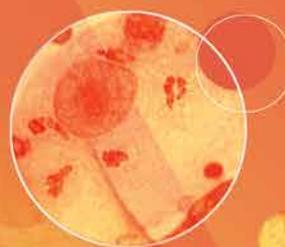


САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ
И ОПУХОЛИ КОЖИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

4 Том 15 / Vol. 15
2023

В номере:

Роль лучевой
терапии в лечении
рака кожи ранних
стадий

Отдаленные результаты
онкологического эндо-
протезирования области
голеностопного сустава

Восстановление левого купола
диафрагмы никелид-титановым
металлотрикотажем после комбини-
рованной резекции при лейомиосаркоме

САРКОМЫ

костей, мягких тканей и опухоли кожи

4

2023 • Том 15

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКТОРЫ-КООРДИНАТОРЫ

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

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

Учредители

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

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 2023. Том 15. № 4. 1–68

©Восточно-Европейская группа по изучению сарком, 2023
©ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2023

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».
127273, Москва,
Сигнальный проезд, 19

Тираж 2000 экз.

Цена свободная.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

Богоутдинова Анна Владимировна, к.м.н., врач-онколог отделения общей онкологии НИИ онкологии 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, д.м.н., заведующий группой хирургического отделения онкоортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

Жеравин Александр Александрович, к.м.н., руководитель центра онкологии и радиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. 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, руководитель Научно-практического центра опухолей костей, мягких тканей и кожи ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (МГОБ №62 ДЗМ) (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN

4

2023 • Vol/ 15

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORS-COORDINATORS

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

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

Journal founders

East-European Sarcoma Group (EESG),
N.N. Blokhin National Medical Research
Center of Oncology, Ministry of Health
of Russia,
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 2023. Vol. 15. No 4. 1–68

©East-European Sarcoma Group, 2023
©PH "ABV-Press", 2023

Printed at the Mediacolor 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

В.С. Костин, Д.Д. Цыренов

Фибрилляция предсердий и злокачественные новообразования: состояние проблемы. 11

ОПУХОЛИ КОЖИ

М.Б. Сайфутдинова

Роль лучевой терапии в лечении рака кожи ранних стадий 19

САРКОМЫ КОСТЕЙ

Т.И. Грушина, Н.П. Александрова, В.В. Тепляков

Периоперационный гемореологический статус онкологических больных при первичном эндопротезировании коленного сустава 25

Е.А. Корнюшенков, Д.Е. Митрушкин, Д.В. Гаранин, А.Л. Кузнецова, Е.А. Фатеева,

М.В. Киселевский, Н.Ю. Анисимова, Е.В. Захаров, А.А. Шимширт

Продолжительность жизни и функциональные результаты у собак с аппендикулярной остеосаркомой после органосохраняющих операций с применением биоимплантатов. 33

А.В. Соколовский, А.А. Курильчик, В.Е. Иванов, В.А. Соколовский, М.К. Завалишина

Отдаленные результаты онкологического эндопротезирования области голеностопного сустава: многоцентровое исследование 40

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Е.Б. Топольницкий, Н.А. Шефер, А.Н. Юнусов, Е.С. Марченко

Восстановление левого купола диафрагмы никелид-титановым металлотрикотажем после комбинированной резекции при лейомиосаркоме 52

А.А. Тарарыкова, А.К. Валиев, П.В. Кононец, Э.Р. Чарчян, Р.М. Кабардаев,

А.В. Федорова, Г.С. Батырова, А.Р. Шин, Н. А. Козлов

Эффективность комбинированного лечения при остеосаркоме грудного позвонка с солитарным метастазом в предсердии: клинический случай. 56

ХРОНИКА НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

Календарь мероприятий 2024 г. 64

ДЛЯ АВТОРОВ. 66

CONTENTS

REVIEWS

V.S. Kostin, D.D. Tsyrenov

Atrial fibrillation and malignant neoplasms: state of the problem. 11

TUMORS OF THE SKIN

M.B. Sayfutdinova

The role of radiation therapy in the treatment of early-stage skin cancer 19

BONE SARCOMAS

T.I. Grushina, N.P. Alexandrova, V.V. Teplyakov

Perioperative hemorheological status of oncological patients with primary knee replacement 25

*E.A. Korniyushenkov, D.E. Mitrushkin, D.V. Garanin, A.L. Kuznetsova, E.A. Fateeva,
M.V. Kiselevsky, N.Yu. Anisimova, E.V. Zakharov, A.A. Shimshirt*

**Overall and relapse-free survival of dogs with appendicular osteosarcoma
after limb-sparing bio-implantation treatment 33**

A.V. Sokolovskii, A.A. Kurilchik, V.E. Ivanov, V.A. Sokolovskii, M.K. Zavalishina

Long-term results of oncological endoprosthesis of the ankle joint: multicenter study 40

REAL CLINICAL CASES

E.B. Topolnitskiy, N.A. Shefer, A.N. Yunusov, E.S. Marchenko

**Reconstruction of the left diaphragmic cupola using titanium nickelide metallic knitted
mesh after combination resection due to leiomyosarcoma 52**

*A.A. Tararykova, A.K. Valiev, P.V. Kononets, E.R. Charchyan, R.M. Kabardaev, A.V. Fedorova,
G.S. Batyrova, A.R. Shin, N.A. Kozlov*

**Case report: role of multidisciplinary approach in a case of spine osteosarcoma
with oligometastatic heart disease 56**

CHRONICLES

Plan of scientific events in 2024 64

FOR AUTHORS 66

Фибрилляция предсердий и злокачественные новообразования: состояние проблемы

В.С. Костин, Д.Д. Цыренов

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

Контакты: Владислав Сергеевич Костин kostin071@yandex.ru

У пациентов со злокачественными новообразованиями повышен риск развития фибрилляции предсердий. Распространенность данной патологии среди онкологических больных достигает 20–30 % и существенно варьирует в зависимости от вида опухоли, химиотерапевтического лечения и исходного коморбидного статуса. Фибрилляция предсердий и злокачественные новообразования имеют схожие факторы риска. Исследователи выделяют ряд возможных причин, характерных для этих заболеваний, в первую очередь системное воспаление. Некоторые химиотерапевтические препараты вызывают нарушения в ионных каналах кардиомиоцитов предсердий, что приводит к изменению потенциала действия и рефрактерного периода, способствует поддержанию фибрилляции предсердий. Наиболее известными группами химиотерапевтических лекарственных средств, ассоциированными с возникновением фибрилляции предсердий, являются алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид), антрациклины, применяемые при лечении сарком, а также анти-HER2-препараты (HER2 – human epidermal growth factor receptor 2, рецептор эпидермального фактора роста, тип 2), антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил) и ингибиторы тирозинкиназы. Вместе с тем патофизиологические механизмы, объединяющие фибрилляцию предсердий и злокачественные новообразования, требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, рак, злокачественные новообразования, тромбоз, химиотерапия

Для цитирования: Костин В.С., Цыренов Д.Д. Фибрилляция предсердий и злокачественные новообразования: состояние проблемы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(4):11–8. <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-11-18>

ATRIAL FIBRILLATION AND MALIGNANT NEOPLASMS: STATE OF THE PROBLEM

V.S. Kostin, D.D. Tsyrenov

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

Contacts: Vladislav Sergeevich Kostin kostin071@yandex.ru

Patients with malignant neoplasms have an increased risk of atrial fibrillation. Prevalence of this pathology among oncological patients is 20–30 %, and it significantly varies depending on tumor type, chemotherapy treatment and initial comorbid status. Atrial fibrillation and malignant neoplasms have similar risk factors. Researchers have identified several possible causes characteristic of these diseases, primarily, systemic inflammation. Some chemotherapies cause abnormalities in ionic channels of atrial cardiomyocytes which leads to changes in the action potential and refractory period, which promote maintenance of atrial fibrillation. The most known groups of chemotherapy drugs associated with atrial fibrillation are alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide), anthracyclines used in sarcoma treatment, as well as anti-HER2 drugs (HER2 – human epidermal growth factor receptor 2), antimetabolites (capecitabine, 5-fluorouracil) and tyrosine kinase inhibitors. However, pathophysiological mechanisms linking together atrial fibrillation and malignant neoplasms require further study.

Keywords: atrial fibrillation, cancer, malignant tumors, thrombosis, chemotherapy

For citation: Kostin V.S., Tsyrenov D.D. Atrial fibrillation and malignant neoplasms: state of the problem. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2023;15(4):11–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-11-18>

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) на сегодняшний день является наиболее распространенной наджелудочковой аритмией. Частота ее возникновения в популяции составляет 1–2 % [1]. Онкологические больные имеют более высокий риск развития ФП, чем население в целом. Распространенность данной патологии среди пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) высока: составляет около 20 % [2, 3], а в ряде случаев может достигать до 30 % [4, 5].

Достоверно известно, что наличие у пациента ФП повышает риск развития сердечной недостаточности [6] и системных тромбоэмболий, в том числе инсульта [7, 8], и, по некоторым данным, приводит к увеличению общей смертности практически в 2 раза [9].

Фибрилляция предсердий и ЗНО имеют схожие факторы риска, такие как возраст 65 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение [2, 10]. В частности, в исследовании Y.P. Hung и соавт. выявлены 6 клинически значимых факторов, ассоциированных с риском возникновением ЗНО у пациентов с ФП, среди которых возраст старше 65 лет, мужской пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и цирроз печени [11]. Согласно прогнозам доля населения старше 65 лет в 2040 г. будет составлять 22 % [6]. С учетом прогрессирующего увеличения продолжительности жизни и общего старения населения планеты стоит ожидать дальнейшего роста распространенности ФП и ЗНО.

Механизмы фибрилляции предсердий

Несмотря на то, что ФП и ЗНО ассоциированы друг с другом, их взаимосвязь до конца не изучена. Исследователи выделяют ряд возможных причин, характерных для этих заболеваний, в первую очередь системное воспаление [12]. Оно является наиболее значимым фактором, поскольку иммунная система онкологических пациентов имеет провоспалительный статус, сопровождающийся повышенным выбросом цитокинов и хемокинов (С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкина-2, -6 и -8). [13]. Указанные воспалительные маркеры играют более значительную роль в ускорении структурного ремоделирования сердца, чем традиционные факторы риска ФП, такие как сахарный диабет и артериальная гипертензия [14]. Воспаление может способствовать развитию ФП, изменяя электрофизиологические параметры предсердий напрямую (через нарушение регуляции кальциевых или других ионных каналов) и/или косвенно, способствуя ремоделированию предсердий [15]. Некоторые химиотерапевтические препараты вызывают нарушения в калиевых, натриевых и кальциевых каналах, что приводит к изменению потенциала действия и рефрактерного периода, благо-

приятствует поддержанию ФП [4, 9]. Более того, опухоль или метастазы, примыкающие к сердцу, могут напрямую вызывать ФП, сдавливая левое предсердие.

Стоит отметить, что большую роль в развитии ФП играют метаболические и электролитные нарушения, а также гиперактивация симпатической нервной системы, вызванная болью и другими формами физического или эмоционального стресса у онкологических больных [16]. Кроме того, первыми проявлениями ЗНО могут быть острые осложнения, такие как рвота, кровотечение, тромбоз, анемия и непроходимость кишечника, которые также способствуют возникновению пароксизма ФП [17].

Фибрилляция предсердий и злокачественные новообразования

Результаты ряда исследований и метаанализов показывают, что риск развития ФП наиболее высок в течение первых месяцев после постановки онкологического диагноза, т. е. тогда, когда интенсивность противоопухолевой терапии и сила проаритмогенных влияний наиболее высоки [10, 12, 17–20]. В исследовании A. Guha и соавт. продемонстрировано, что риск возникновения аритмии наиболее велик в первые 60 дней с момента постановки диагноза ЗНО [10], а согласно данным исследований W. Saliba и соавт., N. Lateef и соавт., D. Conen и соавт., – в первые 90 дней [12, 17, 20].

Согласно результатам исследования J.P. Yun и соавт. с участием 816 811 пациентов, медиана наблюдения за которыми составила 4,5 года, риск развития ФП у больных ЗНО был выше на 44 % через 1 год после постановки онкологического диагноза и на 8 % через 5 лет по сравнению с группой контроля [21]. В работе H. Kattelus и соавт., в которую вошли 1000 пациентов (среднее время наблюдения – 16,3 года), выявлено, что частота развития ФП у онкологических больных и здоровых лиц составила 19 и 9 % соответственно ($p < 0,001$). Показано, что ЗНО являются независимым фактором риска возникновения ФП, а на появление злокачественных опухолей достоверно оказывают влияние такие факторы риска, как возраст 65 лет и старше ($p = 0,008$), курение ($p = 0,003$). Также получены данные о том, что диаметр левого предсердия ($p = 0,021$) и толщина комплекса интима–медиа сонных артерий ($p = 0,033$) у пациентов с ЗНО были больше по сравнению с контрольной группой [3].

Что касается отдаленных рисков (более 12 мес), то результаты исследований несколько разнятся [13, 21]. Согласно данным J.P. Yun и соавт., с повышением риска развития ФП через 5 лет после постановки диагноза были ассоциированы следующие ЗНО: гемобласты (множественная миелома, лейкомия и лимфома), рак легких, печени и почек [21]. Однако результаты метаанализа Y. Bao и соавт., в который вошли 16 исследова-

ний и более чем 1,4 млн пациентов с различными ЗНО, не показали достоверной разницы в риске возникновения ФП по сравнению с общей популяцией. Ежегодная частота развития ФП составила 0,7 %; наиболее высокой она оказалась в группе пациентов с раком молочной железы (РМЖ) — 0,9 % [13].

В настоящее время имеются данные, что ФП может быть признаком наличия скрытого ЗНО. У пациентов с впервые возникшей ФП значительно повышен относительный риск диагностики онкологического заболевания, особенно в течение первых 3 мес [12, 20, 22]. В исследование D. Cope и соавт. изначально были включены здоровые женщины, не имевшие в анамнезе ФП и ЗНО, медиана наблюдения за которыми составила 19,1 года. Согласно полученным данным пациенты с впервые возникшей ФП имели достоверно более высокий риск возникновения ЗНО в течение последующих 3 мес по сравнению с группой контроля (1,4 случая против 0,8 случая на 100 человеко-лет; $p < 0,001$) [20]. В работе E. V. Ostenfeld и соавт. показано, что относительный риск выявления ЗНО наиболее высок в случаях рака легкого, почки, толстой кишки, яичников и неходжкинской лимфомы [22]. Согласно результатам исследования W. Saliba и соавт., риск установления диагноза «злокачественная опухоль» достоверно выше в первые 90 дней с момента обнаружения ФП. Также получены интересные данные, свидетельствующие о том, что риск развития ЗНО в долгосрочном периоде (более 90 дней) был ниже у пациентов с ФП по сравнению с пациентами без данной патологии [17]. В исследовании Y. P. Hung и соавт. показано, что наибольший риск обнаружения злокачественных опухолей наблюдается в течение 1 года после постановки диагноза ФП [11]. К сожалению, истинные механизмы, лежащие в основе этой связи, полностью не определены. Одним из возможных объяснений является использование антикоагулянтов при лечении ФП, способствующих выявлению ЗНО за счет возникновения кровотечения из опухоли [22].

Имеются противоречивые данные относительно влияния антиаритмических препаратов на риск развития ЗНО. В исследовании W. H. Fages и соавт. показано, что применение амиодарона ассоциировано с повышенным риском возникновения ЗНО, особенно у пациентов мужского пола ($p = 0,022$) [23]. Однако в работе P. V. Rasmussen и соавт. данная связь не подтверждена, в том числе не отмечено разницы в зависимости от длительности терапии амиодароном [24].

Потенциальные механизмы, лежащие в основе повышенного риска развития ЗНО у пациентов с ФП, требуют дальнейшего изучения. Стоит отметить, что онкологические больные чаще наблюдаются в медицинских учреждениях, что дает больше возможностей для диагностики ФП. Некоторые авторы отмечают, что данный факт может оказывать влияние при проведе-

нии исследований и создавать возможную систематическую ошибку более частого выявления ФП у пациентов с ЗНО по сравнению с остальной популяцией [13, 17].

Распространенность ФП среди онкологических больных существенно варьирует и зависит как от назначенного химиотерапевтического лечения и исходного коморбидного статуса, так и от типа новообразования.

Согласно данным Датского регистра самая высокая заболеваемость ФП отмечена у пациентов с ЗНО легких, в меньшей степени — с раком желудка и печени [25]. По результатам исследования J. P. Yun и соавт., риск развития ФП среди онкологических больных выше у лиц, страдающих гематобластомами (лимфомой, лейкозами, множественной миеломой). Из солидных ЗНО в возрастной группе старше 50 лет риск возникновения ФП наиболее высок у пациентов с раком легкого, а в возрастной группе младше 50 лет — у пациентов с раком печени. Частота возникновения ФП была наименьшей при раке желудка [21]. Встречаемость послеоперационной ФП после резекции легкого составляет около 10–15 % [21], а по некоторым данным, достигает 30 % [26]. Стоит также отметить, что вероятность возникновения ишемического инсульта наиболее высока при раке легкого и поджелудочной железы [8].

Рак молочной железы является наиболее распространенным в популяции и одной из основных причин смертности среди женщин [10]. В ретроспективном исследовании M. I. D'Souza и соавт. получены данные, что РМЖ ассоциирован с увеличением частоты развития ФП у пациенток моложе 60 лет в течение первых 6 мес после постановки диагноза ЗНО, а у пациенток старше 60 лет — в диапазоне от 6 мес до 3 лет [18]. При этом метаанализ N. Lateef и соавт. не показал достоверной связи между ФП и РМЖ [12]. Неоднозначные данные получены и в работе A. Guha и соавт.: пациентки с РМЖ, которым не проводилось хирургическое вмешательство, а также специфическое лечение (лучевая или гормональная терапия), имели более высокий риск развития ФП. Также выявлено, что риск возникновения ФП непосредственно зависит от стадии РМЖ [10]. Противоположные результаты получены в метаанализе E. Mauro и соавт. [27]: не выявлено достоверной разницы в частоте развития ФП при сравнении различных терапевтических стратегий, используемых в лечении РМЖ. У пациенток с РМЖ ФП возникла в 2,7 % случаев, в то время как в группе остальных ЗНО частота развития этой патологии составила 5,8 %. Также показано, что стадия РМЖ не влияет на риск развития ФП [27].

Связь между ФП и раком не ограничена исключительно хирургическим вмешательством или специфической терапией. В частности, S. Guzzetti и соавт. провели ретроспективное исследование, в которое вошли 2339 пациентов с колоректальным раком и РМЖ, ранее не подвергавшихся специфическому лечению. Было

показано двукратное увеличение риска развития ФП в группе ЗНО по сравнению с группой контроля (3,6 % против 1,6 % соответственно; $p < 0,01$) [28].

Вид полихимиотерапии и фибрилляция предсердий

Кардиотоксичность, одним из проявлений которой является развитие ФП, — серьезный побочный эффект специфического лечения. Применение ряда противоопухолевых препаратов увеличивает частоту возникновения ФП у онкологических больных, при этом повышается риск летального исхода [29].

Наиболее известными группами химиотерапевтических препаратов, ассоциированными с возникновением ФП, являются алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид), антрациклины, анти-HER2-препараты (HER2 — human epidermal growth factor receptor 2, рецептор эпидермального фактора роста, тип 2), антимаболиты (капецитабин, 5-фторурацил) и ингибиторы тирозинкиназы [30]. Частота развития ФП у пациентов, получающих цисплатин, составляет 10–32 % [4, 31], антрациклины — 10 % [20], паклитаксел — 1,0–1,7 % [32], мелфалан — 6,5–16,7 % [16].

Согласно данным крупного исследования J. Alexandre и соавт., применение 19 противоопухолевых препаратов из 176 проанализированных ассоциировано с высоким риском развития ФП. Наиболее значимое влияние на возникновение данной патологии оказывал ибрутиниб (6,4 %), наименьшее — доцетаксел (0,38 %) [33].

Ибрутиниб — первый одобренный ингибитор тирозинкиназы Брутона, применяемый для лечения злокачественных В-лимфопрлиферативных заболеваний. Недавние клинические исследования продемонстрировали особенно высокий риск развития ФП при терапии ибрутинином, который составляет в среднем 3–16 % [34]. По данным метаанализа L. Pellegrini и соавт. [35], частота возникновения ФП при применении этого препарата составляет в среднем 8 %, а по результатам некоторых исследований — 30–38 % [9, 36]. Механизм ибрутинибиндуцированной ФП до конца неясен, однако J.R. McMullen и соавт. выдвинули гипотезу о том, что ибрутиниб увеличивает риск развития ФП за счет ингибирования передачи сигналов сердечной фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)-АКТ [37]. Также имеются данные, что длительное применение этого препарата может способствовать поддержанию ФП за счет структурного ремоделирования миокарда. В частности, в работе L. Xiao и соавт. показано, что терапия ибрутинином более 4 нед приводила к развитию фиброза предсердий и увеличению их размера, а также повышению экспрессии маркеров фиброза, таких как фибронектин, коллаген 1 α 1 и коллаген 3 α 1. Также стоит отметить повышение уровней ФНО- α и интерлейкина-6, что подтверждает наличие воспаления на фоне лечения ибрутинином [15]. Помимо повышенного риска ФП на фоне терапии дан-

ным препаратом увеличиваются частота кровотечений и риск развития артериальной гипертензии. Авторы отмечают, что возникновение эпизода ФП на фоне применения ибрутиниба в ряде случаев приводит к уменьшению дозы препарата и крайне редко — к прекращению терапии, что в конечном счете влияет на тактику лечения ЗНО у части пациентов [38, 39].

Чтобы свести к минимуму токсичность препарата, которая, как считается, связана с ингибированием нецелевой киназы, было разработано следующее поколение ингибиторов тирозинкиназы Брутона — с более высокой селективностью (в частности, акалабрутиниб и занубрутиниб). В 2021 г. опубликованы результаты работы J.C. Vurd и соавт., в которой сравнивалось применение акалабрутиниба и ибрутиниба у пациентов с хроническим лимфолейкозом. Согласно полученным данным частота развития ФП при использовании акалабрутиниба была достоверно ниже и составила 9,4 % против 16,0 % при терапии ибрутинином ($p = 0,02$). Также стоит отметить, что возникшие сердечно-сосудистые события привели к прекращению лечения у 2 (0,8 %) пациентов, получавших акалабрутиниб, и у 11 (4,2 %) пациентов, которым был назначен ибрутиниб [39]. Исследование ASPEN показало, что занубрутиниб в меньшей степени вызывает ФП по сравнению с ибрутинином ($p = 0,0004$) [40].

К таргетным препаратам также относятся ингибиторы протеасом, в частности карфилзомиб, бортезомиб и иксазомиб. Эти лекарственные средства являются основой комбинированного лечения пациентов со множественной миеломой и AL-амилоидозом, а также применяются при макроглобулинемии Вальденстрема. Ингибиторы протеасом действуют на протеасомные пептидазы, вызывая нестабильность протеома, которая в последующем приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу [41]. Наиболее высокой кардиотоксичностью в этой группе обладает карфилзомиб (7–27 %), у иксазомиба она составляет 1,3 %, у бортезомиба — 0,6–4,1 % [42]. По другим данным, частота развития аритмий при приеме карфилзомиба составляет 7 % [41].

Антрациклины применяются в лечении диссеминированных аденокарцином различной локализации, сарком, РМЖ, хронического лимфо- и миелолейкоза. Механизм возникновения ФП на фоне антрациклиновой химиотерапии включает прямое и косвенное влияние на сердечные ионные каналы, накопление активных форм кислорода и активацию различных провоспалительных путей [43]. В среднем частота возникновения ФП при терапии антрациклинами составляет 1,4–13,8 % [4, 30]. В работе M. Amioka и соавт. впервые возникшая ФП обнаружена у 15 (6 %) из 249 пациентов с лимфомой, проходивших лечение антрациклинами. Авторы также отмечают, что появление ФП всегда предшествовало развитию СН. Это свидетельствует о том, что впервые зарегистрированный пароксизм

ФП может быть индикатором антрациклининдуцированной кардиомиопатии [44].

Трастузумаб, пертузумаб и лапатиниб представляют собой моноклональные антитела, используемые в качестве таргетной терапии HER2-положительного РМЖ. По данным метаанализа М. Yuan и соавт., частота развития трастузумабиндуцированной ФП составила 1,2 % [45]. В работе W.C. Wu и соавт. показано, что лечение трастузумабом связано с высоким риском развития СН ($p=0,0052$), при этом увеличения риска возникновения ФП показано не было ($p=0,0006$) [46].

У онкологических больных, получающих анти-метаболиты, такие как капецитабин, 5-фторурацил и другие аналоги, частота развития кардиотоксичности достигает в среднем 2–4 % [47]. В работе А. Polk и соавт. из 452 пациентов, получавших капецитабин по поводу РМЖ, впервые возникший пароксизм ФП зарегистрирован в 4 (0,88 %) случаях [48]. По данным J. Peng и соавт., частота развития ФП на фоне терапии капецитабином составила 0,6 % [49]. Применение гемцитабина, как правило, не ассоциировано с высоким уровнем кардиотоксичности, а доказательная база в основном представлена описанием единичных клинических случаев [50]. M.S. Argo и соавт. рассмотрели 22 клинических исследования (979 пациентов) и обнаружили низкую частоту развития аритмий (0,2 %) [51]. По некоторым данным, пароксизмы ФП возникают преимущественно в первые 6–18 ч после инфузии гемцитабина. На основе указанного наблюдения некоторые авторы считают, что за это ответственен активный метаболит 2',2'-дифтордезоксисуридин (с периодом полувыведения от 18 до 24 ч), обладающий прямой миокардиальной токсичностью [52].

Данные литературы о циклофосфамидиндуцированной ФП также крайне ограничены. В работе К. Ejaz и соавт. описан случай впервые выявленной тахиформы ФП у мужчины 65 лет на 1-е сутки после введения препарата. Ритм был восстановлен медикаментозно в течение 15 мин [53]. Наиболее вероятным механизмом развития ФП, по предположению исследователей, является прямое повреждение эндотелия самим препаратом, а также свободными радикалами его метаболита фосфамида, который повреждает эндотелий и миоциты. Токсичный метаболит вызывает апоптоз клеток миокарда и интерстициальное кровоизлияние, приводящее к тахикардиям и другим сердечным осложнениям [53].

Фибрилляция предсердий, злокачественные новообразования и антикоагулянты

Достоверно известно, что ЗНО и ФП являются независимыми факторами риска ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [54], а антикоагулянтная терапия может снизить этот риск примерно на 60 % [55].

С одной стороны, пациенты с ЗНО и ФП нуждаются в профилактике ТЭО из-за повышенного протромботического статуса; с другой стороны, у данной группы больных наблюдается высокий риск возникновения кровотечения, который может быть связан как с тромбоцитопенией и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, так и с выработкой опухолевыми клетками фибринолитических факторов [56]. В ряде случаев отмечается прямая инвазия опухоли в органы и ткани (например, рак почки, желудочно-кишечного тракта, меланома), что также вызывает повышенный риск развития кровотечения. Кроме того, возможно радиационно-индуцированное подавление костного мозга.

