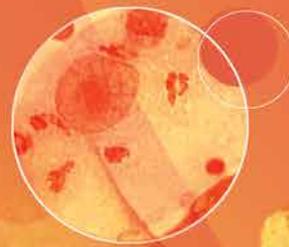


# САРКОМЫ

костей, мягких тканей  
и опухоли кожи



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**3** Том 16 / Vol. 16  
**2024**

**В номере:**

Искусственный интеллект  
в персонализированном выборе  
тактики хирургического лечения при  
метастатическом поражении костей

Редкий клинический  
случай первичной  
остеосаркомы  
сердца

Реконструктивный этап  
в комбинированном лечении  
опухолей костей,  
мягких тканей и кожи

## Научно-практический журнал Восточно-Европейской группы по изучению сарком

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

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



East-European Sarcoma Group

# САРКОМЫ

## костей, мягких тканей и опухоли кожи

# 3

2024 • Том 16

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

### РЕДАКТОРЫ-КООРДИНАТОРЫ

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

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

#### Учредители

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

#### Издатель:

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

#### Адрес редакции:

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

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

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

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

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

Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024. Том 16. № 3. 1–88  
© Восточно-Европейская группа по изучению сарком, 2024  
© Оформление, верстка. ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2024  
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор». 127273 Москва, Сигнальный проезд, 19  
Тираж 2000 экз.  
Цена свободная.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

**Богоутдинова Анна Владимировна**, к.м.н., врач-онколог отделения общей онкологии НИИ онкологии 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. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия)

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

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

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

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

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

**Микайлов Илкен 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)

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

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

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

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

Founded in 2009 r. Periodicity – 4 times per year



East-European Sarcoma Group

# BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN

# 3

2024 • Vol. 16

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

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

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

## EXECUTIVE EDITOR

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

## EDITORS-COORDINATORS

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

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

### Journal founders

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

### Publisher

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

### Editorial Office:

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

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

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

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

Pressa Rossii catalogue index: 13157

ISSN 2219-4614 (Print)

ISSN 2782-3687 (Online)

Bone and soft tissue sarcomas, tumors  
of the skin 2024. Vol. 16. No 3. 1–88

© East-European Sarcoma Group, 2024  
© Design, layout PH "ABV-Press", 2024

Printed at the Mediicolor LLC.

19, Signalnyy Proezd, 127273 Moscow.  
2,000 copies. Free distribution

## EDITORIAL BOARD

**Anurova, Olga A.**, PhD, Pathologist of the Pathological Anatomy Department, P.A. Herten 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. Herten 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. Herten 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)

**Teplyakov, 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

### ОТ РЕДАКЦИИ

*А.В. Бухаров, А.А. Курильчик, А.А. Барашев, В.А. Державин, А.В. Ядрина, Д.А. Ерин,  
Д.О. Елхов, М.Д. Алиев, А.Д. Каприн*

**Искусственный интеллект в персонализированном выборе тактики хирургического  
лечения при метастатическом поражении костей . . . . . 11**

### ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Т.С. Афонина, А.В. Бухаров, А.А. Феденко, В.А. Державин, М.Д. Алиев*

**Омиксные технологии в диагностике и лечении сарком мягких тканей . . . . . 19**

### САРКОМЫ КОСТЕЙ

*И.М. Михайлов, Д.А. Пташников, П.В. Григорьев, А.А. Кизина*

**Эффективность применения титановых сеток при онкологическом  
эндопротезировании у пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела  
большеберцовой кости . . . . . 24**

*И.Р. Сафин, А.Ю. Родионова, Д.В. Рукавишников, Р.Ш. Хасанов, А.М. Сайфуллин,  
Р.Н. Сафин, М.М. Халиков*

**Реконструктивный этап в комбинированном лечении опухолей костей,  
мягких тканей и кожи . . . . . 35**

### САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

*А.Л. Зубарев, А.А. Курильчик, В.Е. Иванов, А.Л. Стародубцев, М.К. Ханина*

**Саркомы мягких тканей, ассоциированные с нейрофиброматозом: опыт лечения . . . . . 44**

*Л.Н. Любченко, Э.К. Сарибекян, А.Р. Босиева, А.Д. Зикирхаджаев, Г.Л. Бучкин,  
Н.Д. Замалдинов, А.А. Феденко*

**Ангиосаркомы молочной железы: молекулярно-генетический профиль,  
диагностика и лечение . . . . . 55**

### ОПУХОЛИ КОЖИ

*К.С. Титов, М.В. Сорокина, Д.Н. Греков, С.С. Лебедев*

**Распространенность и прогностическая значимость мутации V600E  
в гене *BRAF* при меланоме кожи I стадии . . . . . 61**

### КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

*А.Д. Даренская, Б.М. Медведева, О.А. Анурова, О.В. Романова, Е.И. Борисова,  
А.Ю. Кащеева, С.Л. Гуторов*

**Редкий клинический случай первичной остеосаркомы сердца . . . . . 71**

*Е.Б. Топольницкий, Н.А. Шефер, С.В. Усольцева, Д.В. Капитанова*

**Гигантская эпидермоидная киста передней поверхности шеи с необычным  
магнитно-резонансным паттерном . . . . . 81**

### ХРОНИКА НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

**Юбилейная конференция, посвященная 15-летию Восточно-Европейской группы  
по изучению сарком . . . . . 85**

**ДЛЯ АВТОРОВ . . . . . 87**

## CONTENTS

### EDITORIAL

*A.V. Bukharov, A.A. Kurilchik, A.A. Barashev, V.A. Derzhavin, A.V. Yadrina, D.A. Erin, D.O. Elkhov, M.D. Aliev, A.D. Kaprin*

**Artificial intelligence in personalized selection of surgical treatment tactics for bone metastases** ..... 11

### REVIEWS

*T.S. Afonina, A.V. Bukharov, A.A. Fedenko, V.A. Derzhavin, M.D. Aliev*

**Omics technologies in diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas** ..... 19

### BONE SARCOMAS

*I.M. Mikailov, D.A. Ptashnikov, P.V. Grigoriev, A.A. Kuzina*

**Effectiveness of titanium mesh in performing oncological endoprosthesis in patients with tumor lesion of the proximal tibia** ..... 24

*I.R. Safin, A.Yu. Rodionova, D.V. Rukavishnikov, R.S. Khasanov, A.M. Saifullin, R.N. Safin, M.M. Khalikov*

**The reconstructive stage in the combined treatment of tumors of bones, soft tissues and skin** . . . 35

### SOFT TISSUE SARCOMAS

*A.L. Zubarev, A.A. Kurilchik, V.E. Ivanov, A.L. Starodubtsev, M.K. Khanina*

**Soft tissue sarcomas associated with neurofibromatosis: treatment experience** ..... 44

*L.N. Lyubchenko, E.K. Saribekyan, A.R. Bosieva, A.D. Zikiryakhodzhaev, G.L. Buchkin, N.D. Zamaldinov, A.A. Fedenko*

**Angiosarcoma of the breast gland: molecular genetic profile, diagnosis and treatment** ..... 55

### TUMORS OF THE SKIN

*K.S. Titov, M.V. Sorokina, D.N. Grekov, S.S. Lebedev*

**Prevalence and prognostic mutation V600E in the *BRAF* gene in stage I cutaneous melanoma** ..... 61

### REAL CLINICAL CASES

*A.D. Darenskaya, B.M. Medvedeva, O.A. Anurova, O.V. Romanova, E.I. Borisova, A.Yu. Kashcheeva, S.L. Gutorov*

**Rare case of primary cardiac osteosarcoma** ..... 71

*E.B. Topolnitskiy, N.A. Shefer, C.V. Usoltseva, D.V. Kapitanova*

**Giant epidermoid cyst of the anterior neck with an unusual magnetic resonance pattern** ..... 81

### CHRONICLES

**Anniversary conference dedicated to the 15<sup>th</sup> anniversary of the East European Sarcoma Study Group** ..... 85

