) [43]. Похожая закономерность была установлена и для СМТ. Было показано, что уровень тканевой концентрации VEGF у больных СМТ, перенесших в последующем рецидив и метастазирование, был достоверно выше, чем у больных, не имевших такого исхода заболевания [46, 47]. Возможно, развитие рецидива опухоли происходит на фоне дисбаланса ангиогенных медиаторов в ней: за счет высокой экспрессии ангиогенных индукторов по сравнению с низкой экспрессией их ингибиторов [44]. В то же время нами получены факты, указывающие на уменьшение содержания VEGF-A в крови у мужчин среднего и пожилого возраста с локальными рецидивами СМТ конечностей, преимущественно представленными липосаркомами разной степени дифференцировки по сравнению со здоровыми мужчинами соответствующего возраста и пациентами с первичными опухолями (данные находятся на этапе публикации).

Риск рецидива опухоли не является статичным. Он изменяется во времени после операции в зависимости от исходных характеристик и возникновения онкологических событий [45]. В обзоре G. Spolverato и соавт., посвященном определению влияния различных факторов на риск развития рецидивов СМТ, были проанализированы существующие номограммы, которые представляли собой инструмент прогноза развития и исхода этой болезни в динамике, что позволяет значительно расширить стандартные системы оценки рисков пациентов с саркомами [7]. С помощью прогностических номограмм можно определять вероятность развития рецидива СМТ индивидуально для больного как в ранний операционный период, так и позже,

во время динамического наблюдения за ним. Однако авторами был отмечен тот факт, что ни одна из доступных номограмм не включает молекулярную характеристику сарком. В то же время концентрация VEGF в опухолевой ткани или крови может являться прогностическим показателем исхода СМТ. Необходимо проведение дальнейших крупномасштабных исследований в этом направлении.

Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов: терапевтические стратегии

В настоящее время обоснованы важность и необходимость таргетной противоопухолевой терапии в лечении пациентов с СМТ, резистентных к традиционным методам противоопухолевого лечения [46]. Значительная гетерогенность СМТ, их различия в биологическом поведении, генетических мутациях и клинических проявлениях являются прямым указанием на необходимость разработки персонализированной противоопухолевой терапии с учетом гистотипа и молекулярного паттерна опухоли. Для лечения рецидивирующих и метастатических СМТ используют ряд рекомбинантных белков, нацеленных на ингибирование VEGF [47, 48]. Однако анализ клинических испытаний антиангиогенных препаратов у пациентов с различными видами СМТ, приведенный в обзоре J.Y. Blay, выявил неутешительные результаты при терапии существующими антиангиогенными агентами (бевацизумабом, ангиотензином, афлиберцептом, омбрабулином) [49].

Для повышения эффективности таргетной терапии СМТ разрабатываются новые стратегии. Одной из них является использование антиангиогенных агентов, способных улучшить реактивность и нормализовать аномальность сосудистой сети, повлиять на увеличение инфильтрации иммунными эффекторными клетками, способными трансформировать иммуносупрессивное микроокружение опухоли в иммуноподдерживающее. Другая стратегия предполагает уменьшение проницаемости сосудов, снижение давления интерстициальной жидкости и улучшение перфузии опухоли, что, в свою очередь, будет способствовать активации противоопухолевого иммунитета [50].

Таким образом, комбинированная таргетная терапия СМТ, сочетающая антиангиогенную и иммунотерапию, в настоящее время является одной из наиболее многообещающих стратегий лечения СМТ. Однако для преодоления резистентности большинства типов СМТ и низкой эффективности их терапии необходимо расширение наших знаний об ангиогенных сигнальных путях, онкогенах-драйверах, активных молекулах и их ингибиторах [51]. В работе V. Damerell и соавт. представлен всесторонний и актуальный обзор молекулярных механизмов, лежащих в основе саркомагенеза, вклада мезенхимальных стромальных/стволовых клеток в моделирование саркомагенеза *in vivo* [51]. Авторы показывают,

что существование различий в генных мутациях между первичными, рецидивными и метастатическими СМТ обуславливает необходимость изучения и сравнения механизмов участия различных ангиогенных факторов в каждом из этих случаев как возможных потенциальных точек приложения противоопухолевых таргетных препаратов [51].

В качестве еще одной стратегии в лечении СМТ предложено использование пептидомиметиков с проли антиангиогенной активностью [52]. Путем функционального исследования были идентифицированы 2 спиральных миметика на основе сульфоно- γ -AA-пептидов V2 и V3, которые способны либо активировать, либо ингибировать ангиогенез опухоли соответственно. В этой статье впервые был описан пример полного контроля ангиогенеза опухоли за счет переключения ангиогенной передачи сигнала с помощью полученных пептидомиметиков [52]. Их высокая селективность в отношении VEGFR-1 и VEGFR-2 была продемонстрирована S. Abdulkadir и соавт. на примере поверхностного плазмонного резонанса [53]. E. Assareh и соавт. установили, что альтернативный механизм модуляции ангиогенеза должен исходить из селективности в отношении различных изоформ VEGFR, а не из различных конформаций рецепторов при связывании. Было показано, что циклический пептид VGB-1, воспроизводящий спираль $\alpha 1$ VEGF-B, связывается с VEGFR-1 и VEGFR-2 и при этом ингибирует ангиогенез и рост экспериментальной опухоли [54]. В исследовании V.C. Ho и G.H. Fong была проиллюстрирована способность протеомиметиков переключать ангиогенную сигнализацию благодаря селективному связыванию либо с VEGFR-1, либо с VEGFR-2. Специфическое связывание с VEGFR-1 приводит к усилению ангиогенеза, тогда как нацеливание на VEGFR-2 специфически ингибирует

белок — белковое взаимодействие VEGF-A/VEGFR-2 — и, следовательно, подавляет сигнальный путь ангиогенеза. Авторы выдвинули гипотезу о том, что VEGFR-1 функционирует как рецептор-приманка и играет главную роль в подавлении опосредованной VEGFR-2 передачи сигналов ангиогенеза [55]. Таким образом, избирательное нацеливание на VEGFR-1 может высвободить VEGF и сместить баланс его связывания с VEGFR-2 по сравнению со связыванием с VEGFR-1 [55].

Заключение

Для СМТ характерна интенсивная васкуляризация. Процессы ангиогенеза играют решающую роль в развитии, рецидивировании и метастазировании опухолей, определяют агрессивный инвазивный фенотип. Участие в контроле образования сосудов делает систему VEGF-VEGFR важной мишенью таргетной антиангиогенной терапии. Молекулы анти-VEGF хорошо зарекомендовали себя в различных схемах лечения СМТ, однако терапия этой патологии остается недостаточно эффективной. Повышение результативности и радикализма лечения СМТ тесно связано с разработкой комбинированной таргетной терапии, нацеленной на ось VEGF и иммунокоррекция опухоли. Кроме того, разрабатываемый альтернативный механизм модуляции ангиогенеза, связанный с селективностью в отношении различных изоформ VEGFR, приводит к нормализации сосудов опухоли, способствует инфльтрации ее иммунными клетками и улучшает эффективность ХТ. Однако на сегодняшний момент продолжает оставаться открытым вопрос об особенностях функционирования оси VEGF при развитии рецидивов СМТ, в связи с чем особенно важным представляется расширение знаний о роли сосудистых факторов в процессе рецидивирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021 Apr 5. DOI: 10.1002/ijc.33588.
2. Jo V.Y., Doyle L.A. Refinements in sarcoma classification in the current 2013 World Health Organization Classification of tumours of soft tissue and bone. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25(4):621–43. DOI: 10.1016/j.soc.2016.05.001.
3. Eastley N., Green P.N., Ashford R.U. Soft tissue sarcoma. *BMJ* 2016;352:i436. DOI: 10.1136/bmj.i436.
4. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.)].
5. Du X.H., Wei H., Zhang P. et al. Heterogeneity of soft tissue sarcomas and its implications in targeted therapy. *Front Oncol* 2020;10:564852. DOI: 10.3389/fonc.2020.564852.
6. Roland C.L. Soft tissue tumors of extremity. *Surg Clin North Am* 2020;100(3):669–80. DOI: 10.1016/j.suc.2020.02.015.
7. Spolverato G., Callegaro D., Gronchi A. Defining which patients are at high risk for recurrence of soft tissue sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21(7):56. DOI: 10.1007/s11864-020-00753-9.
8. Бенберин В.В., Байзаков Б.Т., Шаназаров Н.А., Зинченко С.В. Саркомы мягких тканей — современный взгляд на проблему. *Вестник Авиценны* 2019;21(2):291–7.

- [Benberin V.V., Baizakov B.T., Shanazarov N.A., Zinchenko S.V. Soft tissue sarcomas – a modern view of the problem. *Vestnik Avicenny = Avicenna Bulletin* 2019;21(2): 291–7. (In Russ.). DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-2-291-297.
9. Soomers V., Husson O., Young R. et al. The sarcoma diagnostic interval: a systematic review on length, contributing factors and patient outcomes. *ESMO Open* 2020;5(1):e000592. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000592.
 10. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci* 2020;77(9):1745–70. DOI: 10.1007/s00018-019-03351-7.
 11. Brownstein J.M., DeLaney T.F. Malignant soft-tissue sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020;34(1):161–75. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.08.022.
 12. Hoang N.T., Acevedo L.A., Mann M.J., Tolani B. A review of soft-tissue sarcomas: translation of biological advances into treatment measures. *Cancer Manag Res* 2018;10:1089–114. DOI: 10.2147/CMAR.S159641.
 13. Bourcier K., Le Cesne A., Tselikas L. et al. Basic knowledge in soft tissue sarcoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019;42(9):1255–61. DOI: 10.1007/s00270-019-02259-w.
 14. Damerell V., Pepper M.S., Prince S. Molecular mechanisms underpinning sarcomas and implications for current and future therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):246. DOI: 10.1038/s41392-021-00647-8.
 15. Geindreau M., Ghiringhelli F., Bruchard M. Vascular endothelial growth factor, a key modulator of the anti-tumor immune response. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4871. DOI: 10.3390/ijms22094871.
 16. Франциянц Е.М., Росторгуев Э.Е., Шейко Е.А. Некоторые аспекты ангиогенеза опухолей головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021;15(2):50–8. [Franzyants E.M., Rastorguev E.E., Sheiko E.A. Some aspects of angiogenesis of brain tumors. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2021;15(2):50–8. (In Russ.)]. DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.7.
 17. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol* 2018;59(2):455–67.
 18. Кораблев П.В., Васильев А.Г. Неоангиогенез и опухолевый рост. *Российские биомедицинские исследования* 2017;2(4):3–10. [Korablev R.V., Vasiliev A.G. Neoangiogenesis and tumor growth. *Rossijskie biomedicinskie issledovaniya = Russian Biomedical Research* 2017;2(4):3–10. (In Russ.)].
 19. Karampinis I., Joas E., Dreyer A. et al. The evaluation of circulating endothelial progenitor cells and related angiogenic markers as prognostic factors in soft-tissue tumors. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(4):496–501. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.01.083.
 20. Frezzetti D., Gallo M., Roma C. et al. Vascular endothelial growth factor A regulates the secretion of different angiogenic factors in lung cancer cells. *J Cell Physiol* 2016;231(7):1514–21. DOI: 10.1002/jcp.25243.
 21. Yanagawa T., Shinozaki T., Watanabe H. et al. Vascular endothelial growth factor-D is a key molecule that enhances lymphatic metastasis of soft tissue sarcomas. *Exp Cell Res* 2012;318(7):800–8. DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.01.024.
 22. Wu H., Zhang Q., Zhao Y. et al. Association of sirtuin-1 and vascular endothelial growth factor expression with tumor progression and poor prognosis in liposarcoma. *J Int Med Res* 2020;48(6):1–10. DOI: 10.1177/0300060520926355.
 23. Kilvaer T.K., Smeland E., Valkov A. et al. The VEGF- and PDGF-family of angiogenic markers have prognostic impact in soft tissue sarcomas arising in the extremities and trunk. *BMC Clin Pathol* 2014;14(1):5. DOI: 10.1186/1472-6890-14-5.
 24. Subbiah V., Meyer C., Zinner R. et al. Phase Ib/II study of the safety and efficacy of combination therapy with multikinase VEGF inhibitor pazopanib and MEK inhibitor trametinib in advanced soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:4027–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0272.
 25. Zhou X., Chen J., Xiao Q. et al. MicroRNA-638 inhibits cell growth and tubule formation by suppressing VEGFA expression in human Ewing sarcoma cells. *Biosci Rep* 2018;38(1):BSR20171017. DOI: 10.1042/BSR20171017. PMID: 29263143.
 26. Masoud G.N., Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* 2015;5(5):378–89. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.05.007.
 27. Ferrara N., Adamis A.P. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(6):385–403. DOI: 10.1038/nrd.2015.17.
 28. Apte R.S., Chen D.S., Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell* 2019;176(6):1248–64. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.021.
 29. Kampmann E., Altendorf-Hofmann A., Gibis S. et al. VEGFR2 predicts reduced survival in patients with soft tissue sarcomas. *Patol Res Practice* 2015;211:726–30. DOI: 10.1016/j.prp.2015.04.015.
 30. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem* 2013;153(1):13–9. DOI: 10.1093/jb/mvs136.
 31. Ceci C., Atzori M.G., Lacial P.M., Graziani G. Role of VEGFs/VEGFR-1 signaling and its inhibition in modulating tumor invasion: experimental evidence in different metastatic cancer models. *Int J Mol Sci* 2020;21(4):1388–53. DOI: 10.3390/ijms21041388.
 32. Herbert S.P., Stainier D.Y. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011;12(9):551–64. DOI: 10.1038/nrm3176.
 33. Peach C.J., Mignone V.W., Arruda M.A. et al. Molecular pharmacology of vegf-a isoforms: binding and signalling at VEGFR2. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):1264. DOI: 10.3390/ijms19041264.
 34. Vandekerke S., Dewerchin M., Carmeliet P. Angiogenesis revisited: an overlooked role of endothelial cell metabolism in vessel sprouting. *Microcirculation* 2015;22(7): 509–17. DOI: 10.1111/micc.12229.
 35. Simon T., Gagliano T., Giamas G. Direct effects of anti-angiogenic therapies on tumor cells: VEGF signaling. *Trends Mol Med* 2017;23(3):282–92. DOI: 10.1016/j.molmed.2017.01.002.
 36. Steinestel K., Wardelmann E. Metastasierung und progressionsmechanismen von weichteil-tumoren [Metastasis and progression mechanisms of soft tissue tumors. (In German)]. *Pathologie* 2015;36(Suppl. 2):167–70. DOI: 10.1007/s00292-015-0072-5. N
 37. Noebauer-Huhmann I.M., Grieser T. Weichteilsarkome: Wie lassen sich posttherapeutische Veränderungen von Rezidiven unterscheiden? [Soft tissue sarcoma: how can posttreatment alterations be distinguished from recurrences? (In German)]. *Radiologie* 2017;57(11):923–37. DOI: 10.1007/s00117-017-0310-3.
 38. Sugiura H., Tsukushi S., Yoshida M., Nishida Y. What is the success of repeat surgical treatment of a local recurrence after initial wide resection of soft tissue sarcomas? *Clin Orthop Relat Res* 2018;476(9):1791–800. DOI: 10.1007/s11999.0000000000000158.
 39. Felderhof J.M., Creutzberg C.L., Putter H. et al. Long-term clinical outcome of patients with soft tissue sarcomas treated with limb-sparing surgery and postoperative radiotherapy. *Acta Oncol* 2013;52(4):745–52. DOI: 10.3109/0284186X.2012.709947.
 40. Nakamura T., Abudu A., Murata H. et al. Oncological outcome of patients with deeply located soft tissue sarcoma of the pelvis: a follow up study at minimum 5 years after diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(9): 1030–5. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.12.019.
 41. Gazendam A.M., Popovic S., Munir S. et al. Synovial sarcoma: a clinical review. *Curr Oncol* 2021;28(3):1909–20. DOI: 10.3390/curroncol28030177.
 42. Wilson D.A.J., Gazendam A., Visgauss J. et al. Designing a rational follow-up schedule for patients with extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2020;27(6): 2033–41. DOI: 10.1245/s10434-020-08240-z.