Риск развития кровотечения также может повышаться при приеме ряда химиотерапевтических препаратов, например ибрутиниба [34], что еще больше усложняет лечение ФП. По некоторым данным, в основе этой связи лежит ингибирование индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов, а также влияние препарата на фактор Виллебранда. Более того, имеются данные о воздействии ибрутиниба на ряд цитохромов, а также описаны случаи повышенной кровоточивости у лиц, принимающих дабигатран [29]. Согласно результатам ряда исследований, врачи были вынуждены отложить кардиоверсию, поскольку требовалась непрерывная терапия антикоагулянтами, а на фоне приема ибрутиниба пациенты уже имели гипокоагуляционный статус [38, 39]. Важно отметить, что пероральные антикоагулянты, например аписабан и ривароксабан, метаболизируются в печени через цитохром P450. С учетом того, что некоторые химиотерапевтические агенты влияют на него, это может серьезным образом ограничить применение данных препаратов у онкологических больных в связи с риском развития неконтролируемой гиперкоагуляции [35].

Одной из основных проблем лечения пациентов с ФП и ЗНО является возможность применения антикоагулянтной терапии. Для оценки индивидуального риска ишемического события у больных с ФП применяются различные инструменты прогнозирования, в частности шкала оценки риска ишемических событий CHA₂DS₂VASc. Существенной проблемой является то, что данная шкала не утверждена для пациентов с ЗНО, а риск развития инсульта и ТЭО в этой популяции недооценивается [57]. Стоит отметить, что результаты знаковых рандомизированных клинических исследований с участием больных с ФП не могут быть перенесены на пациентов с ЗНО. В работе А. Matetic и соавт. подчеркивается, что широко применяемая шкала CHA₂DS₂VASc некорректно оценивает риск ишемических событий у онкологических больных [7]. Под руководством В. Bungo проведено крупное исследование с участием 101 185 пациентов, разделенных

на 2 группы: с ЗНО ($n = 48\,242$) и без ЗНО ($n = 52943$). В группе ЗНО частота возникновения инсульта была достоверно выше и составила 2,962 случая на 100 человеко-лет по сравнению с 2,377 случая в группе сравнения ($p < 0,01$) [58]. Кроме того, авторы сравнили традиционную шкалу CHA₂DS₂VASc с новой моделью, которая также включала РМЖ, рак предстательной железы, толстой кишки и легких. Математические анализы показали, что рак легкого, РМЖ, рак толстой кишки и предстательной железы ассоциированы с повышенным риском ТЭО у пациентов с ФП. Авторы предложили использовать аббревиатуру CCHA₂DS₂VASc, в которой еще одна буква «С» означала бы рак. Включение дополнительной переменной позволит более точно стратифицировать пациентов по категориям риска и предложить терапевтическую антикоагулянтную терапию большему числу больных с риском инсульта [57]. Согласно данным М. D'Souza и соавт., большее количество баллов по шка-

ле CHA₂DS₂VASc связано с неодинаковым увеличением риска развития ТЭО и кровотечений у пациентов с ЗНО и без них [59]. В проспективном исследовании М.С. Vedovati и соавт. показано, что у онкологических больных частота развития ТЭО ($p = 0,033$) и больших кровотечений ($p = 0,004$) достоверно выше по сравнению с пациентами без ЗНО. Основными источниками кровотечений в данной работе были мочеполая система и желудочно-кишечный тракт [54].

Заключение

Вопрос о взаимном влиянии ФП и ЗНО остается открытым. Патологические механизмы, объединяющие эти заболевания, требуют дальнейшего изучения. Более глубокое понимание связи ФП и ЗНО может предупредить возникновение ФП у онкологических больных, а также помочь в определении тактики их ведения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Menichelli D., Vicario T., Ameri P. et al. Cancer and atrial fibrillation: Epidemiology, mechanisms, and anticoagulation treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2021;66:28–36. DOI: 10.1016/j.pcad.2021.04.004
- Staerk L., Sherer J.A., Ko D. et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017;120(9):1501–17. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
- Kattelus H., Kesäniemi Y.A., Huikuri H. et al. Cancer increases the risk of atrial fibrillation during long-term follow-up (OPERA study). *PLoS One* 2018;13(10):e0205454. DOI: 10.1371/journal.pone.0205454
- Font J., Milliez P., Ouazar A.B. et al. Atrial fibrillation, cancer and anticancer drugs. *Arch Cardiovasc Dis* 2023;116(4):219–26. DOI: 10.1016/j.acvd.2023.02.005
- Hajjar L.A., Fonseca S.M.R., Machado T.I.V. Atrial fibrillation and cancer. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:590768. DOI: 10.3389/fcvm.2021.590768
- Kornej J., Börschel C.S., Benjamin E.J. et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: Novel methods and new insights. *Circ Res* 2020;127(1):4–20. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340
- Matetic A., Mohamed M.O., Essien U.R. et al. Association between cancer, CHA₂DS₂VASc risk and in-hospital ischemic stroke in patients hospitalized for atrial fibrillation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2023;qcac090. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcac090
- Fitzpatrick T., Carrier M., Le Gal G. Cancer, atrial fibrillation, and stroke. *Thromb Res* 2017;155:101–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.05.006
- Yang X., Li X., Yuan M. et al. Anticancer therapy-induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms. *Front Pharmacol* 2018;9:1058. DOI: 10.3389/fphar.2018.01058
- Guha A., Fradley M.G., Dent S.F. et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *Eur Heart J* 2022;43(4):300–12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab745
- Hung Y.P., Hu Y.W., Liu C.J. et al. Risk and predictors of subsequent cancers of patients with newly-diagnosed atrial fibrillation – a nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2019;296:81–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.08.021
- Lateef N., Kapoor V., Ahsan M.J. et al. Atrial fibrillation and cancer; understanding the mysterious relationship through a systematic review. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2020;10(2):127–32. DOI: 10.1080/20009666.2020.1726571
- Bao Y., Lee J., Thakur U. et al. Atrial fibrillation in cancer survivors – a systematic review and meta-analysis. *Cardiooncology* 2023;9(1):29. DOI: 10.1186/s40959-023-00180-3
- Leiva O., AbdelHameid D., Connors J.M. et al. Common pathophysiology in cancer, atrial fibrillation, atherosclerosis, and thrombosis. *JACC CardioOncol* 2021;3(5):619–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.011
- Xiao L., Salem J.E., Clauss S. et al. Ibrutinib-mediated atrial fibrillation attributable to inhibition of c-terminal src kinase. *Circulation* 2020;142(25):2443–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049210
- Cheng W.L., Kao Y.H., Chen S.A. et al. Pathophysiology of cancer therapy-provoked atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016;219:186–94. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.009
- Saliba W., Rennert H.S., Gronich N. et al. Association of atrial fibrillation and cancer: analysis from two large population-based case-control studies. *PLoS One* 2018;13(1):e0190324. DOI: 10.1371/journal.pone.0190324
- D'Souza M., Smedegaard L., Madelaire C. et al. Incidence of atrial fibrillation in conjunction with breast cancer. *Heart Rhythm* 2019;16(3):343–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.10.017
- Burashnikov A. Atrial fibrillation induced by anticancer drugs and underlying mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022;80(4):540–6. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001182
- Conen D., Wong J.A., Sandhu R.K. et al. Risk of malignant cancer among women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2016;1(4):389–96. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0280
- Yun J.P., Choi E.K., Han K.D. et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study. *JACC CardioOncol* 2021;3(2):221–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.006
- Ostenfeld E.B., Erichsen R., Pedersen L. et al. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer. *PLoS One* 2014;9(8):e102861. DOI: 10.1371/journal.pone.0102861
- Fares W.H. Amiodarone and the risk of cancer: a nationwide population-based study. *Cancer* 2013;119(22):4051. DOI: 10.1002/cncr.28266
- Rasmussen P.V., Dalgaard F., Gislason G.H. et al. Amiodarone treatment in atrial fibrillation and the risk of incident cancers: A nationwide observational study. *Heart Rhythm* 2020;17(4):560–6. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.11.025

25. Jakobsen C.B., Lamberts M., Carlson N. et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study. *BMC Cancer* 2019;19(1):1105. DOI: 10.1186/s12885-019-6314-9
26. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A. et al. Prevention of atrial fibrillation in high-risk patients undergoing lung cancer surgery: the PRESAGE trial. *Ann Surg* 2016;264(2):244–51. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001626
27. Mauro E., Lucà F., Tetta C. et al. Breast cancer and atrial fibrillation. *J Clin Med* 2022;11(5):1417. DOI: 10.3390/jcm11051417
28. Guzzetti S., Costantino G., Vernocchi A. et al. First diagnosis of colorectal or breast cancer and prevalence of atrial fibrillation. *Intern Emerg Med* 2008;3(3):227–31. DOI: 10.1007/s11739-008-0124-4
29. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(8):474–502. DOI: 10.1038/s41569-020-0348-1
30. Tisdale J.E., Chung M.K., Campbell K.B. et al. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the american heart association. *Circulation* 2020;142(15):e214–33. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000905
31. Lara P.N. Jr., Mack P.C., Synold T. et al. The cyclin-dependent kinase inhibitor UCN-01 plus cisplatin in advanced solid tumors: a California cancer consortium phase I pharmacokinetic and molecular correlative trial. *Clin Cancer Res* 2005;11(12):4444–50. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2602
32. Zhao D., Chen J., Liu X. et al. Atrial fibrillation following treatment with paclitaxel: a case report. *Biomed Rep* 2018 Dec;9(6):540–4. DOI: 10.3892/br.2018.1158
33. Alexandre J., Salem J.E., Moslehi J. et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7(4):312–20. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa037
34. Ganatra S., Sharma A., Shah S. et al. Ibrutinib-associated atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4(12):1491–500. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.06.004
35. Pellegrini L., Novak U., Andres M. et al. Risk of bleeding complications and atrial fibrillation associated with ibrutinib treatment: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021 Mar;159:103238. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103238
36. Asnani A., Manning A., Mansour M. et al. Management of atrial fibrillation in patients taking targeted cancer therapies. *Cardiooncology* 2017;3:2. DOI: 10.1186/s40959-017-0021-y
37. McMullen J.R., Boey E.J., Ooi J.Y. et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood* 2014;124(25):3829–30. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604272
38. Sestier M., Hillis C., Fraser G. et al. Bruton's tyrosine kinase Inhibitors and Cardiotoxicity: More Than Just Atrial Fibrillation. *Curr Oncol Rep* 2021;23(10):113. DOI: 10.1007/s11912-021-01102-1
39. Byrd J.C., Hillmen P., Ghia P. et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39(31):3441–52. DOI: 10.1200/JCO.21.01210
40. Tam C.S., Opat S., D'Sa S. et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020;136(18):2038–50. DOI: 10.1182/blood.2020006844
41. Fakhri B., Fiala M.A., Shah N. et al. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer* 2020;126(4):808–13. DOI: 10.1002/cncr.32601
42. Georgiopoulos G., Makris N., Laina A. et al. Cardiovascular toxicity of proteasome inhibitors: underlying mechanisms and management strategies. *JACC CardioOncol* 2023;5(1):1–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.12.005
43. Alexandre J., Moslehi J.J., Bersell K.R. et al. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacol Ther* 2018;189:89–103. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.009
44. Amioka M., Sairaku A., Ochi T. et al. Prognostic significance of new-onset atrial fibrillation in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with anthracyclines. *Am J Cardiol* 2016;118(9):1386–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.07.049
45. Yuan M., Tse G., Zhang Z. et al. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther* 2018;36(6):e12475. DOI: 10.1111/1755-5922.12475
46. Wu W.C., Huang C.C., Tsai Y.F. et al. The association of trastuzumab with atrial fibrillation and heart failure in breast cancer patients in routine clinical practice: a population-based propensity score matching and competing risk model analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2023;198(1):113–22. DOI: 10.1007/s10549-022-06753-7
47. Saif M.W., Shah M.M., Shah A.R. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8(2):191–202. DOI: 10.1517/14740330902733961
48. Polk A., Shahmarvand N., Vistisen K. et al. Incidence and risk factors for capecitabine-induced symptomatic cardiotoxicity: a retrospective study of 452 consecutive patients with metastatic breast cancer. *BMJ Open* 2016;6(10):e012798. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012798
49. Peng J., Dong C., Wang C. et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil and capecitabine in Chinese patients: a prospective study. *Cancer Commun (Lond)* 2018;38(1):22. DOI: 10.1186/s40880-018-0292-1
50. Khan M.F., Gottesman S., Boyella R. et al. Gemcitabine-induced cardiomyopathy: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2014;8:220. DOI: 10.1186/1752-1947-8-220
51. Aapro M.S., Martin C., Hatty S. Gemcitabine – a safety review. *Anticancer Drugs* 1998;9(3):191–201. DOI: 10.1097/00001813-199803000-00001
52. Ferrari D., Carbone C., Codecà C. et al. Gemcitabine and atrial fibrillation: a rare manifestation of chemotherapy toxicity. *Anticancer Drugs* 2006;17(3):359–61. DOI: 10.1097/00001813-200603000-00016
53. Ejaz K., Raza M.A., Maroof S. et al. Cyclophosphamide-induced atrial fibrillation with rapid ventricular rate. *Cureus* 2018;10(5):e2633. DOI: 10.7759/cureus.2633
54. Vedovati M.C., Giustozzi M., Verdecchia P. et al. Patients with cancer and atrial fibrillation treated with doacs: a prospective cohort study. *Int J Cardiol* 2018;269:152–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.138
55. Gonçalves-Teixeira P., Costa T., Fragoso I. et al. Screening, diagnosis and management of atrial fibrillation in cancer patients: current evidence and future perspectives. *Arq Bras Cardiol* 2022;119(2):328–41. DOI: 10.36660/abc.20201362
56. Mosarla R.C., Vaduganathan M., Qamar A. et al. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(11):1336–49. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.017
57. Farmakis D. Anticoagulation for atrial fibrillation in active cancer: what the cardiologists think. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28(6):608–10. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa087
58. Bungo B., Chaudhury P., Arustamyan M. et al. Better prediction of stroke in atrial fibrillation with incorporation of cancer in CHA₂DS₂VASc score: CCHA₂DS₂VASc score. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022;41:101072. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.101072
59. D'Souza M., Carlson N., Fosbøl E. et al. CHA₂DS₂VASc score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25(6):651–8. DOI: 10.1177/2047487318759858

Вклад авторов

В.С. Костин: подбор источников литературы по теме статьи, написание текста статьи;

Д.Д. Цыренов: обработка и интерпретация данных, редактирование.

Authors' contribution

V.S. Kostin: selection of literature sources on the topic of the article, article writing;

D.D. Tsyrenov: data processing and interpretation, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Костин / V.S. Kostin: <https://orcid.org/0000-0001-5438-3965>

Д.Д. Цыренов / D.D. Tsyrenov: <https://orcid.org/0000-0002-1723-0780>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 10.10.2023. **Принята к публикации:** 11.11.2023.

Article submitted: 10.10.2023. **Accepted for publication:** 11.11.2023.



Роль лучевой терапии в лечении рака кожи ранних стадий

М.Б. Сайфутдинова

ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан; Республика Таджикистан, 734026 Душанбе, ул. Исмоили Сомони, 59А

Контакты: Мунфиза Бурхоновна Сайфутдинова detochka1984@bk.ru

Введение. Лучевая терапия остается одним из ведущих методов радикального лечения рака кожи ранних стадий. Ее позиции в комбинированной и комплексной терапии данной патологии значительно изменились, поскольку совершенствование радиотерапевтической техники и внедрение современных технологий позволяют увеличить эффективность и комфортность этого метода и добиться хороших прогностических результатов.

Цель исследования – оценить роль лучевой терапии в лечении пациентов с раком кожи ранних стадий (T1–2N0M0).

Материалы и методы. Проведены ретроспективный и проспективный анализы данных 1049 больных раком кожи ранних стадий. В 527 (50,23 %) случаях опухоль локализовалась преимущественно в области головы и шеи: у 48 % пациентов установлен неороговевающий плоскоклеточный рак, у 7,59 % – плоскоклеточный рак с ороговеанием, у 44,4 % – базальноклеточный рак.

Результаты. Проанализированы данные 527 пациентов (51,04 % мужчин и 48,96 % женщин) с раком кожи ранних стадий (T1–2N0M0), получивших лечение и находящихся на учете в Республиканском онкологическом научном центре Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. Заболевание чаще встречалось у больных 60–90 лет. Приоритетом при определении стадии рака кожи был размер опухоли согласно классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM). У 240 (46,54 %) пациентов размер первичной опухоли не превышал 2 см в наибольшем измерении (T1N0M0), у 287 (54,46 %) ее максимальный размер составлял от 2 до 4 см (T2N0M0). В выборе методов лечения большое значение имели морфологическая характеристика и локализация новообразования. У 121 (50,42 %) больного с диагнозом «рак кожи, T1N0M0» лучевая терапия проводилась в монорежиме по радикальной программе, у 88 (36,37 %) – в комбинации с телегамматерапией и операцией, у 23 (9,59%) – в комплексе с телегамма-, полихимиотерапией и хирургическим вмешательством, у 8 (3,41%) – в сочетании с телегамма- и полихимиотерапией.

Возможности лучевой терапии как в монорежиме, так и в сочетании с другими методами лечения до и после хирургического вмешательства и химиотерапии открывают широкие перспективы для клиницистов в достижении хороших результатов. Эффективность применения лучевой терапии в монорежиме по радикальной программе у больных раком кожи стадии T1N0M0 наблюдается в 96,4 % случаев, а при заболевании стадии T2N0M0 может достигать 91,2 %.

Заключение. Лучевая терапия может успешно применяться в лечении рака кожи ранних стадий наряду с другими методами. Возможности ее широкого использования как самостоятельно, так и в комбинированном и комплексном лечении обеспечивают хорошие результаты. Адекватный выбор варианта лучевой терапии рака кожи ранних стадий – залог длительной клинической ремиссии болезни и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: рак кожи ранних стадий, лучевое лечение, комбинированное лечение, комплексное лечение

Для цитирования: Сайфутдинова М.Б. Роль лучевой терапии в лечении рака кожи ранних стадий. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(4):19–24. <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-19-24>

THE ROLE OF RADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF EARLY-STAGE SKIN CANCER

M.B. Sayfutdinova

Republic Oncological Scientific Center, Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan; 59a Ismoil Somoni St., Dushanbe 734026, Republic of Tajikistan

Contacts: Munfiza Burkhonovna Sayfutdinova detochka1984@bk.ru

Introduction. Radiation therapy remains one of the main methods of radical treatment of early-stage skin cancer. Its position in combination and comprehensive treatment has changed significantly as improvements of radiotherapy

techniques and introduction of modern technologies led to increased effectiveness and comfort of the method and allowed to achieve better prognostic outcomes.

Aim. To evaluate the role of radiotherapy in treatment of patients with early-stage skin cancer (T1–2N0M0).

Materials and methods. A retrospective and prospective analyses of data from 1049 patients with early-stage skin cancer were performed. In 527 (50.23 %) cases, the tumor was localized mainly on the head and neck: 48 % of patients had nonkeratinizing squamous cell carcinoma of the skin, 7.59 % of patients had keratinizing squamous cell carcinoma, 44.41 % of patients had basal cell carcinoma.

Results. Data from 527 patients (51.04 % man and 48.96 % women) with early-stage skin cancer (T1–2N0M0) who received treatment and are registered at the Republican Oncological Scientific Center of the Ministry of Health and Social Protection of the Tajikistan Republic were analyzed. The disease was more common in patients aged between 60 and 90 years. The main factor in stage determination was tumor size in accordance with the Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) classification. In 240 (46.54 %) patients, the size of primary tumor was less than 2 cm in the largest diameter (T1N0M0), in 287 (54.46 %) patients its maximal size was between 2 and 4 cm (T2N0M0). Selection of treatment method was mainly based on morphological characteristics and location of the tumor. In 121 (50.42 %) patients with skin cancer T1N0M0, radiation therapy was performed as monotherapy in a radical program; in 88 (36.37 %) patients in combination with cobalt therapy and surgery; in 23 (9.59%) patients in combination with cobalt therapy, polychemotherapy and surgery; in 8 (3.41%) patients in combination with cobalt therapy and polychemotherapy.

The capabilities of radiation therapy both as monotherapy and in combination with other treatment methods before and after surgical treatment present ample opportunities for clinicians to achieve good outcomes. The use of radiation therapy as monotherapy in a radical program in patients with T1N0M0 stage skin cancer is effective in 96.4 % of cases, in patients with stage T2N0M0 the effectiveness can reach 91.2 %.

Conclusion. Radiation therapy can be successfully used in treatment of early-stage skin cancer along with other methods. Its use both independently and as part of combination and comprehensive therapy allows to achieve reliable treatment outcomes. Adequate selection of radiation therapy option in treatment of early-stage skin cancer is the key to long-term clinical remission and improvement of patients' quality life.

Keywords: early-stage skin cancer, radiation treatment, combination therapy, comprehensive therapy

For citation: Sayfutdinova M.B. The role of radiation therapy in the treatment of early-stage skin cancer. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(4):19–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-19-24>

Введение

Данные статистических исследований убедительно свидетельствуют о значительном росте заболеваемости раком кожи в странах Средней Азии; Республика Таджикистан не исключение. Для данной патологии характерна наружная локализация опухоли. Однако, несмотря на доступность для визуальной диагностики, выбор адекватных методов лечения рака кожи представляет определенные трудности.

Несомненно, тактика терапии рака кожи зависит от стадии заболевания, а правильное ее установление определяет прогноз и качество жизни больных. При лечении заболевания на ранних стадиях (T1–2N0M0) применяют различные методы: хирургическое иссечение опухоли, лучевую (ЛТ) и фотодинамическую терапию, лазерную, крио- и радиохимию [1, 2]. Лучевая терапия остается универсальным подходом к лечению данной патологии. Необходимость ее применения в различных вариантах — как в комбинированном, так и в комплексном лечении — оправдывает себя. Адекватное использование ЛТ при раке кожи ранних стадий дает хорошие результаты и в ряде случаев обеспечивает полное излечение пациентов [3, 4].

В исследованиях последнего десятилетия показаны возможности применения ЛТ при раке кожи различ-

ных стадий, дана оценка эффективности ее применения в монорежиме, а также в составе комбинированного и комплексного лечения. Результаты терапии данной патологии, как правило, зависят от многих факторов: размеров, морфологической структуры, локализации и этиологии опухоли [5–8]. Лучевая терапия остается одним из ведущих методов радикального лечения рака кожи ранних стадий.

Выбор адекватной ЛТ при раке кожи в зависимости от стадии заболевания представляет актуальную проблему. Правильным методологическим подходом к выбору методик ЛТ этой патологии может быть комплексная оценка состояния пациента с учетом биологической агрессивности, морфологической структуры и степени распространенности опухолевого процесса [3, 4].

Цель исследования — оценить роль ЛТ в лечении пациентов с раком кожи ранних стадий (T1–2N0M0).

Материалы и методы

Проведены ретроспективный и проспективный анализы данных 1049 больных раком кожи. У 527 (50,23 %) пациентов диагностировано заболевание ранних стадий. Рак кожи ранних стадий локализовался преимущественно в области головы и шеи —

в 508 (96,39 %) случаях. В ряде случаев опухоль располагалась в областях туловища, верхних и нижних конечностей.

Клинический интерес представляют морфологические данные: у 253 (48 %) больных установлен неороговевающий плоскоклеточный рак, у 40 (7,59%) – плоскоклеточный рак с ороговением, у 44,41 % – базальноклеточный рак.

Результаты

Проанализированы данные 527 пациентов (51,04 % мужчин и 48,96 % женщин) с раком кожи ранних стадий (T1–2N0M0), получивших лечение и находящихся на учете в Республиканском онкологическом научном центре Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. Согласно данным, представленным в табл. 1, рак кожи преимущественно встречается в возрасте 60–90 лет (у 347 (65,81%) больных), как у мужчин, так и у женщин.

Возраст 125 (23,71 %) (большинства) пациентов составил 61–70 лет, 120 (22,77 %) – 71–80 лет, 102 (19,35 %) – 81–90 лет. Значительно меньше пациентов были в возрасте 41–50 лет (54 (10,24 %) случая) и старше 90 лет (9 (1,70 %) случаев). У больных моложе 30 лет рак кожи встречался гораздо реже – в 6 (1,13 %) случаях.

Одним из приоритетов при определении стадийности рака кожи был размер первичной опухоли согласно классификации TNM: T1N0M0 – не более 2 см в наибольшем измерении (240 (45,46 %) случаев); T2N0M0 – более 2 см, но менее 4 см (287 (54,46 %) случаев).

Морфологическая характеристика и локализация новообразования имели большое значение при выборе методов лечения, поскольку биологическая агрессивность опухолей кожи во многом обусловлена ее гистологическим строением (табл. 2).

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о преимущественной локализации рака кожи ранних стадий в области головы и шеи: на волосистой части головы – у 113 (21,44 %) больных, в щечно-скуловой области – у 97 (18,4 %), в области носа – у 82 (15,56 %), ушных раковин – у 74 (14,04 %), лба – у 63 (11,95 %), век и окологлазничной области – у 36 (6,83 %), в области верхней и нижней губ – у 21 (3,98 %), шеи – у 22 (4,17 %).

У 244 (46,30%) из 508 пациентов с раком кожи области головы и шеи установлен неороговевающий плоскоклеточный рак, у 39 (7,40 %) – ороговевающий рак кожи. Базальноклеточная форма рака в различных вариантах диагностирована в 225 (42,69 %) случаях. В общей сложности неороговевающий плоскоклеточный рак кожи установлен у 253 (48 %) больных, ороговевающий плоскоклеточный рак – у 40 (7,60 %), базальноклеточный рак – у 234 (44,40 %).

У 121 (22,96 %) из 240 пациентов с диагнозом «рак кожи, T1N0M0» ЛТ проводилась в режиме монотерапии по радикальной программе, у 88 (16,7 %) – в комбинации с телегамматерапией (ТГТ) и операцией, у 23 (4,36 %) – с ТГТ, полихимиотерапией (ПХТ) и хирургическим вмешательством, у 8 (1,52 %) – с ТГТ и ПХТ (табл. 3).

Таблица 1. Распределение больных раком кожи (T1–2N0M0) по полу и возрасту (n = 527), абс. (%)

Table 1. Sex and age distribution of skin cancer patients (T1–2N0M0) (n = 527), abs. (%)

Возраст, лет Age, years	Пол Sex		Всего Total
	Мужчины Men	Женщины Women	
21–30	2 (0,74)	4 (1,55)	6 (1,14)
31–40	7 (2,60)	7 (2,71)	14 (2,66)
41–50	23 (8,55)	31 (12,02)	54 (10,25)
51–60	40 (14,87)	57 (22,09)	97 (18,41)
61–70	69 (25,65)	56 (21,70)	125 (23,72)
71–80	68 (25,28)	52 (20,16)	120 (22,77)
81–90	55 (20,45)	47 (18,22)	102 (19,35)
Старше 90	5 (1,86)	4 (1,55)	9 (1,70)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>269 (100)</i>	<i>258 (100)</i>	<i>527 (100)</i>

Таблица 2. Распределение больных раком кожи в зависимости от морфологической структуры и локализации опухоли ($n = 527$), абс. (%)
Table 2. Distribution of skin cancer patients by morphological structure and localization of tumors ($n = 527$), abs. (%)

Локализация Location	Гистологическая структура Histological structure			Всего Total
	Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma		Базально- клеточный рак Basal cell carcinoma	
	Неороговевающий Nonkeratinizing	Ороговевающий Keratinizing		
Голова и шея Head and neck	244 (46,30)	39 (7,40)	225 (42,69)	508 (96,39)
Туловище Torso	4 (0,76)	1 (0,20)	—	5 (0,95)
Верхние конечности Upper limbs	2 (0,38)	—	8 (1,52)	10 (1,90)
Нижние конечности Lower limbs	3 (0,56)	—	1 (0,19)	4 (0,76)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>253 (48,00)</i>	<i>40 (7,60)</i>	<i>234 (44,40)</i>	<i>527 (100)</i>

Таблица 3. Методы лечения рака кожи в зависимости от стадии заболевания по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) ($n = 527$), абс. (%)

Table 3. Methods of skin cancer treatment depending on the stage of the disease by classification Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) ($n = 527$), abs. (%)

Метод Method	T1N0M0	T2N0M0	Всего Total
ТГТ CoT	121 (22,96)	189 (35,86)	310 (58,82)
ТГТ + ПХТ CoT + PCT	8 (1,52)	18 (3,42)	26 (4,94)
ТГТ + операция CoT + surgery	88 (16,7)	63 (11,95)	151 (28,65)
ТГТ + операция + ПХТ CoT + surgery + PCT	23 (4,36)	17 (3,23)	40 (7,59)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>240 (45,54)</i>	<i>287 (54,46)</i>	<i>527 (100)</i>

Примечание. ТГТ – телегамматерапия; ПХТ – полихимиотерапия.
Note. CoT – cobalt therapy; PCT – polychemotherapy.