**FOR AUTHORS** ..... 87

# Искусственный интеллект в персонализированном выборе тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей

А.В. Бухаров<sup>1</sup>, А.А. Курильчик<sup>2</sup>, А.А. Барашев<sup>3</sup>, В.А. Державин<sup>1</sup>, А.В. Ядрина<sup>1</sup>, Д.А. Ерин<sup>1</sup>, Д.О. Елхов<sup>1</sup>, М.Д. Алиев<sup>4</sup>, А.Д. Каприн<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

<sup>2</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

**Контакты:** Дмитрий Алексеевич Ерин [ErinDmAl@yandex.ru](mailto:ErinDmAl@yandex.ru)

**Введение.** Определение тактики хирургического лечения больных с метастатическим поражением костей – одна из важных проблем современной онкологии. У большинства пациентов с метастатическим поражением скелета хирургические вмешательства направлены на паллиативное лечение, однако в отдельных случаях при солитарных метастазах могут применяться радикальные резекции с реконструктивно-пластическим компонентом. Прогноз продолжительности жизни, связанный с гистологической структурой злокачественной опухоли, является основным и решающим фактором при определении подходящего типа хирургического лечения.

**Цель исследования** – создание программного обеспечения для выбора тактики хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей.

**Материалы и методы.** Проанализировано лечение 715 пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство по поводу метастатического поражения костей различных локализаций. Всего проведено 780 операций. Хирургические вмешательства по поводу осложненного течения метастатического процесса в костях позвоночника выполнялись в 48,5 % случаях, длинных костях – в 247 (35 %), костях таза – в 81 (11 %), грудной стенке – в 40 (5,5 %).

**Результаты.** Полное исчезновение или существенное уменьшение болевого синдрома после хирургического лечения метастатического поражения костей отмечено у 629 (88 %) больных. Улучшение качества жизни по шкалам Карновского и Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) после операции выявлено у 633 (88,5 %) пациентов. Послеоперационные осложнения развились у 49 (7 %) больных, большинство из них были инфекционного характера (21 (3 %) случай). Ошибки в выборе тактики хирургического лечения выявлены у 49 (7 %) пациентов. Общая 1-летняя выживаемость составила 52 %. На основе результатов анализа мировых данных литературы и собственного опыта модернизирован алгоритм лечения данной категории пациентов и разработана 14-балльная шкала прогноза продолжительности жизни. Их использование позволило создать программное обеспечение BoneMetaLife для определения тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей.

**Заключение.** Адекватная хирургическая тактика при метастатическом поражении различных отделов скелета и благоприятном онкологическом прогнозе способствует улучшению качества жизни больных, а также увеличению показателей выживаемости пациентов с солитарными метастазами. Разработка новой тактики лечения, основанной на прогнозе продолжительности жизни пациентов и алгоритмах хирургического лечения, позволит сократить вероятность ошибки в выборе метода онкоортопедического пособия и повысить эффективность лечения.

**Ключевые слова:** хирургическое лечение, метастаз в кости, онкологический прогноз, искусственный интеллект

**Для цитирования:** Бухаров А.В., Курильчик А.А., Барашев А.А. и др. Искусственный интеллект в персонализированном выборе тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(3):11–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-11-18>

## ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN PERSONALIZED SELECTION OF SURGICAL TREATMENT TACTICS FOR BONE METASTASES

A.V. Bukharov<sup>1</sup>, A.A. Kurilchik<sup>2</sup>, A.A. Barashev<sup>3</sup>, V.A. Derzhavin<sup>1</sup>, A.V. Yadrina<sup>1</sup>, D.A. Erin<sup>1</sup>, D.O. Elkhov<sup>1</sup>, M.D. Aliev<sup>4</sup>, A.D. Kaprin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3<sup>rd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14<sup>th</sup> Line, Rostov-on-Don 344037, Russia;

<sup>4</sup>National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3<sup>rd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

**Contacts:** Dmitry Alekseevich Erin [ErinDmAl@yandex.ru](mailto:ErinDmAl@yandex.ru)

**Introduction.** Selection of surgical treatment tactics for patients with bone metastases is one of the important problems of modern oncology. In the majority of patients with metastatic bone lesions, surgical interventions are aimed at palliative treatment; however, in some cases of solitary metastases, radical resections with a reconstructive component can be performed. Lifespan prognosis associated with histological structure of malignant tumor is the main and crucial factor in determination of suitable type of surgical treatment.

**Aim.** To create software for selection of surgical tactics treatment in patients with bone metastases.

**Materials and methods.** Treatments of 715 patients who underwent surgical interventions for bone metastases of various locations were analyzed. In total, 780 surgeries were performed. Surgical interventions due to complex progression of bone metastases in the vertebral bones were performed in 48.5 % of cases, long bones in 247 (35 %) cases, pelvic bones in 81 (11 %) cases, thoracic bones in 40 (5.5 %) cases.

**Results.** Complete elimination or significant reduction of pain syndrome after surgical treatment of bone metastases were observed in 629 (88 %) patients. Improved quality of life per the Karnofsky and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scales after surgery was observed in 633 (88.5 %) patients. Postoperative complications developed in 49 (7 %) patients, mostly of infectious type (21 (3 %) cases). Errors in selection of surgical treatment tactics were identified in 49 (7 %) cases. Overall 1-year survival was 52 %. Based on the results of analysis of international literature data and our own experience, treatment algorithm for this patient category was modernized, and 14-point lifespan prognosis scale was developed. Their use allowed to develop the BoneMetaLife software for determination of surgical treatment tactics for bone metastases.

**Conclusion.** Adequate surgical tactics for treatment of bone metastases of various parts of the skeleton and favorable oncological prognosis improves patients' quality of life and increases survival in patients with solitary metastases. Development of new treatment tactics based on patient lifespan prognosis and algorithms of surgical treatment will allow to decrease the probability of errors in selection of onco-orthopedic help and increase treatment effectiveness.

**Keywords:** surgical treatment, bone metastases, oncological prognosis, artificial intelligence

**For citation:** Bukharov A.V., Kurilchik A.A., Barashev A.A. et al. Artificial intelligence in personalized selection of surgical treatment tactics for bone metastases. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2024;16(3):11–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-11-18>

### Введение

В течение последних десятилетий неоднократно предпринимались попытки разработать новые системы, помогающие в принятии решения о тактике лечения пациентов с метастатическим поражением костей [1–5]. Большинство из них основывалось на оценке ожидаемой продолжительности жизни больных. Хирурги могут использовать эти системы (прогностические шкалы) для выявления пациентов с довольно высокими показателями выживаемости, которым можно провести операцию. Однако данные системы не помогают выбрать метод хирургического вмешательства, к тому же их точность со временем снижается, что связано в первую очередь

с неспособностью отражать улучшение показателей выживаемости, обусловленной достижениями в лекарственном лечении онкологических пациентов [6–8].

Для определения наиболее подходящей методики хирургического лечения ранее использовались алгоритмические шкалы, основанные на рентгенологических показателях, локализации поражения и характеристиках опухолевого очага. Однако они не давали онкологам-хирургам представления о возможной продолжительности жизни пациентов [9–11].

По нашему мнению, необходимо рассмотреть вопрос о сочетании в одном программном обеспечении двух систем – прогностических и алгоритмических шкал.

## Материалы и методы

Мы проанализировали результаты диагностики и хирургического лечения 715 пациентов (230 (32 %) мужчин и 485 (68 %) женщин) с осложненным течением метастатического поражения костей, находившихся с 2006 по 2020 г. в отделении онкоортопедии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии. Средний возраст больных составил 57 (25–73) лет.