43. Sun H.I., Akgun E., Bicer A. et al. Expression of angiogenic factors in craniopharyngiomas: implications for tumor recurrence. *Neurosurgery* 2010;66(4):744–50. DOI: 10.1227/01.NEU.0000367553.65099.14.
44. Kottke T., Evgin L., Shim K.G. et al. Subversion of NK-cell and TNF α immune surveillance drives tumor recurrence. *Cancer Immunol Res* 2017;5(11):1029–45. DOI: 10.1158/2326-6066.
45. Gronchi A., Strauss D.C., Miceli R. et al. Variability in patterns of recurrence after resection of primary retroperitoneal sarcoma (RPS): a report on 1007 patients from the multi-institutional collaborative rps working group. *Ann Surg* 2016;263(5):1002–9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001447.
46. Yuan J., Li X., Yu S. Molecular targeted therapy for advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer Control* 2021;28:1–20. DOI: 10.1177/10732748211038424.
47. Fares J., Fares M.Y., Khachfe H.H. et al. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):28. DOI: 10.1038/s41392-020-0134-x.
48. Bui N.Q., Wang D.S., Hiniker S.M. Contemporary management of metastatic soft tissue sarcoma. *Curr Probl Cancer* 2019;43(4):289–99. DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2019.06.005.
49. Blay J.Y. Sarcoma management: expertise and balance. *Future Oncol* 2021;17(21s):1. DOI: 10.2217/fon-2021-0448.
50. Damerell V., Pepper M.S., Prince S. Molecular mechanisms underpinning sarcomas and implications for current and future therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):6–246. DOI: 10.1038/s41392-021-00647-8.
51. Cren P.Y., Lebellec L., Ryckewaert T., Penel N. Anti-angiogenic agents in management of sarcoma patients: overview of published trials. *Front Oncol* 2020;10:594445. DOI: 10.3389/fonc.2020.594445.
52. Teng P., Cai J. Using proteomimetics to switch angiogenic signaling January 2022. *Acta Pharmaceutica Sinica* 2022;12(3):1534–5. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.01.016.
53. Abdulkadir S., Li C., Jiang W. et al. Modulating Angiogenesis by Proteomimetics of Vascular Endothelial Growth Factor. *J Am Chem Soc* 2022;144(1):270–81. DOI: 10.1021/jacs.1c09571.
54. Assareh E., Mehmejad F., Mansouri K. et al. A cyclic peptide reproducing the α 1 helix of VEGF-B binds to VEGFR-1 and VEGFR-2 and inhibits angiogenesis and tumor growth. *Biochem J* 2019;476(4):645–63. DOI: 10.1042/BCJ20180823.
55. Ho V.C., Fong G.H. Vasculogenesis and angiogenesis in VEGF receptor-1 deficient mice. *Methods Mol Biol* 2015;1332:161–76. DOI: 10.1007/978-1-4939-2917-7_12.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Вклад авторов

Е.А. Шейко: поиск и анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи;
 И.В. Каплиева: поиск и анализ литературы по теме статьи, редактирование статьи;
 Е.М. Франциянц: редактирование статьи;
 Л.Н. Ващенко: поиск и анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи;
 Е.И. Сурикова: редактирование статьи;
 С.А. Сагателян: поиск литературы по теме статьи.

Authors' contributions

E.A. Sheiko: search and analysis of literature, article writing;
 I.V. Kaplieva: search and analysis of literature, article editing;
 E.M. Frantsiyants: article editing;
 L.N. Vashchenko: search and analysis of literature, article writing;
 E.I. Surikova: article editing;
 S.A. Sagatelyan: searching literature.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Шейко / E.A. Sheiko: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>
 И.В. Каплиева / I.V. Kaplieva: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>
 Е.М. Франциянц / E.M. Frantsiyants: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
 Л.Н. Ващенко / L.N. Vashchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>
 Е.И. Сурикова / E.I. Surikova: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>
 С.А. Сагателян / S.A. Sagatelyan: <https://orcid.org/0000-0001-9557-3685>

Статья поступила: 10.05.2022. **Принята к публикации:** 05.06.2022.
Article submitted: 10.05.2022. **Accepted for publication:** 05.06.2022.

Эндопротезирование тазового кольца при опухолевом поражении: опыт Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова

Г.И. Гафтон, Ю.В. Гудзь, Г.В. Зиновьев, М.А. Эберт, И.Г. Гафтон, М.С. Синячкин, А.В. Бородулин, А.Б. Гоголев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Мария Альбертовна Эберт mary.ebert.spb@gmail.com

Введение. Онкологическое эндопротезирование при опухолевом поражении костей таза проводится довольно редко. Оно сопряжено с определенными трудностями и в настоящий момент остается малоизученным.

Цель исследования – оценить результаты хирургического лечения пациентов с опухолевым поражением костей тазового пояса, проведенного в 2012–2021 гг. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.

Материалы и методы. В исследование включены 23 пациента с первичными и вторичными опухолями костей таза, которым с 2012 по 2021 г. выполнены сохраняющие конечность операции с замещением пострезекционного дефекта эндопротезом. Средний период наблюдения составил 19 мес.

Результаты. Наиболее частым послеоперационным осложнением было инфицирование послеоперационной раны ($n = 8$; 35 %). Механические осложнения, связанные с установленной металлоконструкцией, возникли у 4 (17 %) пациентов. Функциональные результаты оценивали через 6 мес по шкале Международного общества опухолей опорно-двигательного аппарата (Musculoskeletal Tumor Society Score, MSTS). Средний показатель по этой шкале составил 53 %, что соответствует удовлетворительным результатам.

Заключение. Пациенты со злокачественными новообразованиями костей таза должны проходить лечение только в специализированных учреждениях. Необходимо тщательно отбирать больных для органосохраняющей терапии.

Ключевые слова: саркомы, саркомы костей таза, эндопротезирование тазового кольца

Для цитирования: Гафтон Г.И., Гудзь Ю.В., Зиновьев Г.В. и др. Эндопротезирование тазового кольца при опухолевом поражении: опыт Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(2):36–43. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-36-43.

PELVIC ENDOPROSTHESIS IN TUMOR LESIONS: EXPERIENCE OF N.N. PETROV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF ONCOLOGY

G.I. Gafton, Y.V. Gudz, G.V. Zinovev, M.A. Ebert, I.G. Gafton, M.S. Sinyachkin, A.V. Borodulin, A.B. Gogolev

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint-Petersburg 197758, Russia

Contacts: Maria Albertovna Ebert mary.ebert.spb@gmail.com

Introduction. Oncological endoprosthesis for tumors of the pelvic bones is rare. It is associated with certain difficulties and is insufficiently investigated.

The study objective is to evaluate the results of surgical treatment of patients with tumors of the pelvis performed between 2012 and 2021 at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Materials and methods. The study included 23 patients with primary and secondary tumors of the pelvic bones who underwent limb-saving surgeries with substitution of the postresection defect with an endoprosthesis between 2012 and 2021. Mean follow-up duration was 19 months.

Results. The most common postoperative complication was infection of the postoperative wound ($n = 8$; 35 %). Mechanical complications associated with the installed metallic prosthesis were observed in 4 (17 %) patients. Function-

al results were evaluated after 6 months using the Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS). Mean score per this scale was 53 % which corresponds to satisfactory outcome.

Conclusion. Patients with malignant tumors of the pelvic bones should undergo treatment only in specialized medical facilities. Patients for organ-saving therapy should be carefully selected.

Key worlds: sarcoma, pelvic sarcoma, pelvic endoprosthesis

For citation: Gafton G.I., Gudz Y.V., Zinovev G.V. et al. Pelvic endoprosthesis in tumor lesions: experience of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2022;14(2):36–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-36-43.

Введение

Саркомы костей таза составляют 15 % всех первичных опухолей скелета. Таз является 3-й по частоте мишенью метастазирования для других злокачественных образований [1]. Наиболее частым гистологическим подтипом первичных опухолей костей тазового кольца является хордома (35,3 %). Далее следуют саркома Юинга (23,2 %), хондросаркома (16,5 %) и остеогенная саркома (9 %) [2]. Кости таза служат мишенью метастазирования солидных злокачественных новообразований, таких как рак молочной железы, легких, предстательной железы, мочевого пузыря, щитовидной железы и почек.

Сложность операций при поражении тазового кольца обусловлена его анатомо-физиологическими особенностями. Таз выполняет связующую роль между позвоночником и нижними конечностями, поддерживает все тело в целом, а также образует анатомическое пространство, содержащее репродуктивные органы, мочевой пузырь, прямую кишку, сосуды и нервы.

До 70-х годов XX в. основными операциями при опухолевом поражении костей таза были межподвздошно-брюшная ампутация и межподвздошно-брюшная резекция без замещения дефекта. С 70-х годов XX в. начинается поиск наиболее оптимального метода замещения пострезекционных дефектов. Разработка модульных эндопротезов в 80-х годах XX в. ознаменовала начало новой эры ортопедической онкологии. С улучшением методов предоперационной визуализации, неoadьювантного лечения и хирургических техник сохраняющие конечность операции при опухолевом поражении тазового пояса стали выполняться намного чаще. W.F. Enneking разработал и внедрил в практику классификацию типов резекции при операциях на тазовом поясе, которая остается актуальной и по сей день. Он выделил резекцию подвздошной кости (PI), периацетабулярной области (PII), седалищной и лонной костей (PIII) и крестца (PIV) [3].

В настоящее время наиболее часто используемым методом реконструкции при резекциях костей тазового пояса является эндопротезирование [4]. По данным мировой литературы, функциональные результаты таких операций по шкале Международного общества опухолей

опорно-двигательного аппарата (Musculoskeletal Tumor Society Score, MSTS) составляют 40–60 % и являются удовлетворительными [5].

Эндопротезирование тазового кольца является одним из наиболее сложных оперативных пособий в онкоортопедии и сопряжено с высоким риском развития послеоперационных осложнений. К факторам риска развития послеоперационных осложнений при эндопротезировании пострезекционных дефектов в случаях опухолевого поражения костей относят возраст старше 40 лет, расположение опухоли в тазовых костях, наличие патологического перелома, проведенная лучевая или химиотерапия, а также длительность операций более 5 ч [6]. По данным системного анализа, проведенного в 2015 г., лишь в 1 из 3 случаев эндопротезирования тазового кольца не возникают осложнения [5]. В основном встречаются такие нежелательные явления, как инфекционные процессы в послеоперационной ране [5].

Все вышесказанное подчеркивает важность и актуальность совершенствования как локальных, так и системных методов лечения пациентов со злокачественными новообразованиями костей таза.

Материалы и методы

С 2012 по 2021 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова 23 пациентам проведены операции, сохраняющие конечность, с эндопротезированием пострезекционного дефекта по поводу злокачественных новообразований костей тазового пояса. В исследование были включены пациенты старше 18 лет: 12 (52 %) мужчин и 11 (48 %) женщин. Средний возраст больных составил 56 лет (от 31 до 73 лет). Наиболее часто встречался такой гистологический подтип опухоли, как хондросаркома (7 (13,5 %) случаев). Также наблюдались недифференцированная плеоморфная саркома (в 4 (17 %) случаях), метастатическое поражение при злокачественных образованиях других локализаций (в 4 (17 %) случаях) и остеогенная саркома (в 2 (9 %) случаях). С учетом расположения опухоли, по классификации W.F. Enneking, резекция PI + II + III проведена у 9 (39 %) пациентов, PI + IV – у 2 (9 %), PII + III – у 10 (43 %), PI + II + III + IV – у 2 (9 %).

Тактику лечения и объем оперативного вмешательства определяли на основании гистологического подтипа опухоли и степени распространенности опухолевого процесса. Для этого в предоперационном периоде проводили полное обследование пациентов, включавшее компьютерную томографию органов грудной, брюшной полостей, костей таза (с шагом 0,6–0,8) с 3D-моделированием зоны поражения, магнитно-резонансную томографию органов малого таза и морфологическую верификацию.

В исследуемой группе неoadъювантную терапию получили 5 пациентов: 1 – курс предоперационной дистанционной лучевой терапии на область малого таза по поводу рака шейки матки, 2 – неoadъювантную химиотерапию, 2 – курс химиолучевой терапии перед оперативным вмешательством.

Хирургическое пособие проводили под эндотрахеальным наркозом в сочетании с эпидуральной анестезией с использованием монополярного электрокоагулятора, биполярного электрокоагулятора Ligasure, ультразвукового диссектора Harmonic и кровосберегающей системы Cell Saver.

В послеоперационном периоде и на этапе наблюдения функциональный статус оценивали по 5-балльной шкале MSTS, предполагающей анализ 6 параметров: боли, функции конечности, необходимости поддержки, дальности передвижения, изменения походки и эмоционального восприятия результатов лечения. Полученная сумма баллов переводится в проценты: 81–99 % – «отлично»; 61–80 % – «хорошо»; 41–60 % – «удовлетворительно»; 0–40 % – «плохо».

Результаты

Межподвздошно-брюшная резекция костей таза с эндопротезированием выполнена 23 пациентам. Десяти (43 %) из них установлена модульная конструкция по типу рожка мороженого системы IC Mutars LUMIC, которая не предполагает замыкание тазового кольца. В 13 случаях использовали индивидуальные 3D-принтинговые эндопротезы, которые в 11 случаях были дополнены модульным бедренным компонентом на цементной основе. Тазовый компонент фиксировался к лонной кости и крылу подвздошной кости при помощи винтов. Типы резекции и виды установленных конструкций представлены в табл. 1.

Хирургическое вмешательство проводили с соблюдением принципов зональности и футлярности. Кости таза пересекали осциллирующей пилой или пилой Джилли. Мобилизованные сосудисто-нервные структуры устанавливали в физиологических положениях, без деформации и натяжения. В 7 случаях удалось сохранить *m. psoas major* в связи с отсутствием опухолевой инвазии. После реконструкции мышечных групп и сухожилий через контрапертуры в углах раны выводили силиконовые дренажи. В условиях стационара

Таблица 1. Установленные конструкции и тип резекции

Table 1. Installed prostheses and type of resection

Тип резекции (по классификации W.F. Enneking) Resection type (per the W.F. Enneking classification)	3D-печатная конструкция 3D printed construction	Конструкция IC Mutars LUMIC IC Mutars LUMIC construction
PI + II + III + IV	1	1
PI + II + III	6	3
PI + IV	2	–
PII + III	4	6

выполняли реабилитационные мероприятия: дыхательную гимнастику и сеансы лечебной физической культуры (с 1-го дня после операции), вертикализацию пациента (на 7–10-е сутки после операции). Дальнейшее расширение двигательного режима осуществлялось индивидуально. С целью профилактики дислокации эндопротеза на период формирования рубцовых тканей у всех пациентов был использован ортез на тазобедренный сустав с регулятором объема движения в 2 плоскостях.

Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 480 мин (от 260 до 560 мин), средний объем кровопотери – 1750 мл (от 550 до 3500 мл). В большинстве случаев ($n = 21$; 91 %) был использован Т-образный доступ, в 1 случае – передний паховый доступ, в 1 случае – комбинированный (передний паховый и задний) доступ. Радикальности операции (край резекции – R0) удалось достичь лишь в 13 (56 %) случаях. У 3 пациентов достоверно установить край резекции не представлялось возможным в связи с фрагментацией макропрепарата из-за его значительного объема.

Всем пациентам перед операцией проводили антибиотикопрофилактику антибактериальными препаратами пенициллинового ряда. Средняя продолжительность дренирования послеоперационной раны составила 18 дней (от 4 до 60 дней), средний срок пребывания в стационаре – 42 дня (от 13 до 66 дней).

У 5 (22 %) пациентов послеоперационный период прошел без осложнений, у 3 возникли небольшие осложнения (серома), потребовавшие проведения пункции раны после удаления дренажа. Наиболее частым нежелательным явлением после хирургического вмешательства было инфицирование раны (в 8 (35 %) случаях). Инфицирование ложа эндопротеза наблюдалось у 5 пациентов, более поверхностных слоев послеоперационной раны – у 3 пациентов. Во всех 8 случаях с целью купирования инфекционного процесса с учетом данных бактериологического посева были применены антибактериальные

препараты, а также система контролируемого отрицательного давления. Данные о возбудителях инфекции и использованных антибактериальных препаратах представлены в табл. 2.

В 3 случаях из 5 инфекционный процесс в ложе эндопротеза не удалось купировать, что привело к удалению металлоконструкции и межподвздошно-брюшной ампутации. Один пациент скончался за период госпитализации от полиорганной недостаточности на фоне генерализации инфекционного процесса. В остальных случаях данный процесс был купирован. У 5 (22 %) больных зафиксирован краевой некроз лоскута, который привел к вторичному заживлению поверхностных слоев послеоперационной раны.

Неврологический дефицит был представлен невралгией седалищного нерва ($n = 5$; 22 %) и выражался в снижении чувствительности задней поверхности бедра, выраженном болевом синдроме по ходу нерва, а также нарушении моторной функции (отсутствии и/или снижении объема движений в коленном суставе). Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (от уровня вен голени до места слияния наружной и внутренней подвздошных вен) зафиксирован у 7 (30 %) пациентов, что потребовало назначения антикоагулянтов в лечебной дозировке.

Механические осложнения, связанные с установленной металлоконструкцией, возникли у 4 (17 %) пациентов (у 3 – с применением конструкции LUMIC, у 1 – 3D-печати). У указанных больных зафиксирован

тип I повреждения по классификации E.R. Henderson (вывих головки бедренного компонента эндопротеза). Были предприняты попытки закрытой репозиции компонентов эндопротеза под рентгенологическим контролем. Лишь в 1 случае (при использовании конструкции LUMIC) закрытая репозиция была успешной. В 3 случаях потребовалось повторное ревизионное вмешательство в текущую госпитализацию. Однако в последующем всем 3 пациентам было выполнено калечащее оперативное пособие в результате некупируемого инфекционного процесса.