У больных раком кожи стадии T2N0M0 ЛТ в различных вариантах применялась в 287 случаях, из них в 189 (65,85 %) случаях – в монорежиме. У 63 (21,95 %) пациентов ЛТ проводилась в комбинации с хирургическим вмешательством, у 18 (6,27 %) – в комбинации с ТГТ и ПХТ, у 17 (5,92 %) больных из-за развития рецидивов и метастазов опухоли была комплексная терапия.

Лучевую терапию в монорежиме при раке кожи ранних стадий (T1–2N0M0) применяли после клинико-морфологического подтверждения диагноза. Лечение проводилось на аппарате «Терагам» в течение 15 дней (разовая очаговая доза (РОД) – 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 30 Гр)). После 3-недельного интервала больные проходили второй этап терапии в следующем режиме: РОД – 2 Гр, СОД – 30 Гр (до СОД 60 Гр).

При комбинированном лечении ЛТ назначалась в режиме: РОД – 2 Гр, СОД – 30 Гр, затем делали перерыв на 20–21 день для проведения хирургического иссечения опухоли кожи (традиционного, посредством радиохирургии, лазерной хирургии и т.д.). Далее больные получали ЛТ в объеме: РОД – 2 Гр, СОД – 30 Гр (до СОД 60 Гр).

У пациентов с раком кожи, развившимся в области рубцов, или при рецидивах опухоли проводили ЛТ в комбинации с ПХТ. Комплексное лечение назначали в случае безуспешного применения ЛТ в монорежиме и в связи с возникновением метастазов в лимфатических узлах или отдаленных органах и тканях. Кроме того, комплексная терапия использовалась при местном распространении рака кожи в окружающие структуры, особенно при его локализации в области головы и шеи.

Несомненно, хирургическое лечение рака кожи T1–2N0M0 стадии является ведущим методом. Среди консервативных методов важное место занимает ЛТ. Ее возможности как при использовании в монорежиме, так и в комплексной терапии до и после хирургического вмешательства, химиотерапии и фотодинамической терапии открывают широкие перспективы для достижения хороших результатов.

Эффективность ЛТ в монорежиме по радикальной программе у больных раком кожи стадии T1N0M0 составляет 96,4 %, стадии T2N0M0 – до 91,2 %. Использование ЛТ до и после хирургического иссечения опухоли при ранних стадиях заболевания ($n = 151$) также обеспечивает хорошие результаты в 97,2 и 95,4 % случаев соответственно.

У 28 из 527 пациентов в различные сроки возникли рецидивы и метастазы в лимфатических узлах,

у 1 пациента диагностировано метастазирование рака кожи T2N0M0 стадии в околоушную железу через 1 год после ЛТ. Больным проведено комбинированное и комплексное лечение. Адекватное использование ЛТ при рецидивах и метастазах рака кожи дает положительные результаты. Анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости пациентов с раком кожи стадии T1–2N0M0 показал, что достоверно значимое влияние на продолжительность жизни оказывают локализация и морфологическое строение опухоли. Так, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили $87 \pm 5,2$ % (при T1N0M0) и $82 \pm 5,6$ % (при T2N0M0).

В отношении морфологических прогностических факторов достоверно значимым оказалось то, что неблагоприятные гистологические критерии способствуют снижению отдаленных результатов у больных с раком кожи стадии T1–2N0M0. Так, в группе пациентов с неороговевающим плоскоклеточным раком кожи T1–2N0M0 показатели 5-летней общей выживаемости составили 72 ± 4 %, безрецидивной – $63 \pm 10,1$ %. У больных раком кожи базальноклеточной формы стадии T1–2N0M0 подобной закономерности не отмечено.

Заключение

Лучевая терапия может успешно применяться при раке кожи ранних стадий наряду с другими методами. Возможности ее широкого использования как в монорежиме, так и в комбинированном и комплексном лечении обеспечивают излечение. Адекватный выбор варианта ЛТ при раке кожи ранних стадий – залог длительной клинической ремиссии и улучшения качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Романко Ю.С., Корнев С.В., Попучиев В.В. Основы фотодинамической терапии. Калининград, 2010. 136 с. Romanko Yu.S., Korenev S.V., Popuchiev V.V. Fundamentals of photodynamic therapy. Kaliningrad, 2010. 136 p. (In Russ.).
2. Дерматоонкология. Под ред. Г.А. Галил-Оглы, В.А. Молочкова, Ю.В. Сергеева. М.: Медицина для всех, 2005. 872 с. Dermatooncology. Ed. by G.A. Galil-Ogly, V.A. Molochkova, Yu.V. Sergeeva. Moscow: Medicine for all, 2005. 872 p.
3. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Тришкина О.В. Сравнительная характеристика различных видов лечения базальноклеточного рака кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней 2013;5:4–10. Volgin V.N., Stranadko E.F., Trishkina O.V. Comparative characteristics of various types of treatment of basal cell skin cancer. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases 2013;5:4–10. (In Russ.).
4. Поляков А.П., Геворков А.Р., Степанова А.А. Современная стратегия диагностики и лечения плоскоклеточного рака кожи. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):51–72. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-51-72 Polyakov A.P., Gevorkov A.R., Stepanova A.A. Current strategy of squamous cell carcinoma diagnosis and treatment. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(1):51–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-51-72
5. Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Раджабова З.А., Байкалова О.И. Обзор современных методов лечения плоскоклеточного рака кожи. Вопросы онкологии 2019;65(1):7–15. Belyaev A.M., Prokhorov G.G., Radzhabova Z.A., Baykalova O.I. Review of modern methods of treatment of squamous cell skin cancer. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2019;65(1):7–15. (In Russ.).
6. Гамаюнов С.В., Шумская И.С. Базальноклеточный рак кожи – обзор современного состояния проблемы. Практическая онкология 2012;13(2):92–106. Gamayunov S.V., Shumskaya I.S. Basal cell skin cancer – an overview of the current state of the problem. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2012;13(2):92–106. (In Russ.).
7. Самуленко А., Мордовский А., Поляков А. Современная стратегия лечения базальноклеточного рака кожи головы и шеи. Врач 2017;12:5–8. Samulenko A., Mordovsky A., Polyakov A. Modern strategy for the treatment of basal cell carcinoma of the scalp and neck. Vrach = Doctor 2017;12:5–8. (In Russ.).
8. Drucker A.M., Adam G.P., Rofeberg V. Treatments of primary basal cell carcinoma of the skin: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med 2018;169(7):456–66. DOI: 10.7326/M18-0678

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Все больные 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 Republic Oncological Scientific Center, Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan.

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

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: 20.11.2023. **Принята к публикации:** 01.12.2023.
Article submitted: 20.11.2023. **Accepted for publication:** 01.12.2023.

Периоперационный гемореологический статус онкологических больных при первичном эндопротезировании коленного сустава

Т.И. Грушина¹, Н.П. Александрова¹, В.В. Тепляков²

¹ГАОУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105120 Москва, ул. Земляной Вал, 53;

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; 117485 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Татьяна Ивановна Грушина tgrushina@gmail.com

Введение. Эндопротезирование крупных суставов сопряжено с высоким риском развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Исследователи наибольшее внимание как основной причине нарушения кровообращения уделяют изучению биохимической характеристики гомеостаза – свертываемости крови. В то же время биофизическое состояние гомеостаза, в частности снижение текучести крови, практически не рассматривается. Знание реологического поведения крови у больных после первичного онкологического эндопротезирования крупных суставов может иметь потенциальное влияние на выбор периоперационной тромбопрофилактики и дальнейшей реабилитации больных.

Цель исследования – изучить показатели гемореологического статуса больных с опухолевым поражением длинных костей в пред- и послеоперационном периодах первичного онкологического эндопротезирования коленного сустава.

Материалы и методы. В исследование вошли 36 больных (26 мужчин и 10 женщин, средний возраст – 46 лет), поступивших в Российский научный центр рентгенорадиологии для онкологического эндопротезирования коленного сустава и не имевших заболеваний сердечно-сосудистой системы и патологии вен нижних конечностей. Всем больным назначены антиагреганты (ацетилсалициловая кислота) и антикоагулянты (эноксапарин натрия в дозе 40 мг ежедневно). Дистальная резекция бедренной кости (в среднем 14 см) с последующим эндопротезированием коленного сустава проведена 28 больным, проксимальная резекция большеберцовой кости (в среднем 12 см) также с эндопротезированием коленного сустава – 8 больным. Перед операцией и в 1-е и 6-е сутки после нее оценивали гемореологический статус больных и состояние системы гемостаза. Для определения референсных значений обследованы 24 здоровых человека, сопоставимых по полу и возрасту с вошедшими в исследование больными. Статистический анализ данных осуществляли с помощью программного пакета Statistica 10.0.

Результаты. При предоперационном обследовании больных на основании интегральной оценки впервые были выявлены различия в степени выраженности гемореологических нарушений и выделены 2 группы. В 1-ю группу вошел 21 (61 %) больной с гемореологическими нарушениями I степени, во 2-ю – 14 (39 %) больных с данными нарушениями II степени. В 1-е сутки после операции в обеих группах наблюдалась отрицательная динамика: гемореологические нарушения у больных 1-й группы перешли во II степень выраженности, а у больных 2-й группы – в III степень (критическую) ($p < 0,05$). На 6-е сутки у всех больных параметры значимо не изменились. Аналогичные изменения и их динамика были характерны и для системы гемостаза.

Заключение. Активация свертывающей системы крови и ухудшение гемореологии после операции наблюдались на фоне антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. У всех больных отсутствовали реализованные венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения, но был высок риск их возникновения. Дифференцированная модель гемореологического статуса может быть полезна при выборе методов тромбопрофилактики и реабилитации больных с включением физических факторов, улучшающих гемореологический профиль: низкочастотной магнито- и/или лазеротерапии.

Ключевые слова: опухоли костей, эндопротезирование сустава, венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения, реология крови, гемореологические нарушения, гемостаз

Для цитирования: Грушина Т.И., Александрова Н.П., Тепляков В.В. Периоперационный гемореологический статус онкологических больных при первичном эндопротезировании коленного сустава. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(4):25–32. <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-25-32>

PERIOPERATIVE HEMORHEOLOGICAL STATUS OF ONCOLOGICAL PATIENTS WITH PRIMARY KNEE REPLACEMENT

T.I. Grushina¹, N.P. Alexandrova¹, V.V. Teplyakov²¹Moscow Scientific and Practical Centre for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 53 Zemlyanoy Val, Moscow 105120, Russia;²Russian Scientific Centre of Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117485, Russia**Contacts:** Tatiana Ivanovna Grushina tgrushina@gmail.com

Introduction. Endoprosthesis of large joints is associated with high risk of venous thromboembolism. Researchers focus on biochemical characteristics of homeostasis, blood clotting in particular, as the main reason for abnormal blood flow. At the same time, biophysical condition of homeostasis, namely decreased blood fluidity, is rarely considered. Study of rheological behavior of blood after primary oncological endoprosthesis of large joints in patients can potentially affect the selection of perioperative thromboprophylaxis and patient rehabilitation approach.

Aim. To study the indicators of the hemorheological status of patients with tumours of long bones in the pre- and postoperative periods of primary oncological knee replacement.

Materials and methods. The study included 36 patients (26 men and 10 women, mean age 46 years) without cardiovascular diseases and pathology of the veins of the lower limb admitted to the Russian Scientific Center of Roentgen Radiology for oncological endoprosthesis of the knee joint. All patients were prescribed: an antiplatelet agent (acetylsalicylic acid) and an anticoagulant (enoxaparin sodium 40 mg daily). Distal resection of the femur (on average 14 cm) was performed in 28 patients, and proximal resection of the tibia (on average 12 cm) in 8 patients, followed by knee replacement. Before the operation, on the 1st and 6th days after the operation, the hemorheological status and the state of the hemostasis system were evaluated in all patients. To determine the reference values, 24 healthy people were examined, comparable in gender and age. Statistical analysis using Statistica 10.0.

Results. During the preoperative examination, integral assessment showed the differences in the severity of hemorheological disorders between patients, and two groups were identified: Group 1 – 21 (61 %) patients whose hemorheological disorders were classified as severity degree I, and Group 2 – 14 (39 %) patients with severity degree II d. On day 1 after the surgery, both patient groups showed negative dynamics: hemorheological disorders in group 1 worsened from grade I to II d., and in group 2 to III d. (critical) ($p < 0.05$). On day 6, the parameters did not change significantly in all patients. Similar dynamic changes were observed in the haemostasis system.

Conclusion. Activation of the blood coagulation system and deterioration of hemorheology occurred after surgery during administration of anticoagulant and antiplatelet therapy. None of the patients had venous thromboembolic complications, however the risk of their development remained high. A differential model describing hemorheological status can be useful for selection of thromboprophylaxis and rehabilitation methods which include physical factors that improve the hemorheological profile: low-frequency magnetic and/or laser therapy in patients.

Keywords: bone tumours, joint replacement, venous thromboembolic complications, blood rheology, hemorheological disorders, hemostasis system

For citation: Grushina T.I., Alexandrova N.P., Teplyakov V.V. Perioperative hemorheological status of oncological patients with primary knee replacement. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(4):25–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-25-32>

Введение

У больных с опухолевым поражением костей одним из основных методов лечения является хирургическое вмешательство, в том числе органосохраняющие операции [1]. Одна из таких операций, позволяющая снизить ограничения жизнедеятельности больных с поражением длинных костей, — это онкологическое эндопротезирование крупных суставов в сочетании с комплексной противоопухолевой терапией [2]. Такое хирургическое вмешательство включает резекцию/экстирпацию пораженного участка или всей длинной кости с соблюдением принципов абластики, футлярности и зональности, а также удаление препарата вместе с прилегающими тканями единым блоком с установкой онкологического эндопротеза с восстановлением мышечной архитектоники, что крайне важно для последующей полноценной реабилитации.

Специфические осложнения этих операций принято разделять на 2 основные группы — механические и немеханические — с выделением 5 групп: мягкотканые осложнения (дефицит/разрыв мягких тканей, расхождение краев раны), асептическая нестабильность ножек эндопротеза, поломка протеза/перипротезный перелом кости, инфекция ложа эндопротеза, рецидив опухоли [3]. Кроме перечисленных нежелательных явлений, у больных после операции могут возникать венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких, подкожных вен и тромбоэмболию легочных артерий [4].

Эндопротезирование крупных суставов с обширным рассечением тканей относят к большим ортопедическим операциям, которые сопряжены с очень высоким риском возникновения ВТЭО [4]. По данным анализа медицинских документов 3 950 668 (95,6 %)

больных, перенесших эндопротезирование суставов нижних конечностей, и 183 420 (4,4 %) больных, которым выполнено эндопротезирование верхних конечностей [5], наиболее высокий риск развития ВТЭО и внутрибольничной смерти наблюдался у больных после эндопротезирования суставов нижних конечностей ($p < 0,001$). Вероятность возникновения венозного тромбоза в результате онкологических эндопротезирований суставов значительно увеличивается в связи с нарушениями регуляции системы гемостаза и системной гиперкоагуляцией. Авторы объясняют это тем, что различные компоненты системы гемостаза участвуют в механизмах развития опухоли, включая рост первичной опухоли, инвазию раковых клеток, уклонение от иммунного ответа, ангиогенез и метастатический процесс, а также длительной иммобилизацией, обусловленной распространенностью процесса или объемом оперативного вмешательства (в том числе с выбросом в кровоток тканевого тромбопластина при иссечении тканей) [6–8].

Стоит отметить, что исследователи уделяют наибольшее внимание изучению биохимической характеристики гомеостаза – свертываемости крови – как основной причине нарушения кровообращения и развития ВТЭО [9–11]. В то же время биофизическое состояние гомеостаза, в частности снижение текучести крови, обусловленное повышением ее вязкости и снижением деформационных свойств эритроцитов, сопровождающихся значительным расстройством кровообращения на уровне макро- и микроциркуляции, практически не рассматривается. Знание реологического поведения крови у больных после первичного онкологического эндопротезирования крупных суставов может потенциально влиять на выбор периоперационной тромбопрофилактики и дальнейшую реабилитацию больных. Изучение гемореологических изменений в сочетании с нарушениями в состоянии системы гемостаза при различных заболеваниях является в настоящее время актуальной проблемой. С одной стороны, различные нарушения параметров этих систем зачастую являются звеньями патогенеза основного заболевания, а с другой, в динамике заболевания они становятся факторами усугубления циркуляторных расстройств и развития тромбообразования [12].

Цель исследования – изучить показатели гемореологического статуса больных с опухолевым поражением длинных костей в пред- и послеоперационном периодах первичного онкологического эндопротезирования коленного сустава.

Материалы и методы

В исследование вошли 36 больных (26 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 19 до 64 лет (средний возраст – 46 лет) с первичными злокачественными и метастатическими опухолями длинных костей, поступив-

ших в Российский научный центр рентгенорадиологии для онкологического эндопротезирования коленного сустава. У больных отсутствовали сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Проведено ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, в ходе которого сосудистая и внутрисосудистая патология не выявлена. Всем больным назначены антиагреганты (ацетилсалициловая кислота) и антикоагулянты (эноксапарин натрия в дозе 40 мг ежедневно). Дистальная резекция бедренной кости (протяженность резекции – в среднем 12 см) с последующим эндопротезированием коленного сустава выполнена 28 больным, проксимальная резекция большеберцовой кости протяженность резекции (в среднем 12 см) также с эндопротезированием коленного сустава – 8 больным.

Перед операцией и в 1-е и 6-е сутки после нее оценивали гемореологический статус и состояние системы гемостаза больных. Для определения референсных значений исследуемых параметров были обследованы 24 практически здоровых человека, сопоставимых по полу и возрасту с больными. Все исследования проводили в соответствии с инструкциями применительно к конкретному прибору. Оценивали такие реологические свойства крови, как вязкость, агрегация эритроцитов, показатель гематокрита и деформируемость эритроцитов. Вязкость крови измеряли на ротационном вискозиметре RotoVisco CR (Haake, Германия) в диапазоне скоростей сдвига от 1 до 105c^{-1} , что соответствовало условиям артериального и венозного кровотоков в сосудах разного диаметра. Агрегацию эритроцитов определяли с помощью нефелометра-колориметра ФЭК-56М (Россия), показатель гематокрита – с использованием гематокритной центрифуги («Аутокрит», США), деформируемость эритроцитов – с помощью фильтрационной установки фирмы Sartorius с диаметром пор 5 мк под давлением 50 мм водяного столба. Кроме того, оценивали систему гемостаза: выполняли коагулограмму, выявляли концентрацию фибриногена, фибринолитическую активность крови, АДФ-индуцированную (АДФ – аденозиндифосфат) агрегацию тромбоцитов и их количество. Коагулограмму проводили на приборе «Тромб-1» (Россия). Концентрацию фибриногена определяли с помощью метода Клауса, фибринолитическую активность крови – по показателю «ХIIa-зависимый фибринолиз», АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов (концентрация АДФ – 2 мкмоль/л) – на тромбоцитарном агрегометре Elvi-840 (Италия), количество тромбоцитов – на целлоскопе-401 (AB Lars Ljunberg, Швеция).

Статистический анализ данных осуществляли с помощью программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для анализа соответствия вида распределения признака закону нормального распределения применяли критерий Шапиро–Уилка. Для описания количественных данных использовали среднее ариф-

метическое (M) и стандартную ошибку среднего (m). Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе *предоперационного обследования* больных с опухолевым поражением длинных костей впервые были выявлены различия в степени выраженности гемореологических нарушений. В качестве показателя таких нарушений был принят вязкостный параметр крови, являющийся интегральной характеристикой суммарных изменений всех гемореологических параметров и физических свойств кровотока (см. таблицу). На основании изменений данного показателя выделены 2 группы больных. В 1-ю группу вошел 21 (61 %) больной с гемореологическими нарушениями I степени, во 2-ю – 14 (39 %) больных с гемореологическими нарушениями II степени (см. таблицу).

У больных 1-й группы вязкость крови при низкой скорости сдвига, соответствующей скорости кровотока в венозном русле в сосудах малого диаметра, была выше нормы на 18,6 %, при высокой скорости сдвига, соответствующей скорости кровотока в венозном русле в сосудах среднего диаметра, – на 7 %. Агрегация эритроцитов превышала норму на 22,8 %, а деформируемость эритроцитов была снижена на 12 %.

У больных 2-й группы вязкость крови при скорости сдвига 1c^{-1} превышала норму на 37 %, при скорости сдвига 105c^{-1} – на 17,5 %. Агрегация эритроцитов превышала норму на 46 %, деформируемость эритроцитов была снижена на 18,6 %.

В 1-е сутки после операции в обеих группах наблюдалась отрицательная динамика гемореологических параметров. У больных 1-й группы вязкость крови при скорости сдвига 1c^{-1} превысила предоперационные значения на 34,9 %, при скорости сдвига 105c^{-1} – на 7 %, агрегация эритроцитов возросла на 12,5 %, деформируемость эритроцитов и гематокрит не изменились. У больных 2-й группы вязкость крови при скорости сдвига 1c^{-1} превысила предоперационные значения на 50 %, при скорости сдвига 105c^{-1} – на 15 %, агрегация эритроцитов возросла на 17,5 %, деформируемость эритроцитов и гематокрит, так же как и в 1-й группе, не изменились.

Между показателями реологии крови у больных 1-й и 2-й групп в 1-е сутки после операции установлены статистически значимые различия. Они свидетельствуют о том, что чем выше степень гемореологических нарушений до операции, тем выше уровень их изменений после нее.

При сравнении полученных данных с аналогичными показателями у здоровых людей у больных 1-й группы вязкость крови при скорости сдвига 1c^{-1} была в 1,6 раза, а при скорости сдвига 105c^{-1} –

в 1,1 раза выше нормы, агрегационная активность эритроцитов превысила норму на 38 %. У больных 2-й группы вязкость крови при скорости сдвига 1c^{-1} была в 2 раза, а при скорости сдвига 105c^{-1} – в 1,2 раза выше нормы, агрегация эритроцитов превысила норму на 78 %.

Таким образом, в 1-е сутки после операции гемореологические нарушения у больных 1-й группы перешли из I степени во II степень, а у больных 2-й группы – из II степени в III степень (критическую).

На 6-е сутки после операции гемореологические параметры у всех больных не имели статистически значимых различий с таковыми в 1-е послеоперационные сутки и с исходным значением. Была отмечена лишь тенденция их изменения в сторону предоперационного уровня.

Для того чтобы ответить на вопрос, насколько гемореологический статус больных с опухолевым поражением длинных трубчатых костей связан с системой гемостаза, мы исследовали некоторые параметры свертывающей системы крови в те же временные периоды, что и показатели гемореологии (см. таблицу).

Также у больных были выявлены выраженные изменения в системе гемостаза.

Перед операцией у больных 1-й группы диагностировано ускорение всех фаз свертывания крови: время тромбопластино- и тромбообразования было в 1,4 и 1,6 раза выше нормы, максимальная амплитуда свертывания – на 6 %, общее время свертывания крови – в 1,3 раза, концентрация фибриногена – на 42 %, агрегация тромбоцитов – на 24 %.

У больных 2-й группы аналогичные показатели гемостаза перед хирургическим вмешательством были следующими: время тромбопластино- и тромбообразования превышали норму в 1,6 раза, максимальная амплитуда свертывания – на 15,5 %, общее время свертывания крови – в 1,7 раза, концентрация фибриногена – на 69 %, агрегация тромбоцитов – на 41 %. Все исследованные параметры гемостаза, кроме общего фибринолиза и количества тромбоцитов, имели статистически значимые отличия от нормы (см. таблицу).

В 1-е сутки после хирургического вмешательства все предоперационные показатели системы гемостаза у больных обеих групп ухудшились: время тромбопластино- и тромбообразования уменьшилось в среднем в 1,2 раза, максимальная амплитуда свертывания – на 7 и 8 % соответственно, общее время свертывания крови – в 1,1 и 1,3 раза соответственно, концентрация фибриногена повысилась на 13,4 и 11,3 % соответственно, а агрегация тромбоцитов – на 10 и 13 % соответственно. Количество тромбоцитов и общий фибринолиз не изменились.

На 6-е сутки после операции наблюдалась тенденция к улучшению всех гемостазиологических параметров по сравнению с 1-ми сутками после хирургичес-

Показатели реологии крови и системы гемостаза у больных с опухолевым поражением длинных трубчатых костей в пред- и послеоперационном периодах первичного эндопротезирования коленного сустава

Blood rheology and hemostasis characteristics in patients with tumors of the long bones in the pre- and postoperative periods after primary endoprosthesis of the knee joint

Показатель Parameter	Практически здоровые люди (n = 24) Practically healthy individuals (n = 24)	1-я группа (n = 21) Group 1 (n = 21)		2-я группа (n = 14) Group 2 (n = 14)		
		До операции Prior to surgery	1-е сутки после операции Day 1 after surgery	До операции Prior to surgery	1-е сутки после операции Day 1 after surgery	6-е сутки после операции Day 6 after surgery
Гемореологические параметры Hemorheologic parameters						
Вязкость крови при $\gamma = 10^5 \text{ c}^{-1}$ (мПа.с) Blood viscosity at 10^5 s^{-1} shear rate, mPa.s	19,3 ± 1,1	22,9 ± 1,4*	30,9 ± 1,6**	26,6 ± 1,2**	39,9 ± 1,3**	41,4 ± 1,5**
Вязкость крови при $\gamma = 10^5 \text{ c}^{-1}$ (мПа.с) Blood viscosity at 10^5 s^{-1} shear rate, mPa.s	4,22 ± 0,06	4,52 ± 0,08*	4,84 ± 0,06*	4,96 ± 0,06**	5,72 ± 0,05**	5,26 ± 0,04**
Гематокрит, л/л Hematocrit value, l/l	0,43 ± 0,01	0,43 ± 0,01	0,43 ± 0,01	0,44 ± 0,01	0,44 ± 0,01	0,44 ± 0,01
Агрегация эритроцитов, % Erythrocyte aggregation, %	37,2 ± 2,7	45,7 ± 2,1*	51,4 ± 1,9*	56,4 ± 2,3#	66,3 ± 2,1#	65,8 ± 3,1#
Деформируемость эритроцитов (мл/мин) Erythrocytes deformability (ml/min)	5,2 ± 0,2	4,6 ± 0,1*	4,4 ± 0,1*	4,3 ± 0,1*	4,2 ± 0,1*	4,3 ± 0,2*
Параметры системы гемостаза Hemostasis system parameters						
Время тромбопластинообразования (R), мин Partial thromboplastin time (R), min	4,9 ± 0,4	3,5 ± 0,3*	2,9 ± 0,2*	3,1 ± 0,2#	2,4 ± 0,2#	2,1 ± 0,1#
Время тромбинообразования (K), мин Thrombin time (K), min	3,9 ± 0,3	2,9 ± 0,2*	2,4 ± 0,1*	2,4 ± 0,1#	2,1 ± 0,1#	2,2 ± 0,2#
Максимальная амплитуда свертывания (МА), мм Maximum of amplitude (MA), mm	48,2 ± 0,6	51,2 ± 1,1*	54,8 ± 1,2*	55,7 ± 1,3#	60,2 ± 1,5#	60,1 ± 1,5#
Общее время свертывания R + K, мин Clotting time R + K, min	22,8 ± 1,2	17,2 ± 1,2*	15,2 ± 1,1*	14,2 ± 1,1#	10,8 ± 1,1#	11,7 ± 1,1#
Концентрация фибриногена, г/л Fibrinogen concentration, g/l	3,65 ± 0,2	5,2 ± 0,3*	5,9 ± 0,2*	6,2 ± 0,2#	6,9 ± 0,1#	6,6 ± 0,3#
XII-зависимый фибринолиз, мин Factor XII-dependent fibrinolysis, min	2,3 ± 0,3	1,8 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,2
Количество тромбоцитов, кол-во/мм ³ Platelet count, cell/mm ³	368 ± 3,5	335 ± 4,6	344 ± 3,7	387 ± 7,5	362 ± 5,5	357 ± 4,5
Аденозиндифосфат-индуцированная агрегация тромбоцитов, % Adenosine diphosphate induced platelet activation, %	43,7 ± 2,4	54,3 ± 2,1*	59,8 ± 1,6*	61,5 ± 2,3#	69,5 ± 1,8#	72,4 ± 2,1#

*p < 0,05 — различия существенны и статистически значимы при сравнении гемореологических и гемостазиологических показателей у практически здоровых людей и больных с опухолевым поражением длинных трубчатых костей с различными степенями их нарушения в пред- и послеоперационном периодах первичного эндопротезирования коленного сустава. #p < 0,05 — различия существенны и статистически значимы при сравнении гемореологических и гемостазиологических показателей у больных с опухолевым поражением длинных трубчатых костей с различными степенями их нарушения в пред- и послеоперационном периодах первичного эндопротезирования коленного сустава.