В исследование включены пациенты, получившие хирургическое лечение по поводу метастатического поражения костей, осложненного патологическим переломом или угрозой его возникновения, компрессией спинного мозга и/или выраженным болевым синдромом, обусловленным опухолевыми изменениями в скелете.

Чаще всего хирургическое вмешательство выполнялось пациентам с метастазами в костях рака молочной железы (307 (43 %) случаев), рака почки (85 (12 %) случаев) и легкого (40 (6 %) случаев). У 32 (5 %) больных обнаружены метастазы в скелете рака без первично выявленного очага, у 31 (4 %) – рака предстательной железы, у 31 (4 %) – рака щитовидной железы. У 30 (4 %) пациентов имелось лимфопролиферативное заболевание с поражением костей, при этом наиболее часто наблюдалась миеломная болезнь. Метастазы колоректального рака, рака пищевода, желудка, мочевого пузыря, области головы и шеи, сарком костей и мягких тканей и меланомы кожи наблюдались в 2,5–3,5 % случаев. У 13 (2 %) пациентов выявлен гепатоцеллюлярный рак и рак желчного пузыря, у 8 (1 %) – метастазы рака шейки матки, у 8 (1 %) – рака эндометрия, у 8 (1 %) – рака яичников.

Всего выполнено 780 хирургических вмешательств. Наиболее часто операции по поводу осложненного течения метастатического процесса в костях проводились на позвоночнике – 48,5 % всех операций. Это, вероятнее всего, связано с наиболее частым его метастатическим поражением по сравнению с другими отделами скелета. Хирургические вмешательства по поводу осложненного течения метастатического процесса в длинных костях выполнялись в 247 (35 %) случаях, костях таза – в 81 (11 %), грудной стенке – в 40 (5,5 %).

У пациентов с метастазами в длинных костях ( $n = 247$ ) чаще всего хирургическое вмешательство выполнялось на костях нижней конечности (179 (72 %) случаев), реже – на костях верхних конечностей (68 (28 %) случаев). При этом наиболее часто поразились бедренная (149 случаев) и плечевая (63 случая) кости.

У 145 из 247 пациентов с метастатическим поражением длинных костей уже имелся патологический перелом кости, у 102 – его угроза.

У больных с метастатическим поражением позвоночного столба ( $n = 347$ ) наиболее часто хирургическое вмешательство выполнялось на грудном уровне

(199 (57 %) случаев), поясничном отделе позвоночника (101 (29 %) случаев), крестцовом отделе (35 (10 %) случаев) и шейном уровне (12 (4 %) случаев).

Неврологические нарушения наблюдались у 192 (55 %) из 347 пациентов с метастатическим поражением позвоночника. При этом у 19 (5 %) больных на момент операции имелась параплегия нижних конечностей продолжительностью до 7 сут, у 71 (20 %) – симптомы выраженного парапареза, у 102 (30 %) – умеренный парапарез.

В группе пациентов с метастатическим поражением грудной стенки ( $n = 40$ ) хирургическое вмешательство выполнено 25 (62 %) больным с локализацией метастазов в ребрах и 15 (38 %) больным с поражением тела и/или рукоятки грудины.

У больных с метастатическим поражением костей таза ( $n = 81$ ), согласно классификации W. Enneking, хирургическое вмешательство наиболее часто выполнялось при изменениях в области РП (60 (75 %) случаев). Операции проведены 17 (20 %) пациентам с поражением области РП и 4 (5 %) – с поражением области РIII.

## Результаты

Основной целью хирургического лечения пациентов с метастазами в костях является улучшение качества их жизни путем уменьшения болевого синдрома, стабилизации пораженного костного сегмента и адекватной врачебной и сестринской помощи. В случае солитарного метастатического поражения хирургическое вмешательство было направлено не только на паллиативные цели, но и на радикальную ликвидацию опухолевого очага в надежде на увеличение продолжительности жизни больных.

После хирургического вмешательства по поводу метастатического поражения костей удалось снизить дозу обезболивающих препаратов или полностью отказаться от них в 620 (87 %) случаях (болевого синдром оценивали по шкале Watkins). У 95 (13 %) пациентов, 33 (5 %) из которых до онкоортопедического пособия не принимали обезболивающие препараты, операция не позволила уменьшить дозу анальгетиков. Полное исчезновение или существенное уменьшение болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале после хирургического лечения метастатического поражения костей отмечено у 629 (88 %) больных. Интенсивность боли не изменилась у 86 (12 %) пациентов. При этом у 25 (3,5 %) больных до операции этого синдрома не было.

Улучшение качества жизни по шкалам Карновского и Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) после операции отмечено у 633 (88,5 %) больных, у 82 (11,5 %) пациентов оно не изменилось. При этом в 44 (6 %) случаях качество жизни до операции существенно не снизилось

и было в пределах 90–100 % по шкале Карновского и 0 баллов по шкале ECOG.

Послеоперационные осложнения развились у 36 (5 %) больных, большинство из них были инфекционного характера (21 (3 %) случай). Ошибки в выборе тактики хирургического лечения отмечены в 49 (7 %) случаях.

В ходе анализа отдаленных результатов лечения всей группы пациентов ( $n = 715$ ) выявлено, что общая 1-летняя выживаемость составила 52 %, 2-летняя – 29 %, 3-летняя – 17 %, 5-летняя – 12 %.

Результаты анализа мировых данных литературы и собственного опыта позволили модернизировать алгоритм терапии данной категории пациентов и разработать 14-балльную математическую шкалу прогноза продолжительности жизни. В основе созданного нами алгоритма хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей лежат распространенность опухолевого процесса, рентгенологический характер метастатической опухоли, клиническая картина и прогноз продолжительности жизни в зависимости от наиболее частых локализаций метастазов (позвоночник, кости таза, длинные кости и грудная стенка).

Разработка алгоритмов хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей подтвердила необходимость определения предполагаемой продолжительности жизни больных, для чего нужно выделить факторы, влияющие на прогноз заболевания. Для формирования системы прогнозирования продолжительности жизни пациентов с метастазами в костях мы исследовали 14 потенциально значимых прогностических факторов, в том числе индекс массы тела, пол, индекс коморбидности Чарлсона, гистологическую структуру опухоли, общее состояние пациента, количество висцеральных метастазов и метастазов в костной системе, безметастатический промежуток, показатели лабораторных исследований, наличие химиотерапии в анамнезе, наличие патологического перелома и степень неврологического дефицита.

С учетом гистологической структуры метастатического поражения костной ткани и медианы выживаемости пациенты были разделены на 3 группы. Больные, медиана выживаемости которых составила <10 мес, вошли в группу быстрого роста опухоли, от 10 до 20 мес – умеренного темпа роста опухоли, >20 мес – медленного роста опухоли.

Результаты статистического анализа показали, что наиболее неблагоприятными прогностическими факторами у пациентов с метастатическим поражением костей являются гистологический тип первичной опухоли (в группе быстрого роста опухоли) (коэффициент риска (КР) = 5,11), наличие висцеральных метастазов (КР = 3,1), индекс коморбидности по Чарлсону >10 (КР = 3,07) и наличие критических отклонений в показателях лабораторных исследований (КР = 2,91),

поскольку они больше всего влияют на выживаемость (КР >2,9). Также к отрицательным факторам прогноза относятся индекс массы тела <16 или >30 (КР = 2,02), гистологический тип первичной опухоли (в группе умеренного роста опухоли) (КР = 2,57), появление метастазов одновременно с первичной опухолью (КР = 1,56), химиотерапия в анамнезе (КР = 1,41) и оценка качества жизни больных 3 или 4 балла по шкале ECOG (КР = 2,22).