Послеоперационные осложнения и сроки их возникновения представлены на рисунке.

После выписки из стационара включенные в исследование пациенты находились под динамическим наблюдением. Сроки наблюдения составили от 3 до 68 мес, средний срок – 19 мес. У 5 (21 %) больных зафиксирован локальный рецидив, возникший в промежутке от 2 до 10 мес после операции. Попыток удаления рецидива в области установленной конструкции не предпринималось. От прогрессирования основного заболевания в течение первых 12 мес после операции скончались 12 пациентов.

У 2 пациентов (у которых применяли конструкцию 3D-принт) на 4-й и 22-й месяцы после операции произошла поломка фиксирующих винтов тазового компонента эндопротеза (тип III по классификации E.R. Henderson), что привело к повторной операции у 1 пациента. Второй пациент (PI + IV, оценка по шкале

Таблица 2. Инфекционные агенты и использованные антибактериальные препараты

Table 2. Infectious agents and used antibacterial drugs

Код пациента Patient code	Возбудитель Infectious agent	Антибактериальный препарат Antibacterial drug
4	<i>Esherichia coli</i>	Линезолид, ванкомицин Linezolid, vancomycin
6	<i>Enterobacter cloacae</i>	Ципрофлоксацин Ciprofloxacin
12	<i>Esherichia coli</i>	Меропенем Meropenem
13	<i>Staphylococcus aureus</i>	Линезолид, ванкомицин Linezolid, vancomycin
16	<i>Enterococcus faecalis, Esherichia coli</i>	Линезолид, меропенем Linezolid, meropenem
18	<i>Staphylococcus hyicus</i>	Линезолид, ванкомицин Linezolid, vancomycin
19	<i>Enterobacter cloacae</i>	Ципрофлоксацин Ciprofloxacin
21	<i>Staphylococcus aureus</i>	Ванкомицин, ципрофлоксацин Vancomycin, ciprofloxacin

вниз по латеральной поверхности бедра, а не поворачивается кзади. Т-образный разрез обеспечивает широкое поле зрения и хирургический доступ ко всем костям таза, позволяет избежать основных сосудисто-нервных структур и сохранить сосудистую сеть лоскута. Этот разрез также создает условия для хорошей маневренности удаляемого препарата.

Несмотря на это, только R. D. Lackman и соавт. [7] описали аналогичный подход и его использование для межподвздошно-брюшных резекций. В указанном исследовании у 6 (20 %) из 30 пациентов зафиксирован краевой некроз кожного лоскута, который привел к вторичному заживлению поверхностных слоев послеоперационной раны. В нашей группе больных аналогичные послеоперационные осложнения наблюдались у 22 % пациентов. По данным мировой литературы, при использовании стандартного разреза частота возникновения некроза кожного лоскута составляет от 2,5 до 13,3 % [5]. Увеличение количества послеоперационных осложнений данного типа может быть связано с нарушением кровоснабжения кожного лоскута в месте пересечения продольного и перпендикулярного разрезов (Т). Одним из факторов риска является централизация кровоснабжения на фоне интраоперационной кровопотери. В исследовании W. Guo [8] данный показатель составил 4700 мл (от 1500 до 12000 мл). В нашей работе средний объем кровопотери составил 1750 мл (от 500 до 3500 мл). Большие объем кровопотери и продолжительность операции повышают частоту развития послеоперационных осложнений при эндопротезировании пострезекционных дефектов по поводу опухолевых поражений костей, что подтверждается многофакторным анализом количества послеоперационных осложнений при данных операциях [6].

В нашем исследовании наиболее частым послеоперационным осложнением была инфекция послеоперационной раны, возникшая в 35 % случаев, что коррелирует с данными мировой литературы. W. Sun и соавт. [9] выявили инфицирование ложа эндопротеза у 31,3 % прооперированных пациентов, а С. Court и соавт. [10] – у 37,5 % больных. По данным I. Barrientos-Ruiz, послеоперационный период осложнился инфекцией у 4 пациентов из 10 (у 2 возникла поверхностная инфекция, у 2 – инфекция ложа эндопротеза), однако ни в одном случае не потребовалось удаления установленной конструкции [11]. По данным исследования Лейденского университета (Нидерланды), инфицирование тазовых эндопротезов после резекции опухоли носит преимущественно полимикробный характер с преобладанием грамотрицательных микроорганизмов и может быть связано с кишечной флорой [12]. Это принципиально отличается от монобактериальных грамположительных перипротезных инфекций суставов [13]. Результаты нашего исследования

аналогичны. Они показывают, что антибиотикопрофилактика и эмпирическое лечение инфекций при эндопротезировании тазового кольца, возможно, нуждаются в переоценке.

Еще один вопрос – осложнения, связанные с установленной конструкцией. Системный анализ, проведенный в 2015 г. и включавший 12 исследований, выполненных с 1990 по 2011 г. с участием 217 пациентов, показал, что частота развития механических осложнений, связанных с установленной конструкцией, может составлять от 4,4 до 25 % [5]. M. Bus и соавт. [14] установили, что большая часть вывихов эндопротеза отмечена при использовании монополярного эндопротеза. В нашем исследовании всем пациентам был установлен биполярный эндопротез с чашкой на цементной основе. Его дислокация зафиксирована в 4 (17 %) случаях, что не превышает мировые показатели. За период наблюдения у 2 (8 %) пациентов зафиксирована поломка компонентов (фиксирующих) эндопротеза. В 1 случае было проведено повторное хирургическое вмешательство, еще в 1 – ревизионное оперативное пособие не выполнялось в связи с хорошими функциональными результатами и отсутствием признаков нестабильности конструкции.

Еще одним вопросом для обсуждения является целесообразность восстановления целостности тазового кольца при резекциях ацетабулярной области. При разработке индивидуального 3D-печатного эндопротеза мы стремимся к восстановлению замкнутости тазового кольца, поскольку фиксация имплантата со стороны как подвздошной кости, так и лобковой приводит к равномерному распределению сил во время нагрузки (прямостояние, ходьба). Кроме того, почти все пациенты со злокачественными новообразованиями, особенно преклонного возраста, подвержены потере костной массы из-за опухолевого процесса и системной терапии. Потеря костной массы может привести к невозможности стабильной фиксации компонентов эндопротеза к костям таза или некорректному распределению нагрузки, а также способствовать дислокации установленной конструкции. Авторы из Китая пришли к схожему выводу: 2 зоны фиксации (подвздошная и лобковая кости) обеспечивают адекватное пространственное соотношение между костями таза, корректное расположение и ориентацию восстановленной вертлужной впадины [15]. Аналогичные результаты были получены в ходе исследования В. Wang и соавт., в котором участвовали 11 пациентов с резекциями РII/РII + III [16]. Однако А. Angelini и соавт. в своих работах не придают особого значения строгой анатомической реконструкции тазового кольца и считают, что хорошее и стабильное соединение кости и эндопротеза можно получить лишь при фиксации в остаточной части подвздошной кости или крестца [17, 18].

В нашем исследовании функциональный статус пациентов после операции оценивался по шкале MSTs и составил 53 %, что сопоставимо с данными других авторов – 33,4–75,4 % [5]. При этом мы отметили, что у пациентов с индивидуальным протезированием таза функциональные результаты были несколько выше, чем у пациентов, которым установили модульный эндопротез (57 % против 45 %). Возможно, это объясняется наличием дополнительной точки фиксации тазового компонента эндопротеза. Также в нашем исследовании функциональные результаты были значительно выше у пациентов, которым удалось сохранить *m. psoas major* (77 % против 41 %) и, следовательно, биомеханику тазобедренного сустава.

Согласно данным большинства исследований частота местных рецидивов составляет от 20 до 30 % [5]. Схожие данные получены и нами: у 5 (22 %) пациентов зафиксирован локальный рецидив, возникший в период от 2 до 10 мес после операции. При этом D. Witte и соавт. [19] сообщают об отсутствии корреляции радикальности выполненной операции с частотой развития рецидива опухоли у 40 прооперированных больных. В нашем

исследовании только у 3 пациентов с резекцией R1 был зафиксирован локальный рецидив на фоне установленной металлоконструкции. Однако 8 пациентов из 10 с резекцией R1 скончались от прогрессирования основного заболевания в течение 12 мес после операции.

Заключение

Таким образом, пациенты со злокачественными новообразованиями костей таза должны проходить лечение только в специализированных учреждениях. Необходимо тщательно отбирать больных для органосохраняющей терапии. Имеющиеся методы реконструкции обеспечивают лучшие функциональные результаты по сравнению с нереконструкционными методами, поскольку позволяют сохранить функции тазобедренного сустава и нижних конечностей. Однако при их использовании увеличивается частота послеоперационных осложнений. Возможности реконструкции пострезекционного дефекта следует рассматривать в каждом конкретном случае, поскольку это сложная проблема, для решения которой нет строгих рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Hu X., Deng K., Ye H. et al. Trends in tumor site-specific survival of bone sarcomas from 1980 to 2018: a surveillance, epidemiology and end results-based study. *Cancers* 2021;13(21):5381. DOI: 10.3390/cancers13215381.
3. Enneking W.F., Dunham W.K. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the in nominate bone. *J Bone Joint Surg Am* 1978;60(6):731–46.
4. Lowe M., Jeys L., Grimer R., Parry M. Pelvic reconstruction using pedestal endoprosthesis – experience from Europe. *Ann Joint* 2019;4:34. DOI: 10.21037/aoj.2019.06.04.
5. Shao Q.D., Yan X., Sun J.Y. et al. Internal hemipelvectomy with reconstruction for primary pelvic neoplasm: a systematic review. *ANZ J Surg* 2015;85(7–8):553–60. DOI: 10.1111/ans.12895.
6. Miwa S., Shirai T., Yamamoto N. et al. Risk factors for surgical site infection after malignant bone tumor resection and reconstruction. *BMC Cancer* 2019;19(1):33. DOI: 10.1186/s12885-019-5270-8.
7. Lackman R.D., Crawford E.A., Hosalkar H.S. et al. Internal hemipelvectomy for pelvic sarcomas using a T-incision surgical approach. *Clin Orthop* 2009;467(10):2677–84. DOI: 10.1007/s11999-009-0843-5.
8. Guo W., Li D., Tang X., Yang Y., Ji T. Reconstruction with modular hemipelvic prostheses for periacetabular tumor. *Clin Orthop Relat Res* 2007;461:180–8. DOI: 10.1097/blo.0b013e31806165d5.
9. Sun W., Li J., Li Q. et al. Clinical effectiveness of hemipelvic reconstruction using computer-aided custom-made prostheses after resection of malignant pelvic tumors. *J Arthroplasty* 2011;26(8):1508–13. DOI: 10.1016/j.arth.2011.02.018.
10. Court C., Bosca L., Le Cesne A. et al. Surgical excision of bone sarcomas involving the sacroiliac joint. *Clin Orthop Relat Res* 2006;451:189–94. DOI: 10.1097/01.blo.0000229279.58947.91.
11. Barrientos-Ruiz I., Ortiz-Cruz E.J. Reconstruction after hemipelvectomy with the ice-cream cone prosthesis: what are the short-term clinical results? *Clin Orthop Relat Res Symposium: 2015 meetings of the musculoskeletal tumor society and the international society of limb salvage* 2017;475(3):735–41. DOI: 10.1007/s11999-016-4747-x.
12. Sanders P.T.J., Bus M.P.A., Schepers H. et al. Multiflora and gram-negative microorganisms predominate in infections affecting pelvic endoprostheses following tumor resection. *J Bone Joint Surg Am* 2019;101(9):797–803. DOI: 10.2106/JBJS.18.00836.
13. Tande A.J., Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(2):302–45. DOI: 10.1128/CMR.00111-13.
14. Bus M., Szafranski A., Sellevold S. et al. LUMiC endoprosthetic reconstruction after periacetabular tumor resection: short-term results. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(3):686–95. DOI: 10.1007/s11999-016-4805-4.
15. Dai K.R., Yan M.N., Zhu Z.A., Sun Y.H. Computer-aided custom-made hemipelvic prosthesis used in extensive pelvic lesions. *J Arthroplast* 2007;22:981–6. DOI: 10.1016/j.arth.2007.05.002.
16. Wang B., Hao Y., Pu F. et al. Computer-aided designed, three-dimensional-printed hemipelvic prosthesis for periacetabular malignant bone tumour. *Int Orthop* 2018;42(3):687–94.
17. Angelini A., Trovarelli G., Berizzi A. et al. Three-dimension-printed custom-made prosthetic reconstructions: from revision surgery to oncologic reconstructions.

- Int Orthop 2019;43(1):123–32.
DOI: 10.1007/s00264-018-4232-0.
18. Angelini A., Kotrych D., Trovarelli G. et al.
Analysis of principles inspiring design
of three-dimensional-printed custom-made
protheses in two referral centres.
Int Orthop 2020;44(5):829–37.
DOI: 10.1007/s00264-020-04523-y.
19. Witte D., Bernd L., Bruns J. et al.
Limb-salvage reconstruction
with MUTARS hemipelvic
endoprosthesis: a prospective
multicenter study. Eur J Surg Oncol
2009;35(12):1318–25.
DOI: 10.1016/j.ejso.2009.04.011.

Вклад авторов

Г.И. Гафтон, Ю.В. Гудзь: выполнение оперативных вмешательств, проектирование индивидуальных эндопротезов;
Г.В. Зиновьев: участие в оперативных вмешательствах, проектирование индивидуальных эндопротезов;
М.А. Эберт: участие в оперативных вмешательствах, написание текста статьи;
И.Г. Гафтон, М.С. Синячкин: участие в оперативных вмешательствах, в проектировании индивидуальных эндопротезов;
А.В. Бородулин: участие в оперативных вмешательствах;
А.Б. Гоголев: патоморфологическая оценка операционного материала.

Authors' contributions

G.I. Gafton, Yu.V. Gudz: performing surgical interventions, designing individual endoprotheses;
G.V. Zinoviev: participation in surgical interventions, design of individual endoprotheses;
M.A. Ebert: participation in surgical interventions, article writing;
G.I. Gafton, M.S. Sinyachkin: participation in surgical interventions, in the design of individual endoprotheses;
A.V. Borodulin: participation in surgical interventions;
A.B. Gogolev: pathomorphological assessment of operational material.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.И. Гафтон / G.I. Gafton: <https://orcid.org/0000-0003-3172-2201>
Г.В. Зиновьев / G.V. Zinoviev: <https://orcid.org/0000-0003-1639-2443>
М.А. Эберт / M.A. Ebert: <https://orcid.org/0000-0001-7304-8214>
И.Г. Гафтон / I.G. Gafton: <https://orcid.org/0000-0001-6694-1258>
М.С. Синячкин / M.S. Sinyachkin: <https://orcid.org/0000-0003-0809-7495>
А.В. Бородулин / A.V. Borodulin: <https://orcid.org/0000-0002-6399-2399>
А.Б. Гоголев / A.B. Gogolev: <https://orcid.org/0000-0001-9885-1177>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» 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 committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint-Petersburg 197758, Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 16.03.2022. **Принята к публикации:** 11.04.2022.

Article submitted: 16.03.2022. **Accepted for publication:** 11.04.2022.



Успешная реконструкция каркаса грудной стенки сверхэластичными никелид-титановыми 3D-модулями у пациента с многократно местно-рецидивирующей лейомиосаркомой

И.И. Анисеня¹, Е.Б. Топольницкий², Х.И. Хакимов¹, А.В. Богоутдинова¹, П.К. Ситников¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Хуршед Илхомжонович Хакимов khurshed.1319@gmail.com

Введение. При лечении опухолей грудной стенки часто используется хирургический метод, в результате которого неизбежно возникают пострезекционные дефекты. Реконструкция обширных дефектов этой области остается нерешенной задачей для хирургов всего мира.

Цель исследования – представить отдаленные онкологические и функциональные результаты лечения пациента с многократно местно-рецидивирующей лейомиосаркомой после замещения обширного пострезекционного дефекта грудной стенки с использованием сверхэластичных каркасных 3D-модулей из никелида титана. Реконструкция грудной стенки с помощью таких модулей после обширной блок-резекции позволяет не только восстановить каркас в области пострезекционного дефекта, но и сохранить биомеханику дыхания в послеоперационном периоде.

Клиническое наблюдение. В данной работе представлен клинический случай обширной резекции и успешной одномоментной реконструкции каркаса грудной стенки сверхэластичными 3D-модулями из никелида титана у пациента с многократно местно-рецидивирующей лейомиосаркомой.

Результаты. Сверхэластичные модули не ограничивали широту резекции во время операции, обеспечили долгосрочную стабильность положения армирующих элементов искусственного каркаса. При контрольных обследованиях наблюдались отсутствие рецидива опухоли через 12 мес и сохранение работоспособности пациента.