**p < 0,05 — the differences are statistically significant for comparison between hemorheologic and hemostasiologic values in practically healthy individuals and in patients with long bone tumors with different levels of abnormalities in the pre- and postoperative periods after knee joint endoprosthesis. #p < 0,05 — the differences are statistically significant for comparison between hemorheologic and hemostasiologic values in patients with long bone tumors with different levels of abnormalities in the pre- and postoperative periods after knee joint endoprosthesis.

кого вмешательства и предоперационным уровнем, но статистически значимых различий выявлено не было (см. таблицу).

Таким образом, уровень изменения гемостазиологических параметров в обеих группах после операции свидетельствует о значительном усилении тромботического потенциала крови, обуславливающего процесс тромбообразования. Данное обстоятельство имеет крайне негативное значение, поскольку также отмечаются значительные изменения реологии крови.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают установленный ранее факт ухудшения гемореологического статуса больных, перенесших любое хирургическое вмешательство [13, 14]. Операционная травма рассматривается в патофизиологии как универсальный ответ биологической системы на стресс, вызывающий активацию всех систем гомеостаза. В частности, массивный выброс биологически активных веществ приводит к снижению скорости кровотока и усилению агрегации эритроцитов примерно через 60 мин после нанесения травмы. Окклюзия тонких венозных разветвлений агрегатами эритроцитов происходит в среднем через 2–4 ч. Нарушение белкового состава плазмы и изменение реологических показателей крови наступают через 18–24 ч после вмешательства. Хирургическая травма вызывает анемию, связанную с гемолизом агрегированных клеток. Она является естественной реакцией на хирургическую агрессию с целью компенсаторного снижения вязкости крови и поддержания соответствующей степени тканевой перфузии [15]. В случае с нашими больными данное положение объективно не было подтверждено. Уровень гематокрита, который при выраженном гемолизе снижается, у больных не изменился по сравнению с предоперационными показателями. Это может объясняться снижением деформируемости эритроцитов, увеличением жесткости их мембран, нарушением их двояковогнутой формы и кислородтранспортной функции у больных до операции. Эритроциты становятся округлыми, увеличиваются в размере и при определении гематокрита занимают объем плазмы, равный нормальным значениям [16].

Следует отметить, что у наблюдаемых больных активация свертывающей системы крови и ухудшение гемореологии после операции происходили на фоне продолжающейся антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Данное обстоятельство можно объяснить влиянием хирургической травмы на организм, высокой инертностью гемореологических нарушений и значительными предоперационными изменениями в системе гомеостаза. У всех больных отсутствовали реализованные тромбоэмболические осложнения, что тем не менее не снижает риск их возникновения.

В процессе исследования впервые были выявлены различия в степени выраженности и динамике гемореологических нарушений у больных с опухолевым поражением длинных костей. Использование такой дифференцированной модели для прогнозирования сложной динамики взаимодействия реологии крови и системы гемостаза обоснованно и целесообразно. Она может быть положена в основу решения вопросов о предикторах тромботических и геморрагических осложнений первичного эндопротезирования крупных суставов, выборе методов тромбопрофилактики, которые, с одной стороны, снижали бы риск развития послеоперационных ВТЭО, а с другой, не приводили бы к периоперационной кровопотере и развитию геморрагического состояния [9, 10, 17, 18], а также вопроса о реабилитации больных с включением физических факторов, улучшающих гемореологический профиль, – низкочастотной и низкоинтенсивной магнито- и/или лазеротерапии [19].

Заключение

В исследовании впервые были выявлены различия в степени выраженности и динамике периоперационных гемореологических нарушений у больных с опухолевым поражением длинных костей. Эти данные могут быть положены в основу дальнейших исследований по вопросам предикторов тромботических и геморрагических осложнений, выбора методов тромбопрофилактики, а также реабилитации больных с включением физических факторов, улучшающих гемореологический профиль.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тепляков В.В., Шапошников А.А., Сергеев П.С. и др. Частота востребованности хирургического компонента в комплексном лечении метастатического поражения костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2016;(1):16–28.
Teplakov V.V., Shaposhnikov A.A., Sergeev P.S. et al. Demand of surgical component in complex treatment metastatic bone disease. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2016;(1):16–28. (In Russ.)
2. Соколовский В.А., Соколовский А.В., Тарарыкова А.А. и др. Отдаленные онкологические результаты лечения пациентов с первичными и метастатическими опухолями опорно-двигательного аппарата, перенесших эндопротезирование. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(4):33–44. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-33-44
Sokolovskii V.A., Sokolovskii A.V., Tararykova A.A. et al. Long-term oncological results of patients with primary and metastatic tumors of the musculoskeletal system who underwent arthroplasty. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(4):33–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-33-44
3. Henderson E.R., O'Connor M.I., Ruggieri P. et al. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours:

- a modified system including biological and expandable reconstructions. *Bone Joint J* 2014;96-B(11):1436–40. DOI: 10.1302/0301-620X.96B11.34747
4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). Доступно по: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf>. Guidelines of Russian Phlebological Association. Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf>. (In Russ.).
 5. Keller K., Hobohm L., Engelhardt M. Risk of venous thromboembolism after endoprosthetic surgeries: lower versus upper extremity endo-prosthetic surgeries. *Heart Vessels* 2019;34(5):815–23. DOI: 10.1007/s00380-018-1305-3
 6. Соимова О.В., Елизарова А.Л., Давыдова Т.В. Профилактика и лечение тромбозов у онкологических и онкогематологических больных. *Онкогематология* 2021;16(4):40–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-40-49
Somonova O.V., Elizarova A.L., Davydova T.V. Prevention and treatment of thrombosis in cancer and oncohematological patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(4):40–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-40-49
 7. Moik F., Ay C. Hemostasis and cancer: Impact of haemostatic biomarkers for the prediction of clinical outcomes in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2022;20(12):2733–45. DOI: 10.1111/jth.15880
 8. Sabharwal S., LiBrizzi C.L., Forsberg J. A. et al. Incidence of and risk factors for thromboembolism after endoprosthetic reconstruction in musculoskeletal oncology patients. *J Bone Joint Surg Am* 2023;105(Suppl. 1):29–33. DOI: 10.2106/JBJS.22.01140
 9. Божкова С.А., Касимова А.Р., Накопия В.Б. и др. Все ли мы знаем о профилактике венозных тромбозомболических осложнений после больших ортопедических операций? *Травматология и ортопедия России* 2018;24(1):129–43. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-129-143
Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Nakopia V.B. et al. Do we know all about prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery? *Traumatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia* 2018;24(1):129–43. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-129-143
 10. Konopitski A., Chinenye N. Hemostatic adjuncts in orthopedic surgery: innovations in technique, technology, and biosurgical applications. In: *Contemporary applications of biologic hemostatic agents across surgical specialties*. 2020. Vol. 2. Available at: <https://www.intechopen.com/online-first/72802>.
 11. Tsantes A.G., Loukopoulou I., Papadopoulos D.V. et al. The hypercoagulable profile of patients with bone tumors: a pilot observational study using rotational thromboelastometry. *Cancers (Basel)* 2022;14(16):3930. DOI: 10.3390/cancers14163930
 12. Катюхин Л.Н. Агрегационные свойства эритроцитов млекопитающих и реология крови. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2021;4:19–21. DOI: 10.25555/THR.2021.4.0992
Katyukhin L.N. Aggregation properties of mammalian erythrocytes and blood rheology. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology* 2021;4:19–21. (In Russ.). DOI: 10.25555/THR.2021.4.0992
 13. Бокарев И.Н. Изучение гемокоагуляции у различных больных в течение 50 лет. *Клиническая медицина* 2021;99(3):310–13. Bokarev I.N. Study of hemocoagulation in various patients for 50 years. *Klinicheskaya medicina = Clinical Medicine* 2021;99(3):310–13. (In Russ.).
 14. Beris A.N., Horner J.S., Jariwala S. et al. Recent advances in blood rheology: a review. *Soft Matter* 2021;17(47):10591–613. DOI: 10.1039/d1sm01212f
 15. Борин В.В., Лебедева М.Н., Кирилина С.И. Система гемостаза при высокотравматических вмешательствах на позвоночнике и крупных суставах. *Современные проблемы науки и образования* 2018;5. Доступно по: <http://science-education.ru/ru/artl-cle/view?id=28133>.
Borin V.V., Lebedeva M.N., Kirilina S.I. Hemostasis system for high-traumatic interventions on the spine and large joints. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2018;5. (In Russ.). Available at: <http://science-education.ru/ru/artl-cle/view?id=28133>.
 16. Nader E., Skinner S., Romana M. et al. Blood rheology: key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise. *Front Physiol* 2019;10:1329. DOI: 10.3389/fphys.2019.01329
 17. Haase D.R., Mersereau E.J., Kimbrel B. et al. Tranexamic acid improves early postoperative mobilization in cancer patients undergoing endoprosthetic reconstruction. *J Surg Oncol* 2022;125(8):1318–25. DOI: 10.1002/jso.26830
 18. Lex J.R., Evans S., Cool P. et al. British orthopaedic oncology society VTE committee. Venous thromboembolism in orthopaedic oncology. *Bone Joint J* 2020;102-B(12):1743–51. DOI: 10.1302/0301-620X.102B12.BJJ-2019-1136.R3
 19. Жаворонкова В.В., Грушина Т.И., Александрова Н.П. «Постмастэктомический» флеботромбоз и методы физической терапии. *Физиотерапевт* 2023;4. DOI: 10.33920/med-14-2304-01
Zhavoronkova V.V., Grushina T.I., Aleksandrova N.P. Postmastectomy phlebotrombosis and methods of physical therapy. *Fizioterapevt = Physiotherapist* 2023;4. (In Russ.). DOI: 10.33920/med-14-2304-01

Вклад авторов

Т.И. Грушина: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование;
Н.П. Александрова: сбор и предварительная обработка материалов, анализ полученных данных;
В.В. Тепляков: научное консультирование, редактирование.

Authors' contribution

T.I. Grushina: development of the concept and design of the study, article writing, editing;
N.P. Alexandrova: collection and preliminary processing of materials, analysis of the received data;
V.V. Teplakov: scientific consulting, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.И. Грушина / T.I. Grushina: <https://orcid.org/0000-0002-0945-4266>
Н.П. Александрова / N.P. Aleksandrova: <https://orcid.org/0000-0003-4647-4351>
В.В. Тепляков / V.V. Teplakov: <https://orcid.org/0000-0002-8063-8797>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы».

Все больные 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 Moscow Scientific and Practical Centre for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of the Department of Healthcare of the City of Moscow.

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

Статья поступила: 14.09.2023. **Принята к публикации:** 23.10.2023.

Article submitted: 14.09.2023. **Accepted for publication:** 23.10.2023.



Продолжительность жизни и функциональные результаты у собак с аппендикулярной остеосаркомой после органосохраняющих операций с применением биоимплантатов

Е.А. Корнюшенков^{1,2}, Д.Е. Митрушкин^{1,2}, Д.В. Гаранин², А.Л. Кузнецова^{1,2}, Е.А. Фатеева^{1,2}, М.В. Киселевский³, Н.Ю. Анисимова³, Е.В. Захаров^{1,2}, А.А. Шимширт^{1,2}

¹Клиника экспериментальной терапии централизованных подразделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ветеринарная клиника «Биоконтроль»; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 10;

³лаборатория клеточного иммунитета Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Евгений Александрович Корнюшенков evg-kornyushenkov@yandex.ru

Введение. Остеосаркома является наиболее распространенной опухолью костей у собак, чаще всего поражающей длинные трубчатые кости. Органосохраняющие операции представляют собой метод лечения данной патологии с сохранением функции конечности.

Цель исследования – анализ выживаемости и случаев рецидивирования остеосаркомы аппендикулярного скелета у собак после органосохраняющих операций с применением биоимплантатов – деиммунизированных аллогенных костей, заселенных мезенхимальными стромальными клетками реципиента.

Материалы и методы. Группе из 25 собак проводили комбинированное лечение аппендикулярной остеосаркомы, включавшее химиотерапию цисплатином (в дозе 60–70 мг/м² внутривенно капельно с интервалом 14–21 день, суммарно до 4 циклов), и широкую сегментарную резекцию пораженной кости с замещением дефекта аллогенным имплантатом, заселенным клеточной культурой аутогенного костного мозга. Оценивались общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частота развития местных рецидивов.

Результаты. Медиана общей выживаемости в группе составила 321 день, медиана выживаемости без прогрессирования – 222 дня. Местные рецидивы возникли в 4 (16,6 %) случаях, в 2 из них диагноз морфологически подтвержден, а в 2 – установлен по клинико-рентгенологическим данным.

Заключение. Эффективность комбинированного органосохраняющего лечения аппендикулярных остеосарком у собак, согласно данным литературы, сравнима с таковой при проведении ампутаций и обеспечивает более высокое качество жизни животных.

Ключевые слова: биоимплантат, кость, органосохраняющая операция, остеосаркома, собака

Для цитирования: Корнюшенков Е.А., Митрушкин Д.Е., Гаранин Д.В. и др. Продолжительность жизни и функциональные результаты у собак с аппендикулярной остеосаркомой после органосохраняющих операций с применением биоимплантатов. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(4):33–9. <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-33-39>

OVERALL AND RELAPSE-FREE SURVIVAL OF DOGS WITH APPENDICULAR OSTEOSARCOMA AFTER LIMB-SPARING BIO-IMPLANTATION TREATMENT

E.A. Korniyushenkov^{1,2}, D.E. Mitrushkin^{1,2}, D.V. Garanin², A.L. Kuznetsova^{1,2}, E.A. Fateeva^{1,2}, M.V. Kiselevsky¹, N.Yu. Anisimova¹, E.V. Zakharov^{1,2}, A.A. Shimshirt^{1,2}

¹Clinic of Experimental Therapy of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Veterinary Clinic “Biocontrol”; Bld. 10, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia;

³Cell Immunity Laboratory of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Evgeny Aleksandrovich Korniyushenkov evg-korniyushenkov@yandex.ru

Introduction. Canine osteosarcoma is a most common bone tumor in dogs, usually involving long tubular bones lesion. Limb-sparing treatment method allows to save extremity functionality and sufficiently improve quality of life in comparison with amputation.

Aim. To analyze the survival rates and local results after limb-sparing treatment of canine osteosarcoma using bio-implantation – de-immunized allogenic bone populated with recipient stromal mesenchymal cell preparation.

Materials and methods. Group of 25 dogs underwent a combined treatment including cisplatin chemotherapy (60–70 mg/m² intravenously infusion at 14–21 day intervals, up to 4 cycles) and wide segmental resection of the affected bone with a bio-implant defect replacement. Overall survival, progression-free survival and local recurrence frequency in the group were analyzed.

Results. Overall survival median was 321 day, and progression-free median was 222 days. 4 (16,6 %) cases of local relapse were recorded, 2 of which were confirmed by radiography and histological examination, and 2 other by radiography only.

Conclusion. Efficiency of the canine appendicular osteosarcoma combined limb-sparing treatment is comparable with amputation practice results (according to scientific literature) while foregoing method is preferable due to higher life quality of patients.

Keywords: bioimplantation, bone, limb-sparing surgery, osteosarcoma, dog

For citation: Korniyushenkov E.A., Mitrushkin D.E., Garanin D.V. et al. Overall and relapse-free survival of dogs with appendicular osteosarcoma after limb-sparing bio-implantation treatment. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(4):33–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-33-39>

Введение

Среди опухолей костей у собак наиболее распространенной первичной опухолью является остеосаркома (ОС) (около 80–85 % случаев). Этиология данного заболевания неизвестна. К развитию остеосарком предрасположены собаки крупных и гигантских пород, среднего возраста. Пол не влияет на частоту возникновения заболевания. Выявлены породы, ассоциированные с высоким риском развития ОС: сенбернар, ирландский волкодав, ирландский сеттер, ротвейлер, немецкая овчарка, доберман-пинчер, боксер, золотистый ретривер. Приблизительно в 75 % случаев ОС поражает аппендикулярный скелет (чаще его метафизы); из них до 40 % случаев опухоль локализуется в дистальном сегменте лучевой кости. Данное новообразование характеризуется быстрым ростом (с выраженной костной деструкцией и инвазией в прилежащие мягкие ткани) и очень высоким метастатическим потенциалом. Собак с диагнозом ОС, которым не проводится лечение, эутаназуют, или они погибают вследствие метастатического поражения легких и выраженной болезненности затронутой кости в течение 16–20 нед после постановки диагноза [1–4].

Ампутация больной конечности длительное время являлась наиболее распространенным (и едва ли не единственным) хирургическим методом лечения ОС. Она имеет целый ряд преимуществ: обеспечивает полное удаление первичной опухоли практически во всех случаях (вследствие чего исключается вероятность развития рецидива), быстрое облегчение боли, сравнительно короткое время анестезии, низкий риск опера-

ционных и послеоперационных осложнений, быструю реабилитацию и относительно невысокую стоимость. Средняя выживаемость собак с диагнозом «аппендикулярная ОС» после проведенной ампутации без химио- (ХТ) или лучевой терапии (ЛТ) при отсутствии рентгенологически выявленных метастазов на момент операции составляет 4 мес. В настоящее время комбинированное лечение аппендикулярной ОС посредством хирургического вмешательства (ампутации или органосохраняющей операции) и ХТ обеспечивает наибольшую выживаемость таких пациентов (ее медиана составляет 235–366 дней).

Однако ампутация конечности имеет и существенные недостатки. Ее нельзя проводить при наличии ортопедической и/или неврологической патологии другой/других конечности/конечностей или выраженного ожирения. Также отсутствие грудной конечности у крупной или гигантской собаки резко снижает ее способность к передвижению. Поэтому в ряде случаев актуально проведение органосохраняющей операции [3, 5, 6].

В настоящее время в онкологии применяют следующие методы для реконструкции резецированной кости, пораженной опухолью: установка металлического протеза, аллогенного трансплантата (биоимплантата), наружный чрескостный остеосинтез (с помощью дистракционно-компрессионных аппаратов), интраоперационное экстракорпоральное облучение или пастеризация собственной кости, пораженной опухолью, и транспозиция локтевой кости. При установке аллогенного трансплантата (биоимплантата) длинную трубчатую кость, прошедшую предварительную под-

готовку, циркулярно фиксируют металлическими пластинами. Названные методы в большинстве случаев позволяют отказаться от калечащей операции (ампутации) и провести органосохраняющее хирургическое вмешательство, которое позволяет добиться хорошего или отличного функционирования конечности у 80 % собак с аппендикулярной ОС.

Подходящими для органосохраняющих операций пациентами являются такие собаки, у которых опухоль поражает менее 50 % длины кости, отсутствует или имеется минимальная инвазия в прилежащие мягкие ткани, нет патологического перелома или признаков метастазирования. Медиана выживаемости при данных хирургических вмешательствах у собак сопоставима с медианой выживаемости при ампутации (как с адьювантной ХТ в обоих случаях, так и без нее). Независимо от материала, замещающего кость, в послеоперационном периоде имеется вероятность развития таких осложнений, как несостоятельность имплантата (20–40 % случаев), инфицирование операционной области (30–50 % случаев) и рецидив опухоли (до 28 % случаев), вследствие чего требуется повторная операция [1–3, 7–10].

Цель исследования — анализ выживаемости и случаев рецидивирования ОС аппендикулярного скелета у собак после органосохраняющих операций с применением биоимплантата — деиммунизированной аллогенной кости, заселенной мезенхимальными стромальными клетками реципиента.

Методика получения такого биосовместимого имплантата подробно описана Н.Ю. Анисимовой и соавт. [11]. Ее суть заключается в том, что отпрепарированным от мягких тканей длинным трубчатым костям взрослых эутаназированных собак (вследствие полученных травм, несовместимых с жизнью) проводили перфорацию в 3 участках — в метафизах и центре диафиза. Следующим этапом выполнялась их деиммунизация посредством полного погружения в 5–10 % раствор, приготовленный из сухой смеси хлорита натрия, перхлората натрия, хлорида натрия в соотношении 7:2:1 и дистиллированной воды в течение 2–4 мес. Затем подготовленный костный матрикс многократно промывали стерильным 0,9 % раствором хлорида натрия и колонизировали мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками, выделенными из костного мозга реципиента.

Материалы и методы

В исследование включены 25 пациентов, которым в период с 2017 по 2021 г. в Клинике экспериментальной терапии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им Н.Н. Блохина проведены органосохраняющие операции с применением биоимплантата по поводу ОС аппендикулярного скелета. Возраст животных составил от 2 до 13 лет (2–5 лет —

4 случая, 6–8 лет — 9 случаев, 9–13 лет — 12 случаев); 12 пациентов были самцами, 13 — самками. Породное распределение было следующим: метис — 4 случая, боксер — 3, доберман — 3, американский бульдог — 2, ротвейлер — 2, бульмастиф — 1, дратхаар — 1, кане корсо — 1, курцхаар — 1, маремма — 1, московская сторожевая — 1, немецкая овчарка — 1, ризеншнауцер — 1, среднеазиатская овчарка — 1, тибетский мастиф — 1, черный терьер — 1.

Во всех случаях был установлен и морфологически верифицирован диагноз ОС. Стадия заболевания IA (высокодифференцированная опухоль, не выходящая за пределы надкостницы) выявлена у 1 животного, стадия ПА (низкодифференцированная опухоль, не выходящая за пределы надкостницы) — у 1, стадия ПВ (низкодифференцированная опухоль, выходящая за пределы надкостницы) — у 23. В 15 случаях опухоль поражала лучевую кость, в 4 — локтевую, в 3 — большеберцовую, в 2 — бедренную кость, в 1 — плечевую.

Всем животным на первом этапе лечения проводилась неoadьювантная ХТ цисплатином в дозе 60–70 мг/м² внутривенно капельно с интервалом 14–21 день, всего 1–2 цикла. В дальнейшем всем пациентам выполнялась органосохраняющая операция в объеме широкой сегментарной резекции пораженной кости (граница резекции формировалась с зоной безопасности в 3 см от видимых границ опухоли) с последующим замещением дефекта аллогенным биоимплантатом (рис. 1–5).

В послеоперационном периоде проводилась адьювантная ХТ цисплатином в дозе 60–70 мг/м² внутривенно капельно с интервалом 14–21 день, суммарно



Рис. 1. Рентгенограмма левой тазовой конечности в боковой проекции. Остеодеструкция кортекса, выраженная периостальная реакция по игольчатому типу в дистальном сегменте левой большеберцовой кости

Fig. 1. X-ray of the left pelvic limb in the lateral projection. Bone destruction of the cortex, pronounced spiculated hair-on-end type periosteal reaction in the distal segment of the left tibia

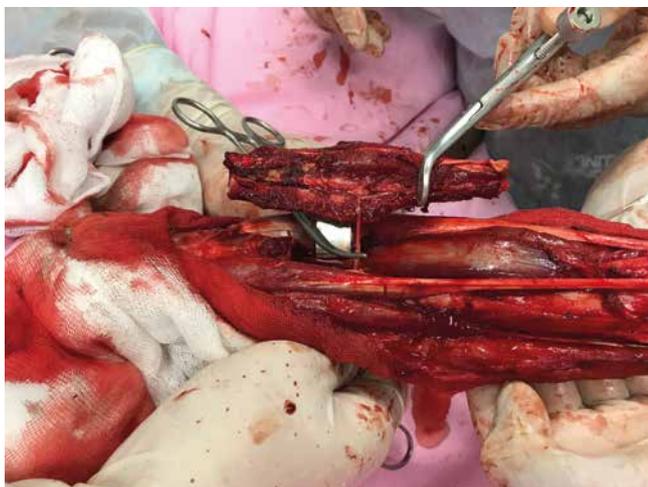


Рис. 2. Интраоперационная фотография. Широкая сегментарная резекция дистального сегмента костей левой голени
Fig. 2. Intraoperative photo. Wide segmental resection of the distal segment of the left calf bones



Рис. 3. Интраоперационная фотография. Замещение дефекта дистального сегмента левой голени биоимплантатом. Артродез скакательного сустава и остеосинтез левой большеберцовой кости динамическими компрессионными пластинами
Fig. 3. Intraoperative photo. Replacement of the defect of the distal segment of the left calf with a bioimplant. Arthrodesis of the heel joint and osteosynthesis of the left tibia with dynamic compression plates



Рис. 4. Рентгенограмма левой тазовой конечности в боковой проекции через 2 мес после операции. Биоимплантат левой большеберцовой кости, фиксированный 2 динамическими компрессионными пластинами
Fig. 4. X-ray of the left pelvic limb in the lateral projection 2 months after the surgery. Bioimplant of the left tibia immobilized with 2 dynamic compression plates



Рис. 5. Функциональные результаты через 1 год после органосохраняющей операции по поводу остеосаркомы
Fig. 5. Functional result 1 year after organ preservation surgery due to osteosarcoma

до 4 циклов с учетом неoadъювантного этапа лечения. При необходимости назначались сопроводительная терапия препаратами железа, эритропоэтина, колониестимулирующих факторов, симптоматическое лечение.

После окончания лечения пациенты выписывались с рекомендациями по динамическому наблюдению, включающему в себя периодический осмотр, клиническое обследование, рентгенографию или компьютерную томографию легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости для контроля локального статуса и развития отдаленных метастазов.

Результаты

В процессе наблюдения опорная функция конечности у 20 (80 %) пациентов оценивалась как хорошая или отличная. Не было зафиксировано ни одного случая реакции отторжения аллогенного трансплантата.