Наличие мутаций в генах *EGFR* и *ALK* в опухоли у пациентов с метастазами в кости рака легкого, гормонозависимые формы опухоли у больных с метастазами рака молочной и предстательной желез улучшают прогноз заболевания в 2–3 раза и являются важными прогностическими факторами при выборе тактики хирургического лечения, позволяя выполнять оперативные вмешательства в наиболее расширенных объемах.

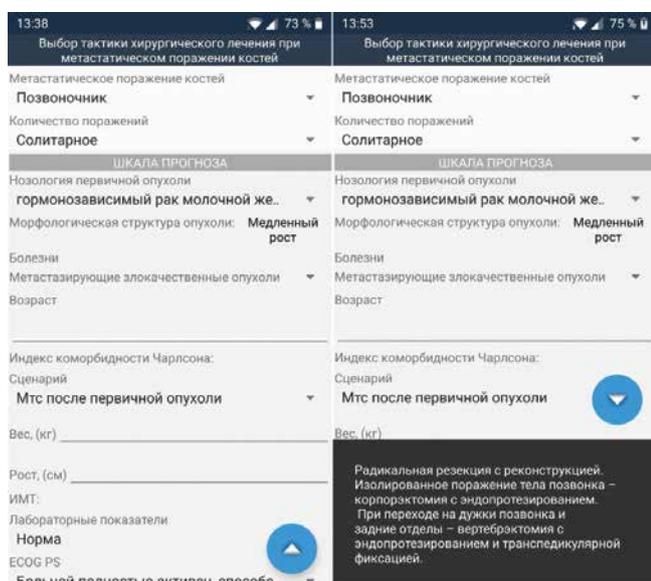
Усовершенствованная 14-балльная математическая шкала прогноза продолжительности жизни, включающая 5 онкологических и 4 клинических фактора, позволяет с точностью до 91 % определить группы хорошего (предполагаемая продолжительность жизни >1 года), умеренного (предполагаемая продолжительность жизни – от 6 до 12 мес) и плохого (предполагаемая продолжительность жизни <6 мес) прогнозов пациентов с метастатическим поражением костей.

Получение прогностической модели дало возможность разработать программу, позволяющую выбрать метод хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей. Для создания искусственного интеллекта необходимо объединить алгоритмы с системой прогнозирования. В результате их совместного использования мы можем проанализировать исходные данные пациента (анамнез заболевания, гистологическую структуру опухоли, возраст и общее соматическое состояние пациента, сопутствующую патологию, рентгенологические и клинические данные, степень распространенности опухолевого процесса и т. д.) и выбрать оптимальный метод хирургического лечения.

Поставленная задача реализована: создано программное обеспечение для мобильных устройств с целью разработки тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021614241) [2]. В рамках программы BoneMetaLife реализуется процедура выбора тактики хирургического вмешательства при метастатическом поражении костей.

Исходными данными для программы являются значения, вводимые пользователем через графический интерфейс (рис. 1), а результатом – рекомендации по выбору тактики лечения, основанные на алгоритме выбора (рис. 1).

Программу BoneMetaLife можно скачать из магазина приложений Google Play Store при наличии мобильного устройства с операционной системой Android по ссылке <https://play.google.com/store/apps/details?id=ru>.



**Рис. 1.** Графический интерфейс программы BoneMetaLife  
 Fig. 1. Graphic interface of the BoneMetaLife program

nmicr.bonemetalife и в магазине приложений App Store, в разделе онлайн-магазина iTunes Store при наличии портативных девайсов на платформе IOS по ссылке <https://apps.apple.com/us/app/bonemetalife/id1565116746#?platform=iphone>.

Реализация предложенной нами модели выбора тактики хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей в виде программного обеспечения на портативном устройстве имеет массу преимуществ по сравнению с номограммами и мате-

матическими шкалами, используемыми в настоящее время. Программное обеспечение на мобильном устройстве позволяет обновлять приложение так часто, как это будет требоваться с учетом достижений в лечении онкологических пациентов и появления новых факторов прогноза продолжительности их жизни. К тому же программу для мобильных устройств можно применять в любом месте, всего лишь открыв программное обеспечение на своем девайсе и используя сенсорный экран с виртуальной клавиатурой.

Примеры использования программного обеспечения BoneMetaLife в выборе тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей в клинической практике представлены ниже.

**Пример 1**

*Пациенту, 69 лет, по поводу рака пищевода ранее было проведено комбинированное лечение, включающее предоперационную лучевую терапию и экстирпацию пищевода с пластикой. Через 9 мес после операции больной отметил появление опухолевого образования в области грудной стенки. В ходе обследования по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, выявлено солидарное метастатическое поражение рукоятки грудины (рис. 2). Рекомендации по данным программы BoneMetaLife – радикальная резекция грудной стенки с реконструкцией (прогноз благоприятный – ожидаемая продолжительность жизни >1 года).*

*Пациенту выполнена экстирпация рукоятки грудины с реконструкцией титановым эндопротезом, изготовленным индивидуально на 3D-принтере. Послеоперационный период протекал без осложнений. Далее больной*



**Рис. 2.** Результаты обследования пациента с метастатическим поражением рукоятки грудины размером <10 см: а – компьютерная томография грудины до операции; б – рекомендации по стратегии лечения по данным программы BoneMetaLife (снимок экрана смартфона); в – рентгенография грудной клетки после ее резекции с пластикой индивидуальным титановым эндопротезом

**Fig. 2.** Results of examination of a patient with metastatic lesion in the manubrium of sternum, size <10 cm: а – computed tomography of the sternum prior to surgery; б – recommendations on treatment strategy per the BoneMetaLife software (screenshot of a smartphone display); в – X-ray of the thoracic cage after its resection with reconstruction using titanium endoprosthesis

находился под строгим динамическим наблюдением. Дальнейшее прогрессирование заболевания диагностировано через 13 мес после операции. Пациент умер через 2 года после экстирпации грудины.

Таким образом, можно констатировать правильность выработанной тактики хирургического лечения данного пациента. Резекция грудной стенки с реконструкцией позволила больному в течение 13 мес прожить без прогрессирования опухолевого процесса.

### Пример 2

**Пациентке, 45 лет, по поводу синовиальной саркомы мягких тканей голени ранее проведено комбинированное лечение: 6 курсов полихимиотерапии и хирургическое вмешательство. Через 2 года после операции больная отметила появление болевого синдрома в левой пахово-подвздошной области. В ходе обследования выявлено прогрессирование заболевания в виде солитарного поражения правой подвздошной кости в области крестцово-подвздошного сочленения (рис. 3). Рекомендации по данным программы BoneMetaLife – радикальная резекция костей таза с реконструкцией (прогноз благоприятный – ожидаемая продолжительность жизни >1 года).**

Пациентке выполнена резекция крестцово-подвздошного сочленения с металлоостеосинтезом винтовым аппаратом. Послеоперационный период прошел без осложнений. Больная активизирована на 3-и сутки после операции. До 1,5 мес она передвигалась с помощью костылей, далее – без дополнительных средств опоры. После хирургического вмешательства прошло 18 мес, пациентка находится под наблюдением. Данных, свидетельствующих о прогрессировании заболевания, нет.

Таким образом, можно констатировать правильность выработанной тактики хирургического лечения данной пациентки. Резекция крестцово-подвздошного сочленения с металлоостеосинтезом позволила больной в течение 18 мес прожить без прогрессирования заболевания и сохранить высокое качество жизни.

С целью определения корректности работы программы BoneMetaLife данные всех 715 пациентов были проанализированы с ее использованием (табл. 1).

В процессе статистического анализа выявлено, что выполненное хирургическое вмешательство совпало с рекомендациями программного обеспечения в 613 (85,5 %) случаях, при этом хуже всего результаты оказались в группе остеосинтеза длинных костей (30 (46 %) случаев), где было допущено больше всего тактических ошибок.