Заключение. Эффективность предложенной реконструкции расширяет возможности лечения пациентов с опухолями грудной стенки.

Ключевые слова: опухоли грудной стенки, торакальная хирургия, каркасная пластика, 3D-имплантаты, сверхэластичные материалы, эндопротез ребра, реконструкция грудной стенки, торакопластика

Для цитирования: Анисеня И.И., Топольницкий Е.Б., Хакимов Х.И. и др. Успешная реконструкция каркаса грудной стенки сверхэластичными никелид-титановыми 3D-модулями у пациента с многократно местно-рецидивирующей лейомиосаркомой. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(2):44–51. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-44-51.

SUCCESSFUL RECONSTRUCTION OF THE CHEST WALL FRAME WITH SUPERELASTIC NICKEL-TITANIUM 3D MODULES IN A PATIENT WITH MULTIPLE LOCALLY RECURRENT LEIOMYOSARCOMA

I.I. Anisenya¹, E.B. Topolnitskiy², Kh.I. Khakimov¹, A.V. Bogoutdinova¹, P.K. Sitnikov¹

¹Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Line, Tomsk 634009, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Tract, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Khurshed Ilhomjonovich Khakimov khurshed.1319@gmail.com

Introduction. An additional or the only way to treat tumors of the chest wall is often a surgical method, which inevitably results in a post-resection defect. Reconstruction of extensive chest wall defects remains an unsolved problem for surgeons around the world.

The study objective – to present the long-term oncological and functional results of treatment of a patient with multiple locally recurrent leiomyosarcoma after reconstruction of an extensive post-resection chest wall defect using superelastic 3D frame modules made of titanium nickelide. Reconstruction of the chest wall with 3D modules after extensive block resection showed the possibility of not only restoring the anatomy in the area of the post-resection defect, but also maintaining the biomechanics of breathing in the postoperative period.

Clinical observation. This study presents a clinical case of extensive resection and successful one-stage reconstruction of the chest wall skeleton with 3D superelastic titanium nickelide modules in a patient with recurrent leiomyoma with locally recurrent leiomyosarcoma.

Results. The superelastic modules did not limit the width of the resection during the operation and ensured long-term stability of the position of the reinforcing elements of the artificial framework. Control examinations showed no tumor recurrence after 12 months and maintaining patient performance.

Conclusion. The effectiveness of the proposed reconstruction expands the possibilities of treating patients with tumors of the chest wall.

Key words: chest wall tumors, thoracic surgery, scaffold plasty, 3D implants, superelastic materials, rib endoprosthesis, chest wall reconstruction, thoracoplasty

For citation: Anisenya I.I., Topolnitskiy E.B., Khakimov Kh.I. et al. Successful reconstruction of the chest wall frame with superelastic nickel-titanium 3D modules in a patient with multiple locally recurrent leiomyosarcoma. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2022;14(2):44–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-44-51.

Введение

Злокачественные опухоли грудной стенки встречаются довольно редко. Преобладающее большинство (до 90 %) новообразований этой локализации составляют метастазы, прорастания различных опухолей соседних органов и значительные постлучевые изменения. На первичные опухоли грудной клетки приходится не более 10 % [1, 2]. Как первичные, так и вторичные опухоли обладают инвазивным ростом, сопровождаются выраженным болевым синдромом, а нередко и кровотечением, что приносит страдания больным и требует комбинированного лечения, основным компонентом которого является хирургическое вмешательство [3].

Для обеспечения радикальности оперативного вмешательства необходимо выполнение широкой блок-резекции, часто с иссечением кожи, мышц и ребер, а иногда и других анатомических структур — грудины, ключицы, лопатки, позвонков [4, 5]. При резекции 3 и более ребер или резекции площадью >50 см² возникает выраженная флотация грудной стенки, что приводит к парадоксальному дыханию. В этом случае формируется фрагмент грудной стенки в виде нестабильного реберного окна, удерживаемого только кожей и мягким тканями, которое западает при вдохе и выбухает при выдохе [6, 7]. Данное состояние грудной клетки является причиной неполного расправления легкого на оперированной стороне. Маятниковобразное движение воздуха в легких приводит к увеличению «мертвого» пространства и появлению гипоксии. Длительная флотация вызывает смещение органов средостения, и в результате этого развивается дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность [3, 8].

Для предотвращения этих патологических состояний необходима реконструкция каркаса грудной стенки с использованием специальных материалов, имитирующих функцию ребер или грудины. Кроме опорной функции для покровных и мягких тканей, функции защиты органов грудной полости такая реконструкция должна также обеспечивать восста-

новление биомеханики дыхания [9, 10]. Вопрос выбора материала и формы армирующего имплантата с заданными медико-техническими характеристиками остается актуальным.

Показано, что избыточная подвижность сетчатых и тканевых имплантатов не устраняет флотацию грудной стенки после обширной резекции костно-хрящевого остова [6]. В то же время жесткая фиксация пластинами, спицами, цементными и композитными изделиями, особенно на большой площади, приводит либо к ригидности грудной клетки и тяжелым рестриктивным нарушениям дыхания, либо к закономерному расшатыванию и нестабильности имплантированных конструкций, их миграции и повреждению прилежащих органов и анатомических структур. Кроме того, недостаточная биосовместимость имплантатов приводит к излишней воспалительной реакции и их отторжению [9–11].

В настоящее время используют различные материалы и способы закрытия дефектов грудной стенки. Для реконструкции жесткого каркаса широко применяют пластины Goge-Tex, костный цемент в сочетании с полипропиленовой сеткой или сосудистыми протезами и армирующими металлическими спицами, титановые конструкции (системы STRATOS, SYNTHES), набирающие популярность 3D-титановые индивидуальные изделия на основе аддитивных технологий, а также никелид-титановые сетки, протезы ребер и их комбинации [3, 7–10, 12–17].

В Научно-исследовательском институте онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук апробировано (патент на изобретение RU 2694213 С1 от 09.07.2019) оригинальное устройство для каркасной реконструкции грудной стенки. В предложенной технологии основным армирующим элементом является сверхэластичный модуль из никелида титана. Он представляет собой плоскую регулярно однонаправленную проволочную структуру из последовательности петле-

образных изгибов, симметрично расположенных относительно оси трансляции. Размеры отдельных модулей, их длину, количество и форму изгиба подбирают индивидуально в зависимости от антропометрии грудной клетки и размера дефекта.

Для создания искусственного каркаса могут использоваться несколько модулей, которые легко фиксируются к краям дефекта грудной стенки и между собой, создавая напряженный сверхэластичный купол. При дыхании происходит деформация системы модулей в пределах физиологических движений грудной стенки – растяжение и выпячивание при вдохе, возвращение в исходное состояние при выдохе во всех направлениях. Объем деформации и упругости изделия заложены изначально в его структуру и форму для максимального соответствия нормальной и тангенциальной деформационной подвижности. При дыхании движение реконструированного участка максимально имитирует естественные экскурсии грудной клетки и создает оптимальные условия для нормального функционирования дыхательной и сердечно-сосудистых систем.

Ниже представлен клинический случай обширной резекции и успешной одномоментной реконструкции каркаса грудной стенки сверхэластичными 3D-модулями из никелида титана у пациента с многократно местнорецидивирующей лейомиосаркомой.

Клиническое наблюдение

Пациент Л., 76 лет, считает себя больным с 2014 г., когда ему был поставлен диагноз «саркома грудной стенки». По этому поводу в онкологическом диспансере по месту жительства ему многократно резецировали мягкие ткани грудной стенки и прилегающие ребра. Согласно медицинской документации рецидивы возникали через несколько месяцев после операции. В 2015 г. на ложе опухоли дополнительно был

проведен стандартный курс лучевой терапии в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр. В 2017 г. по поводу очередного рецидива опухоли пациенту провели комбинированное лечение с максимальным использованием консервативных средств. Был уточнен морфологический диагноз: «плеоморфная лейомиосаркома G3» (иммуногистохимическое исследование № 3283-90к/17 от 19.07.2017).

На 1-м этапе комбинированного лечения (с 10.08.2017 по 29.08.2017) проведен курс дистанционной термолучевой терапии: лучевое воздействие обычного фракционирования в СОД 44 Гр на фоне 8 сеансов гипертермии. На 2-м этапе (20.10.2017) выполнено широкое иссечение опухоли грудной стенки. В последующем проведены 6 курсов химиотерапии по схеме MAID (доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин).

При контрольном обследовании в декабре 2020 г. вновь диагностирован местный рецидив опухоли. На правой половине грудной клетки отчетливо визуализировались разнонаправленные послеоперационные белесоватые рубцы и бугристое новообразование размерами 12 × 14 см плотной консистенции по периферии, в центре – с флюктуацией, связанное с кожей и окружающими тканями. Пальпаторно опухолевидное образование умеренно болезненно. Правая половина грудной стенки была ригидной и отставала при дыхательных экскурсиях. Наблюдалось поверхностное дыхание (частота 18 уд/мин).

В ходе спиральной компьютерной томографии (СКТ) от 09.12.2020 на передней поверхности правой половины грудной клетки с третьего по седьмое межреберье и по краю ранее резецированных 5-го и 6-го ребер выявлена опухоль с неровными контурами, жировой плотности, размерами 106 × 104 × 58 мм. В пятом межреберье определялся внутригрудной компонент толщиной 5 мм и протяженностью около 32 мм. Отдифференцировать опухолевую ткань от рубцовой на некоторых участках не представлялось возможным (рис. 1).

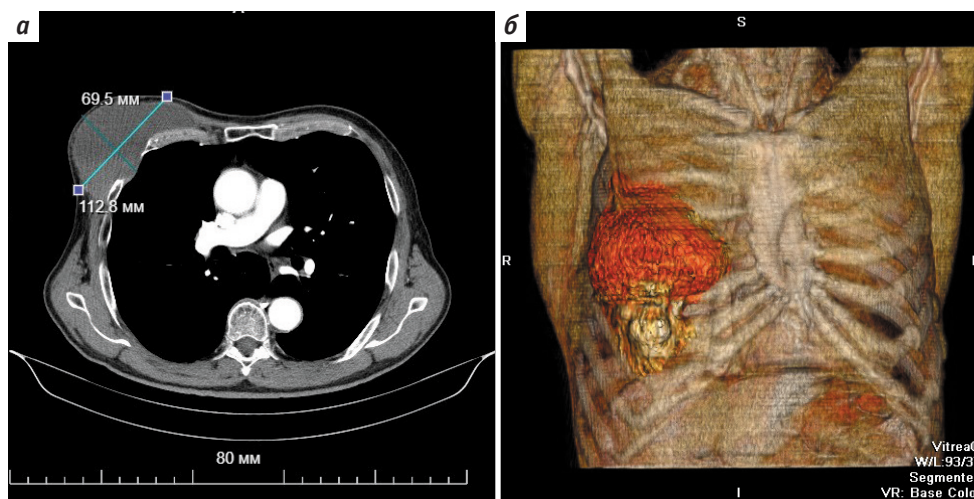


Рис. 1. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки до операции: а – аксиальная проекция; б – 3D-реконструкция
Fig. 1. Spiral computed tomography of the thoracic organs prior to surgery: a – axial projection; б – 3D reconstruction

Выполнена тонкоигольная биопсия опухоли. По данным цитологического исследования № 109 от 20.01.2021 выявлены округлые и веретеновидные полиморфные клетки саркомы. Для оценки функции внешнего дыхания проведена спирометрия, в ходе которой было обнаружено, что показатели близки к нормальным.

Данный клинический случай обсуждался на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме. С учетом неоднократных местных рецидивов и обширности местного распространения, а также низкой чувствительности опухоли к химио- и лучевой терапии было решено выполнить широкую резекцию грудной стенки с включением всех скомпрометированных тканей. Принимая во внимание предполагаемый большой объем резекции костно-хрящевых структур грудной клетки и непредсказуемость точных размеров дефекта, предпочтение отдано использованию сверхэластичных 3D-каркасных модулей из никелида титана. Имплантаты были изготовлены в соответствии с данными СКТ.

В положении на спине 18.02.2021 выполнено удаление единым блоком кожного лоскута с послеоперационными рубцами, а также рецидивной опухоли с вовлеченными фрагментами 3–7-го ребер и прилежащими мягкими тканями 2-го и 7-го межреберий от парастеральной до задней подмышечной линий. При внутривидеальной ревизии признаков диссеминации опухоли не выявлено. При цитологическом контроле краев резекции опухолевых клеток не обнаружено. После резекционного этапа операции сформировался сквозной неправильной прямоугольной формы дефект грудной стенки размерами 19 × 14 см (рис. 2, а).

Были подобраны заготовленные модули необходимых длины и формы. Они уложены в пострезекционный дефекте с опорой на его края и напуском 1,5–2,0 см. После полного закрытия дефекта грудной стенки модулями

их по периметру фиксировали к мягким тканям и дополнительно между собой лавсановыми лигатурами до создания напряженного эластичного купола (рис. 2, б). Плевральная полость дренирована из отдельного доступа 1 дренажом. Операционная рана ушита послойно. Грудная стенка фиксирована циркулярной эластичной повязкой. Больной экстубирован через 15 мин после окончания операции на фоне адекватного самостоятельного дыхания и переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где наблюдался в течение 18 ч.

Удаленный макропрепарат был представлен фрагментом грудной стенки с отрезками 5 ребер, вовлеченными в опухоль, размерами 14 × 19 × 8 см. Мышечная ткань частично замещена опухолью буровато-серого цвета солидно-кистозного строения, по линии резекции признаков опухолевой ткани не выявлено (рис. 2, в).

Гистологическое исследование опухоли выявило выраженный полиморфизм клеток плеоморфного типа с многочисленными многоядерными анаплазированными клетками. Клетки образовывали немногочисленные короткие пучки, а также солидные структуры, лежащие в умеренном рыхлом матриксе. Отмечались инвазия опухоли в прилежащую мышечную ткань, высокая митотическая активность с атипическими формами митоза. По границе резекции грудной стенки опухоль не обнаружена. Заключение: плеоморфная лейомиосаркома G3 (ICD 8890/3) с учетом данных иммуногистохимического исследования № 3285к/17 (2462–71/16).

В послеоперационном периоде выполняли мультимодальную многокомпонентную анальгезию согласно современным протоколам ускоренной реабилитации после хирургических вмешательств. С 1-х суток проводили активацию пациента, на 2-е сутки он вертикализован

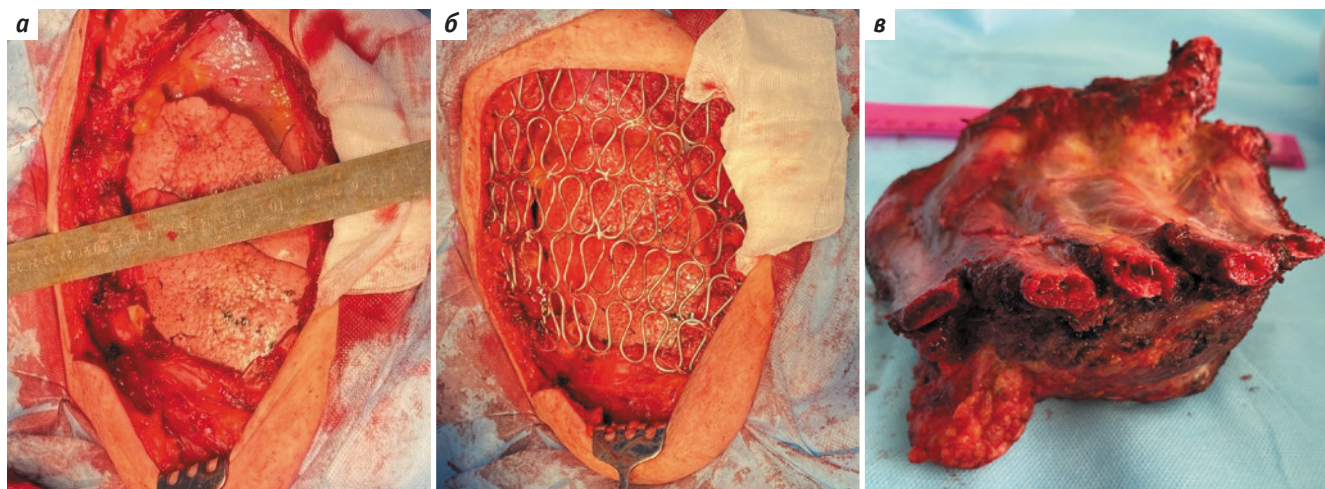


Рис. 2. Этапы операции: а – обширный пострезекционный дефект правой половины грудной стенки; б – каркасная реконструкция грудной стенки системой модулей; в – удаленный полнослойный фрагмент грудной стенки с 5 ребрами
Fig. 2. Stages of the operation: а – large postresection defect of the right half of the thoracic wall; б – carcass reconstruction of the thoracic wall with a system of modules; в – removed full-layer fragment of the thoracic wall with 5 ribs

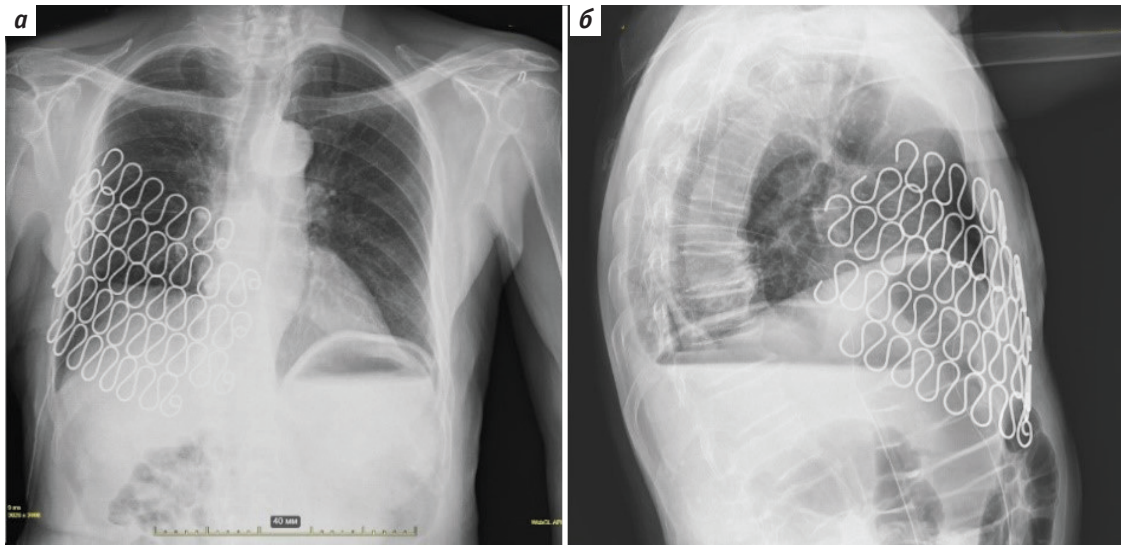


Рис. 3. Рентгенография органов грудной клетки на 2-е сутки после операции: а – прямая проекция; б – боковая проекция
Fig. 3. X-ray of the thoracic organs on day 2 after surgery: a – frontal projection; б – lateral projection

и переведен в профильное отделение. Начаты занятия дыхательной гимнастикой и лечебной физкультурой.