На момент исследования в ходе клинического, инструментального обследований и аутопсии у 17 животных выявлены признаки местного рецидива или метастазирования ОС. Из них местный рецидив в зоне операции зафиксирован у 4 пациентов, метастазирование в легкие — у 9, метастазирование в кости — у 4,



Рис. 6. Рентгенограмма грудной конечности в прямой проекции. Местный рецидив остеосаркомы на 2 участках: периостальная реакция и остеодеструкция в области дистального сегмента биоимплантата и запястья; периостоз в области диафиза лучевой кости

Fig. 6. X-ray of the thoracic limb in the direct projection. Local osteosarcoma recurrence in 2 places: periosteal reaction and bone destruction near the distal segment of the bioimplant and wrist, periostosis near the radial diaphysis

метастазирование в печень — у 2, метастазирование в регионарные лимфатические узлы — у 1.

Клиническими признаками местного рецидивирования являлись вновь возникшая или усиливающаяся хромота на оперированную конечность, визуально и пальпаторно определяемое объемное образование мягкой или костной плотности в зоне первичной опухоли или в прилежащих к ней отделах конечности. В числе рентгенологических признаков рецидива — визуализация объемного образования в послеоперационной области мягкой или костной плотности с признаками остеодеструкции, наличием периостальной реакции и патогномичных рентгенологических симптомов, характерных для опухоли кости (рис. 6). Морфологическая верификация местного рецидива проводилась только по данным аутопсии умерших животных.

На момент написания работы умер или эутаназирован 21 пациент, 6 из них выполнена аутопсия. По результатам патолого-анатомического исследования установлено, что у 3 животных смерть наступила по причинам, не связанным с основным заболеванием, при этом в 2 случаях в ходе вскрытия признаков местного рецидива и метастазов ОС обнаружено не было. В числе собак, не подвергшихся такому патолого-анатомическому исследованию, следует выделить 2 случая, когда гибель наступила в связи с хронической почечной недостаточностью, а признаков местного рецидива

или прогрессирования онкологического процесса выявлено не было. На момент исследования 4 пациента живы, признаков местного рецидива и метастазирования ОС не обнаружено.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statsoft Statistica. Были проанализированы показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования методом Каплана—Майера. Для общей выживаемости в качестве критерия цензурирования данных использовались случаи, когда пациенты были живы на момент исследования, а для выживаемости без прогрессирования — случаи, когда у пациента на момент последнего обследования отсутствовали признаки местного рецидива, регионарных или отдаленных метастазов ОС. Для общей выживаемости критерии цензурирования были дополнены случаями гибели животного от сопутствующей патологии, а для выживаемости без прогрессирования — только теми случаями, когда при аутопсии не было обнаружено ни рецидивирования, ни метастазов ОС.

Вычислены скорректированные по методу Каплана—Майера медиана и квартили общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в группе. Медиана общей выживаемости составила 321 день (25-й перцентиль — 184 дня, 75-й перцентиль — 605 дней), медиана выживаемости без прогрессирования — 222 дня (25-й перцентиль — 129 дней, 75-й перцентиль — 548 дней).

Результаты анализа выживаемости пациентов по методу Каплана—Майера представлены на рис. 7 и 8.

На момент фиксации результатов исследования у 4 пациентов в ходе клинического, инструментального обследований или при аутопсии выявлены признаки местного рецидива ОС; из них у 3 животных рецидив обнаружен прижизненно, у 1 — при аутопсии. В 2 случаях принадлежность рецидивной опухоли установлена морфологически, еще в 2 — клинико-рентгенологическими методами. У 3 животных местный рецидив выявлен в лучевой кости, у 1 — в большеберцовой кости. К настоящему времени все животные с установленным местным рецидивом умерли или эутаназированы.

Мы проанализировали показатели безрецидивной выживаемости в группе с учетом только местных рецидивов с помощью метода Каплана—Майера. В качестве критерия цензурирования данных использовались случаи, в которых животные на момент окончания наблюдения или смерти не имели клинических, рентгенологических и морфологических признаков местного рецидива. Результаты анализа представлены на рис. 9.

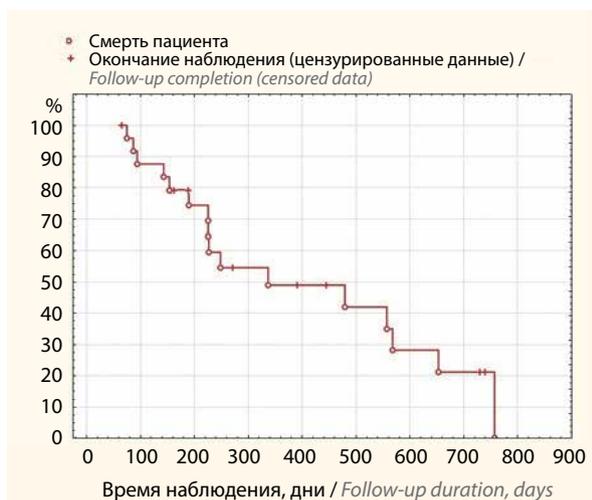


Рис. 7. Общая выживаемость после органосохраняющего лечения остеосаркомы

Fig. 7. Overall survival after organ preservation treatment of osteosarcoma



Рис. 8. Выживаемость без прогрессирования после органосохраняющего лечения остеосаркомы

Fig. 8. Progression-free survival after organ preservation treatment of osteosarcoma

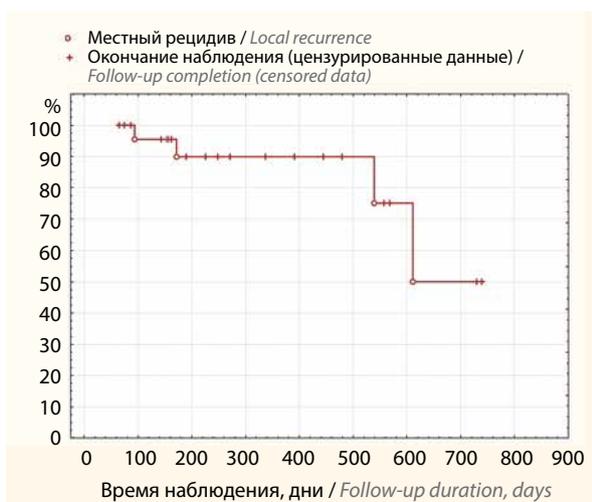


Рис. 9. Безрецидивная выживаемость после органосохраняющего лечения остеосаркомы

Fig. 9. Recurrence-free survival after organ preservation treatment of osteosarcoma

Обсуждение

Согласно полученным результатам показатели общей и безрецидивной выживаемости аналогичны данным зарубежных исследований, при этом качество жизни животных после органосохраняющей операции в целом выше по сравнению с качеством жизни собак,

подвергнутых ампутации конечности. Анализ графиков выживаемости также показывает, что приблизительно у 50 % пациентов отмечается прогрессирование заболевания в течение первых 150 дней после операции, вероятно, по причине наличия у них недиагностированных микрометастазов на момент первичного приема. У собак, переживших этот срок, фиксируется «вторая волна» рецидивов по прошествии 400–600 дней (1,0–1,5 года); таким образом, однолетняя безрецидивная выживаемость составляет 49 %, 2-летняя – около 15 %. При этом 1-летняя общая выживаемость пациентов (50 %) лишь незначительно превышает безрецидивную, а 2-летняя равна 21 %.

Согласно данным, представленным на рис. 10, также можно предположить зависимость, аналогичную указанной выше для прогрессирования заболевания: местные рецидивы фиксировались либо в течение первых 150 дней (50 % случаев), либо по прошествии 2-го года наблюдения. В целом частоту развития местного рецидивирования после комбинированного лечения собак с ОС способом, указанным выше, можно оценить как небольшую (16,6 %).

Заключение

Эффективность комбинированного органосохраняющего лечения аппендикулярных ОС у собак, согласно данным литературы, сравнима с таковой при проведении ампутаций и обеспечивает более высокое качество жизни животных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mitchell K.E., Boston S.E., Kung M. et al. Outcomes of limb-sparing surgery using two generations of metal endoprosthesis in 45 dogs with distal radial osteosarcoma. *A Veterinary Society of Surgical Oncology retrospective study. Vet Surg* 2016;45(1):36–43. DOI: 10.1111/vsu.12423
- MacDonald T.L., Schiller T.D. Limb-sparing surgery using tantalum metal endoprosthesis in a dog with osteosarcoma of the distal radius. *Can Vet J* 2010;51(5):497–500.
- Jehn C., Farese J., Lewis D. et al. Current treatment options for dogs with appendicular osteosarcoma. *Vet Med* 2005;100:295–305.
- Gassel A., Bilbrey S. Limb-sparing surgery for appendicular osteosarcoma in dogs. *Vet Med* 2003;8:119–24.
- Morello E., Buracco P., Martano M. et al. Bone allografts and adjuvant cisplatin for the treatment of canine appendicular osteosarcoma in 18 dogs. *J Small Anim Pract* 2001;42(2):61–6. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2001.tb01993.x
- Lascelles B.D., Dernell W.S., Correa M.T. et al. Improved survival associated with postoperative wound infection in dogs treated with limb-salvage surgery for osteosarcoma. *Ann Surg Oncol* 2005;12(12):1073–83. DOI: 10.1245/ASO.2005.01.011
- Митин В.Н., Соловьев Ю.Н., Ягников С.А. и др. Послеоперационные рецидивы остеогенной саркомы у собак при distrакции кости по методу Елизарова. *Архив патологии* 1998;60(4). Доступно по: <https://www.biocontrol.ru/specialistam/onkologiya/posleoperacionnye-recidivy-osteogennoj-sarkomy-u-sobak-pri-distrakcii-kosti-po-metodu-ilizarova.html>. Mitin V.N., Soloviev Yu.N., Yagnikov S.A. and others. Postoperative relapses of osteogenic sarcoma in dogs with bone distraction by the Elizarov method. *Arhiv Patologii = Archive of Pathology* 1998;60(4). Available at: <https://www.biocontrol.ru/specialistam/onkologiya/posleoperacionnye-recidivy-osteogennoj-sarkomy-u-sobak-pri-distrakcii-kosti-po-metodu-ilizarova.html>.
- Корнюшенков Е.А., Голуб Л.В., Анисимова Н.Ю. и др. Новые пути решения проблемы замещения дефектов при обширной резекции у животных с опухолями костей. *Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные* 2013;3:12–6. Korniyushenkov E.A., Golub L.V., Anisimova N.Yu. et al. New ways to solve the problem of defect replacement during extensive resection in animals with bone tumors. *Rossijskij veterinarnyj zhurnal. Melkie domashnie i dikie zhivotnye = Russian Veterinary Journal. Small domestic and wild animals* 2013;3:12–6. (In Russ.).
- Liptak J.M., Dernell W.S., Ehrhart N. et al. Cortical allograft and endoprosthesis for limb-sparing surgery in dogs with distal radial osteosarcoma: a prospective clinical comparison of two different limb-sparing techniques. *Vet Surg* 2006;35(6):518–33. DOI: 10.1111/j.1532-950X.2006.00185.x
- Withrow S.J., Liptak J.M., Straw R.C. et al. Biodegradable cisplatin polymer in limb-sparing surgery for canine osteosarcoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11(7):705–13. DOI: 10.1245/ASO.2004.10.008
- Анисимова Н.Ю., Копылов А.Н., Корнюшенков Е.А. и др. Стерильный деиммунизированный матрикс для замещения расширенных дефектов костной ткани. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2013;2:49–54. Anisimova N.Yu., Kopylov A.N., Korniyushenkov E.A. et al. The sterile deimmunized matrix for the replacement of extended defects in bone. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opakholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2013;(2):49–54. (In Russ.).

Вклад авторов

Е.А. Корнюшенков: сбор данных, обработка полученных данных, написание текста статьи;
 Д.Е. Митрушкин: сбор данных, написание текста статьи, редактирование;
 Д.В. Гаранин, А.Л. Кузнецова, Е.А. Фатеева, Е.В. Захаров, А.А. Шимширт: сбор данных, обработка полученных данных;
 М.В. Киселевский, Н.Ю. Анисимова: анализ полученных данных.

Authors' contribution

E.A. Korniyushenkov: data collection, processing of the received data, article writing;
 D.E. Mitrushkin: data collection, article writing, editing;
 D.V. Garanin, A.L. Kuznetsova, E.A. Fateeva, E.V. Zakharov, A.A. Shimshirt: data collection, processing of the received data;
 M.V. Kiselevsky, N.Yu. Anisimova: analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Корнюшенков / E.A. Korniyushenkov: <https://orcid.org/0000-0009-0002-5777-6945>
 Д.Е. Митрушкин / D.E. Mitrushkin: <https://orcid.org/0000-0003-3778-303X>
 Д.В. Гаранин / D.V. Garanin: <https://orcid.org/0009-0004-1897-8389>
 А.Л. Кузнецова / A.L. Kuznetsova: <https://orcid.org/0000-0003-0180-8434>
 Е.А. Фатеева / E.A. Fateeva: <https://orcid.org/0009-0000-5414-2571>
 М.В. Киселевский / M.V. Kiselevsky: <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>
 Н.Ю. Анисимова / N.Yu. Anisimova: <https://orcid.org/0000-0002-4370-6578>
 Е.В. Захаров / E.V. Zakharov: <https://orcid.org/0009-0007-7852-783X>
 А.А. Шимширт / A.A. Shimshirt: <https://orcid.org/0000-0001-6913-3248>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Compliance with principles of bioethics

The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.

Статья поступила: 30.08.2023. Принята к публикации: 05.10.2023.

Article submitted: 30.08.2023. Accepted for publication: 05.10.2023.



Отдаленные результаты онкологического эндопротезирования области голеностопного сустава: многоцентровое исследование

А.В. Соколовский¹, А.А. Курильчик², В.Е. Иванов², В.А. Соколовский¹, М.К. Завалишина²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Анатолий Владимирович Соколовский avs2006@mail.ru

Введение. Дистальные отделы большеберцовой и малоберцовой костей представляют собой редкую локализацию первичных и метастатических опухолей. Долгое время стандартным хирургическим вмешательством при такой локализации поражения была ампутация. Онкологическое эндопротезирование голеностопного сустава связано с рядом трудностей: дефицитом мягких тканей, необходимых для укрытия имплантата, близким расположением анатомических структур, высокой вероятностью развития сосудистых и инфекционных осложнений, сложностями в восстановлении биомеханики утраченного сустава. В настоящее время в связи с малочисленностью анализируемых групп и краткосрочностью наблюдений нет обобщенных данных о первичном и повторном онкологических эндопротезированиях голеностопного сустава, отсутствует выработанный подход к лечению и профилактике осложнений.

Цель исследования – обобщенный анализ отдаленных и функциональных результатов, а также структуры осложнений после первичного и повторного онкологических эндопротезирований голеностопного сустава на статистически значимой выборке пациентов.

Материалы и методы. В исследование вошли 40 пациентов с доброкачественной опухолью кости, первично локализованными саркомами кости и мягких тканей и метастатическим поражением, которым с 2008 по 2023 г. выполнены 56 первичных и повторных эндопротезирований пострезекционного дефекта дистального отдела большеберцовой кости. В группу исследования за период 15 лет были включены 40 (71,4 %) операций в объеме первичного и 16 (28,6 %) – в объеме повторного онкологического эндопротезирования голеностопного сустава.

Результаты. За 15-летний период общая частота осложнений, структурированных по классификации International Society of limb Salvage (ISOLS) 2013, после первичного и повторного эндопротезирований составила 50 %. Средний срок до выявления онкологических и неонкологических осложнений оказался равен 16,1 мес. Основными осложнениями после эндопротезирования были асептическая нестабильность (тип IIA; 21,4 % случаев) и рецидив опухоли (20 % случаев). Средние функциональные результаты после первичного и повторного эндопротезирований голеностопного сустава оценивались по шкале Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) и составили через 6 мес 72 % (от 43 до 97 %), через 12 мес – 78 % (от 49 до 97 %).

Заключение. Для объективной оценки и увеличения статистической достоверности результатов онкологического эндопротезирования голеностопного сустава требуются большее количество операций, более длительный период наблюдения и анализ данных различных клиник. Разработка показаний к таким реконструктивным операциям и тщательный отбор пациентов с учетом эффекта консервативного лечения позволяют сократить количество осложнений, местных рецидивов и достичь хороших функциональных результатов.

Ключевые слова: опухоль кости, саркома, голеностопный сустав, первичное эндопротезирование, реэндопротезирование, индивидуализированное эндопротезирование, осложнения эндопротезирования

Для цитирования: Соколовский А.В., Курильчик А.А., Иванов В.Е. и др. Отдаленные результаты онкологического эндопротезирования области голеностопного сустава: многоцентровое исследование. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(4):40–51. <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-40-51>

LONG-TERM RESULTS OF ONCOLOGICAL ENDOPROSTHETICS OF THE ANKLE JOINT: MULTICENTER STUDY

A.V. Sokolovskii¹, A.A. Kurilchik², V.E. Ivanov², V.A. Sokolovskii¹, M.K. Zavalishina²

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

²A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Anatoly Vladimirovich Sokolovskii avs2006@mail.ru

Introduction. The distal tibia and fibula are rare sites of involvement by primary and metastatic tumors. For a long time, amputation remained the standard surgical intervention for this location. Oncological ankle replacement is associated with a number of difficulties, including a lack of soft tissue necessary to cover the implant, close proximity of anatomical structures, a high probability of vascular and infectious complications, and difficulties in restoring the biomechanics of the lost joint. Currently, due to the small number of analyzed groups and short-term observations, there is no generalized data on primary and revision oncological ankle replacement, and there is no developed approach to treatment and prevention of complications.

Aim. To generalize the analysis of long-term results, the structure of complications, and functional results in a group of patients after primary and revision oncological ankle replacement in a statistically significant group of patients.

Materials and methods. The study included 40 patients with benign bone tumors, primary localized sarcomas of bone and soft tissue, and metastatic lesions, which, since 2008, until 2023 56 primary and revision endoprosthetics of post-resection defect of the distal tibia were performed. Over a period of 15 years, the study group included 40 (71.4 %) surgeries in the scope of primary endoprosthetics and 16 (28.6 %) surgeries in the scope of revision oncological endoprosthetics of the ankle joint.

Results. Over a 15-year follow-up period, the overall incidence of complications, structured according to the International Society of limb Salvage (ISOLS) 2013 classification, after primary and revision arthroplasty was 50 %. The average time until detection of oncological and non-oncological complications was 16.1 months. The leading complication after endoprosthetics was aseptic instability (Type II; 21.4 %) and tumor recurrence (Type V) – 20 %. The average functional outcome after primary and revision ankle replacement was assessed using the MSTS scale and was 72 % after 6 months and ranged from 43 to 97 %. After 12 months, this figure was 78 % and ranged from 49 to 97 %.

Conclusion. An objective assessment and increase in the statistical reliability of the results of oncological ankle replacement requires a larger number of surgeries, a longer observation period and joint consolidation of data from various clinics. Development of indications for such reconstructive operations, careful selection of patients taking into account the effect of conservative treatment allows to reduce the total number of complications, the number of local relapses and achieve a good functional result.

Keywords: bone tumor, sarcoma, ankle joint, primary endoprosthetics, revision endoprosthetics, complications of endoprosthesis replacement, individual endoprosthetics, endoprosthetics complications

For citation: Sokolovskii A.V., Kurilchik A.A., Ivanov V.E. et al. Long-term results of oncological endoprosthetics of the ankle joint: multicenter study. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2023;15(4):40–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-40-51>

Введение

Дистальные отделы большеберцовой и малоберцовой костей представляют собой редкую локализацию первичных и метастатических опухолей. Долгое время стандартным хирургическим вмешательством при такой локализации поражения была ампутация. Развитие консервативного направления в комбинированном лечении первичных и метастатических опухолей, прогресс в хирургической технике и биомедицинской инженерии позволил выполнять органосохраняющие операции большей части пациентов. Выбор метода реконструкции нижней конечности после резекции дистального отдела большеберцовой кости остается дискуссионным. Для замещения дефекта традиционно используют аутопластику малоберцовой костью на сосудистой ножке или без сосудистого компонента, а также аллотрансплантаты [1–3]. Однако при всех преимуществах данных видов реконструкции у них есть недостатки, в числе которых нестабильность компонента, вывихи, инфекционные осложнения, длительный период реабилитации [4].

В отличие от ортопедического эндопротезирования вопросы онкологического эндопротезирования голеностопного сустава в мировой литературе освещены недостаточно. Ограниченность данных в мировых и российских публикациях связана с небольшим количеством эндопротезирований, выполняемых в этой области. Онкологическое эндопротезирование голеностопного сустава связано с рядом трудностей: дефицитом мягких тканей, необходимых для укрытия имплантата, близким расположением анатомических структур, высокой вероятностью развития сосудистых и инфекционных осложнений, сложностями в восстановлении биомеханики утраченного сустава. В настоящее время из-за малочисленности анализируемых групп и краткосрочности наблюдений нет обобщенных данных о первичном и повторном (ревизионном) онкологических эндопротезированиях этой локализации. Также не выработан подход к лечению и профилактике осложнений онкологического эндопротезирования голеностопного сустава [5–8].

Цель исследования — обобщенный анализ отдаленных и функциональных результатов, а также структуры осложнений после первичного и повторного онкологических эндопротезирований голеностопного сустава на статистически значимой выборке пациентов.

Материалы и методы

На базе отдела общей онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» и отделения комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» проведено многоцентровое исследование, в ходе которого накоплен значительный клинический материал по выполнению первичных и повторных органосохраняющих операций с реконструкцией пострезекционных дефектов дистального отдела большеберцовой кости онкологическим эндопротезом голеностопного сустава.

В исследование вошли 40 пациентов с доброкачественной опухолью кости, первично локализованными саркомами кости и мягких тканей и метастатическим поражением, которым с 2008 по 2023 г. выполнены 56 первичных и повторных эндопротезирований пострезекционного дефекта дистального отдела большеберцовой кости.

В исследовании участвовали 21 мужчина и 20 женщин; средний возраст пациентов составил 40 лет и варьировал на момент операции от 19 до 72 лет. У 26 (65 %) больных установлена первичная злокачественная опухоль, у 14 (35 %) — доброкачественная опухоль. С учетом местного распространения заболе-

вания, результатов консервативного лечения и онкологического прогноза для этих пациентов наиболее оптимальным было проведение реконструкции в объеме замещения дефекта онкологическим эндопротезом. Из 26 (65 %) больных с первичными злокачественными опухолями кости у 3 больных установлено заболевание IV стадии, у 19 — IIВ стадия. В данной когорте пациентов консервативное лечение в виде блока неoadъювантной и адъювантной химиотерапии как этап комбинированной терапии проведено у 84,6 % (22/26) пациентов с остеосаркомой, саркомой Юинга, недифференцированной плеоморфной саркомой, периостальной саркомой, дедифференцированной хондросаркомой, эпителиоидной ангиосаркомой и лейомиосаркомой.

Доброкачественные опухоли представлены одной нозологической единицей — гигантоклеточной опухолью. Четверем (28,6 %) пациентам с диагнозом «гигантоклеточная опухоль» проведена неoadъювантная таргетная терапия деносуабом (эксджива) согласно стандарту лечения этого заболевания. Структура заболеваемости больных, включенных в исследование, представлена на рис. 1.

В группу исследования за период 15 лет были включены 40 (71,4 %) операций в объеме первичного и 16 (28,6 %) операций в объеме повторного онкологического эндопротезирования голеностопного сустава у пациентов с локализованными злокачественными и доброкачественными опухолями дистального отдела большеберцовой кости.

В данном исследовании первичное и повторное онкологические эндопротезирования голеностопного сустава выполнялись с помощью индивидуализированных и модульных систем эндопротезирования, наиболее



Рис. 1. Структура заболеваемости пациентов, включенных в исследование
 Рис. 1. Disease distribution in patients included in the study

часто применяемых на территории РФ, в том числе Prospan (Чехия) (21 (37,5 %) случай); Implantcast (Германия) (34 (60,7 случая) Conmed (Россия) (1 (1,8 %) случай). В 60,7 % случаев использовались модульные системы эндопротезирования.

Наибольшее количество операций (58,9 %) выполнено с применением титановых (TiAl6V4) ножек эндопротеза. Ножки из сплава CoCrMo были использованы в 41,1 % случаев.

Средняя длина замещающей части эндопротеза после первичного и повторного эндопротезирования составила 133 мм (от 70 до 275 мм), большеберцовой ножки эндопротеза – 124 мм (от 100 до 150 мм). Использовались ножки диаметром от 11 до 17 мм. Средняя длина таранной ножки эндопротеза составила 47 мм (от 35 до 60 мм), диаметр – от 11 до 16 мм.

Средний период наблюдения за пациентами после первичного и повторного эндопротезирования дистального отдела большеберцовой кости и голеностопного сустава составил 38 мес (от 1 до 176 мес). В группе первичного эндопротезирования этот показатель оказался равен 37 мес (от 1 до 176 мес), в группе повторного эндопротезирования – 35 мес (от 1 до 69 мес).

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст 18 лет и старше;
- наличие злокачественной опухоли дистального отдела большеберцовой кости;
- наличие доброкачественной опухоли дистального отдела большеберцовой кости;
- возможность выполнения абластичного удаления опухоли;
- отсутствие массивного экстраоссального компонента;
- наличие необходимого объема мягких тканей для укрытия эндопротеза;
- отсутствие вовлечения в опухолевый процесс заднего сосудисто-нервного пучка;
- предполагаемая продолжительность жизни – более 1 года;
- асептическая нестабильность эндопротеза;
- разрушение конструкции/элементов эндопротеза;
- инфекция ложа эндопротеза.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- возраст до 18 лет;
- наличие значительного по размеру опухолевого и/или инфекционного свища/свищей (отсутствие возможности укрытия эндопротеза местными тканями);
- обширное поражение мягких тканей;
- вовлечение малоберцовой кости в опухолевый процесс;
- резистентность к основным группам антибактериальных препаратов;
- прогрессирование заболевания на фоне лечения;
- дефицит мягких тканей после удаления эндопротеза и замещения дефекта спейсером.

Конструктивные особенности использованных систем эндопротезирования

В настоящем исследовании реконструкция пострезекционного дефекта дистального отдела большеберцовой кости выполнялась с использованием 3 различных блоковидных типов голеностопного эндопротеза, различающихся материально-технически и конструктивно.

Первый тип эндопротеза – индивидуализированный, не модульный. Металлическая часть его узла выполнена из сплава TiAl6V4 и покрыта карбоном. Пластиковые элементы узла эндопротеза представлены двумя втулками, выполненными из полиэфирэфиркетона (ПЕЕК). Вал узла эндопротеза устанавливали отдельно и фиксировали винтом через блок узла. Форма большеберцовой и таранной ножек цилиндрическая, материал – сплав TiAl6V4. Использовался только цементный тип фиксации ножек эндопротеза.

Второй тип эндопротеза – модульный. Металлическая часть узла эндопротеза выполнена из сплава CoCrMo. Пластиковые элементы узла представлены двумя втулками, изготовленными из сверхвысокомолекулярного полиэтилена UHMWPE. Их устанавливали непосредственно на вал узла, фиксированный к таранному компоненту эндопротеза. Затем втулки имплантировали в большеберцовый модуль голеностопного узла эндопротеза. Большеберцовая и таранная ножки имели форму шестигранника для обеспечения ротационной стабильности. Использовались цементный и бесцементный типы фиксации ножек эндопротеза. Цементные ножки выполнены из сплава CoCrMo, бесцементные – из сплава TiAl6V4 с гидроксиапатитовым покрытием.

Подготовка и планирование этапа эндопротезирования проводились на основе данных следующих методов обследования:

- рентгенографии голени с захватом зоны голеностопного сустава и стопы;
- спиральной компьютерной томографии зоны поражения голени с захватом зоны голеностопного сустава и стопы;
- магнитно-резонансной томографии голени и стопы.