Рекомендации программного обеспечения совпали с необходимым объемом хирургического вмешательства в зависимости от известной продолжительности жизни в 647 (90,5 %) случаях. С учетом эффективности шкалы прогноза ожидаемой продолжительности жизни пациентов, которая была использована в разработанной программе, сопоставимой с корректностью программного обеспечения (90,5–91,7 % случаев), можно говорить о том, что дальнейшее улучшение прогностической модели приведет в последующем к увеличению показателей корректности работы программы.

Результаты анализа данных 49 больных, у которых допущены тактические ошибки в выборе хирургического вмешательства по поводу метастатического поражения костей, показали, что у 43 (88 %) из них с помощью программы BoneMetaLife получены



**Рис. 3.** Результаты обследования пациентки с метастатическим поражением правой подвздошной кости в области крестцово-подвздошного сочленения размером <10 см: а – компьютерная томография до операции; б – рекомендации по стратегии лечения по данным программы BoneMetaLife (снимок экрана смартфона); в – рентгенография костей таза после резекции крестцово-подвздошного сочленения с металлоостеосинтезом

**Fig. 3.** Results of examination of a female patient with metastatic lesion in the right iliac bone near the sacroiliac joint, size <10 cm: а – computed tomography prior to surgery; б – recommendations on treatment strategy per the BoneMetaLife software (screenshot of a smartphone display); в – X-ray of the pelvic bones after resection of the sacroiliac joint with metal osteosynthesis

**Таблица 1.** Оценка корректности работы программы BoneMetaLife

**Table 1.** Evaluation of accuracy of BoneMetaLife software

Локализация опухоли Tumor location	Объем операции Volume of surgery	Число пациен- тов, n Number of patients, n	Совпадения с данными программы, n (%) Agreement with software data, n (%)	Корректность работы программы, n (%) Software accuracy, n (%)
Позвоночник Spine	Декомпрессия Decompression	162	143 (88,0)	145 (89,5)
	Малоинвазивные операции Minimally invasive surgeries	168	150 (89,0)	152 (90,0)
	Эндопротезирование Endoprosthesis	17	14 (82,0)	15 (88,0)
Кости таза Pelvis	Малоинвазивные операции Minimally invasive surgeries	60	52 (86,5)	57 (95,0)
	Резекции Resections	21	19 (90,5)	19 (90,5)
Длинные кости Long bones	Остеосинтез Osteosynthesis	65	30 (46,0)	58 (89,0)
	Эндопротезирование Endoprosthesis	182	169 (92,0)	165 (90,5)
Грудная стенка Thoracic wall	Резекции Resections	40	36 (90,0)	36 (90,0)
<i>Всего</i> <i>Total</i>		<i>715</i>	<i>613 (85,5)</i>	<i>647 (90,5)</i>

правильные рекомендации по объему ортопедического пособия с учетом известной продолжительности жизни больных. Соответственно, можно сделать вывод, что при использовании разработанного нами программного обеспечения в этих случаях можно было избежать тактических ошибок.

Программа BoneMetaLife прошла внешнюю валидацию в отделении опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы Национального медицинского исследовательского центра онкологии (г. Ростов-на-Дону). За время апробации программы проанализированы данные 28 пациентов, при этом в 25 (89 %) случаях предложенная ею тактика лечения совпала с мнением междисциплинарного консилиума, что свидетельствует о высокой корректности ее работы. Программное обеспечение рекомендовано к использованию в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии (г. Ростов-на-Дону) и онкологической службе Южного федерального округа.

При апробации разработанного нами программного обеспечения для выработки тактики хирургического лечения при метастатическом поражении костей в отделении комбинированного лечения опухолей костей, мягких тканей и кожи Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии проанализированы результаты его использования у 35 пациентов. В 31 (88,5 %) случае предложенная программой тактика лечения совпала с мнением консилиума.

### Заключение

Успешная внешняя валидация программы BoneMetaLife в условиях двух федеральных центров онкологии свидетельствует о высокой корректности ее работы. При этом дальнейший поиск новых факторов прогноза и усовершенствование алгоритмов хирургического лечения с учетом развития онкологии в дальнейшем позволят увеличить точность данного программного обеспечения.

Реализация предложенной нами модели выбора тактики хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей в виде программного обеспечения для портативного устройства, в отличие от номограмм и математических шкал, которые используются в настоящее время, позволяет обновлять приложение так часто, как это необходимо, с учетом достижений в терапии онкологических пациентов и появления новых факторов прогноза продолжительности их жизни.

Определение тактики хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей является сложной мультидисциплинарной задачей. Успехи лечения онкологических больных на фоне повышения эффективности лекарственной и лучевой терапии и совершенствования хирургических методов лечения привели к улучшению выживаемости этой тяжелой категории больных. Разработка новых систем, помогающих в выборе метода лечения, вносит большой вклад в лечение пациентов с метастатическим поражением костей.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бухаров А.В., Алиев М.Д., Державин В.А., Ядрина А.В. Стратегия персонализированного хирургического лечения онкологических больных с метастазами в костях. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2020;9(3):61–5. Bukharov A.V., Aliyev M.D., Derzhavin V.A., Yadrina A.V. Strategy of personalized surgical treatment of cancer patients with bone metastases. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertscena = Oncology. P.A. Herzen Journal* 2020;9(3):61–5. (In Russ.).
2. Bauer H.C. Controversies in the surgical management of skeletal metastases. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(5):608–17. DOI: 10.1302/0301-620X.87B5.16021
3. Guerrieri A.N., Montesi M., Sprio S. et al. Innovative options for bone metastasis treatment: an extensive analysis on biomaterials-based strategies for orthopedic surgeons. *Front Bioeng Biotechnol* 2020(6);8:589964. DOI: 10.3389/fbioe.2020.589964
4. Janssen S.J., van der Heijden A.S., van Dijke M. et al. 2015 Marshall Urist Young Investigator Award: prognostication in patients with long bone metastases: does a boosting algorithm improve survival estimates? *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(10):3112–21. DOI: 10.1007/s11999-015-4446-z
5. Li Y., Hu C. Prevalence and prognosis of synchronous distant metastatic tonsil squamous cell carcinomas. *Int J Med Sci* 2021;18(2):528–33. DOI: 10.7150/ijms.50966
6. Алиев М.Д. Онкоортопедия вчера, сегодня, завтра. Вестник онкологического общества 2013;5(598):3–4. Aliyev M.D. Oncoortopedia yesterday, today, tomorrow. *Vestnik onkologicheskogo obshchestva = Bulletin of the Cancer Society* 2013;5(598):3–4. (In Russ.).
7. Bollen L., van der Linden Y.M., Pondaag W. et al. Prognostic factors associated with survival in patients with symptomatic spinal bone metastases: a retrospective cohort study of 1,043 patients. *Neuro Oncol* 2014;16(7):991–8. DOI: 10.1093/neuonc/not318
8. Owari T., Miyake M., Nakai Y. et al. External validation of a genitourinary cancer-specific prognostic scoring system to predict survival for patients with bone metastasis. *J Bone Oncol* 2021;36:100280. DOI: 10.1016/j.jbo.2020.100344
9. Katagiri H., Okada R., Takagi T. et al. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *Cancer Med* 2014;3(5):1359–67. DOI: 10.1002/cam4.292
10. Wei L.Y., Kok S.H., Lee Y.C. et al. Prognosis of medication-related osteonecrosis of the jaws in metastatic prostate cancer patients. *Oral Dis* 2020;28(1):182–92. DOI: 10.1111/odi.13737
11. Zhang L., Hou G., Gao M. et al. Novel survival nomograms for patients with lung metastatic clear cell renal cell carcinoma: a population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(52):e23465. DOI: 10.1097/MD.00000000000023465

**Вклад авторов**

А.В. Бухаров, В.А. Державин: сбор данных, написание текста статьи, редактирование;  
 А.А. Барашев, А.А. Курильчик: написание текста статьи, редактирование;  
 Д.А. Ерин, Д.О. Елхов, А.В. Ядрина: сбор материала;  
 М.Д. Алиев, А.Д. Каприн: научное консультирование.