При рентгенологическом контроле на 2-е сутки после операции грудная клетка имела симметричную форму, участвовала в акте дыхания. Легочная ткань воздушна, каркасные модули сохранили исходное положение (рис. 3). Западения тканей в области оперативного вмешательства не наблюдалось.

Послеоперационный период протекал гладко. Операционная рана зажила первичным натяжением. Плевральный дренаж удален на 3-и сутки. Швы сняты на 12-е сутки после хирургического вмешательства. Пациент выписан из стационара.

При контрольных обследованиях установлено, что пациент самостоятельно справляется со всеми бытовыми нагрузками и полностью себя обслуживает. Через 6 мес он приступил к работе и мог выдерживать привычную физическую нагрузку. При СКТ органов грудной клетки через 6 мес после операции отчетливо визуализировались армирующие никелид-титановые модули, которые находились в исходном положении. Нестабильности грудинно-реберного каркаса выявлено не было (рис. 4). Спирометрические показатели в динамике — в пределах нормы (рис. 5). К настоящему времени признаков рецидива опухоли нет, коррекция лечения не требуется.

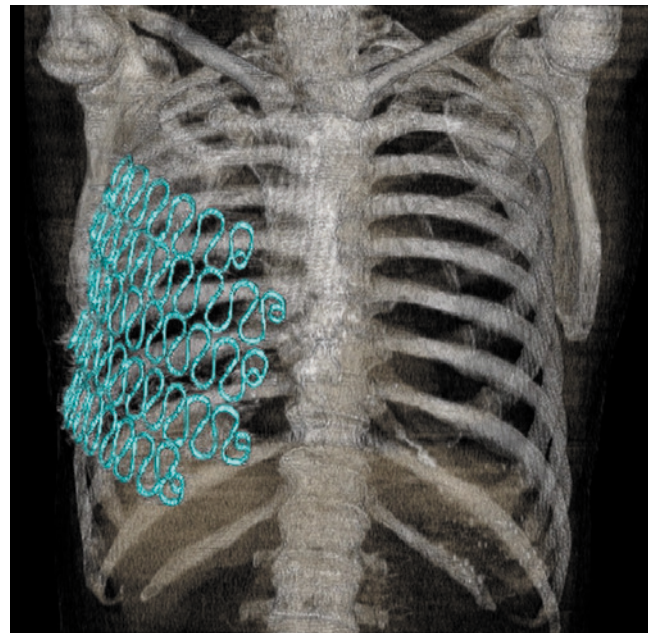


Рис. 4. Спиральная компьютерная томография грудной клетки через 6 мес после операции. 3D-визуализация

Fig. 4. Spiral computed tomography of the thoracic cage 6 months after the operation. 3D visualization

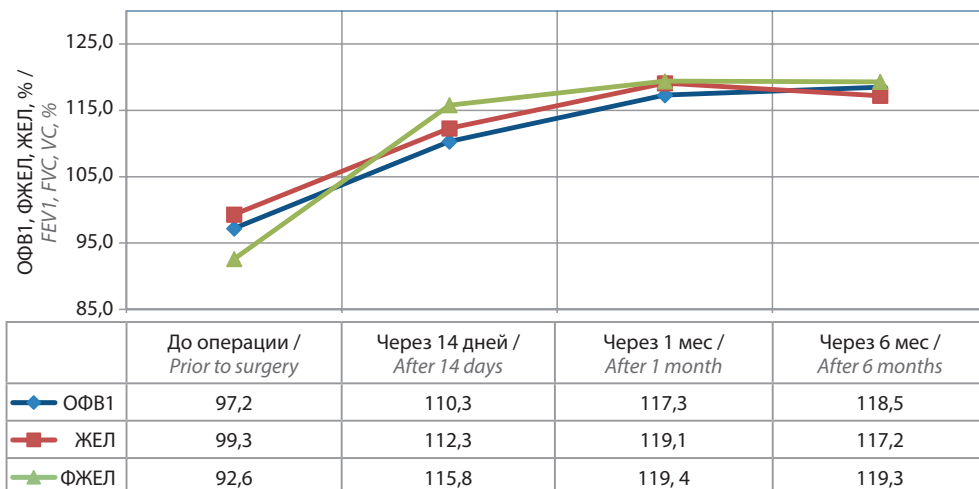


Рис. 5. Спирометрические показатели больного Л., 76 лет, до и после операции. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких

Рис. 5. Spirometry characteristics of male patient L., 76 years, before and after surgery. FEV1 – forced expiratory volume in 1 second; FVC – forced vital capacity; VC – vital capacity

Заключение

Лейомиосаркома является высокоагрессивной опухолью и характеризуется неблагоприятным прогнозом, обусловленным низкой чувствительностью к химиотерапии и высоким потенциалом гематогенного метастазирования. Радикальное удаление данного новообразования считают основным методом лечения, что позволяет надеяться на выздоровление и длительный безрецидивный период. Важнейшим фактором, определяющим прогноз заболевания, является возможность выполнения радикальной (R0) резекции [4, 6].

Выбор способа реконструкции грудной стенки после обширных блок-резекций представляет сложную задачу, связанную с проблемой не только восстановления каркаса в области пострезекционного дефекта, но и сохранения биомеханики дыхания в послеоперационном

периоде. В литературе представлен опыт имплантации различных конструкций. Все они имеют недостатки. Как правило, это изделия, предназначенные изначально для иных целей и локализаций. Мы представили опыт хирургического лечения саркомы с обширным поражением грудной стенки с использованием системы специализированных сверхэластичных модулей из никелида титана. Конструкция обеспечивает устранение дефекта и сохранение биомеханики дыхания за счет полноценного восстановления каркаса грудной клетки.

Полученные онкологические и функциональные результаты свидетельствуют об эффективности предложенного метода в данной клинической ситуации и расширяют возможности лечения пациентов с опухолями грудной стенки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIt’s Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021, 239 p. (In Russ.)].
2. Marulli G., Duranti L., Cardillo G. et al. Primary chest wall chondrosarcomas: results of surgical resection and analysis of prognostic factors. *Eur J Cardiothor Surg* 2014;45(6):e194–201. DOI: 10.1093/ejcts/ezu095.
3. Вишневецкий А.А., Рудаков С.С., Миланов Н.О. Хирургия грудной стенки: М.: Видар, 2005. 312 с. [Vishnevskii A.A., Rudakov S.S., Milanov N.O. *Khirurgiya grudnoi stenki*. Moscow: Vidar, 2005. 312 p. (In Russ.)].
4. Gamboa A.C., Gronchi A., Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: an update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin* 2020;70(3):200–29. DOI: 10.3322/caac.21605.
5. Агаев Д.К., Сушенцов Е.А., Софронов Д.И. и др. Применение компьютерного моделирования и 3D-технологий в онкоортопедии. *Саркомы костей, мягких тканей и опухолей кожи* 2019;11(4):5–17. [Agayev D.K., Sushentsov E.A., Sofronov D.I. et al. Application of computer modeling and 3D technologies in oncoorthopedics. *Sarkomy kostey, myagkikh tkanej i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas,

- tumors of the skin 2019;11(4):5–17. (In Russ.).
6. Wang L., Yan X., Zhao J. et al. Expert consensus on resection of chest wall tumors and chest wall reconstruction. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10(11):4057–83. DOI: 10.21037/tlcr-21-935.
 7. Топольницкий Е.Б., Михед Р.А., Марченко Е.С. и др. Замещение обширного дефекта грудной стенки в сочетании с устранением послеоперационной вентральной грыжи после комбинированного лечения рака молочной железы, осложненного остеомиелитом грудины и ребер. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова* 2021;180(2):78–82. [Topolnitskiy E.B., Mikhed R.A., Marchenko E.S. et al. Replacement of an extensive chest wall defect in combination with the elimination of postoperative ventral hernia after combined treatment of breast cancer complicated by osteomyelitis of the sternum and ribs. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery* 2021;180(2):78–82. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-2-78-82.
 8. Жеравин А.А., Понтер В.Э., Анисеня И.И. и др. Реконструкция грудной стенки с использованием никелида титана у онкологических больных. *Сибирский онкологический журнал* 2015;3:31–8. [Zheravin A.A., Gyunter V.E., Anisenya I.I. et al. Reconstruction of the chest wall using titanium nickelid for cancer patients. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2015;3:31–8. (In Russ.)].
 9. Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Марченко Е.С. и др. Резекция грудной стенки при новообразованиях с реконструкцией никелид-титановыми имплантатами. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2021;10(2):22–8. [Topolnitskiy E.B., Shefer N.A., Marchenko E.S. et al. Chest wall resection for neoplasms with reconstruction using titanium-nickelide implants. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = Oncology. P.A. Herzen Magazine* 2021;10(2):22–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/onkolog20211002122.
 10. Topolnitskiy E., Chekalkin T., Marchenko E. et al. Evaluation of clinical performance of TiNi-based implants used in chest wall repair after resection for malignant tumors. *J Funct Biomater* 2021;12(4):60. DOI: 10.3390/jfb12040060.
 11. Anisenya I.I. Improving the reliability of the chest frame in plastics of chest wall defects during tumor resection. *AIP Conference Proceedings* 2020;2310(1). DOI: 10.1063/5.0035278. Available at: <https://aip.scitation.org/doi/10.1063/5.0035278>.
 12. Aragon J., Perez Mendez I. Dynamic 3D printed titanium copy prosthesis: a novel design for large chest wall resection and reconstruction. *J Thorac Dis* 2016;8:E385–9. DOI: 10.21037/jtd.2016.03.94.
 13. Межецкий Э.П., Соболевский В.А. Торакоабдоминальные грыжи после резекции грудной стенки, методы профилактики. *Саркомы костей, мягких тканей и опухолей кожи* 2019;4:25–31. [Mezhetsky E.P., Sobolevsky V.A. Thoracoabdominal hernias after chest wall resection, prevention methods. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2019;11(4):25–30. (In Russ.)].
 14. Сальков А.Г., Валиев А.К., Харатишвили Т.К. и др. Первый опыт успешной тотальной экстирпации грудины с замещением дефекта индивидуальным 3D-имплантом и синтетической пластиной. *Клинический случай. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2020;12(1):62–7. [Salkov A.G., Valiev A.K., Kharatishvili T.K. et al. First experience of successful total extirpation of sternum with replacement of the defect by an individual 3D-implant and synthetic plate. *clinical case. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2020;12(1):62–7. (In Russ.)].
 15. Wen X., Gao S., Feng J. et al. Chest-wall reconstruction with a customized titanium-alloy prosthesis fabricated by 3D printing and rapid prototyping. *J Cardiothoracic Surg* 2018;13(1):4. DOI: 10.1186/s13019-017-0692-3.
 16. Ma X.-L., Wang D.-B. Custom-made prosthesis reconstruction after radical for chondrosarcoma of manubrium. *Orthopaedic Surgery* 2018;10(3):272–5. DOI: 10.1111/os.12388.
 17. Bagheri R., Haghi S.Z., Kalantari M.R. et al. Primary malignant chest wall tumors: analysis of 40 patients. *J Cardiothoracic Surg* 2014;9:106. DOI: 10.1186/1749-8090-9-106.

Вклад авторов

И.И. Анисеня: проведение операции, разработка концепции и дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Е.Б. Топольницкий: написание текста статьи, научное редактирование;

Х.И. Хакимов: участие в операции, разработка концепции и дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.В. Богоутдинова: участие в операции, сбор и обработка материала, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

П.К. Ситников: участие в операции, обработка материала.

Authors' contributions

I.I. Anisenya: performing the operation, developing the concept and design of the study, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, article writing;

E.B. Topolnitskiy: analysis of the data obtained, article writing, scientific editing;

Kh.I. Khakimov: participation in operations, developing the concept and design of the study, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, review of publications on the topic of the article, article writing;

A.V. Bogoutdinova: participation in operations, collection and processing of material, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;

P.C. Sitnikov: participation in operations, material processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.И. Анисеня / I.I. Anisenya: <https://orcid.org/0000-0003-3882-4665>

Е.Б. Топольницкий / E.B. Topolnitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-5674-0177>

Х.И. Хакимов / Kh.I. Khakimov: <https://orcid.org/0000-0002-8676-2932>

А.В. Богоутдинова / A.V. Bogoutdinova: <https://orcid.org/0000-0001-6309-2000>

П.К. Ситников / P.C. Sitnikov: <https://orcid.org/0000-0003-0674-2067>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 30.03.2022. **Принята к публикации:** 27.04.2022.
Article submitted: 30.03.2022. **Accepted for publication:** 27.04.2022.

Особенности диагностики и лечения вторичной хондросаркомы бедренной кости с неоднократным рецидивированием: клиническое наблюдение

А.В. Федорова, Е.А. Сушенцов, Д.К. Агаев, Н.В. Кочергина, А.Б. Блудов, Я.А. Щипахина, Г.С. Батырова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское ш., 24

Контакты: Александра Владимировна Федорова fedorova.ronc@gmail.com

Хондросаркомы являются одной из наиболее часто встречающихся опухолей костей у взрослых. Резектабельные хондросаркомы требуют хирургического удаления и склонны к локальному рецидивированию, зачастую многократному. В статье представлено клиническое наблюдение вторичной хондросаркомой бедренной кости, возникшей на фоне остеохондромы у пациентки 38 лет. На примере показана роль мультидисциплинарной команды в выборе тактики первичного лечения больной, а также в процессе неоднократного рецидивирования опухоли.

Ключевые слова: лучевая диагностика костно-мышечной системы, онкоортопедия, опухоли костей, хондросаркома, органосохраняющее лечение

Для цитирования: Федорова А.В., Сушенцов Е.А., Агаев Д.К. и др. Особенности диагностики и лечения вторичной хондросаркомы бедренной кости с неоднократным рецидивированием: клиническое наблюдение. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(2):52–60. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-52-60.

DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF SECONDARY CHONDROSARCOMA OF THE FEMUR WITH MULTIPLE RECURRENCES: CASE REPORT

A.V. Fedorova, E.A. Sushentsov, D.K. Agaev, N.V. Kochergina, A.B. Bludov, Y.A. Shchipakhina, G.S. Batyrova
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Alexandra Vladimirovna Fedorova fedorova.ronc@gmail.com

Chondrosarcoma is one of the most common tumors in adults. Resectable chondrosarcomas requires surgical treatment, and tend to local recurrence, often repeatedly.

A case report of a 38 years old female patient with secondary chondrosarcoma of femur is presented. The role of multi-disciplinary team in tactic choice of primary treatment and recurrence treatment is shown.

Key words: musculoskeletal radiology, onco-orthopedics, bone tumors, chondrosarcoma, limb-sparing surgery

For citation: Fedorova A.V., Sushentsov E.A., Agaev D.K. et al. Diagnostic and treatment of secondary chondrosarcoma of the femur with multiple recurrences. Case report. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(2):52–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-52-60.