Хирургическая техника

Операционный доступ осуществляют стандартным переднелатеральным или переднемедиальным разрезом с рассечением верхнего и нижнего удерживателей-разгибателей с сохранением кожных ветвей поверхностного кожного нерва. Разрез продолжают на более глуболежащие ткани с отведением в сторону большеберцовой мышцы, длинного разгибателя пальцев стопы и расположенного под ним разгибателя большого пальца стопы. Передний сосудисто-нервный пучок прослеживают на протяжении, мобилизуют и отводят в сторону для осуществления доступа к капсуле голе-

ностопного сустава. Вскрывают голеностопный сустав, визуализируют таранную кость, латеральные и медиальные лодыжки голени.

На основе данных рентгенологического исследования заранее определяют уровень резекции, выполняют сегментарную резекцию большеберцовой кости. Затем путем внутренней ротации голени осуществляют вывих голеностопного сустава. Выделяют заднюю группу мышц голени. После удаления макропрепарата измеряют длину резекции. Подготавливают площадку на таранной кости. С помощью риммеров формируют канал в таранной и пяточной костях под заданным углом. Устанавливают ножку эндопротеза. Подготавливают канал большеберцовой кости. Устанавливают большеберцовый компонент эндопротеза. Производят окончательную сборку, проверку узла эндопротеза и объема движений. Особое внимание уделяют качеству укрытия эндопротеза мягкими тканями. Антибактериальную терапию проводят интраоперационно и в течение 5–7 дней после операции.

В течение месяца после хирургического вмешательства пациенты передвигаются с фиксированным голеностопным суставом с постепенным увеличением нагрузки на конечность. Активизацию движений в голеностопном суставе осуществляют на 5–7-е сутки с постепенным наращиванием амплитуды движений. В дальнейшем пациентам рекомендовано прохождение курса восстановительного лечения в специализированном реабилитационном учреждении.

Клинический случай 1

Пациентка З., 1962 года рождения, диагноз: хондросаркома нижней трети правой большой берцовой кости (C 40.2), pT2G1N0M0, стадия IB. Состояние после сег-



Рис. 2. Рентгенография перед эндопротезированием: а – прямая проекция; б – боковая проекция
Fig. 2. X-ray prior to endoprosthesis: а – frontal projection; б – lateral projection



Рис. 3. Рентгенография после эндопротезирования: а – прямая проекция; б – боковая проекция
Fig. 3. X-ray after endoprosthesis: а – frontal projection; б – lateral projection

ментарной резекции дистального отдела правой большеберцовой кости с эндопротезированием голеностопного сустава, выполненной в 2015 г.

Анамнез: впервые симптомы заболевания – боли в правой голени, опухолевидное образование дистальной половины правой голени – появились в 2015 г. По месту жительства проведена открытая биопсия. Препараты пересмотрены в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»; диагноз верифицирован. По данным рентгенологических исследований перед операцией отмечался очаг смешанной деструкции с деформацией кости и утолщением кортикального слоя. Рентгенография перед операцией представлена на рис. 2.

Выполнено хирургическое лечение в объеме сегментарной резекции нижней трети правой большеберцовой кости с эндопротезированием правого голеностопного сустава (26.02.2015 г.). Дефект замещен индивидуальным онкологическим модульным имплантатом фирмы Implantcast. Рентгенография после операции представлена на рис. 3.

Гистологическое заключение после операции: хондросаркома, G₁

Особенностями данного клинического случая являются протяженная резекция дистального сегмента большеберцовой кости и цементная фиксация большеберцовой ножки имплантата. Функциональные результаты по шкале MSTS через 12 мес составили 93 %.

Клинический случай 2

Пациент Л., 1984 года рождения, диагноз: гигантоклеточная опухоль дистального отдела правой большеберцовой кости. Состояние после экскохлеации опухоли



Рис. 4. Рентгенография перед эндопротезированием: прямая (а, б) и боковая (в, г) проекции
Fig. 4. X-ray prior to endoprosthesis: frontal (a, б) and lateral (в, г) projections

с замещением дефекта аллотрансплантатом (28.05.2009 г.). Рецидив: R1. Состояние после эндопротезирования правого голеностопного сустава 04.03.2010. Асептическая нестабильность большеберцовой и таранной ножек эндопротеза. Состояние после реэндопротезирования правого голеностопного сустава.

Со слов пациентки, осенью 2008 г. появились болезненные ощущения в области правого голеностопного сустава. Наблюдались постепенное нарастание болевого синдрома при ходьбе, образование опухоли в области правого голеностопного сустава. Больная направлена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина».

Выполнена операция в объеме экскохлеации большеберцовой кости с замещением дефекта биокомпозитным материалом (кальция сульфат) OsteoSet (28.05.2009).

Гистологическое заключение после операции (№ 16133): морфологическая картина соответствует гигантоклеточной опухоли.

В феврале 2010 г. по данным рентгенологических методов исследования выявлен рецидив опухоли. Рентгенография перед операцией представлена на рис. 4.

С использованием рентгеновской компьютерной томографии с частотой среза 1 мм и рентгенографии выполнено предоперационное 3D-моделирование установки эндопротеза (рис. 5).

Выполнено хирургическое вмешательство в объеме резекции дистального отдела правой большеберцовой кости с замещением дефекта эндопротезом голеностопного сустава (04.03.2010). Установлен цементный модульный эндопротез фирмы Implantscast. Материал эндопротеза – CoCrMo. Рентгенография после операции представлена на рис. 6.

В октябре 2018 г. при умеренной физической нагрузке пациентка отметила появление и умеренное усиление боли в области правого голеностопного сустава, преимущественно в области пятки. По данным рентгенографии от 09.11.2018 г. и в ходе осмотра выявлены нестабильность таранной и большеберцовой ножек эндопротеза,

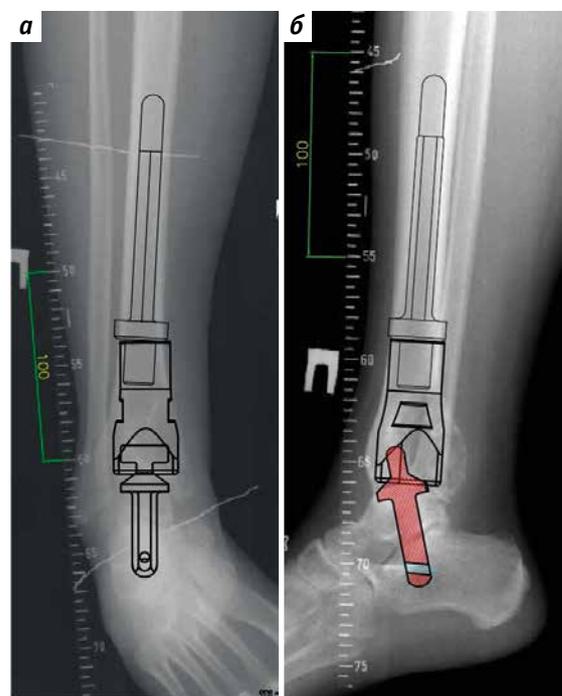


Рис. 5. Предоперационное 3D-планирование установки эндопротеза: а – прямая проекция; б – боковая проекция
Fig. 5. Preoperative 3D planning of prosthesis installation: a – frontal projection; б – lateral projection



Рис. 6. Рентгенография после первичного эндопротезирования: а – прямая проекция; б – боковая проекция
Fig. 6. X-ray after primary endoprosthesis: а – frontal projection; б – lateral projection

а также выраженный остеопороз вышеуказанных костей. Перед операцией отмечалось осложнение ИВ типа по шкале International Society of Limb Salvage 2013 (ISOLS 2013) (рис. 7).

Выполнено хирургическое лечение в объеме ревэндопротезирования правого голеностопного сустава (11.07.2019). Размеры фиксирующих частей эндопротеза, модель и его фирма-изготовитель прежние. После

операции пациентка получала остеомодифицирующую терапию препаратами группы золедроновой кислоты и комбинированные препараты кальция.

За период наблюдения после эндопротезирования, проведенного в 2010 г., признаков прогрессирования заболевания не выявлено. Нестабильность фиксирующих частей эндопротеза, остеопороз костей области фиксации эндопротеза и поломка его конструкции на момент



Рис. 7. Рентгенография перед повторным эндопротезированием: а – прямая проекция; б – боковая проекция
Fig. 7. X-ray prior to repeat endoprosthesis: а – frontal projection; б – lateral projection



Рис. 8. Рентгенография после повторного эндопротезирования: а – прямая проекция; б – боковая проекция

Fig. 8. X-ray after repeat endoprosthesis: a – frontal projection; б – lateral projection

последнего контрольного обследования не наблюдались (рис. 8). Функциональные результаты через 12 мес по шкале MSTs составили 80 %.

Особенностью случая является длительный период наблюдения, составивший на настоящий момент более 13 лет.

Результаты

В настоящем исследовании за 15-летний период наблюдения общая частота осложнений, структурированных по классификации ISOLS 2013, после первичного и повторного эндопротезирования составила 50 %, а средний срок до выявления онкологических и неонкологических осложнений – 16,1 мес (от 1 до 102 мес).

Неонкологические осложнения, явившиеся основной причиной выполнения повторного эндопротезирования в исследуемой группе пациентов типа ПА (ранняя асептическая нестабильность), наблюдались в 8 (14,3 %) случаях, типа ПВ (поздняя асептическая нестабильность) – в 4 (7,1 %), типа ПИА (поломка эндопротеза) – в 4 (7,1 %), типа IVA (ранняя инфекция эндопротеза) – в 6 (10,7 %), типа IVB (поздняя инфекция эндопротеза) – в 1 (1,8 %). Всем пациентам первичное/повторное эндопротезирование выполнено в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» и Медицин-

ском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии».

Средний срок до выявления неонкологических осложнений в группе после первичного эндопротезирования составил 27 мес (от 3 до 102 мес) при частоте осложнений 32 %, в группе после ревизионного эндопротезирования – 12,2 мес (от 3 до 25 мес) при частоте осложнений 48 %.

В исследуемой группе ($n = 40$) рецидив опухоли в костях (осложнение типа VA) выявлен в 10 % (4/40) случаев, в мягких тканях (осложнение типа VB) – в 10 % (4/40). При рецидиве опухоли в костях (осложнение типа VA) всем пациентам выполнена ампутация конечности. При этом при рецидиве опухоли в мягких тканях (осложнение типа VA) 2 из 4 больных удалось провести иссечение рецидива опухоли. Среди пациентов после органосохраняющего хирургического лечения рецидива опухоли в последующем признаков повторного появления заболевания не обнаружено.

В структуре онкологических осложнений только местный рецидив выявлен в 12,5 % (5/40) случаев, только метастазирование – в 10 % (4/40), прогрессирование в виде местного рецидива и метастазов – в 12,5 % (5/40). У 7 из 9 пациентов, у которых обнаружено отдаленное прогрессирование заболевания, метастазы локализовались в легких, у 2 – в костях.

Онкологические осложнения в среднем выявлены через 13,3 мес (от 1 до 25 мес); средний срок до рецидива составил 14,6 мес. Метастазирование диагностировано в среднем через 11,9 мес, рецидив и метастазирование – через 9,5 мес. Общее число онкологических осложнений составило 25,2 %.

Анализ результатов онкологического эндопротезирования области голеностопного сустава показал, что осложнения после повторного эндопротезирования возникают в 1,5 раза чаще, чем после первичного. Число осложнений после первичного и повторного онкологических эндопротезирований голеностопного сустава, по данным ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» и Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», представлено в таблице.

За 15-летний период наблюдения в 19,6 % (14/56) случаев выполнена частичная замена компонентов имплантата в связи с развитием механических и немеханических осложнений. В 8,9 % (5/56) случаев проведена замена всего эндопротеза.

За указанный период наблюдения из мониторинговой группы выбыли 30 % пациентов. Причиной этого в 17,5 % случаев послужили осложнения, связанные с рецидивом основного заболевания, потребовавшие выполнения калечащей операции, в 5 % – некупируемая инфекция ложа

Число осложнений после первичного и повторного онкологических эндопротезирований области голеностопного сустава, %
Number of complications after primary and repeat oncological endoprosthesis in the area of the ankle joint, %

Эндопротезирование Endoprosthesis	Механические осложнения Mechanical complications			Немеханические осложнения Non-mechanical complications	
	Мягкотканые осложнения Soft-tissue complications	Асептическая нестабильность Aseptic instability	Разрушение конструкции эндопротеза, перелом кости Endoprosthesis destruction, bone fracture	Инфекция Infection	Прогрессирование опухоли (рецидив) Tumor progression (recurrence)
	Тип I Type I	Тип II Type II	Тип III Type III	Тип IV Type IV	Тип V Type V
Первичное эндопротезирование (n = 40) Primary endoprosthesis (n = 40)	5 (подтип А – 0; подтип В – 5) 5 (subtype A – 0; subtype B – 5)	20 (подтип А – 12,5; подтип В – 7,5 %) 20 (subtype A – 12.5; subtype B – 7.5 %)	7,5 (подтип А – 7,5; подтип В – 0) 7,5 (subtype A – 7.5; subtype B – 0)	10 (подтип А – 7,5; подтип В – 2,5) 10 (subtype A – 7.5; subtype B – 2.5)	20 (подтип А – 10; подтип В – 10) 20 (subtype A – 10; subtype B – 10)
Повторное эндопротезирование (n = 16) Repeat endoprosthesis (n = 16)	0 (подтип А – 0, подтип В – 0) 0 (subtype A – 0, subtype B – 0)	25,1 (подтип А – 18,8 %; подтип В – 6,3 %) 25.1 (subtype A – 18.8 %; subtype B – 6.3 %)	6,3 (подтип А – 6,3; подтип В – 0) 6.3 (subtype A – 6.3; subtype B – 0)	18,8 (подтип А – 18,8; подтип В – 0) 18.8 (subtype A – 18.8; subtype B – 0)	–
Всего (n = 56) Total (n = 56)	3,6	21,4	7,1	12,5	20

эндопротеза, что также привело к проведению калечашей операции, в 7,5 % – смерть пациентов в связи с прогрессированием основного заболевания.

В группе исследования не выявлено ни одного случая мягкотканого осложнения (осложнения типа I составили 0 %), явившегося причиной повторного эндопротезирования. Однако у 2 (3,8 %) пациентов сразу после первичного эндопротезирования зарегистрирован асептический некроз лоскута с диастазом послеоперационной раны (осложнение типа IV), который формировался вторичным натяжением.

У пациентов с диагностированной клинической асептической нестабильностью голеностопного эндопротеза (осложнение типа II) после первичного и повторного эндопротезирований средний срок до выявления этого осложнения составил 28,1 мес (от 6 до 102 мес), после первичного эндопротезирования – 30,2 мес (от 3 до 102 мес), после повторного эндопротезирования – 14,3 мес (от 7 до 25 мес). Частота асептической нестабильности составила 21,4 %.

Выявлено, что асептическая нестабильность при первичном и повторном эндопротезированиях, независимо от варианта конструкции эндопротеза в 94 % случаев сопряжена с нестабильностью таранной и только в 6 % – с нестабильностью большеберцовой ножки эндопротеза.

При проведении первичного эндопротезирования частота развития остеопороза большеберцовой и таранной костей непосредственно перед операцией составила 10 %. В связи с этим можно сделать вывод о малом влиянии данного фактора на частоту возникновения асептической нестабильности после первичного эндопротезирования. Однако при повторном эндопротезировании остеопороз большеберцовой кости наблюдался в 18 % случаев, таранной кости – в 84 %, что оказало значимое влияние на качество фиксации ножки эндопротеза и потенциальный риск развития повторной нестабильности его таранной ножки.

У 3 из 4 пациентов поломки конструкции узла эндопротеза (осложнение типа IIIВ; 7,1 %) возникли после развития нестабильности таранной ножи эндопротеза. В общей группе первичных и повторных эндопротезирований голеностопного сустава (n = 56) перипротезный перелом кости (осложнение типа IIIВ; 0 %) не был выявлен ни у одного пациента.

У больных с диагностированной перипротезной инфекцией голеностопного эндопротеза (осложнение типа IV; 12,5 %) после первичного и повторного эндопротезирований средний срок до выявления этого осложнения составил 31 мес (от 7 до 83 мес).

По данным микробиологического исследования в 2 (12,5 %) из 7 выявленных случаев перипротезной

инфекции верифицировано наличие *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* у одного и того же пациента, в 3 случаях — *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, в 2 случаях выявить бактериальный штамм не удалось. В 6 случаях потребовалось проведение двухэтапного ре-эндопротезирования, в 1 случае инфекция вылечена с помощью антибактериальной терапии (лечение начато в течение 2 сут от появления первых симптомов).

Средние функциональные результаты после первичного и повторного эндопротезирования голеностопного сустава оценивались по шкале MSTS и через 6 мес составили 72 % (от 43 до 97 %), а через 12 мес — 78 % (от 49 до 97 %).

Статистический анализ накопленного материала показал, что срок службы онкологического голеностопного эндопротеза (отсутствие осложнений типа I–IV по ISOLS 2013, приведших к его замене) после первичного и повторного эндопротезирования через 10 лет составил $7,5 \pm 17,6$ %.

В исследуемой группе общая выживаемость пациентов с гигантоклеточной опухолью дистального отдела большеберцовой кости через 5 и 10 лет составила $93,8 \pm 10,5$ %, с первичными злокачественными опухолями с поражением дистального отдела большеберцовой кости через 3 года — $95,8 \pm 4,1$ %, через 5 и 10 лет — $91,0 \pm 6,1$ %. Бессобытийная выживаемость больных за 5 и 10 лет оказалась равной $50,0 \pm 11,8$ %.

В группе включенных в исследование пациентов ($n = 40$) прогрессирование заболевания выявлено в среднем через 17,3 мес — в сроки от 1 до 72 мес.

Обсуждение

В течение длительного времени ампутация оставалась одним из стандартных хирургических способов лечения пациентов со злокачественными опухолями костей области голеностопного сустава. До настоящего времени выбор метода реконструкции нижней конечности после резекции дистального отдела большеберцовой кости остается дискуссионным. Варианты включают использование ауто- и аллотрансплантатов, а также артродезирование сустава. Реконструкция дистальных отделов большеберцовой кости васкуляризованным или не васкуляризованным трансплантатом ассоциирована с необходимостью проведения нескольких операций для достижения артродеза, длительными сроками иммобилизации, непредсказуемыми результатами [9, 10]. Для реконструкции аллотрансплантатом характерны длительные сроки реабилитации, высокий риск дезинтеграции, инфицирования трансплантата, возникновения переломов. В отличие от вышеперечисленных способов реконструкции пострезекционных дефектов эндопротезирование дает возможность раннего функционального восстановления и сохранения подвижности голеностопного сустава [11].

В исследовании, проведенном P. Yang и соавт. [12], 8 пациентам со злокачественными опухолями дистального отдела большеберцовой кости проведено эндопротезирование. Медиана наблюдения составила 77 мес. У 3 пациентов отмечался рецидив. У 1 больного развилась инфекция, что привело к повторному ревизионному вмешательству. Средний показатель по шкале MSTS составил 66 %.

В исследовании A.S. Shekkeris и соавт. [7] 6 пациентам с первичными злокачественными опухолями дистального отдела большеберцовой кости проведено эндопротезирование голеностопного сустава. Средняя продолжительность наблюдения составила 9,6 года. Двум пациентам проведена ампутация из-за возникновения персистирующей инфекции. У 4 больных средний показатель по шкале MSTS составил 70 %.

Z. Zhao и соавт. [13] провели систематический обзор 33 исследований, включавших 337 случаев лечения опухолей дистальных отделов большеберцовой кости. Органосохраняющие операции, включающие биологическую реконструкцию, выполнены 290 пациентам. В 165 (57 %) случаях использовался ауто-трансплантат, в 79 (26,8%) — аллотрансплантат, в 10 (3,4%) — дистракционный остеосинтез, в 37 (12,8 %) — эндопротезирование. Выявлено сходство функциональных результатов по шкале MSTS после биологической реконструкции и эндопротезирования — 78,4 и 72,2 % соответственно.

Анализ результатов опубликованных данных и нашего исследования показал, что наиболее частыми и основными осложнениями эндопротезирования голеностопного сустава являются перипротезная инфекция и местный рецидив, приводящие в большинстве случаев к ампутации конечности.

Внедрению онкологического эндопротезирования области голеностопного сустава в широкую клиническую практику долгое время препятствовали сложности в создании оптимальной конструкции эндопротеза, выдерживающей значительные разновекторные нагрузки, обеспечивающей надежную фиксацию к костным сегментам и имеющей компактную форму, позволяющую укрыть его местными тканями после радикальной резекции опухоли [13–15].

Заключение

Анализ накопленного опыта различных реконструктивных операций в области голеностопного сустава, а также непосредственных и отдаленных функциональных результатов каждой из них показывает, что органосохраняющие операции, в том числе эндопротезирование голеностопного сустава, являются альтернативой ампутации, позволяют сохранить высокие реабилитационный потенциал и функциональный статус пациентов.

В ходе статистического анализа данных отдела общей онкологии ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» и отделения комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» за 15 лет определены наиболее частые осложнения онкологического эндопротезирования голеностопного сустава. Превалирующим осложнением явилась нестабильность эндопротеза (21,4 % случаев), при этом частота ранней нестабильности оказалась почти в 2 раза выше частоты поздней нестабильности (в большинстве случаев она связана с нарушением фиксации таранной ножки). Рецидив опухоли также возникает довольно часто (в 20 % случаев). При этом частота рецидива в костях и мягких тканях оказалась одинаковой. Анализ литературы показал, что полученные данные об осложнениях эндопротезирования этой области соответствуют результатам более ранних публикаций. В нашем исследовании выработаны основные принципы онкологического эндопротезирования области голеностопного сустава, позволяющие снизить частоту осложнений, среди которых:

- эффективность неoadъювантного консервативного лечения;

- возможность удаления опухоли в радикальном объеме;
- достаточное количество местных тканей для укрытия имплантата после удаления опухоли;
- выбор эндопротеза с учетом оптимальной конструкции и биомеханики сустава;
- выбор модели имплантатов с высоким потенциалом изноустойчивости;
- выбор оптимального способа фиксации эндопротеза;
- проведение восстановительного лечения в профильном отделении;
- соблюдение пациентом рекомендованного ортопедического режима.

Тем не менее для объективной оценки и увеличения статистической достоверности результатов онкологического эндопротезирования голеностопного сустава требуется большее количество операций, более длительный период наблюдения и консолидация данных различных клиник, выполняющих этот вид хирургических вмешательств. Разработка показаний к таким реконструктивным операциям и тщательный отбор пациентов с учетом эффекта консервативного лечения позволяют сократить количество осложнений и местных рецидивов и достичь хороших функциональных результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Aksnes L.H., Bauer H.C., Jepsen N.L. et al. Limb-sparing surgery preserves more function than amputation: a Scandinavian sarcoma group study of 118 patients. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(6):786–94. DOI: 10.1302/0301-620X.90B6.19805
- Hwang J.S., Mehta A.D., Yoon R.S., Beeb K.S. From amputation to limb salvage reconstruction: evolution and role of the endoprosthesis in musculoskeletal oncology. *J Orthopaed Traumatol* 2014;15(2):81–6. DOI: 10.1007/s10195-013-0265-8
- Grimer R.J., Aydin B.K., Wafa H. Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumors of bone. *Bone Joint J* 2016;98-B(6):857–64. DOI: 10.1302/0301-620X.98B6.37417
- Pala E., Henderson E.R., Calabro T. et al. Survival of current production tumor endoprostheses: Complications, functional results, and a comparative statistical analysis. *J Surg Oncol* 2013;108(6):403–8. DOI: 10.1002/jso.23414
- Соколовский А.В., Соколовский В.А., Алиев М.Д. Отдаленные результаты индивидуализированного первичного и повторного онкологического эндопротезирования области голеностопного сустава при поражении доброкачественными и злокачественными опухолями кости. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2020;12(2–3):5–15. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-5-15
- Sokolovskii A.V., Sokolovskii V.A., Aliev M.D. Long-term results of individual primary and revision oncological endoprosthetics replacements of ankle joint region with lesions of benign and malignant bone tumors. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2020;12(2–3):5–15. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-5-15
- Kerkhoff Y.R., Kosse N.M., Metsaers W.P., Louwerens J.W. Long-term functional and radiographic outcome of a mobile bearing ankle prosthesis. *Foot Ankle Int* 2016;37(12):1292–302. DOI: 10.1177/1071100716661477
- Shekkeris A.S., Hanna S.A., Sewell M.D. et al. Endoprosthetic reconstruction of the distal tibia and ankle joint after resection of primary bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91(10):1378–82. DOI: 10.1302/0301-620X.91B10.22643
- Карпенко В.Ю., Бухаров А.В., Курильчик А.А. и др. Эндопротезирование при опухолевом поражении дистальных отделов конечностей. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2017;6(5):31–6. Karpenko V.Yu., Bukharov A.V., Kurilchik A.A. et al. Endoprosthetics in case of tumor lesion of the distal extremities. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = Oncology. P.A. Herzen Journal* 2017;6(5):31–6. (In Russ.).
- Mavrogenis A.F., Abati C.N., Romagnoli C., Ruggieri P. Similar survival but better function for patients after limb salvage versus amputation for distal tibia osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(6):1735–48. DOI: 10.1007/s11999-011-2238-7
- Chandrasekar C.R., Grimer R.J., Carter S.R. et al. Malignant tumours of the foot and ankle: results of limb salvage and amputation. *Orthop Proc* 2011;93-B(1):79.
- Shalaby S., Shalaby H., Bassiony A. Limb salvage for osteosarcoma of the distal tibia with resection arthrodesis, autogenous fibular graft and Ilizarov external fixator. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88(12):1642–6. DOI: 10.1302/0301-620X.88B12.17879
- Yang P., Evans S., Khan Z. et al. Reconstruction of the distal tibia following resection of aggressive bone tumours using a custom-made megaprosthesis. *J Orthop* 2017;14(3):406–9. DOI: 10.1016/j.jor.2017.06.003
- Zhao Z., Yan T., Guo W. et al. Surgical options and reconstruction strategies for primary bone tumors of distal tibia: A systematic review of complications and functional outcome. *J Bone Oncol* 2018;14:100209. DOI: 10.1016/j.jbo.2018.100209
- Lee S.H., Kim H.S., Park Y.B. et al. Prosthetic reconstruction for tumors of the distal tibia and fibula. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81(5):803–7.
- Ebeid W., Amin S., Abdelmegid A. et al. Reconstruction of distal tibial defects following resection of malignant tumours by pedicled vascularised fibular grafts. *Acta Orthop Belg* 2007;73(3):354–9.

Вклад авторов

A.V. Соколовский: идея, разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи;
A.A. Курильчик: идея, разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор литературы по теме статьи;
V.E. Иванов: сбор и обработка материала, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
V.A. Соколовский: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование;
M.K. Завалишина: обработка материала, обзор литературы по теме статьи.

Authors' contribution

A.V. Sokolovskii: idea, development of the concept and design of the study, collection and processing of the material, article writing;
A.A. Kurilchik: idea, development of the concept and design of research, collection and processing of the material, literature review on the topic of the article;
V.E. Ivanov: collection and processing of the material, literature review on the topic of the article, article writing;
V.A. Sokolovskii: development of the concept and design of study, scientific editing;
M.K. Zavalishina: material processing, literature review on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.V. Соколовский / A.V. Sokolovskii: <https://orcid.org/0000-0002-8181-019X>
A.A. Курильчик / A.A. Kurilchik: <https://orcid.org/0000-0003-2615-078X>
V.I. Иванов / V.E. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-4312-9368>
V.A. Соколовский / V.A. Sokolovskii: <https://orcid.org/0000-0003-0558-4466>
M.K. Завалишина / M.K. Zavalishina: <https://orcid.org/0009-0005-5798-5060>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

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: 18.10.2023. **Принята к публикации:** 15.11.2023.
Article submitted: 18.10.2023. **Accepted for publication:** 15.11.2023.