**Authors' contributions**

A.V. Bukharov, V.A. Derzhavin: data collection, article writing, editing;  
 A.A. Barashev, A.A. Kurilchik: article writing, editing;  
 D.A. Erin, D.O. Elkhov, A.V. Yadrina: collecting material;  
 M.D. Aliev, A.D. Kaprin: scientific consulting.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.В. Бухаров / A.V. Bukharov: <https://orcid.org/0000-0002-2976-8895>  
 А.А. Курильчик / A.A. Kurilchik: <https://orcid.org/0000-0003-2615-078X>  
 А.А. Барашев / A.A. Barashev: <https://orcid.org/0000-0002-7242-6938>  
 В.А. Державин / V.A. Derzhavin: <https://orcid.org/0000-0002-4385-9048>  
 А.В. Ядрина / A.V. Yadrina: <https://orcid.org/0000-0002-7944-3108>  
 Д.А. Ерин / D.A. Erin: <https://orcid.org/0000-0002-3501-036X>  
 Д.О. Елхов / D.O. Elkhov: <https://orcid.org/0000-0001-5772-4067>  
 М.Д. Алиев / M.D. Aliev: <https://orcid.org/0000-0003-2706-4138>  
 А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committees of P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. The patients signed an informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 14.01.2024. **Принята к публикации:** 10.07.2024. **Опубликована онлайн:** 05.09.2024.

**Article submitted:** 14.01.2024. **Accepted for publication:** 10.07.2024. **Published online:** 05.09.2024.

# Омиксные технологии в диагностике и лечении сарком мягких тканей

Т.С. Афонина, А.В. Бухаров, А.А. Феденко, В.А. Державин, М.Д. Алиев

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

**Контакты:** Татьяна Сергеевна Афонина [dyajouritta@yandex.ru](mailto:dyajouritta@yandex.ru)

Стратификации рисков рецидивирования и прогноз 5-летней выживаемости пациентов с саркомами мягких тканей в настоящее время преимущественно опираются на гистологическую классификацию опухолей. На основе этих данных мировые онкологические сообщества выдвинули гипотезу о развитии технологий профилирования экспрессии генов и молекулярно-генетической диагностики, с помощью которых появится возможность более точно оценить риски развития сарком мягких тканей, а также подобрать индивидуальное лекарственное лечение.

**Ключевые слова:** саркомы мягких тканей, омиксные технологии, лечение саркомы мягких тканей, диагностика саркомы мягких тканей

**Для цитирования:** Афонина Т.С., Бухаров А.В., Феденко А.А. и др. Омиксные технологии в диагностике и лечении сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(3):19–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-19-23>

## OMICS TECHNOLOGIES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS

T.S. Afonina, A.V. Bukharov, A.A. Fedenko, V.A. Derzhavin, M.D. Aliev

P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3<sup>rd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

**Contacts:** Tatyana Sergeevna Afonina [dyajouritta@yandex.ru](mailto:dyajouritta@yandex.ru)

Currently, stratification of recurrence risk and prognosis of 5-year survival of patients with soft tissue sarcomas are primarily based on histological tumor classification. Drawing from these data, international oncological societies have proposed a hypothesis about development of gene expression profiling and molecular and genetic diagnosis technologies which will allow to more accurately assess risks of soft tissue sarcoma development and select individual drug treatment.

**Keywords:** soft tissue sarcomas, omics technologies, soft tissue sarcoma treatment, soft tissue sarcoma diagnosis

**For citation:** Afonina T.S., Bukharov A.V., Fedenko A.A. et al. Omics technologies in diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(3):19–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-19-23>

### Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) — это опухоли соединительной ткани (связок, сухожилий, мышц и жировой ткани), происходящие из примитивной мезодермы. В данную группу также включены опухоли из клеток примитивной эктодермы (шванномы) и эндотелиальных клеток, выстилающих сосуды. Эти опухоли вошли в одну группу из-за схожести морфологической картины, механизмов возникновения и клинических проявлений [1].

Несмотря на совершенствование хирургических технологий и лекарственной терапии, результаты лечения СМТ остаются неудовлетворительными. Стратификация рисков рецидивирования и прогноз 5-летней выживаемости пациентов с СМТ в настоящее время преимущественно опираются на гистологическую классификацию опухолей. На основании этих данных мировые онкологические сообщества выдвинули гипотезу о развитии технологий профилирования экспрессии генов и молекулярно-генетической диагностики,

с помощью которых появится возможность наиболее точно оценить риск развития СМТ, а также подобрать индивидуальное лекарственное лечение [2].

### Прогностические факторы при саркомах мягких тканей

Омиксными принято называть технологии, основанные на достижениях геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики, т. е. наук, которые изучают, как устроен геном, как реализуется закодированная в нем информация, как она преобразуется в структуру белков и в дальнейшем в какие-то признаки организма, которые могут иметь значение для диагностики и лечения СМТ [3]. На основании применения данных технологий будет выработан персонализированный подход к терапии этой патологии с более выраженным эффектом, позволяющий уменьшить количество побочных эффектов и обнаружить признаки заболевания на его начальных стадиях [4].

В настоящее время лечение СМТ является важной проблемой онкологической ортопедии, поскольку это многофакторное и малоизученное заболевание и для его эффективной терапии необходимо осуществлять раннюю диагностику и внедрять новые стратегии. Под воздействием экзогенных и эндогенных факторов происходит множество структурных изменений на молекулярном уровне (генов, белков, аминокислот, метаболитов, транскриптом, радиом), которые приводят к формированию опухолевой доминанты [5]. Однако следует помнить о том, что измененные молекулы связываются между собой и действуют в единой системе опухолевого генеза, поэтому не представляется возможным использовать только одну молекулу для определения прогноза, разработки мер профилактики, диагностики и лечения СМТ [6]. На основании вышесказанного перспективным вариантом является развитие таких методов, которые позволят одновременно получить информацию из сотен тысяч раковых клеток. Вследствие этого рассматривается применение омиксных технологий, основывающихся на достижениях таких наук, как геномика, протеомика, метаболомика и транскриптомика, изучающих устройство генов. Эти технологии играют большую роль в выявлении новых биомаркеров, применяющихся в диагностике СМТ, и разработке современных лекарственных препаратов [7].

В настоящее время уже сформированы патофизиологические основы, методология и перспективы использования омиксных технологий в распознавании СМТ. Так, например, сотрудники лаборатории Госпиталя Университетского колледжа (University College Hospital) (Лондон) использовали протеомический анализ в 20 различных клеточных линиях СМТ, включавших синовиальную саркому [8]. Специалисты определили 654 pY-белка, которые выявлены при саркомах взрослых и детского/юношеского возраста [9]. С уче-

том подтипа синовиальной саркомы ученые обнаружили несколько новых зависимостей рецепторов тирозинкиназы (RTK), которые были функционально протестированы в доклинических экспериментах *in vivo* и экспрессия которых повышена во множестве образцов пациентов с синовиальной саркомой [10]. Подобные исследования позволят идентифицировать биомаркеры фосфопротеинов для индивидуального подбора таргетной терапии на основе ингибиторов киназы, что в перспективе уменьшит риск развития рецидива синовиальной саркомы и увеличит показатели 5-летней выживаемости больных с данной патологией [11].