Введение

Хондросаркома — злокачественная опухоль, отличительной особенностью которой является способность продуцировать патологическую хрящевую ткань [1]. Среди опухолей взрослых, поражающих костную ткань, хондросаркома занимает 3-е место после множественной миеломы и остеосаркомы и составляет, по данным различных исследований, от 10–15 до 20–27 % всех первичных опухолей костей [2–4]. По данным гистологического исследования на основании совокупности

различных признаков (в первую очередь митотической активности, клеточной плотности, размеров, структуры и формы ядра, ядерно-цитоплазматического отношения, структуры межклеточного вещества и др.) выделяют 3 степени дифференцировки хондросарком (grade 1–3) [5, 6]. В отличие от многих других опухолей этот показатель хондросаркомы напрямую отражает ее клиническое течение. Опухоль конкретной степени дифференцировки обладает довольно специфическим биологическим потенциалом, что влияет на выбор тактики ее лечения [7–9].

Хондросаркома может возникать в костях первично, а также вторично — на фоне ранее существовавших доброкачественных процессов (в первую очередь энхондром и остеохондром). При этом риск ее развития возрастает при множественном характере поражения костей [10]. Наиболее значимым диагностическим критерием, позволяющим выявить озлокачествление остеохондром, является толщина хрящевой шапочки более 2 см [11]. Большинство вторичных периферических хондросарком являются опухолями со степенью дифференцировки G1, и только до 9 % из них — со степенью дифференцировки G2–3 [1, 12].

Хирургический метод является «золотым стандартом» лечения резектабельных хондросарком, поскольку доказана низкая чувствительность типичных разновидностей опухоли к лучевой терапии и химиотерапии [13–16, 7]. Для высокозлокачественных хондросарком G2–3 методом выбора является радикальное иссечение опухоли [13, 17–19].

Хондросаркома склонна к рецидивированию, риск которого повышается с понижением степени дифференцировки опухоли: до 17,5 % — при опухолях G1 [20–22, 12], до 19 % — при опухолях G2 и до 26 % — при опухолях G3 [22]. Следует отметить, что с частотой до 13 % рецидивирование происходит с понижением степени дифференцировки [17, 23–25]. Также рецидивы могут появляться через длительное время после первичной операции, в том числе в сроки более 10 лет [26].

Ниже представлено клиническое наблюдение массивной вторичной хондросаркомой бедренной кости у пациентки, которой неоднократно выполнялись хирургические вмешательства. В результате удалось добиться длительной ремиссии заболевания без сегментарной резекции кости, что обеспечило полное сохранение функции конечности.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 38 лет, на момент первичной диагностики (август 2016 г.), обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на опухолевидное образование, располагающееся по задней поверхности правого бедра. На момент обращения образование беспокоило больную в течение полугода. При обследовании по месту жительства была выявлена опухоль, пациентка отправлена в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина для консультации.

При поступлении по задней поверхности нижней трети бедра отмечалось плотное образование размером до 15 см, умеренно болезненное при пальпации. Функция сустава сохранена в полном объеме. По результатам трепанобиопсии получено гистологическое заключение: частицы опухоли — хондросаркомы — 1-й степени дифференцировки.

Выполнено комплексное обследование пациентки в рентгенодиагностическом отделении Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина по данным рентгенографии, рентгеновской компьютерной (РКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с внутривенным контрастированием.

По данным РКТ (рис. 1) из задней поверхности дистальной трети диафиза правой бедренной кости исходила «костная ножка» со структурой губчатой кости, вокруг которой выявлялся дополнительный объем с плотностью по типу мягкотканной — вероятно, «хрящевая шапочка». Элементы «хрящевой шапочки» охватывали диафиз кости полуциркулярно более чем на половину полуокружности, ее толщина на отдельных участках достигала не менее 5 см. В структуре «хрящевой шапочки» выявлялись оссификаты по типу хрящевых (точечные

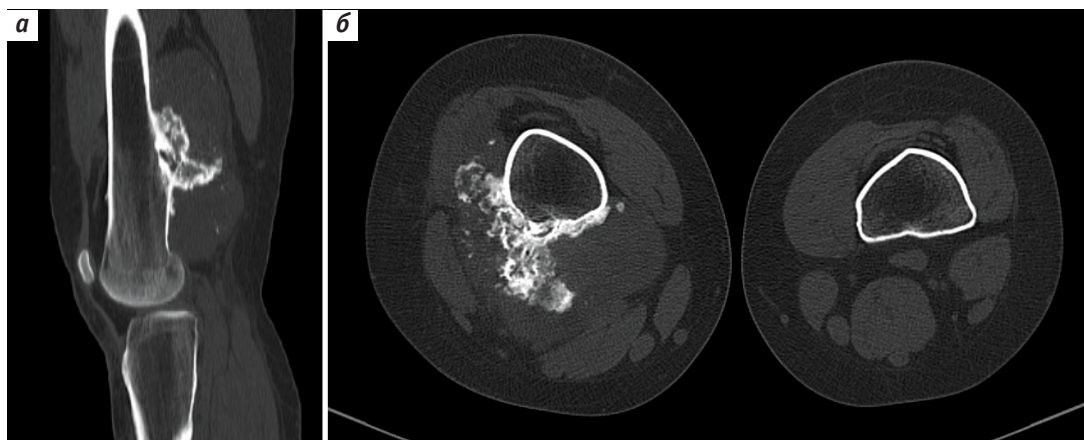


Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томография области коленных суставов, первичное обследование: а – сагиттальная реконструкция; б – аксиальные срезы. Визуализируются «костная ножка» со структурой по типу губчатой кости и тканевая «шапочка» с хрящевыми оссификатами

Fig. 1. Computed tomography of the knees region, primary examination: а – sagittal reconstruction; б – axial slices. Bony base with the trabecular bone structure and cartilage «cap» with chondroid ossification is visualized

и полукольца). Общие размеры опухоли — до 15,5 см. Магистральный сосудистый пучок проходил на всем протяжении по задней поверхности опухоли, мышцы передней и задней группы представлялись экспансивно оттесненными в стороны. Опухоль была расценена как вторичная хондросаркома, развившаяся на фоне остеохондромы (костно-хрящевого экзостоза), с учетом в первую очередь толщины «хрящевой шапочки». Следует отметить, что при отсутствии признаков вовлечения в опухолевый процесс магистральных сосудов внутривенное контрастирование при проведении РКТ пациентам с опухолевым поражением костей, как правило, не требуется ввиду отсутствия значимой дополнительной диагностической информации.

Помимо этого, у пациентки были выявлены множественные остеохондромы, деформирующие видимые отделы бедренных, большеберцовых и малоберцовых костей на уровне исследования.

По данным остеосцинтиграфии повышенная метаболическая активность наблюдалась только в области дистальной трети правой бедренной кости, что позволяло сделать вывод об отсутствии признаков озлокачествления в других остеохондромах и необходимости прицельного дообследования других областей [27, 4]. Пациентке также выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, и получены аналогичные результаты (отсутствие повышенного метаболизма фтордезоксиглюкозы в других образованиях), что, по данным литературы, подтверждало отсутствие признаков озлокачествления [28]. В ходе этого исследования множественные остеохондромы были обнаружены также в костях таза, проксимальных отделах бедренных и плечевых костей, не обследованных ранее.

После установления солитарного характера злокачественного поражения было принято решение об оперативном лечении пациентки. Для более точной оценки локальной распространенности опухоли выполнена МРТ [1, 29]. По ее данным (рис. 2) все ранее имевшиеся находки были подтверждены. Толщина «хрящевой шапочки», визуализация которой при МРТ гораздо лучше за счет более высокой тканевой специфичности метода [30], достигала 5,8 см. Было также выполнено МРТ-исследование с внутривенным контрастированием (с использованием гадолиама), которое не проводится в нашем учреждении рутинно. В данном случае этот метод диагностики использован в рамках научной работы по оценке возможностей МРТ с динамическим внутривенным контрастированием (MRI–DCE) для уточнения степени дифференцировки хондросарком [31]. Характер кривой накопления/выведения контрастного препарата (тип III по данным K. L. Verstraete и соавт.) [32] позволил сделать вывод о высокой степени злокачественности опухоли (G2–3), что не совпадало с гистологическим заключением до операции (хондросаркома G1). Также по данным МРТ были выявлены и другие признаки,

статистически достоверно более характерные для хондросарком высокой степени злокачественности (неоднородность структуры опухоли, отсутствие дольчатости строения опухоли, наличие перифокального отека, раннее начало контрастирования опухоли).

Гетерогенность структуры хондросаркомы была описана D. Dahlin еще в 1956 г. [33]. О том, что в хондросаркоме одновременно могут присутствовать участки с различной степенью дифференцировки, писали также другие авторы [5, 34]. Понижение степени дифференцировки на этапе анализа операционного материала (что также имело место в нашем клиническом случае, о чем будет сказано далее) говорит о том, что при проведении биопсии материал был взят не из участка с наименьшей степенью дифференцировки [35–36]. Это, вероятно, произошло и в нашем наблюдении.

С учетом вторичного типа хондросаркомы, развившейся на фоне остеохондромы, низкого потенциала злокачественности, отсутствия болевого синдрома и ограничения функции коленного сустава, молодого возраста пациентки было рекомендовано выполнение органосохраняющего лечения в объеме краевой резекции бедренной кости с удалением опухоли вместо сегментарной резекции с замещением дефекта онкологическим эндопротезом дистального отдела бедренной кости. Больная была предупреждена об объеме операции, высоком риске развития рецидива и дала согласие на хирургическое вмешательство. Операция выполнена в сентябре 2016 г. из заднего S-образного доступа, были мобилизованы седалищный нерв и сосудистый пучок. Опухоль удалена фрагментарно (R2-резекция) с краевой резекцией бедренной кости в области ножки остеохондромы и резекцией двуглавой мышцы бедра. В послеоперационном периоде функция коленного сустава была сохранена в полном объеме.

По результатам анализа послеоперационного материала (опухолевого узла в виде нескольких фрагментов общими размерами 14,5 × 11,5 × 7 см) установлен диагноз «вторичная периферическая хондросаркома G2 на фоне остеохондромы», что совпало с предположением на этапе лучевого обследования.

Пациентка регулярно (каждые 3 мес) проходила контрольные обследования в объеме МРТ области бедер, так как этот метод является наиболее информативным при выявлении рецидива опухолей в мягких тканях, в том числе хондросарком [1, 37].

Через 1 год (в ноябре 2017 г.) у пациентки развился рецидив (рис. 3). На уровне операции, но в стороне от доступа, выявлено образование овальной формы, размером до 1 см, которое по структуре могло соответствовать хрящевой ткани или жидкости. Данные ткани зачастую плохо дифференцируются при использовании стандартных режимов МРТ [38]. Образование располагалось в подкожной жировой клетчатке на поверхности латеральной головки четырехглавой мышцы. С учетом локализации дифференциальный диагноз проводился между участком

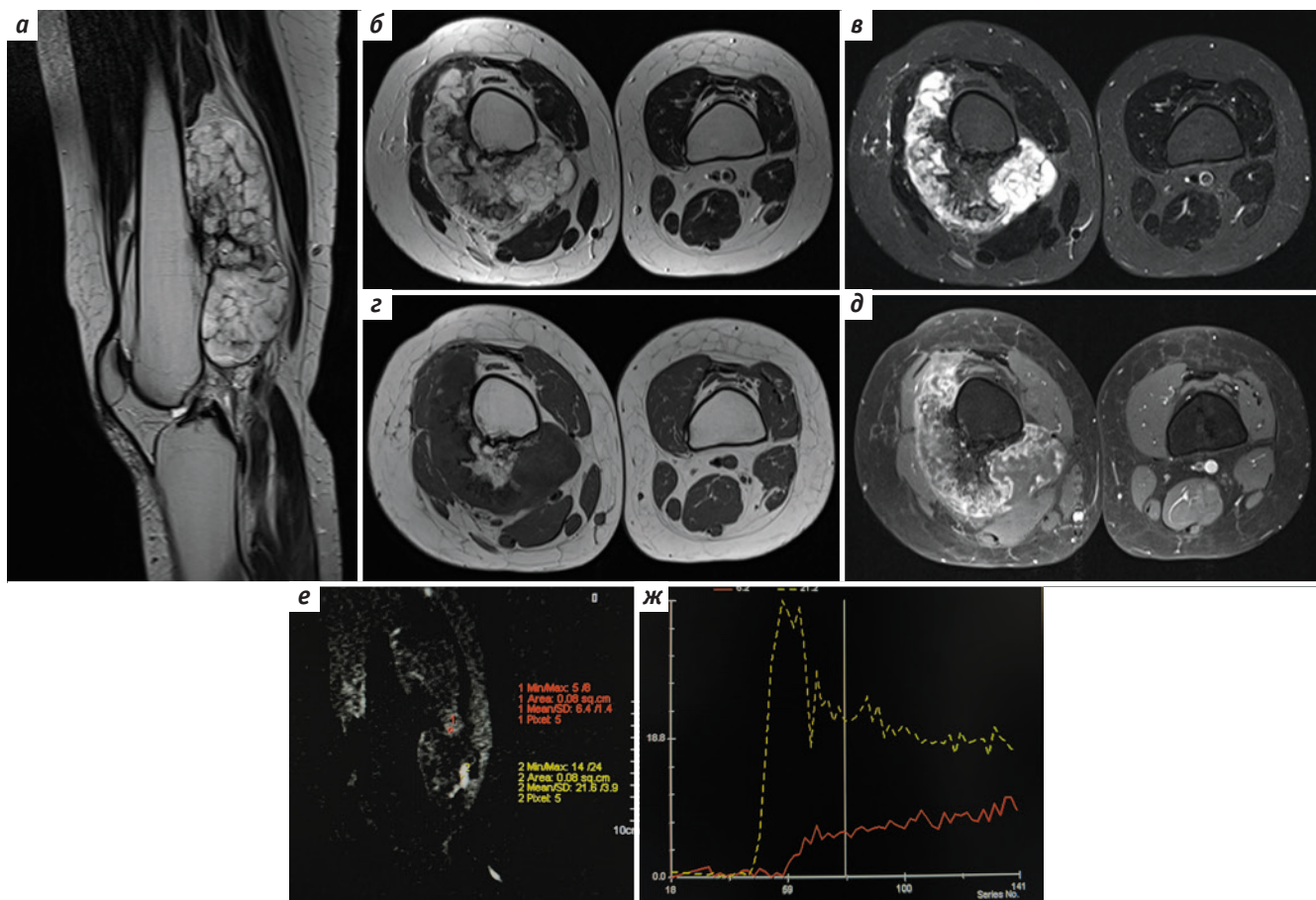


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография (МРТ) области коленных суставов, первичное обследование: а – T2 Sag; б – T2 Ax; в – T2 TIRM Ax; г – T1 Ax; д – T1 FS Ax + внутривенное контрастное усиление препаратом гадолиний. Визуализируется «костная ножка» со структурой по типу губчатой кости и «хрящевая шапочка» толщиной до 5,8 см; е – МРТ с динамическим внутривенным контрастированием, выбор зон интереса (1 – интенсивно контрастируемый участок опухоли, 2 – магистральный сосуд – подколенная артерия); ж – МРТ с динамическим внутривенным контрастированием, кривые накопления/выведения контрастного препарата (красный – опухоль, тип кривой III по K.L. Verstraete и соавт. [32])

Fig. 2. Magnetic resonance imaging (MRI) of the knees region, primary examination: а – T2 Sag; б – T2 Ax; в – T2 TIRM Ax; г – T1 Ax; д – T1 FS Ax + intravenous contrast enhancement (gadolinium). Bony base with the trabecular bone structure and up to 5,8 cm thick cartilage “cap” is visualized; е – dynamic contrast-enhanced MRI, region of interest selection (1 – tumor part with high contrast agent enhancement, 2 – main vessel – popliteal artery); ж – dynamic contrast-enhanced MRI, time intensity curve (red – tumor, type III curve according to K.L. Verstraete et al. [32])

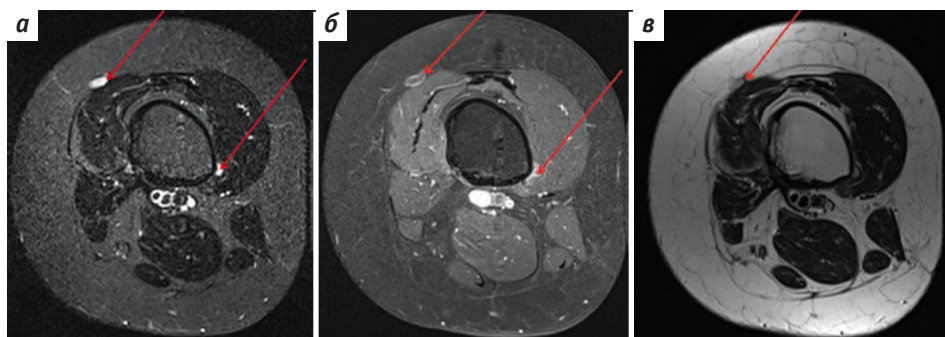


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография правого бедра, первый рецидив: а – T2 TIRM Ax; б – T1 FS Ax + внутривенное контрастное усиление препаратом гадолиний; в – T2 Ax. Визуализируются узел в подкожной жировой клетчатке по переднелатеральной поверхности бедра, кольцевидно накапливающий контрастный препарат, и параостально сходный узел по медиальной поверхности бедренной кости очень малых размеров

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the knees region, first recurrence: а – T2 TIRM Ax; б – T1 FS Ax + intravenous contrast enhancement (gadolinium); в – T2 Ax. A nodule in the subcutaneous adipose tissue on the antero-lateral surface of the femur is visualized, with the ring-like contrast enhancement and similar very small nodule located paraosteal on the medial surface of the femur

расширения вены и рецидивным узлом. С целью дифференциальной диагностики исследование было дополнено внутривенным контрастированием с использованием гадолиамидов. Образование накопило контрастный препарат в виде тонкого ободка по периферии опухоли (рис. 3, б), что типично для узлов хрящевой структуры [29, 39]. Следует отметить, что ретроспективно на этом же уровне был выявлен сходный узел очень небольших размеров (до 0,3 см; указан нижней стрелкой на рис. 3 а, б), неправильной веретенообразной формы, расположенный параостально по внутренней поверхности бедренной кости, под медиальной головкой четырехглавой мышцы. Узел на момент проведения исследования не был расценен как рецидивный ввиду «неузловой» формы и отсутствия типичного для хрящевых опухолей паттерна контрастирования за счет малых размеров. Данные изменения были расценены как послеоперационные, поскольку находились в зоне предыдущего хирургического вмешательства.