Восстановление левого купола диафрагмы никелид-титановым металлотрикотажем после комбинированной резекции при лейомиосаркоме

Е.Б. Топольницкий^{1–3}, Н.А. Шефер^{1,2}, А.Н. Юнусов², Е.С. Марченко³

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

²ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»; Россия, 634069 Томск, ул. Ивана Черных, 96;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 36

Контакты: Николай Анатольевич Шефер NAShefer@yandex.ru

Лейомиосаркома диафрагмы – чрезвычайно редкое заболевание. На настоящий момент описаны не более 20 случаев. Все пациенты нуждались в реконструкции купола диафрагмы, в том числе с использованием имплантатов. В статье представлен клинический случай лечения женщины 40 лет с гигантской лейомиосаркомой левого купола диафрагмы. Выполнены экстирпация опухоли единым блоком с диафрагмой и стенкой перикарда и последующее восстановление грудобрюшной преграды никелид-титановым металлотрикотажем.

Ключевые слова: лейомиосаркома, диафрагма, никелид титана, реконструкция

Для цитирования: Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Юнусов А.Н., Марченко Е.С. Восстановление левого купола диафрагмы никелид-титановым металлотрикотажем после комбинированной резекции при лейомиосаркоме. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(4):52–5. <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-52-55>

RECONSTRUCTION OF THE LEFT DIAPHRAGMIC CUPOLA USING TITANIUM NICKELIDE METALLIC KNITTED MESH AFTER COMBINATION RESECTION DUE TO LEIOMYOSARCOMA

E.B. Topolnitskiy^{1–3}, N.A. Shefer^{1,2}, A.N. Yunusov², E.S. Marchenko³

¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskij Tract, Tomsk 634050, Russia;

²Tomsk Regional Clinical Hospital; 96 Ivan Chernykh St., Tomsk 634069, Russia;

³National Research Tomsk State University, 36 Leninskij prospekt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Nikolay Anatolyevich Shefer NAShefer@yandex.ru

Leiomyosarcoma of the diaphragm is an extremely rare disease. No more than 20 cases have been described so far. All patients needed reconstruction of the dome of the diaphragm, including with the use of implants. The article presents a clinical case of treatment of a 40-year-old woman with giant leiomyosarcoma of the left diaphragmic cupola. The extirpation of the tumor as a single block with the diaphragm and the pericardial wall was performed, followed by the restoration of the abdominal obstruction with nickel-titanium metal knitwear.

Keywords: leiomyosarcoma, diaphragm, titanium nickelide, reconstruction

For citation: Topolnitskiy E.B., Shefer N.A., Yunusov A.N., Marchenko E.S. Reconstruction of the left diaphragmic cupola using titanium nickelide metallic knitted mesh after combination resection due to leiomyosarcoma. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(4):52–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-52-55>

Введение

Лейомиосаркомы представляют собой группу злокачественных мезенхимальных опухолей, состоящих из клеток гладкомышечной дифференцировки и характеризующихся вариабельной морфологией и агрессивным типом роста [1, 2]. По данным ряда авторов, частота встречаемости данных опухолей в структуре всех мягкотканых сарком различна и может достигать 25 % [1–3]. В зависимости от локализации лейомиосаркомы делят на 4 группы: внутрибрюшные (40–45 % случаев), с поражением мягких тканей конечностей (30–35 % случаев), кожи (15–20 % случаев) и стенки сосуда (не превышает 2–5 % случаев) [4]. До настоящего момента основным методом радикального лечения данной патологии является хирургическое вмешательство, что обусловлено относительной резистентностью опухоли к химиолучевой терапии. Рассматриваются варианты адьювантной системной химиотерапии, однако с учетом отсутствия достоверного влияния на показатели безрецидивной выживаемости только в качестве паллиативной помощи [5].

Среди описанных случаев внутригрудной локализации наиболее часто встречается лейомиосаркома стенки пищевода и легкого, реже — сердца [6, 7]. Локализация данного типа опухоли с поражением купола диафрагмы наблюдается крайне редко; к настоящему времени в литературе описаны не более 20 случаев [8, 9]. У всех пациентов опухоль характеризовалась медленным темпом роста, что обусловило ее гигантские размеры, поздние симптоматику и диагностику. В таких случаях при выборе хирургической тактики используют комбинированные варианты резекций и реконструкции, в том числе с использованием имплантатов.

Ниже представлены клинический случай лечения гигантской лейомиосаркомы диафрагмы и результаты успешного хирургического лечения с восстановлением купола диафрагмы никелид-титановым металлопротезом.

Клинический случай

Пациентка М., 40 лет, обратилась к терапевту по месту жительства с жалобами на одышку при стандартной физической нагрузке, приступы сухого надсадного кашля, общую слабость, учащенное сердцебиение. На протяжении последних 2 мес отмечала усиление жалоб. Из анамнеза известно, что диспансерные плановые обследования больная проходила нерегулярно. Последняя рентгенография органов грудной клетки выполнена 3 года назад; по ее результатам выявлена деформация левого купола диафрагмы. Поскольку на тот момент жалоб не было, пациентка отказалась от дообследования.

При объективном осмотре пациентка правильного телосложения, питание удовлетворительное. Грудная клетка не деформирована. Аускультативно дыхание сле-



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки. В левой плевральной полости определяется гигантское новообразование с компрессией левого легкого и смещением средостения вправо

Fig. 1. Multispiral computed tomography of the thoracic organs. In the left pleural cavity, a giant neoplasm with compression of the left lung and shift of the mediastinum to the right is determined

ва резко ослаблено, выслушивается преимущественно в верхних отделах. Тоны сердца приглушены, в стандартных точках не выслушиваются. При перкуссии определяется притупление звука в нижних отделах до уровня III межреберья.

По результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки в левой плевральной полости определяется гигантское новообразование солидного строения, занимающее большую часть левого гемиторакса с компрессией нижней доли левого легкого и смещением средостения вправо (рис. 1). В ходе фибробронхоскопии в левой половине трахеобронхиального дерева выявлена деформация верхнедолевого бронха со сдавлением нижнедолевого бронха. По результатам иммуногистохимического исследования материала, полученного путем трепанобиопсии, обнаружена лейомиосаркома умеренной степени дифференцировки.

После дообследования установлен диагноз: лейомиосаркома левой плевральной полости (T4NxM0G3). Данный клинический случай рассмотрен на онкологическом консилиуме, по решению которого пациентка направлена на хирургическое лечение.

После предоперационной подготовки выполнены боковая торакотомия слева, экстирпация опухоли с тотальной резекцией левого купола диафрагмы, левой боковой стенкой перикарда, атипичной резекцией нижней доли левого легкого, субтотальной плеврэктомией и медиастинальной лимфаденэктомией. Опухоль представляла собой многоузловой солидный конгломерат, исходящий из мышечной части заднего ската диафрагмы и полностью замещающий левый купол диафрагмы с явлениями инвазии в соседние анатомические структуры (рис. 2).



Рис. 2. Этап удаления лейомиосаркомы левого купола диафрагмы. Макропрепарат опухоли

Fig. 2. Stage of removal of leiomyosarcoma of the left dome of the diaphragm. Macroreparation of the tumor

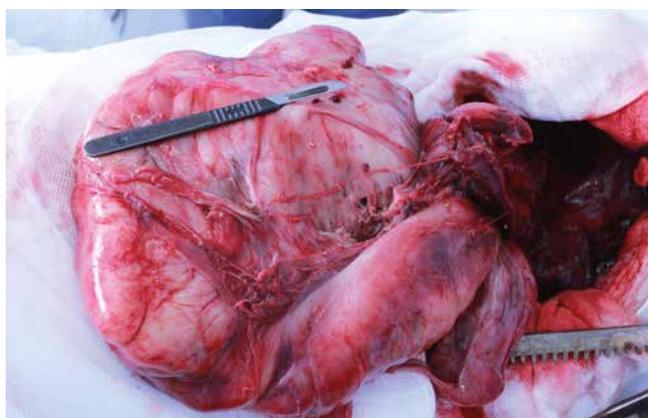


Рис. 3. Этап операции. Купол диафрагмы восстановлен металлотрикотажем из никелида титана

Fig. 3. Operation stage. The dome of the diaphragm is restored with metallic knitwear made of titanium nickelide



Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки через 12 мес после операции. В проекции боковой поверхности перикарда и левого купола диафрагмы определяется имплантат

Fig. 4. Multispiral computed tomography of the thoracic organs. 12 months after surgery. In the projection of the lateral surface of the pericardium and the left dome of the diaphragm, the implant is determined

На реконструктивном этапе выполнено полное замещение левого купола диафрагмы двухслойным металлотрикотажем из никелида титана (рис. 3). Интраоперационная кровопотеря составила 500 мл.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка активизирована на 2-е сутки после операции. Плевральные дренажи удалены на 2-е и 5-е сутки. Больная выписана из стационара на 12-е сутки. По результатам гистологического исследования операционного материала данных за метастатическое поражение регионарного лимфатического аппарата не выявлено. В ходе контрольного обследования пациентки в срок до 12 мес признаков деформации и грыжевых дефектов в проекции имплантата не отмечено (рис. 4).

Обсуждение

С учетом современных достижений в хирургии и анестезиологии единственное, что может ограничить резектабельность местно-распространенных и гигантских опухолей, — это здравый смысл. Комбинированные вмешательства с резекцией и удалением нескольких анатомических структур требуют тщательного дооперационного планирования, в том числе прогнозирования возможности использования имплантатов. Это особенно актуально, когда предполагается вовлечение в опухолевый процесс диафрагмы. Повышенные статические и динамические нагрузки, которые постоянно воздействуют на грудобрюшную преграду, диктуют особые требования к имплантату. Большинство современных работ, связанных с хирургией диафрагмы, направлены на коррекцию грыжевых дефектов и релаксации, при этом сообщения о тотальном восстановлении ее купола в отечественных источниках практически не встречаются, в том числе по причине отсутствия оптимального материала для реконструкции [10–13]. Класс имплантатов, изготовленных из никелида титана, широко известен в медицинском сообществе, однако появление новых форм плетения оживило интерес к материалу [14–15]. Применение металлотрикотажа из никелида титана благодаря сверхэластичным его свойствам продемонстрировало удовлетворительные результаты при восстановлении диафрагмы.

Заключение

Появление металлотрикотажа из никелида титана позволило открыть новые возможности в реконструкции анатомических структур грудной клетки. Данный материал можно считать оптимальным для замещения пострезекционных дефектов диафрагмы, в том числе сочетанных с дефектами перикарда.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Serrano C., George S. Leiomyosarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27(5):957–74. DOI:10.1016/j.hoc.2013.07.002
- Devaud N., Vornicova O., Abdul Razak A.R. et al. Leiomyosarcoma: current clinical management and future horizons. *Surg Oncol Clin N Am* 2022;31(3):527–46. DOI: 10.1016/j.soc.2022.03.011
- Гафтон Г.И., Шукин В.В., Сinyaкин М.С. и др. Лейомиосаркома мягких тканей. Клиническая характеристика и результаты лечения. *Вопросы онкологии* 2016;62(4):439–41.
- Gafton G.I., Shchukin V.V., Sinyachkin M.S. Leiomyosarcoma of soft tissues. Clinical characteristics and results of treatment. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2016;62(4):439–41. (In Russ.).
- Yankol Y., Mecit N., Kanmaz T. et al. Leiomyosarcoma of the retrohepatic vena cava: Report of a case treated with resection and reconstruction with polytetrafluoroethylene vascular graft. *Ulus Cerrahi Derg* 2015;31(3):162–5. DOI: 10.5152/UCD.2015.2882
- Kannan S., Chong H.H., Chew B. et al. Leiomyosarcoma in the extremities and trunk wall: systematic review and meta-analysis of the oncological outcomes. *World J Surg Oncol* 2022;20(1):124. DOI: 10.1186/s12957-022-02584-4
- Новожилова Е.Н., Падалюк В.И., Кононец П.В. и др. Лейомиосаркома пищевода. *Сибирский онкологический журнал* 2020;19(1):126–33. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-126-133
- Novozhilova E.N., Padalyuk V.I., Kononets P.V. et al. Leiomyosarcoma of the esophagus. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2020;19(1):126–33. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-126-133
- Formigosa L.A.C., Dos Santos L.F., Martins J.D.N. et al. Management of primary cardiac leiomyosarcoma. *Ecancermedicalscience* 2023;15(17):1562. DOI: 10.3332/ecancer.2023.1562
- Belaabidia B., Sellami S., Benelkhatay R. et al. Leiomyosarcoma of the diaphragm: a case report and review of the literature. *Cancer Radiother* 2006;10(3):137–41. DOI: 10.1016/j.canrad.2005.10.010
- Strauch J.T., Aleksic I., Schorn B. et al. Leiomyosarcoma of the diaphragm. *Ann Thorac Surg* 1999;67(4):1154–5. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)00128-9
- Топольницкий Е.Б., Дамбаев Г.Ц., Шефер Н.А. и др. Замещение пострезекционных дефектов перикарда, диафрагмы, грудной стенки сетчатым имплантатом из никелида титана. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии* 2012;15(1):14–21. Topolnitsky E.B., Dambaev G.Ts., Shefer N.A. et al. Replacement of post-resection defects of the pericardium, diaphragm, and chest wall with a titanium nickelide mesh implant. *Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoy hirurgii = Questions of Reconstructive and Plastic Surgery* 2012;15(1):14–21. (In Russ.).
- Топольницкий Е.Б., Дамбаев Г.Ц., Ходоренко В.Н. и др. Реакция тканей на сетчатый имплантат из никелида титана после замещения пострезекционных дефектов анатомических структур грудной клетки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2012;153(3):366–70. Topolnitsky E.B., Dambaev G.Ts., Khodorenko V.N. et al. Tissue response to a titanium nickelide mesh implant after replacement of post-resection defects in the anatomical structures of the chest. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2012;153(3):366–70. (In Russ.).
- Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Марченко Е.С. и др. Видеоторакоскопическая коррекция посттравматической диафрагмальной грыжи через 62 года после ранения грудобрюшной преграды. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2022;2:62–6. DOI: 10.17116/hirurgia202202162
- Topolnitsky E.B., Shefer N.A., Marchenko E.S. et al. Video-assisted thoracoscopic correction of post-traumatic diaphragmatic hernia 62 years after injury to the abdominal obstruction. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery* 2022;2:62–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202202162
- Дамбаев Г.Ц., Топольницкий Е.Б., Понтер В.Э. и др. Имплантаты с памятью формы в торакальной хирургии. Томск: Научно-производственное предприятие «МИЦ», 2016. 232 с. Dambaev G.Ts., Topolnitsky E.B., Gunter V.E. Shape memory implants in thoracic surgery. Tomsk: Scientific and production enterprise “MITZ”, 2016. (In Russ.).
- Yasenchuk Y.F., Marchenko E.S., Gunter S.V. et al. Softening Effects in Biological Tissues and NiTi Knitwear during Cyclic Loading. *Materials (Basel)* 2021;14(21):6256. DOI: 10.3390/ma14216256
- Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Марченко Е.С. и др. Особенности интеграции двухслойного металлотрикотажа из никелида титана при замещении торакоабдоминального дефекта в эксперименте. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2023;8(2):244–53. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.2.24
- Topolnitsky E.B., Shefer N.A., Marchenko E.S. et al. Features of the integration of two-layer metal knitwear from titanium nickelide in the replacement of a thoracoabdominal defect in the experiment. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2023;8(2):244–53. (In Russ.). DOI: 10.29413/ABS.2023-8.2.24

Вклад авторов

Е.Б. Топольницкий: сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование;
Н.А. Шефер, А.Н. Юнусов: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи.

Authors' contribution

E.B. Topolnitsky: collecting and processing of material, article writing, editing;
N.A. Shefer, A.N. Yunusov: collection and processing of material, statistical data processing, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Б. Топольницкий / E.B. Topolnitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-5674-0177>
Н.А. Шефер / N.A. Shefer: <https://orcid.org/0000-0002-0011-8370>
А.Н. Юнусов / A.N. Yunusov: <https://orcid.org/0009-0008-5889-1789>
Е.С. Марченко / E.S. Marchenko: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

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: 05.09.2023. Принята к публикации: 10.10.2023.

Article submitted: 05.09.2023. Accepted for publication: 10.10.2023.

Эффективность комбинированного лечения при остеосаркоме грудного позвонка с солитарным метастазом в предсердии: клинический случай

А.А. Тарарыкова¹, А.К. Валиев¹, П.В. Кононец¹, Э.Р. Чарчян², Р.М. Кабардаев¹, А.В. Федорова¹, Г.С. Батырова¹, А.Р. Шин¹, Н.А. Козлов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, пер. Абрикосовский, 2

Контакты: Анастасия Алексеевна Тарарыкова anastasiatararykova@gmail.com

Введение. Первичная остеосаркома позвонка и редкое метастатическое поражение сердца считаются значимыми факторами неблагоприятного прогноза. Согласно данным литературы, комбинированное лечение, в том числе удаление метастаза в сердце, при солитарном поражении обеспечивает наилучшие результаты.

Клинический случай. Мужчина, 27 лет, с остеосаркомой позвонка Th₈ и метастатическим поражением левого предсердия. С октября 2019 г. по февраль 2020 г. проведены 5 курсов химиотерапии (цисплатин и доксорубин), отмечена положительная динамика. Далее выполнено поэтапное удаление очагов: в марте 2020 г. – спондилэктомия позвонка Th₈ с комбинированной стабилизацией, в сентябре 2020 г. – субтотальная резекция с пластикой правого предсердия, трикуспидального клапана и протезированием правой коронарной артерии. Между 1-й и 2-й операциями проведены еще 4 курса химиотерапии по прежней схеме. Спустя 24 мес после завершения лечения признаков заболевания нет.

Заключение. В данной работе представлен уникальный случай лечения первичной остеосаркомы и метастатического поражения редкой локализации. Мультидисциплинарный подход и комбинированное лечение в профильных центрах увеличивают шансы на благоприятный исход в таких случаях.

Ключевые слова: остеосаркома, позвоночник, опухоль кости, олигометастазы, метастаз в сердце, комбинированное лечение, клинический случай

Для цитирования: Тарарыкова А.А., Валиев А.К., Кононец П.В. и др. Эффективность комбинированного лечения при остеосаркоме грудного позвонка с солитарным метастазом в предсердии: клинический случай. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(4):56–63. <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-56-63>

CASE REPORT: ROLE OF MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN A CASE OF SPINE OSTEOSARCOMA WITH OLIGOMETASTATIC HEART DISEASE

A.A. Tararykova¹, A.K. Valiev¹, P.V. Kononets¹, E.R. Charchyan², R.M. Kabardaev¹, A.V. Fedorova¹, G.S. Batoryova¹, A.R. Shin¹, N.A. Kozlov¹

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

²B.V. Petrovsky Russian Surgery Research Center; 2 Abrikosovsky Lane, Moscow 119991, Russia

Contacts: Anastasia Alekseevna Tararykova anastasiatararykova@gmail.com

Introduction. Primary spinal osteosarcoma and rare metastatic heart lesion are considered significant factors for poor prognosis. The available work indicates that combined treatment, including the radical surgery of heart solitary metastatic lesion, probably provides the best outcome.

Case report. Man, 27-year-old, with Th₈ spinal osteosarcoma and solitary left atrial metastasis. From October 2019 to February 2020 5 cycles of chemotherapy (high doses of platinum and doxorubicin) were carried out with positive effect. Next steps were surgery: March 2020 – spondylectomy of the Th₈ vertebra with combined stabilization; September 2020 – subtotal resection with plasty of the right atrium, tricuspid valve and prosthesis of the right coronary artery. Between the first and second surgery, 4 more same chemotherapy cycles were carried out. Currently, 24 months after completion of treatment, there are no signs of the disease.

Conclusion. The article presents a unique case of treatment of primary osteosarcoma and metastatic lesion of rare location. Multidisciplinary approach and combination treatment in specialized centers increase the probability of favorable outcome in such cases.

Keywords: osteosarcoma, spine, bone tumor, oligometastasis, heart metastasis, multimodal treatment, case report

For citation: Tararykova A.A., Valiev A.K., Kononets P.V. et al. Case report: role of multidisciplinary approach in a case of spine osteosarcoma with oligometastatic heart disease. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(4):56–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3687-2023-15-4-56-63>

Введение

Низкая частота встречаемости остеосаркомы позвоночника (0,85–3 % случаев), ее анатомическое расположение и близость к жизненно важным структурам затрудняют лечение пациентов с данной патологией [1]. Показатели выживаемости больных остеосаркомой намного ниже при поражении позвоночника по сравнению с поражением конечностей, при этом 5-летняя общая выживаемость достигает 30–40 %. Частота встречаемости метастазов этой опухоли в сердце неизвестна. Анализ литературы продемонстрировал, что инвазия в сердце, гистологически подтвержденная при посмертной аутопсии, зарегистрирована у 2 % пациентов с саркомой мягких тканей или кости (включая остеосаркому) и ассоциирована с очень плохим прогнозом.

При метастазах остеосаркомы их полное хирургическое удаление может обеспечить 5-летнюю выживаемость в 40 % [2]. Однако этот вывод основан на оценке данных пациентов преимущественно с метастазами в легких. При первичном и вторичном поражении редких локализаций радикальное хирургическое вме-

шательство возможно не всегда. В таких случаях большую роль играет лекарственная периоперационная терапия, которая позволяет выполнить адекватное и радикальное хирургическое лечение, что в комбинации улучшает онкологические и функциональные результаты. В ходе анализа литературы мы не нашли сообщений о сочетании первичной остеосаркомы позвоночника и метастатического поражения сердца.

Ниже представлен уникальный случай лечения такой сочетанной патологии.

Клинический случай

У пациента К., 27 лет, в мае 2019 г. впервые появилась боль в спине. При дообследовании — компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии грудного отдела позвоночника, проведенных в августе 2019 г., — выявлено, что тело позвонка Th₈ тотально выполнено опухолью неоднородной солидной структуры с участками бесструктурной оссификации, внекостным компонентом вокруг тела позвонка толщиной до 1,5 см (рис. 1).

На этом фоне определялся патологический компрессионный перелом тела позвонка 3-й степени (тело по-

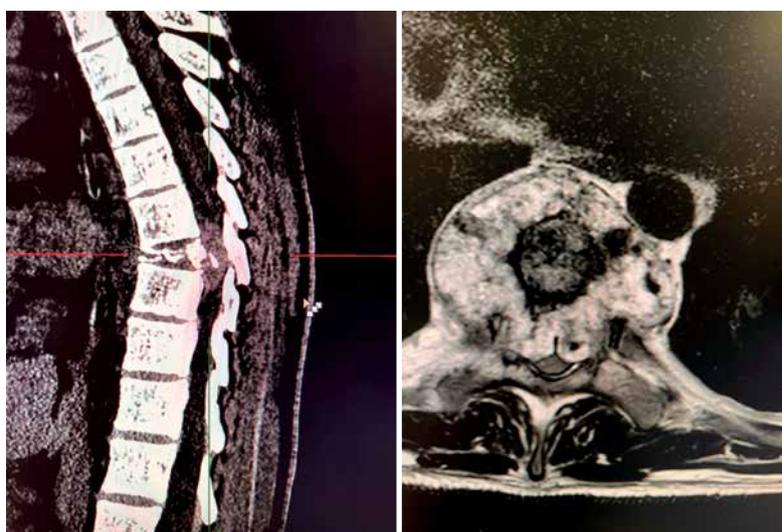


Рис. 1. Обследование пациента К., 27 лет, от августа 2019 г.: а – рентгеновская компьютерная томография, сагиттальная реконструкция; б – магнитно-резонансная томография в режиме T2, аксиальный срез

Fig. 1. Examination of patient K., 27 years, from August 2019: а – X-ray computed tomography, sagittal reconstruction; б – T2-weighted magnetic resonance imaging, axial projection

звонка представлено тонкой полоской ткани) с распространением элементов деформированного тела, костных отломков и внекостного компонента интраканально и практически с полным перекрытием просвета позвоночного канала. По поводу патологического перелома и ухудшающейся клинической картины одномоментно выполнена декомпрессионная ламинэктомия с биопсией опухоли.

При дообследовании по данным КТ органов грудной клетки от сентября 2019 г. выявлено перикардиальное мягкотканное образование справа. Пациент направлен в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, где выполнен пересмотр гистологических препаратов и подтвержден диагноз «остеосаркома грудного позвонка». На первом этапе назначена 1-я линия химиотерапии (ХТ). С октября 2019 г. по февраль 2020 г. проведены 5 курсов ХТ по схеме AP: доксорубин в дозе 25 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни, цисплатин в дозе 10 мг/м² внутривенно в 4-й день на фоне гипергидратации. С 5 по 14-й день в качестве поддержки назначали гранулоцитарные колониестимулирующие факторы. Интервал между курсами составлял 21 день. Перед началом ХТ и далее каждые 2 курса выполнялись электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ), оценка уровня тропонина I и NPrroBNp. На фоне ХТ отмечалось снижение болевого синдрома, а по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, от февраля 2020 г. выявлены значительное уменьшение метаболической активности первичного очага и сокращение размера солитарного метастаза в предсердии.

С учетом распространенности заболевания (солитарный очаг в сердце) и эффекта от лечения принято решение о поэтапном удалении очагов. После первой операции оценен лечебный патоморфоз в удаленном материале, проведены контрольное обследование (исключение появления новых очагов) и ХТ.

В марте 2020 г. проведены спондилэктомия позвонка Th₈ и комбинированная стабилизация. Первым этапом выполнены ламинэктомия этого позвонка с резекцией задних отрезков 8 ребер, отделение опухоли от твердой мозговой оболочки без ее вскрытия, мобилизация тела позвонка Th₈ со всех сторон, а также спондилэктомия данного позвонка с опухолью.

Следующим этапом выполнен передний корпородез эндопротезом тела позвонка и собрана фиксирующая система. В послеоперационный период отмечены регрессия неврологического дефицита и последующее полное восстановление всех видов чувствительности. Рана зажила первичным натяжением, без особенностей.

По данным гистологического исследования послеоперационного материала выявлен лечебный патоморфоз III степени (99 % некроза опухоли) (рис. 2). При микроскопическом исследовании определялись фрагменты губчатой кости, частично замещенной гипоклеточной фиброзной тканью без атипии, с очагами ангиоматоза,

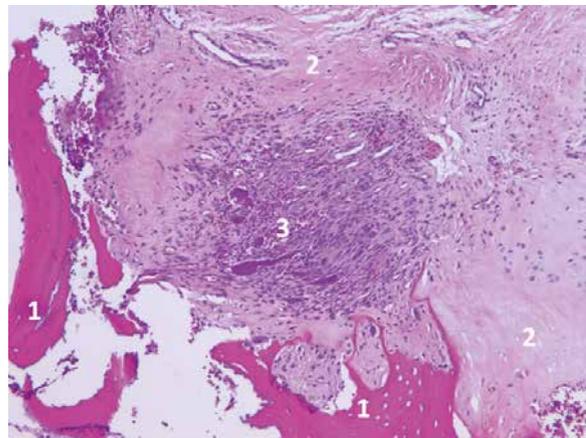


Рис. 2. Очаг роста остеосаркомы high grade в позвонке. Операционный материал после химиотерапии. Межбалочные пространства разрушенной кости (1) заполнены полями реактивной фиброзной ткани (2), среди которых обнаружен очаг остаточной остеосаркомы диаметром 0,5 мм (3). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 2. The growth site of high-grade osteosarcoma in the vertebra – surgical material after chemotherapy. The spaces between the beams of the destroyed bone (1) are filled with fields of reactive fibrous tissue (2), among which a focus of residual osteosarcoma with a diameter 0.5 mm (3). Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$ magnification)

реактивного остео- и хондрогенеза, а также единичными микрофокусами резидуальной остеосаркомы – лечебный патоморфоз III степени (по Nivos) (99 % некроза опухоли).