### Обсуждение

Междисциплинарная группа исследователей из г. Бордо (Франция) определила прогностические факторы СМТ с использованием транскриптомных технологий, такие как индексы сложности саркомы (complexity index in sarcoma, CINSARC) и геномной степени (genomic grade index, GGI) и факторы, связанные с гипоксией [12]. Наиболее совершенным транскрипционным показателем, находящимся в стадии клинической оценки, является CINSARC, представляющий собой набор из 67 генов. Он создан на основе геномного и транскриптомного анализов 183 первичных сарком, не связанных с транслокацией. В основе характеристики этих опухолей лежит то, что нетранслокационные саркомы, включающие лейомиосаркому, недифференцированные плеоморфные саркомы и недифференцированные липосаркомы, склонны к наибольшему метастазированию [13]. С помощью GGI выявлены наиболее частые гистологические подтипы СМТ: липосаркома (38 % случаев), недифференцированная плеоморфная саркома (30 % случаев) и лейомиосаркома (38 % случаев). Согласно классификации Национальной федерации онкологических центров (The National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 41 % СМТ отнесены к группе низкого GGI, 59 % – к группе высокого GGI. Пациенты группы высокого GGI имели плохой прогноз: их 5-летняя выживаемость составила 53 % по сравнению с 78 % у пациентов группы низкого GGI [11]. Позднее была проведена оценка 28 СМТ, которые стратифицированы в зависимости от оксигенации опухоли. Саркомы мягких тканей с медианой парциального давления кислорода ( $pO_2$ )  $>19$  мм рт. ст. классифицировались как хорошо оксигенированные, с медианой  $pO_2 \leq 19$  мм рт. ст. – как гипоксические. Результаты ряда исследований показали, что при гипоксических опухолях наблюдались более низкие показатели выживаемости: 40 % против 77 % при хорошо оксигенированных опухолях [14].

В 2000 г. Национальный институт здоровья (National Institutes of Health) США разработал концепцию генетического паспорта СМТ, тогда же был создан первый проект по секвенированию геномов живых организмов [15]. Одним из примеров опухолей, связан-

ных с генетическими аномалиями, являются периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО) [16]. Большинство ПНЭО являются результатом транслокации, при которой ген *EWSR1* на 22-й хромосоме сливается с геном *FLI-1* на 11-й хромосоме [16]. Транслокации генов *EWSR1-ERG* обнаруживаются в 5–15 % случаев, другие транслокации менее распространены и включают соединение гена *EWS* с другими генами семейства *ETS* или *E1a*. В ПНЭО абберрации обнаружены в 3 генах: *STAG2* (15–17 % случаев), *CDKN2A* (12–22 % случаев) и *TP53* (6–7 % случаев). Редкие варианты генов *STAG2* и *CDKN2A* являются взаимоисключающими и наблюдаются в первичных опухолях, а также в клеточных линиях. У пациентов с изменениями нуклеотидной последовательности в генах *STAG2* и *TP53* наблюдаются более низкие показатели выживаемости [18].

В настоящее время стандарт лечения пациентов с СМТ включает хирургическое удаление опухоли, лучевую или системную химиотерапию. Однако эффективность комбинированного лечения довольно низкая, особенно у больных с рецидивирующими опухолями и метастазами [19]. Фактически за последние три десятилетия показатели 5-летней выживаемости пациентов с СМТ существенно не улучшились. Исходя из этого, целью медицинских исследований являются ранняя диагностика и подбор индивидуально-го лечения СМТ [20, 21].

В 2005 г. Национальный институт рака (National Cancer Institute, NCI) США разработал проект «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA), целью которого была систематизация данных о генетических мутациях, приводящих к возникновению злокачественных новообразований, в том числе СМТ [22]. Таким образом, по результатам ряда исследований выявлены вариация числа копий (CNV) и диплоидный набор копий, связанный с наилучшими показателями общей выживаемости больных с СМТ (METTL4). Для определения потенциальной роли CNV METTL4 в химиотерапевтической и таргетной терапии СМТ рассмотрены 2 вида новообразований: ПНЭО и гигантоклеточные опухоли. Из 19 клеточных линий СМТ, представленных в базах данных The Cancer Cell Line Encyclopedia, отобраны образцы, полученные от пациентов старше 18 лет на момент взятия биопсии. В результате сформирована выборка из 9 клеточных линий СМТ. Затем были определены 345 видов лекарственных препаратов, к которым у выбранных клеточных линий СМТ выявлена макси-

мальная чувствительность (концентрация полумаксимального ингибирования,  $IC_{50}$ ), из базы данных Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC) отобраны для дальнейшего анализа 279 видов препаратов, которыми обработаны не менее 7 клеточных линий СМТ [23]. Результаты исследования показали, что количество копий METTL4 значительно коррелирует с  $IC_{50}$  24 препаратов, а CNV METTL4 может служить биомаркером чувствительности 12 лекарственных средств, из которых наиболее часто используемыми в клинической практике при СМТ были темозоломид (химиотерапевтический препарат) и олапариб (таргетный препарат). Это свидетельствует о том, что для подавления роста клеточных линий СМТ с потерей числа копий METTL4 требовались более низкие концентрации препаратов [24].

В 2017 г. в Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона Техасского университета (University of Texas MD Anderson Cancer Center) (США) были исследованы ПНЭО. Выявлена специфическая опухолевая транслокация *EWS/FLI1*, которая отсутствует в неизмененных клетках и дает возможность применения молекулярно-направленной терапии. Одним из подходов к целевой терапии является разработка белок-белковых ингибиторов [25]. Результаты поверхностного плазменного скрининга клеточных линий ПНЭО показали, что YK-4-279 — свинцовое соединение с мощной анти-*EWS*-активностью — блокировало связывание РНК-хеликазы А с *EWS/FLI1*, что индуцировало апоптоз в клеточных линиях *EWS* и уменьшало рост ксенотрансплантатов *EWS* [26]. Для подтверждения данной теории проведены испытания на клеточных линиях мышей в условиях *in vivo*. В настоящее время изучается эффективность данного препарата в условиях *in vitro* [27].

Использование мультиомического подхода в исследованиях СМТ находится только на начальном этапе; положительные результаты достигнуты исключительно в условиях *in vivo* [28].