В ноябре 2017 г. пациентке выполнена операция в объеме удаления рецидивной опухоли в подкожной жировой клетчатке. Гистологическое заключение: узел хондросаркомы G2 размером до 1 см.

Через 2 мес (в январе 2018 г.) на контрольной МРТ выявлен многоузловой рецидив опухоли (рис. 4, а–г), в том числе был ретроспективно описан рост ранее выявленного узла

по медиальной поверхности кости с 0,3 см до 0,8 см (рис. 4, б). Размеры наиболее крупного узла по задней поверхности кости в подколенной области достигали 1 см (рис. 4, з), узел по латеральной поверхности кости, под промежуточной головкой четырехглавой мышцы (рис. 4, а), достигал 0,5 см, узел по задней поверхности дистального метафиза бедренной кости, впереди от сосудов (рис. 4, в), достигал 0,8 см. Для оценки состояния коркового слоя при планировании дальнейшего оперативного лечения на тот момент была также выполнена РКТ, по данным которой не визуализировался даже самый крупный узел в подколенной области (рис. 4, д, сравнить с аналогичным уровнем по данным МРТ на рис. 4, з), что говорит о крайне низкой информативности РКТ в выявлении рецидивных узлов хондросаркомы малых размеров ввиду низкой тканевой специфичности метода.

Было принято решение об оперативном удалении рецидивных узлов с краевой резекцией кости (февраль 2018 г.). При этом узел по медиальной поверхности кости вновь не был удален, так как находился в стороне от основного хирургического доступа. Описываемый рецидивный узел был оставлен для динамического наблюдения, и при ожидаемом дальнейшем многоузловом прогрессировании планировалось широкое удаление рецидива с сегментарной резекцией бедренной кости и эндопротезированием коленного сустава онкологическим эндопротезом.

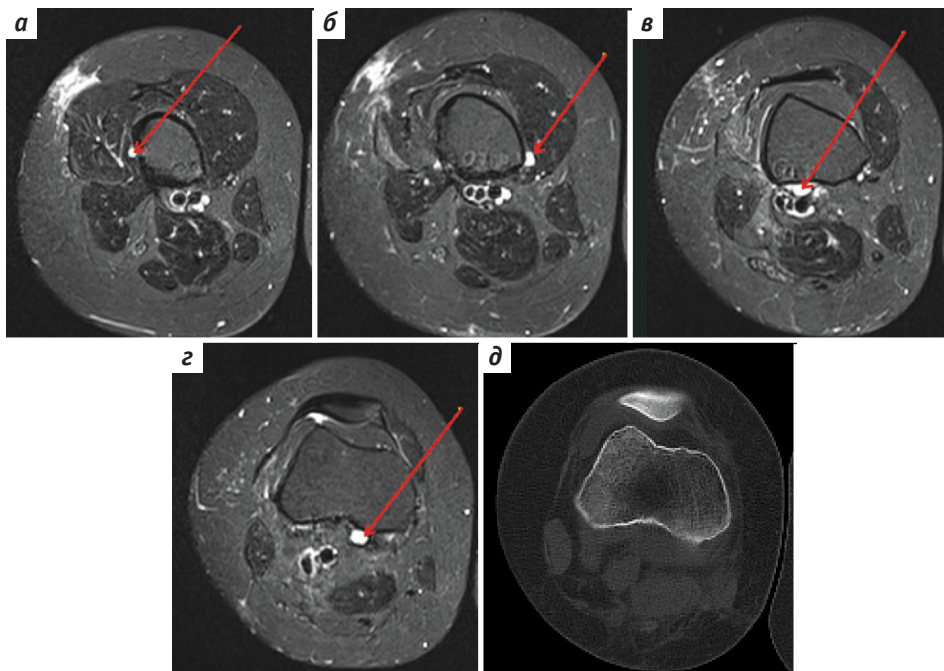


Рис. 4. Второй многоузловой рецидив: а–г – магнитно-резонансная томография (МРТ) правого бедра, T2 TIRM Ax, срезы на различных уровнях сверху вниз, визуализируются узлы хрящевой структуры; д – рентгеновская компьютерная томография, выполненная в те же сроки (уровень, аналогичный уровню, представленному на рис. 4, з), визуализированный по данным МРТ узел четко не дифференцируется

Fig. 4. Second multinodular recurrence: а–г – magnetic resonance imaging (MRI) of the right femur, T2 TIRM Ax, top to down various level slices, chondroid nodules is visualized; д – computed tomography performed at the same time, slice on the same level as at 4, z picture, the nodule visualized on to MRI doesn't differentiate clearly

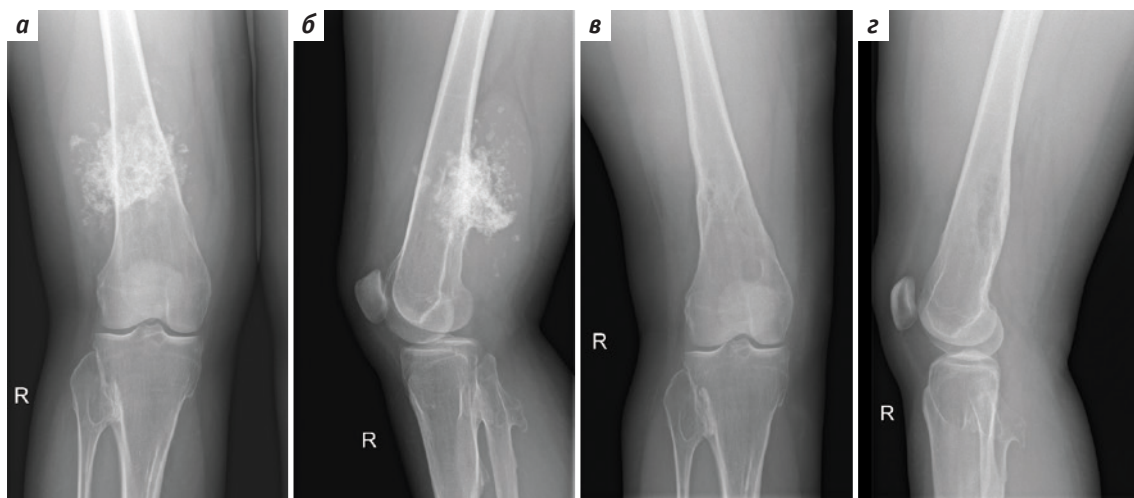


Рис. 5. Рентгенография в прямой и боковой проекциях: а, б – первичная опухоль до начала лечения; в, г – последний рентгенологический контроль через 2 года после последней операции

Fig. 5. Planar X-ray, frontal and lateral position: а, б – primary X-ray examination, tumor before treatment; в, г – last X-ray control, 2 years after the last surgery

Через 3 мес (в мае 2018 г.) вновь выявлен рецидив в виде узла по наружной поверхности бедренной кости под латеральной и промежуточной головками четырехглавой мышцы. Принято решение о динамическом наблюдении для оценки темпа роста рецидивных узлов и выявления дополнительных узлов, в том числе по причине того, что с учетом биологического потенциала всех ранее выявленных узлов (G2) резкого локального прогрессирования опухоли не ожидалось. Кроме того, следует отметить желание пациентки избежать эндопротезирования с целью сохранения лучшего функционирования конечности, а также высокую комплаентность к предлагаемым методам контроля и лечения: за годы динамического контроля больная никогда не выпадала из наблюдения, регулярно являлась на контрольные осмотры и выполняла все рекомендации, что также сыграло большую роль в планировании тактики ее ведения.

За период наблюдения отмечались постепенный рост узлов и появление нового узла в подкожной жировой клетчатке подколенной области, на поверхности латеральной головки икроножной мышцы.

Пациентка прооперирована через 1,5 года (в декабре 2019 г.). Первым этапом под местной анестезией выполнена тотальная биопсия узла до 1,6 см в подкожно-жировой клетчатке с целью определения степени дифференцировки опухоли. При гистологическом исследовании повышения степени злокачественности в опухоли выявлено не было (хондросаркома G2). На основании полученных морфологических данных и отсутствия новых узлов за довольно длительный период наблюдения принято решение об удалении 2 оставшихся узлов, прилежащих к бедренной кости.

Последняя операция (март 2020 г.) выполнена из 2 доступов. Узлы были удалены с краевыми резекциями бедренной кости в областях прилегания. При гистологическом

исследовании определены рецидивные узлы хондросаркомы G2. По латеральной поверхности бедренной кости обнаружен узел размером до 1,5 см, по медиальной – до 3,7 см. Следует отметить, что наибольший узел обнаружен в начале прогрессирования и находился под длительным динамическим наблюдением (более 4 лет).

В настоящий момент срок динамического наблюдения после последней операции составляет 2 года, признаков рецидива опухолевого процесса, а также отдаленного метастазирования нет. На рис. 5 для сравнения представлена рентгенография дистального отдела правого бедра до начала лечения пациентки (рис. 5 а, б) и при последнем контрольном визите (рис. 5 в, г). Убольшой полностью сохранена функция коленного сустава.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение представляет интерес в нескольких аспектах: по тактике лучевого обследования и по хирургической тактике.

Комплексное предоперационное обследование позволило сделать вывод о более низкой степени дифференцировки опухоли, чем предполагалось по данным предоперационной биопсии, что встречается нередко в случае хондросарком и значительно влияет на объем предполагаемого хирургического лечения. Кроме того, подтвержденный по результатам лучевого обследования вторичный характер опухоли на фоне остеохондромы позволил при первичной операции выбрать органосохраняющий объем. При опухолях G2 центральной локализации пациентам показана сегментарная резекция с эндопротезированием, при периферической локализации (на фоне остеохондромы, как в данном случае) зачастую возможно удаление опухоли с краевой резекцией кости, что и было сделано [40, 41].

Адекватный послеоперационный контроль (регулярность наблюдения и правильно выбранный метод — МРТ) позволяет выявлять рецидивы на ранних этапах и осуществлять динамический контроль за темпами их роста.

Исходя из нашего опыта, для выявления рецидива хондросаркомы малых размеров пациентам нужно рекомендовать регулярный контроль по данным МРТ (в первые 2 года после операции — каждые 3 мес, далее — 1 раз в 6 мес или по клиническим показаниям). Рентгеновскую КТ больным с хондросаркомами проводят по другим показаниям (в первую очередь для уточнения нестабильности реконструктивных металлоконструкций). При этом следует отметить, что пациентам с большинством современных взрослых (не раздвижных) онкологических имплантов костей (как стандартных модульных, так и индивидуальных 3D-имплантов), выполненных из веществ с относительно низкой магнитной восприимчивостью (в первую очередь из титана), можно проводить МРТ, особенно на аппаратах с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла и менее, и по клиническим показаниям даже необходимо. Конечно, выполнение МРТ-исследования таким больным сопряжено с возникновением артефактов магнитного поля, затрудняющих диагностику, но при соответствующей настройке диагностических протоколов возможна их коррекция (практически до полного устранения).

Согласно анализу изображений на момент выявления рецидивов и исходя из нашего опыта, рецидивные узлы хондросаркомы малых размеров более четко

визуализируются в режиме T2 с различными типами жироподавления (FS — fat sat, TIRM — turbo inversion recovery magnitude, STIR — short tau inversion recovery), которые обязательно должны быть включены в протокол послеоперационного обследования данных пациентов в различных проекциях (для сравнения: рис. 3, а — режим T2 TIRM, рис. 3, в — режим T2 без жироподавления).

При сомнении в структуре выявленных в ходе стандартной нативной МРТ образований (хрящевая ткань рецидивных узлов или послеоперационные и иные изменения) в случае хондросарком протокол следует дополнять внутривенным контрастированием, так как хрящевая ткань имеет специфичный паттерн контрастирования в виде тонких ободков накопления контрастного препарата по периферии опухоли [29, 39]. Внутривенное контрастирование в большом количестве случаев позволяет подтвердить рецидивный характер выявленных изменений.

Решение о динамическом контроле с целью оценки скорости прогрессирования процесса позволило избежать многочисленных операций, так как рецидивы опухоли появлялись не одновременно, а с различными временными интервалами.

Заключение

Благодаря мультидисциплинарному и персонализированному подходам в данном случае удалось избежать протезирования с приемлемыми онкологическим и функциональным результатами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Soft Tissue and Bone Tumors. Ed. by WHO Classification of Tumours Editorial Boards. 5th edn. Lyon: IARC, 2020.
- Dahlin D., Unni K.K. Chondrosarcoma (primary, secondary, dedifferentiated, and clear cell). Bone tumors: general aspects and data on 8,542 cases. 4th edn. Springfield, Ill: Thomas, 1986. Pp. 227–259.
- Соловьев Ю.Н. Хрящеобразующие опухоли. Патолого-анатомическая диагностика опухолей человека. Руководство для врачей. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова. М.: Медицина, 1993. [Soloviev Yu.N. Cartilage-forming tumors. Pathoanatomic diagnostics of human tumors. A guide for doctors. Ed. by N.A. Krayevsky, A.V. Smolyannikov. Moscow: Medicine, 1993. (In Russ.)].
- Murphey M.D., Walker E.A., Wilson A.J. et al. From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2003;23(5):1245–78. DOI: 10.1148/rg.235035134.
- Булычева И.В., Федорова А.В., Klein M.J., Соловьев Ю.Н. Атлас ортопедической патологии. Т. 1. Хрящеобразующие опухоли. М.: АБВ-пресс, 2021. 192 с. [Bulycheva I.V., Fedorova A.V., Klein M.J., Soloviev Yu.N. Atlas of orthopedic pathology. Vol. 1. Cartilage-forming tumors. Moscow: ABC-press, 2021. 192 p. (In Russ.)].
- Bjornsson J., McLeod R.A., Unni K.K. et al. Primary chondrosarcoma of long bones and limb girdles. Cancer 1998;83(10):2105–19.
- Eriksson A.I., Schiller A., Mankin H.J. The management of chondrosarcoma of bone. Clin Orthop Relat Res 1980;153:44–66.
- Ishida T., Kikuchi F., Machinami R. Histological grading and morphometric analysis of cartilaginous tumours. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1991;418(2):149–55. DOI: 10.1007/BF01600290.
- Meachim G. Histological grading of chondrosarcomata. J Bone Joint Surg Br 1979;61-B(4):393–4. DOI: 10.1302/0301-620X.61B4.500745.
- Sanchez-Rodriguez V., Medina-Romero F., Gomez Rodriguez-Bethencourt M.A. et al. Value of the bone scintigraphy in multiple osteochondromatosis with sarcomatous degeneration. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol 2012;31(5):270–4.
- Bernard S.A., Murphey M.D., Flemming D.J., Kransdorf M.J. Improved differentiation of benign osteochondromas from secondary chondrosarcomas with standardized measurement of cartilage cap at CT and MR imaging. Radiology 2010;255(3):857–65. DOI: 10.1148/radiol.10082120.
- Ahmed A.R., Tan T.S., Unni K.K. et al. Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: report of 107 patients. Clin Orthop Relat Res 2003;411:193–206. DOI: 10.1097/01.blo.0000069888.31220.2b.
- Алиев М.Д., Соловьев Ю.Н., Харатишвили Т.К. и др. Хондросаркома кости. М.: ИНФРА-М, 2006. [Aliyev M.D., Soloviev Yu.N., Kharatishvili T.K. et al. Chondrosarcoma of the bone. Moscow: INFRA-M, 2006. (In Russ.)].
- Gelderblom H., Hogendoorn P.C.,