Рентгенологическая и КТ-картина после операции представлена на рис. 3. Тело позвонка Th₈ замещено протезом. Задняя стабилизирующая система – без признаков нестабильности. Наличие остаточной опухоли по данным КТ не выявлено.

С мая 2020 по июнь 2020 г. проведены 6-й и 7-й курсы ХТ по прежней схеме. Наблюдалась положительная динамика: дальнейшее сокращение размеров и снижение метаболической активности солитарного метастаза в предсердии. С июня 2020 г. по июль 2020 г. выполнены 8-й и 9-й курсы ХТ. По данным обследований от августа 2020 г. размеры солитарного метастаза – без изменений, однако отмечается снижение градиента его плотности при контрастировании, сохраняются признаки инвазии образования в боковую стенку правого предсердия.

Следующим этапом в сентябре 2020 г. выполнены субтотальная резекция правого предсердия с пластикой ксеноперикардом, пластика трикуспидального клапана аутоперикардом по Batista и протезирование правой коронарной артерии аутовенозным протезом. Интраоперационно, пальпаторно и визуально в правом предсердии определялось объемное образование размером до 7 см, располагающееся на правой боковой стенке с переходом на заднюю стенку (рис. 4).

Край опухолевого образования проходил непосредственно по краю правой коронарной артерии. Опухолевое

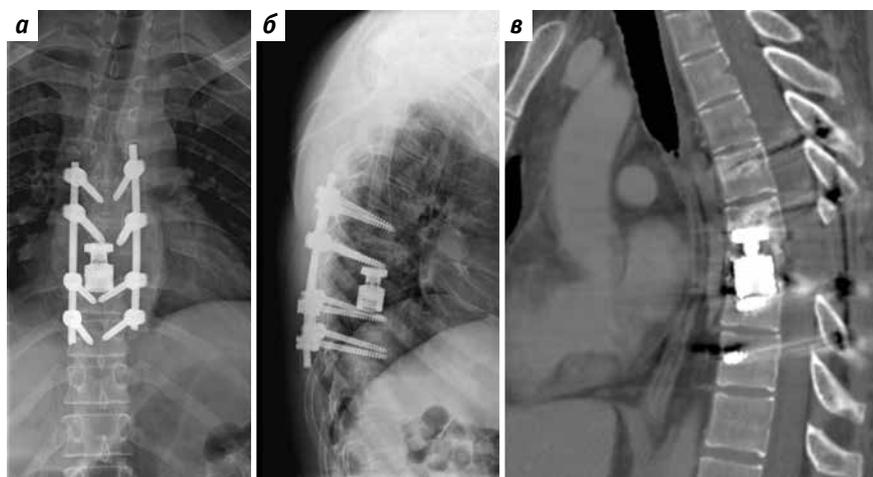


Рис. 3. Результаты обследований после операции: а, б – рентгенография грудного отдела позвоночника в двух проекциях; в – рентгеновская компьютерная томография, сагиттальная реконструкция

Fig. 3. Results of postoperative examinations: а, б – X-ray of the thoracic spine in two projections; в – X-ray computed tomography, sagittal reconstruction



Рис. 4. Ревизия раны
Fig. 4. Surgical wound exploration



Рис. 5. Макропрепарат опухоли
Fig. 5. Tumor macro examination

образование трансмурально прорастало в перикард. Опухоль занимала правую боковую поверхность с переходом на заднюю стенку, не достигая устья нижней полой вены на 1 см, верхним полюсом прорастала створку трикуспидального клапана и прилежала к правой коронарной артерии на протяжении 3 см. Выполнена резекция предсердия с захватом всех вовлекаемых в процесс анатомических структур (рис. 5).

Во время операции край резекции оценивался в ходе срочного гистологического исследования. Резекция правого предсердия потребовалась 1 раз. Выполнена резекция створки трикуспидального клапана с пластикой последнего аутоперикардом по *Vatista*, а затем пласти-

ка правого предсердия ксеноперикардом с последующей пликацией ксеноперикарда с целью уменьшения объема правого предсердия (рис. 6). Для пластики правой коронарной артерии на протяжении 3 см на правой голени выделена и резецирована большая подкожная вена.

В ходе гистологического исследования подтверждено метастатическое поражение сердца остеосаркомой: определялись фрагмент стенки предсердия с узлом остеосаркомы и признаками лечебного патоморфоза IIА степени по *Hivovs* (сохранено 52 % опухоли) и фрагмент стенки предсердия с узлом остеосаркомы и признаками лечебного патоморфоза IIВ степени (сохранено 19 % опухоли) (рис. 7).

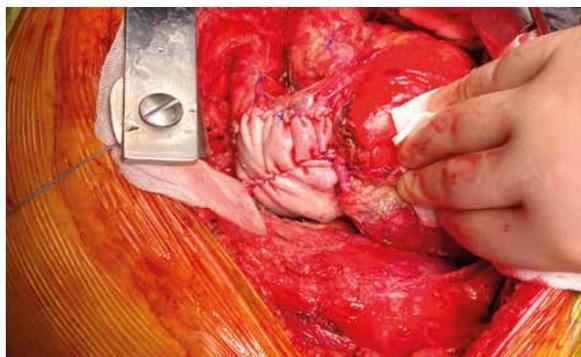


Рис. 6. Окончательный вид сердца после пластики ксеноперикардом
Fig. 6. The final view of the heart after plasty with xenopericardium

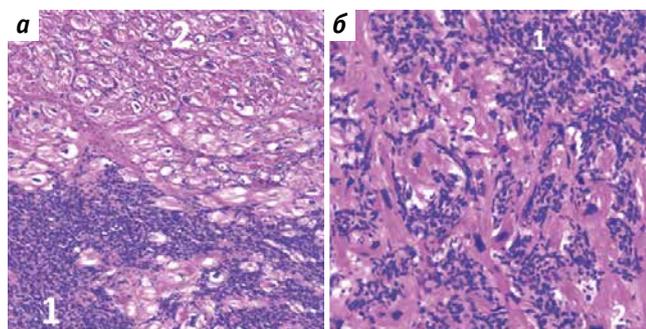


Рис. 7. Гистологическое исследование операционного материала после химиотерапии: а – $\times 100$; б – $\times 200$. Метастаз остеосаркомы high grade в миокарде. Клетки остеосаркомы (1) инфильтрируют миокард, разволокняя и сдавливая кардиомиоциты (2). Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 7. Histological examination of the operative material after chemotherapy: a – $\times 100$; б – $\times 200$. High grade osteosarcoma metastasis in the myocardium. Osteosarcoma cells (1) infiltrate the myocardium separating and compressing cardiomyocytes (2). Hematoxylin and eosin staining



Рис. 8. Мультиспиральная компьютерная томография – ангиография сердца в аксиальной плоскости
Fig. 8. Spiral computed tomography – heart angiography in the axial plane

На рис. 8 представлена КТ-картина изменений в сердце после хирургического вмешательства. После операции правое предсердие деформировано, его объем уменьшен, по латеральной стенке определяются участки фиброзных изменений с участками уплотнения постоперационного генеза. Размеры правого предсердия $4,5 \times 3,7$ см. Данных, свидетельствующих о наличии тканевого образования, на момент обследования не получено.

Пациент находился под динамическим наблюдением. Согласно контрольным исследованиям от сентября 2022 г. данных, свидетельствующих о рецидиве или прогрессировании заболевания, не получено. По результатам Эхо-КГ (в В- и М-режимах), проведенной в июне 2020 г., до операции на сердце, фракция выброса левого желудочка составила 63 %, в сентябре 2022 г. – 69 %.

Обсуждение

Ежегодно абсолютное число впервые установленного диагноза «злокачественное новообразование кости» в России составляет не более 1500 случаев [3, 4]. Остеосаркома является наиболее распространенным заболеванием среди всех первичных злокачественных опухолей костей, при этом поражение позвонков составляет 3–5 % [1]. Химиотерапия как часть комплексного лечения значительно улучшает показатели 5-летней выживаемости у больных локализованной остеосаркомой (20 до 60 %). Преимущества предоперационной ХТ заключаются в возможности оценки *in vivo* активности химиотерапевтических препаратов и облегчении выполнения операции. Целесообразность такой терапии определяется степенью лекарственного патоморфоза, которая является надежным независимым прогностическим фактором. При выраженном ответе опухоли на лечение (некроз опухоли ≥ 90 %) имеется большая вероятность увеличения показателей безрецидивной и общей выживаемости, поэтому послеоперационно проводится ХТ с использованием тех же цитостатиков. Стоит отметить, что в нашем случае пациент получил максимальное количество курсов периоперационной ХТ без значимых побочных эффектов. Тошнота и рвота, астения соответствовали 1–2-й степени по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0. Антрациклины, к которым относится доксорубицин, являются основным классом препаратов для лечения сарком мягких тканей, поэтому в случае нарастания клинического и объективного ответов на терапию при тщательном контроле состояния больного и наблюдении кардиолога допускается превышение кумулятивной дозы (больше 550 мг/м^2). В нашем случае кумулятивная доза доксорубицина составила 675 мг/м^2 ; отклонений по Эхо-КГ, ЭКГ и кардиомаркерам при регулярном мониторинге не отмечалось.

При метастазах остеосаркомы их полное хирургическое удаление может обеспечить достижение 5-летней

выживаемости в 40 % [2]. Частота встречаемости метастазов этой опухоли при первичном обращении составляет до 16 % [1, 5]. Частота же их возникновения в сердце в настоящее время достоверно неизвестна. В литературе приведены несколько серий случаев. Так, в работе R. Hartemayer и соавт. описаны 64 случая развития метастазов остеосаркомы, в основном у детей и подростков [6–9]. Чаще всего описываются случаи сочетания прогрессирования заболевания и возникновения метастазов в легких и костях. При этом метастазы сарком в сердце развивались чаще в миокарде, чем перикарде; двустороннее или диффузное поражение наблюдалось у 30–35 % пациентов, поражение эндокарда или полостей сердца – только у 5 %. В работе R. Hartemayer и соавт. описан 21 случай истинных метастазов остеосаркомы в сердце. Из них в 8 случаях выполнено комбинированное лечение (удаление опухоли и ХТ), в 4 – только ХТ, в 3 – только удаление опухоли. Медиана выживаемости без прогрессирования после операции (в том числе при комбинированном лечении) составила 11 мес. Наилучшие результаты были достигнуты у пациентов, получивших комбинированное лечение [7].

В ретроспективном исследовании М.А. Platonov и соавт. проанализированы 25 наблюдений за период с 1957 по 2004 г. В него включены пациенты разного возраста (от 7 до 52 лет). На момент публикации работы (2005 г.) 71 % больных, перенесших резекцию стенки сердца, были живы. В анализ также вошли пациенты с опухолевым тромбозом, распространяющимся в полость сердца. Они составили отдельную группу, поскольку некоторые из них могли быть исключены из исследования, и это бы несильно повлияло на его результаты. Авторы пришли к выводу, что хирургическое вмешательство может обеспечить наилучшие результаты при метастазах остеосаркомы в сердце [10]. Наш клинический случай подтверждает данное заключение. В РФ также описаны серии случаев успешного удаления первичной опухоли сердца. Например, в период с 2011 по 2018 г. в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России (г. Челябинск) прооперированы 52 больных с новообразованиями сердца. У большинства из них диагностирована миксома сердца [11]. В Национальном медицинском исследовательском центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева больной 48 лет с недифференцированной плеоморфной саркомой сердца были выполнены протезирование митрального клапана механи-

ческим протезом «Карбоникс-26», удаление опухоли с поражением левого предсердия, левого желудочка и митрального клапана в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и фармакоолодовой кардиоopleгии [12].

Клинические признаки и симптомы метастатических новообразований сердца включают одышку, кашель, боль в груди, сердцебиение, синдром верхней полой вены и выпот в перикард. В нашем случае подобные жалобы отсутствовали. Метастатическое поражение сердца было выявлено при установлении диагноза. Названные изменения оценены по данным рентгеновской КТ в динамике за период с 28.11.2019 по 24.08.2020 на фоне ХТ (АР), в сроки после проведения ХТ и непосредственно перед операцией (27.08.2020) выполнена также МРТ сердца (рис. 9).

Данные КТ соответствовали мягкотканной опухоли в области боковой (латеральной) и нижней стенок правого предсердия без четкой дифференцировки от его стенок. Отмечена выраженная положительная динамика за период наблюдения на фоне ХТ. Явных участков оссификации в структуре опухоли не выявлено.

С учетом наличия у пациента верифицированной опухоли позвоночника в анамнезе, а также ответа опухоли в сердце на проводимую ХТ диагноз «метастаз остеосаркомы в сердце» был ведущим. Различия между первичными и вторичными новообразованиями сердца обычно определяются эмпирически, поскольку почти все метастазы в сердце развиваются у пациентов с известными несердечными первичными злокачественными новообразованиями.

Опухоли, метастазирующие в сердце, являются одной из наименее изученных тем в клинической онкологии. Первичные опухоли сердца чрезвычайно редки (по данным патолого-анатомических исследований их частота составляет от 0,001 до 0,03 %); метастазы в сердце выявляются чаще – в 2,3–18,3 случая [13, 14]. Среди пациентов, страдающих первичными или вторичными злокачественными новообразованиями сердца, остеогенная саркома является уникальной, поскольку она может содержать рентгенологически видимую неопластическую кость [15, 16]. В нашем случае с учетом отсутствия кальцитов в структуре крупной опухоли, расположенной в правых отделах сердца, возникло подозрение, что данные изменения характерны для самостоятельной первичной опухоли, что было в итоге исключено.

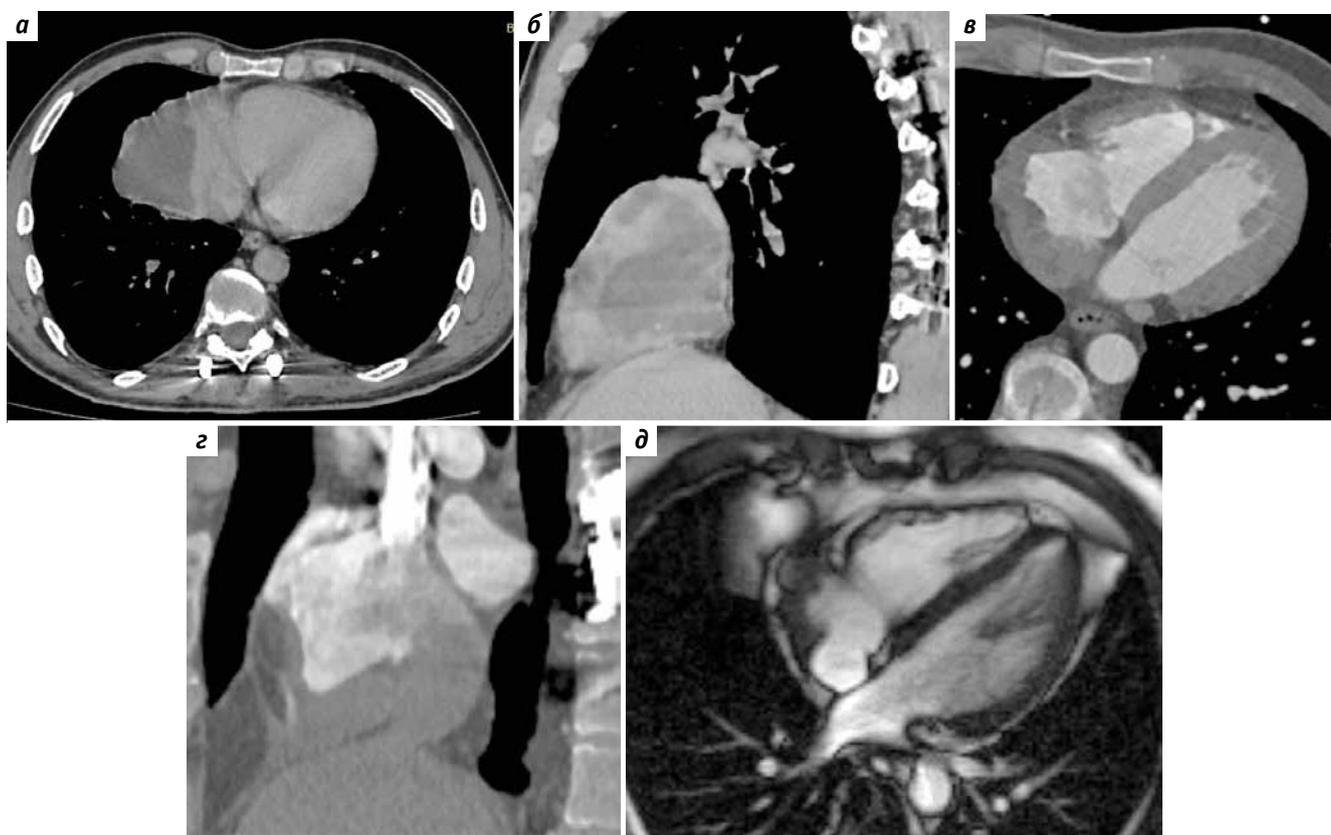


Рис. 9. Контрольные исследования: мультиспиральная компьютерная томография – ангиография (МСКТ-ангиография) сердца до лекарственного лечения – аксиальная плоскость (а), сагиттальная реконструкция (б); МСКТ-ангиография сердца после лекарственного лечения (в), аксиальная плоскость, сагиттальная реконструкция (г); магнитно-резонансная томография сердца в кино-режиме, четырехкамерная плоскость среза (д)

Fig. 9. Control examinations: spiral computed tomography – angiography (SCT-angiography) of the heart prior to drug treatment – axial plane (a), sagittal reconstruction (б); SCT-angiography of the heart after drug treatment (в), axial plane, sagittal reconstruction (г); cine magnetic resonance imaging of the heart, four-chamber section plane (д)

Заключение

Таким образом, благодаря мультидисциплинарному подходу и комбинированной терапии пациент с редкой локализацией первичной остеосаркомы и метастатического поражения успешно завершил лечение и вернулся к привычному образу жизни. Уже

2 года наблюдается ремиссия заболевания. На наш взгляд, описанные операции на сердце оправданны только в случае олигометастатической болезни, а ведение больных в специализированных саркомных центрах позволяет своевременно определить показания к лечению и его тактику в целом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Katanis P., Datsis G., Karantanis A. et al. Spinal osteosarcoma. Clin Med Insights Oncol 2013;7:199–208. DOI: 10.4137/CMO.S10099
2. Bishop M.W., Chang Y.C., Krailo M.D. et al. Assessing the prognostic significance of histologic response in osteosarcoma: a comparison of outcomes on CCG-782 and INT0133-A report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. Pediatr Blood Cancer 2016;63(10):1737–43. DOI: 10.1002/pbc.26034
3. SEER Preliminary Cancer Incidence Rate Estimates for 2017, and diagnosis years 2000 to 2017, SEER 18. Available by: <https://seer.cancer.gov/statistics/preliminary-estimates/>.
4. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. 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. P.A. Herzen Institute of Medical Research – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.).
5. Salah S., Ahmad R., Sultan I. et al. Osteosarcoma with metastasis at initial diagnosis: current outcomes and prognostic factors in the context of a comprehensive cancer center. Mol Clin Oncol 2014;2(5):811–6. DOI: 10.3892/mco.2014.325
6. Yedururi S., Morani A.C., Gladish G.W. et al. Cardiovascular involvement by osteosarcoma: an analysis of 20 patients. Pediatr Radiol 2016;46(1):21–33. DOI: 10.1007/s00247-015-3449-y

7. Hartemayer R., Kuo C., Kent P. Osteosarcoma metastases with direct cardiac invasion: a case report and review of the pediatric literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39(3):188–93. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000808
8. Maleki M., Mozaffari K., Givtaj N. et al. Metastatic osteosarcoma and heart: a rare involvement in an unusual cardiac location. *Heart Asia* 2013;5(1):120–1. DOI: 10.1136/heartasia-2013-010342
9. Grebenc M.L., Rosado de Christenson M.L., Burke A.P. et al. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000;20(4):1073–103. DOI: 10.1148/radiographics.20.4.g00j1081073
10. Platonov M.A., Turner A.R., Mullen J.C. et al. Tumour on the tricuspid valve: metastatic osteosarcoma and the heart. *Can J Cardiol* 2005;21(1):63–7.
11. Квашнин А.В., Сагатов И.Е., Досмаилов Н.С. и др. Наш опыт хирургического лечения первичных опухолей сердца. *Вестник хирургии Казахстана* 2017;2(51):45–50.
Kvashnin A.V., Sagatov I.E., Dosmailov N.S. et al. Our experience in surgical treatment of primary heart tumors. *Vestnik hirurgii Kazakhstana = Bulletin of Surgery of Kazakhstan* 2017;2(51):45–50. (In Russ.).
12. Сокольская Н.О., Копылова Н.С., Скрипник Е.В. Хирургическое лечение первичной опухоли сердца. *Клиническая физиология кровообращения* 2017;14(4):238–42. DOI: 10.24022/1814-6910-2017-14-4-238242
Sokolskaya N.O., Kopylova N.S., Skripnik E.V. Surgical treatment of primary heart tumors. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Circulation* 2017;14(4):238–42. (In Russ.). DOI: 10.24022/1814-6910-2017-14-4-238242
13. Burke A., Virmani R. Tumors of the heart and great vessels. In: *Atlas of tumor pathology. 3rd series, fasc 16*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996.
14. Bussani R., De-Giorgio F., Abbate A., Silvestri F. Cardiac metastases. *J Clin Pathol* 2007;60(1):27–34. DOI: 10.1136/jcp.2005.035105
15. Hashimoto W., Hashizume K., Ariyoshi T. et al. Primary cardiac osteosarcoma with imaging that revealed no calcification. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011;59(3):184–6. DOI: 10.1007/s11748-010-0656-1
16. Seibert K.A., Rettenmier C.W., Waller B.F. et al. Osteogenic sarcoma metastatic to the heart. *Am J Med* 1982;73(1):136–41. DOI: 10.1016/0002-9343(82)90940-8

Вклад авторов

А.А. Тарарыкова: лекарственное лечение, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 А.К. Валиев, П.В. Кононец, Э.Р. Чарчян, А.Р. Шин: проведение операций, редактирование;
 Р.М. Кабардаев: проведение операций, сбор и обработка материала, редактирование;
 А.В. Федорова, Г.С. Батырова: оценка лучевых исследований, написание текста статьи, редактирование;
 Н.А. Козлов: оценка патоморфологических исследований, написание текста статьи, редактирование.

Authors' contribution

A.A. Tararykova: medical treatment, material collection and processing, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 A.K. Valiev, P.V. Kononets, E.R. Charchyan, A.R. Shin: performing operations, editing;
 R.M. Kabardaev: performing operations, material collection and processing, editing;
 A.V. Fedorova, G.S. Batyrova: radiological evaluation, article writing and editing;
 N.A. Kozlov: pathomorphological evaluation, article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Тарарыкова / A.A. Tararykova: <https://orcid.org/0000-0002-5548-3295>
 А.К. Валиев / A.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3729>
 П.В. Кононец / P.V. Kononets: <https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>
 Э.Р. Чарчян / E.R. Charchyan: <https://orcid.org/0000-0003-3164-2877>
 Р.М. Кабардаев / R.M. Kabardaev: <https://orcid.org/0000-0001-9482-2504>
 А.В. Федорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-4516-3255>
 Г.С. Батырова / G.S. Batyrova: <https://orcid.org/0000-0002-6932-0059>
 А.Р. Шин / A.R. Shin: <https://orcid.org/0000-0002-3595-3472>
 Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

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

Financial support. The paper was supported by the Russian Science Foundation (grant № 23-65-00003).

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: 10.10.2023. **Принята к публикации:** 14.11.2023.

Article submitted: 10.10.2023. **Accepted for publication:** 14.11.2023.

2024 КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

27–28 февраля	Конференция Британской группы сарком (British Sarcoma Group, BSC) Лидс, Великобритания
14–16 марта	Конгресс по саркоме и редким видам рака Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) Лугано, Швейцария
20–23 марта	Конгресс Европейского общества хирургической онкологии (Society of Surgical Oncology, SSO) Атланта, США
Март	Конференция Восточно-Европейской группы по изучению сарком (Eastern European Sarcoma Group, EESG) Санкт-Петербург, Россия
4–6 апреля	XX Конгресс Европейской ассоциации дерматоонкологии (European Association of Dermato-Oncology, EADO) Париж, Франция
25–27 апреля	XIV Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, посвященный 30-летию Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики (АДИОР) СНГ и Евразии Душанбе, Таджикистан
1–2 мая	2-я Международная конференция «Современные инновационные технологии в диагностике и лечении сарком костей, мягких тканей и опухолей кожи» с участием EESG Бухара, Самарканд, Узбекистан
15–18 мая	AO Global Spine Congress Бангкок, Тайланд
22–24 мая	Ежегодный конгресс Европейской федерации национальных ассоциаций ортопедии и травматологии (European federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology, EFORT) Гамбург, Германия
Май	Съезд Российской ассоциации хирургов-вертебрологов (Russian Association of Spine Surgeons, RASS) Москва, Россия
31 мая – 4 июня	Ежегодное собрание Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) Чикаго, Иллинойс, США (или online)
12–14 июня	36-й Конгресс Европейского общества костно-мышечной онкологии (European Musculo-Skeletal Oncology Society, EMSOS) Брюссель, Бельгия
Июнь	Онкологический форум «Белые ночи» Санкт-Петербург, Россия
13–17 сентября	Конгресс Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) Барселона, Испания

16–20 сентября	VIII Международный форум онкологии и радиотерапии Москва, Россия
25–27 сентября	44-й Международный ортопедический конгресс Международного общества ортопедической хирургии и травматологии (International Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology, SICOT) Белград, Сербия
Сентябрь	Международный форум «Инновационная онкология» Москва, Россия
Сентябрь	Ежегодное совещание Китайского общества клинической онкологии (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) Китай
2–4 октября	Ежегодное собрание Европейской ассоциации хирургии позвоночника и сопутствующей травматологии (Eurospine Annual Meeting) Вена, Австрия
2–4 октября	43-й Конгресс Европейского общества хирургической онкологии (European Society of Surgical Oncology, ESSO) Антверпен, Бельгия
9–12 октября	Ежегодное совещание Североамериканского общества по хирургии позвоночника (North American Spine Society (NASS) Annual Meeting) Бостон, США
9–12 октября	22-е Общее совещание Международного общества спасения конечностей (International Society of Limb Salvage (ISOLS) General Meeting) Брисбен, Австралия
Октябрь	4-й Международный конгресс Азиатского онкологического общества (Asian Oncology Society, AOS) Азия
Октябрь	Вреденовские чтения Санкт-Петербург, Россия
13–16 ноября	Ежегодное собрание общества по лечению опухолей соединительной ткани (Connective Tissue Oncology Society, CTOS) Сан-Диего, Калифорния, США
Ноябрь	XXVII Российский онкологический конгресс Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) Москва, Россия

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

При направлении статьи в редакцию журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (больший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак предстательной железы (РПЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу journaleesg@yandex.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.