- Dijkstra S.D. et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist* 2008;13(3):320–9. DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0237.
15. Mirra J. Intramedullary cartilage- and chondroid-producing tumors. In: *Bone Tumors Clinical, Radiologic and Pathologic Correlations*. Ed. by J.M. Mirra, R.H. Gold. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989. Pp. 439–690.
 16. Софронев Д.И., Сушенцов Е.А., Мусаев Э.Р. и др. Эндопротезирование таза индивидуальным 3D-имплантом. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2018;10(3):5–11. [Sofronov D.I., Sushentsov E.A., Musaev E.R. et al. Endo-prosthetics of the pelvis with an individual 3D implant. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2018;10(3):5–11. (In Russ.)].
 17. Gelderblom H., Hogendoorn P.C., Dijkstra S.D. et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist* 2008;13(3):320–9. DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0237.
 18. Fiorenza F., Abudu A., Grimer R.J. et al. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84(1):93–9. DOI: 10.1302/0301-620x.84b1.11942.
 19. Unni K. Chondrosarcoma (primary, secondary, dedifferentiated, and clear cell). In: *Dahlin's bone tumors general aspects and data on 11,087 cases*. Ed. by K. Unni. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers, 1996. Pp. 71–108.
 20. Errani C., Tsukamoto S., Ciani G. et al. Risk factors for local recurrence from atypical cartilaginous tumour and enchondroma of the long bones. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2017;27(6):805–11. DOI: 10.1007/s00590-017-1970-4.
 21. Brown M.T., Gikas P.D., Bhamra J.S. et al. How safe is curettage of low-grade cartilaginous neoplasms diagnosed by imaging with or without pre-operative needle biopsy? *Bone Joint J* 2014;96-B(8):1098–105. DOI: 10.1302/0301-620X.96B8.32056.
 22. Angelini A., Guerra G., Mavrogenis A.F. et al. Clinical outcome of central conventional chondrosarcoma. *J Surg Oncol* 2012;106(8):929–37. DOI: 10.1002/jso.23173.
 23. Evans H.L., Ayala A.G., Romsdahl M.M. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. *Cancer* 1977;40(2):818–83. DOI: 10.1002/1097-0142(197708)40:2<818::aid-cnrcr2820400234>3.0.co;2-b.
 24. Brien E.W., Mirra J.M., Kerr R. Benign and malignant cartilage tumors of bone and joint: their anatomic and theoretical basis with an emphasis on radiology, pathology and clinical biology. I. The intramedullary cartilage tumors. *Skeletal Radiol* 1997;26(6):325–53. DOI: 10.1007/s002560050246.
 25. Kristensen I.B., Sunde L.M., Jensen O.M. Chondrosarcoma. Increasing grade of malignancy in local recurrence. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1986;94(2):73–7.
 26. Duchman K.R., Lynch C.F., Buckwalter J.A., Miller B.J. Estimated cause-specific survival continues to improve over time in patients with chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(8):2516–25. DOI: 10.1007/s11999-014-3600-3.
 27. Kobayashi H., Kotoura Y., Hosono M. et al. Diagnostic value of Tc-99m (V) DMSA for chondrogenic tumors with positive Tc-99m HMDP uptake on bone scintigraphy. *Clin Nucl Med* 1995;20(4):361–4. DOI: 10.1097/00003072-199504000-00015.
 28. Subhawong T.K., Winn A., Shemesh S.S. et al. F-18 FDG PET differentiation of benign from malignant chondroid neoplasms: a systematic review of the literature. *Skeletal Radiol* 2017;46(9):1233–9. DOI: 10.1007/s00256-017-2685-7.
 29. De Beuckeleer L.H., De Schepper A.M., Ramon F. Magnetic resonance imaging of cartilaginous tumors: is it useful or necessary? *Skeletal Radiol* 1996;25(2):137–41. DOI: 10.1007/s002560050050.
 30. Kransdorf M.J., Murphey M.D. Imaging of soft-tissue musculoskeletal masses: fundamental concepts. *Radiographics* 2016;36(6):1931–48. DOI: 10.1148/rg.2016160084.
 31. Федорова А.В., Кочергина Н.В., Булычева И.В. и др. Возможность магнитно-резонансной томографии с контрастированием в уточнении степени дифференцировки хондросаркомы: клиническое наблюдение. *Бюллетень сибирской медицины* 2018;17(3):235–41. [Fedorova A.V., Kochergina N.V., Bulycheva I.V. et al. The possibilities of magnetic resonance imaging with contrast in clarifying the degree of differentiation of chondrosarcoma: clinical observation. *Byulleten' sibirskoj mediciny* = Bulletin of Siberian Medicine 2018;17(3):235–41. (In Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-235-241.
 32. Verstraete K.L., Van der Woude H.J., Hogendoorn P.C. et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of musculoskeletal tumors: basic principles and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 1996;6(2):311–21. DOI: 10.1002/jmri.1880060210.
 33. Dahlin D.C., Henderson E.D. Chondrosarcoma, a surgical and pathological problem; review of 212 cases. *J Bone Joint Surg Am* 1956;38-A(5):1025–38.
 34. Mirra J.M., Gold R., Downs J. et al. A new histologic approach to the differentiation of enchondroma and chondrosarcoma of the bones. A clinicopathologic analysis of 51 cases. *Clin Orthop Relat Res* 1985;201:214–37.
 35. Konishi E., Nakashima Y., Mano M. et al. Primary central chondrosarcoma of long bone, limb girdle and trunk: Analysis of 174 cases by numerical scoring on histology. *Pathol Int* 2015;65(9):468–75. DOI: 10.1111/pin.12324.
 36. Wëlkerling H., Dreyer T., Delling G. Morphological typing of chondrosarcoma: a study of 94 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;418(5):419–25. DOI: 10.1007/BF01605928.
 37. Kwee R.M., Kwee T.C. Diagnostic performance of MRI in detecting locally recurrent soft tissue sarcoma: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2022;32(6):3915–30. DOI: 10.1007/s00330-021-08457-w.
 38. Guermazi A., Roemer F.W. Compositional MRI assessment of cartilage: what is it and what is its potential for sports medicine? *Br J Sports Med* 2016;50(15):896–7. DOI: 10.1136/bjsports-2015-095146.
 39. Varma D.G., Ayala A.G., Carrasco C.H. et al. Chondrosarcoma: MR imaging with pathologic correlation. *Radiographics* 1992;12(4):687–704. DOI: 10.1148/radiographics.12.4.1636034.
 40. Righi A., Pacheco M., Cocchi S. et al. Secondary peripheral chondrosarcoma arising in solitary osteochondroma: variables influencing prognosis and survival. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):1–8. DOI: 10.1186/s13023-022-02210-2.
 41. Мусаев Э.Р., Софронев Д.И., Сушенцов Е.А. и др. Вторичная хондросаркома таза. Клинический пример и обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2017;4:17–22. [Musaev E.R., Sofronov D.I., Sushentsov E.A. et al. Secondary chondrosarcoma of the pelvis. Clinical example and literature review. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2017;4:17–22. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.В. Федорова: разработка концепции и дизайна статьи, обзор материала по теме статьи, сбор и обработка лучевого материала, написание текста статьи;

Е.А. Сушенцов: разработка концепции и дизайна статьи, обзор материала по теме статьи, сбор и обработка клинического материала, написание текста статьи;

Д.К. Агаев: сбор и обработка клинического материала;

Н.В. Кочергина: научное редактирование;

А.Б. Блудов, Я.А. Щипахина, Г.С. Батырова: проведение и анализ лучевых исследований.

Authors' contribution

A.V. Fedorova: development of the concept and design of the article, review of the material on the topic of the article, collection and processing of radiological material, article writing;

E.A. Sushentsov: development of the concept and design of the article, review of the material on the topic of the article, collection and processing of clinical material, article writing;

D.K. Agaev: collection and processing of clinical material;

N.V. Kochergina: scientific editing;

A.B. Bludov, Ya.A. Shchipakhina, G.S. Batyrova: conducting and analyzing radiological studies.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Федорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-4516-3255>

Е.А. Сушенцов / E.A. Sushentsov: <https://orcid.org/0000-0003-3672-1742>

Д.К. Агаев / D.K. Agaev: <https://orcid.org/0000-0002-6239-8152>

Н.В. Кочергина / N.V. Kochergina: <https://orcid.org/0000-0003-3381-0862>

А.Б. Блудов / A.B. Bludov: <https://orcid.org/0000-0002-0970-6144>

Я.А. Щипахина / Ya.A. Shchipakhina: <https://orcid.org/0000-0003-2571-3894>

Г.С. Батырова / G.S. Batyrova: <https://orcid.org/0000-0002-6932-0059>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 11.05.2022. **Принята к публикации:** 06.06.2022.

Article submitted: 11.05.2022. **Accepted for publication:** 06.06.2022.

Конференция «Инновационные технологии в диагностике и лечении опухолей опорно-двигательного аппарата и кожи»

20–21 мая в Москве прошла флагманская научно-практическая конференция «Инновационные технологии в диагностике и лечении опухолей опорно-двигательного аппарата и кожи». Подобные конференции проводятся ежегодно и проходят под эгидой Восточно-Европейской группы по изучению сарком (East-European Sarcoma Group, EESG) – ведущего профессионального сообщества России и стран СНГ, призванного повысить качество оказываемой помощи пациентам с саркомами костей, мягких тканей и опухолями кожи.

В этом году мероприятие прошло на базе ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы». Соорганизаторами конференции выступили Московское онкологическое общество и EESG.

В Московской городской онкологической больнице № 62 накоплен богатейший опыт ведения пациентов с первичными и метастатическими новообразованиями костей, кожи и мягких тканей. В марте 2021 г. на ее базе открыт Научно-практический центр опухолей костей, кожи и мягких тканей под руководством члена-корреспондента РАН Эльмара Расимовича Мусаева.

Открыл конференцию и выступил с приветственным словом главный врач больницы Дмитрий Юрьевич Каннер. Он отметил, что Научно-практический центр



Выступление академика РАН, президента Восточно-Европейской группы по изучению сарком (East-European Sarcoma Group, EESG) М.Д. Алиева

опухолей костей, кожи и мягких тканей – единственное в своем роде учреждение в здравоохранении г. Москвы, появившееся во многом благодаря обширному клиническому опыту, накопленному в стенах больницы, где было создано одно из первых отделений онкоортопедии.

Как отмечают эксперты и участники конференции, современные стандарты лечения пациентов с опухолями опорно-двигательного аппарата прежде всего предполагают использование междисциплинарного и комбинированного подходов. Именно в рамках мультидисциплинарного подхода, отражающего различные аспекты диагностики и лечения больных с данной патологией, была составлена емкая и актуальная научная программа, позволившая консолидировать опыт отечественных и зарубежных специалистов.

На открытии конференции выступили академик РАН, главный внештатный онколог Минздрава России Андрей Дмитриевич Каприн, академик РАН, президент EESG Мамед Джавадович Алиев и академик РАН, главный онколог Департамента здравоохранения г. Москвы, председатель Московского онкологического общества Игорь Евгеньевич Хатьков.

Лидеры мнений отметили, что онкоортопедия является одним из наиболее быстроразвивающихся направлений онкологии в отношении как фармакотерапии, так и технологий хирургического лечения и реабилитации. В рамках данной научной области обсуждались вопросы возможностей регенерации костной ткани,



Открытие конференции. Слева направо: главный врач Московской городской онкологической больницы № 62 Д.Ю. Каннер, академик Российской академии наук (РАН), президент Восточно-Европейской группы по изучению сарком (East-European Sarcoma Group, EESG) М.Д. Алиев, член-корреспондент РАН, руководитель Научно-практического центра опухолей костей, кожи и мягких тканей Э.Р. Мусаев



Выступление главного онколога Департамента здравоохранения г. Москвы, председателя Московского онкологического общества И. Е. Хатькова

терапии хрящевых опухолей, которые являются наиболее распространенной патологией во взрослой онкоортопедии, а также вопросы качественного обновления возможностей лучевой диагностики и терапии.

В секции, посвященной лучевой диагностике и терапии, выступил доктор медицины, руководитель Центра протонной терапии Университета Наварры (Мадрид, Испания) Фелипе Кальво. Он поделился с коллегами опытом интраоперационной лучевой терапии, позволяющей добиваться 100 % выживаемости пациентов при некоторых видах сарком.



Участники конференции

В последние годы хирургическая помощь пациентам с новообразованиями опорно-двигательного аппарата стала высокотехнологичной и сохраняющей. Разработаны варианты индивидуального протезирования для сложных анатомических локализаций с помощью аддитивных технологий, для каждого пациента протезы печатаются на 3D-принтере. В подборе тактики лечения принимает участие искусственный интеллект, позволяющий оказывать персонализированную специализированную помощь больным.

В секции лекарственной терапии были отмечены успехи в иммунной и таргетной терапии, подобранной с учетом молекулярно-биологических и морфоло-

гических особенностей опухоли. Это позволяет достигать 5-летней выживаемости в 80 % случаев, даже у пациентов с метастатическим процессом.

Во 2-й день мероприятия участники смогли обсудить конкретные случаи из практики, а также изменение клинических рекомендаций. Несмотря на довольно узкую тему конференции, организационному комитету удалось собрать в одном месте ведущих экспертов в области онкологии, травматологии-ортопедии и хирургии, осветить в программе ключевые вопросы ведения пациентов с данной патологией.

В заключение было отмечено, что в Москве проводится масштабная работа по анализу эффективности лечения пациентов с опухолями опорно-двигательного аппарата и кожи в рамках проекта Real life data, объединившего ведущие учреждения: ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы» и ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы». Благодаря результатам проекта планируется усовершенствовать и поднять на качественно новый уровень оказание специализированной медицинской помощи пациентам.



Члены Восточно-Европейской группы по изучению сарком (East-European Sarcoma Group, EESG) у могилы Н. Н. Трапезникова

После завершения научной части конференции 21 мая члены EESG почтили память академика Российской академии медицинских наук и РАН Николая Николаевича Трапезникова, имя которого носит Научно-исследовательский институт клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина». Н.Н. Трапезников создал уникальную отечественную научную школу онкоортопедии, инициировал проведение широкомасштабных и мультидисциплинарных исследований в области онкологии. Ежегодно в день рождения Николая Николаевича доктора из России и стран СНГ вспоминают его как ученого, учителя и яркого, обаятельного человека.

Поздравляем вновь избранных действительных членов Российской академии наук!

1 июня 2022 г. в ходе общего собрания Российской академии наук (РАН) состоялись выборы действительных членов (академиков) и членов-корреспондентов РАН. Результаты тайного голосования были оглашены на заседании 2 июня.

Всего избрали 302 новых академика и члена-корреспондента. Конкуренция на выборах была высокой: в среднем на 1 место академика претендовали свыше 3 человек, а на место члена-корреспондента — более 6.

Редакция журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» и руководство Восточно-Европейской группы по изучению сарком (East-European Sarcoma Group, EESG) поздравляет наших коллег, вновь избранных действительных членов и членов-корреспондентов РАН. Присвоение высокого звания члена академии подчеркивает значимость ваших научных трудов для российской медицины и, что особенно важно, для здоровья наших сограждан.



Президент РАН, академик РАН А.М. Сергеев объявляет результаты тайного голосования



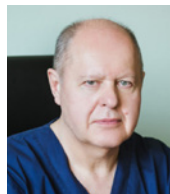
Усачев Дмитрий Юрьевич — академик РАН, директор «Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.



Кит Олег Иванович — академик РАН, главный внештатный онколог Южного федерального округа, директор Национального медицинского исследовательского центра онкологии Минздрава России.



Хатьков Игорь Евгеньевич — академик РАН, главный внештатный специалист-онколог Департамента здравоохранения г. Москвы, директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы».



Моисеенко Владимир Михайлович — член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».



Беляев Алексей Михайлович – член-корреспондент РАН, главный внештатный онколог Северо-Западного Федерального округа, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.



Жукова Людмила Григорьевна – член-корреспондент РАН, заместитель директора по онкологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы».



Гринь Андрей Анатольевич – член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист-нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий научным отделением неотложной нейрохирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».



Тихилов Рашид Муртузалиевич – член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России.



Иванов Сергей Анатольевич – член-корреспондент РАН, директор Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог ЦФО Минздрава России.



Феденко Александр Александрович – профессор РАН, исполнительный директор Восточно-Европейской группы по изучению сарком (EESG), заведующий отделом лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.



Кайдарова Дильяра Радиковна – иностранный член РАН по специальности «Онкология», академик НАН Республики Казахстан, директор Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, главный внештатный онколог Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

ПРОФОРТОПЕДИЯ

ТРАДИЦИИ • РАЗВИТИЕ • ИННОВАЦИИ