### Заключение

Анализ данных литературы показал, что комплексное применение омических технологий в перспективе поможет создать полную генетическую карту пациентов, что благодаря передовым аналитическим методам, алгоритмам молекулярного моделирования и вычислительным схемам позволит оптимизировать диагностику и лечение пациентов с СМТ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burns J., Brown J.M., Jones K.B., Huang P.H. The Cancer Genome Atlas: impact and future directions in sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2022;31(3):559–68. DOI: 10.1016/j.soc.2022.03.013
- Teramura Y., Tanaka M., Yamazaki Y. et al. Identification of novel fusion genes in bone and soft tissue sarcoma and their implication in the generation of a mouse model. *Cancers* 2020;12(9):1–15. DOI: 10.3390/cancers12092345
- Yoo B.C., Kim K.H., Woo S.M., Myung J.K. Clinical multi-omics strategies for the effective cancer management. *J Proteomics* 2018;188:97–106. DOI: 10.1016/j.jprot.2017.08.010
- Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W. et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer* 2003;97(10):2530–43. DOI: 10.1002/cncr.11365
- Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194–220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173
- Simon R.M., Paik S., Hayes D.F. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J. Natl Cancer Inst* 2009;101(21):1446–52. DOI: 10.1093/jnci/djp335
- Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhyar F. et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113(3):573–81. DOI: 10.1002/cncr.23592
- Kang H.J., Park J.H., Chen W. et al. EWS-WT1 oncoprotein activates neuronal reprogramming factor ASCL1 and promotes neural differentiation. *Cancer Res* 2014;74(16):4526–35. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3663
- Halcrow P.W., Dancer M., Panteah M. et al. Molecular changes associated with tumor initiation and progression of soft tissue sarcomas: targeting the genome and epigenome. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2016;144:323–80. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2016.10.001
- Zou Z., Sun W., Xu Y. et al. Application of multi-omics approach in sarcomas: a tool for studying mechanism, biomarkers, and therapeutic targets. *Front Oncol* 2022;12:946022. DOI: 10.3389/fonc.2022.946022
- Miyata T., Sonoda K., Tomikawa J. et al. Genomic, epigenomic, and transcriptomic profiling towards identifying omics features and specific biomarkers that distinguish uterine leiomyosarcoma and leiomyoma at molecular levels. *Sarcoma* 2015;2015:412068. DOI: 10.1155/2015/412068
- Yang J., Eddy J.A., Pan Y. et al. Integrated proteomics and genomics analysis reveals a novel mesenchymal to epithelial reverting transition in leiomyosarcoma through regulation of slug. *Mol Cell Proteomics* 2010;9(11):2405–13. DOI: 10.1074/mcp.M110.000240
- Chen K., Zhu C., Cai M. et al. Integrative metabolome and transcriptome profiling reveals discordant glycolysis process between osteosarcoma and normal osteoblastic cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140(10):1715–21. DOI: 10.1007/s00432-014-1719-y
- Fatokun A.A., Hunt N.H., Ball H.J. Indoleamine 2,3-dioxygenase 2 (IDO2) and the kynurenine pathway: characteristics and potential roles in health and disease. *Amino Acids* 2013;45(6):1319–29. DOI: 10.1007/s00726-013-1602-1
- Conrad D.F., Pinto D., Redon R. et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature* 2010;464(7289):704–12. DOI: 10.1038/nature08516
- Билиялутдинова Д.И., Коваленко С.Г., Спичак И.И. Клинический случай опухоли семейства саркомы Юинга (примитивной нейроэктодермальной опухоли) редкой локализации в теменной кости. *Педиатрический вестник Южного Урала* 2015;2:70–5. Bilyaletdinova D.I., Kovalenko S.G., Spichak I.I. A clinical case of a tumor of the Ewing sarcoma family (primitive neuroectodermal tumor) of rare localization in the parietal bone. *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of the Southern Urals* 2015;2:70–5. (In Russ.).
- Семенова А.И. Саркома Юинга и периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли (клиника, диагностика, лечение). *Практическая онкология* 2005;6(4):234–9. Semenova A.I. Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors (clinic, diagnosis, treatment). *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2005;6(4):234–9. (In Russ.).
- Katschnig A.M., Kauer M.O., Schwentner R. et al. EWS-FLI1 per-EWS-FLI1 perturbs MRTFB/YAP-1/TEAD target gene regulation inhibiting cytoskeletal autoregulatory feedback in Ewing sarcoma. *Oncogene* 2017;36(43):5995–6005. DOI: 10.1038/onc.2017.202
- Horbach L., Sinigaglia M., Da Silva C.A. et al. Gene expression changes associated with chemotherapy resistance in Ewing sarcoma cells. *Mol Clin Oncol* 2018;8(6):719–24. DOI: 10.3892/mco.2018.1608
- Casali P.G., Abecassis N., Aro H.T. et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(4):iv51–67. DOI: 10.1093/annonc/mdy096
- Sturm G., Finotello F., Petitprez F. et al. Comprehensive evaluation of transcriptome-based cell-type quantification methods for immunology. *Bioinformatics* 2019;35:1436–45. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz363
- Yuan B., Ji W., Xia H., Li J. Combined analysis of gene expression and genome binding profiles identified potential therapeutic targets of ciclopirox in Ewing sarcoma. *Mol Med Rep* 2018;17(3):4291–8. DOI: 10.3892/mmr.2018.8418
- Wagner L.M., Crews K.R., Iacono L.C. et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2004;10(3):840–8. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0175
- Burdach S., Jürgens H. High-dose chemoradiotherapy (HDC) in the Ewing family of tumors (EFT). *Critical Rev Oncol Hematol* 2002;41(2):169–89. DOI: 10.1016/s1040-8428(01)00154-8
- Ladenstein R., Pötschger U., Le Deley M.C. et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3284–91. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.9864
- Uren A., Toretsky J.A. Ewing's sarcoma oncoprotein EWS-FLI1: the perfect target without a therapeutic agent. *Future Oncol* 2005;1(4):521–8. DOI: 10.2217/14796694.1.4.521
- Anderson P., Skubitz K., Miller R. et al. Activity of SCH 717454 in subjects with relapsed osteosarcoma or Ewing's sarcoma (study P04720). In: *Proceedings of the 14<sup>th</sup> Annual Meeting of the Connective Tissue Oncology Society (CTOS'07)*. November 2007. London, UK. Abstract #35094.
- Zhang B., Yang L., Wang X., Fu D. Identification of a survival-related signature for sarcoma patients through integrated transcriptomic and proteomic profiling analyses. *Gene* 2021;764:145105. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145105

**Вклад авторов**

Т.С. Афонина: сбор материала, написание текста статьи, редактирование;  
А.В. Бухаров, А.А. Феденко, В.А. Державин: сбор материала;  
М.Д. Алиев: научное консультирование.

**Authors' contributions**

T.S. Afonina: collecting material, article writing, editing;  
A.V. Bukharov, A.A. Fedenko, V.A. Derzhavin: collection of material;  
M.D. Aliyev: scientific consulting.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Т.С. Афонина / T.S. Afonina: <https://orcid.org/0009-0000-4830-9822>  
А.В. Бухаров / A.V. Bukharov: <https://orcid.org/0000-0002-2976-8895>  
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>  
В.А. Державин / V.A. Derzhavin: <https://orcid.org/0000-0002-4385-9048>  
М.Д. Алиев / M.D. Aliyev: <https://orcid.org/0000-0003-2706-4138>

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

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

**Статья поступила:** 24.06.2024. **Принята к публикации:** 07.08.2024. **Опубликована онлайн:** 05.09.2024.  
**Article submitted:** 24.06.2024. **Accepted for publication:** 07.08.2024. **Published online:** 05.09.2024.



# Эффективность применения титановых сеток при онкологическом эндопротезировании у пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела большеберцовой кости

И.М. Михайлов<sup>1,2</sup>, Д.А. Пташников<sup>1,3</sup>, П.В. Григорьев<sup>4</sup>, А.А. Кизина<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 196105 Санкт-Петербург, Яковлевский пер., 11;

<sup>4</sup>ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина” г. Санкт-Петербург»; Россия, 195271 Санкт-Петербург, пр-кт Мечникова, 27

**Контакты:** Илкин Мугадасович Михайлов [Mim17@mail.ru](mailto:Mim17@mail.ru)

**Введение.** При выполнении онкологического эндопротезирования коленного сустава у пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела голени важно восстановить не только сам сустав, но и окружающие его структуры, включая разгибательный аппарат. В основу данного исследования лег наш опыт применения титановых сеток в качестве дополнительного средства фиксации к эндопротезу собственной связки надколенника. Мы разработали методику реконструкции разгибательного аппарата и провели комплексную оценку результатов ее клинического внедрения.

**Цель исследования** – оценить эффективность применения титановых сеток для реконструкции разгибательного аппарата коленного сустава при выполнении первичного и ревизионного онкологического эндопротезирования коленного сустава.

**Материалы и методы.** Исследование включало в себя 2 этапа: 1) ретроспективный анализ эффективности применения титановых сетчатых имплантатов при первичном эндопротезировании коленного сустава; 2) проспективное исследование, в ходе которого оценивались результаты применения полимерных и титановых сеток при проведении ревизионного онкологического эндопротезирования коленного сустава.

В ретроспективное исследование включены 78 пациентов и поделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли 25 больных, у которых разгибательный аппарат фиксировался непосредственно к эндопротезу, во 2-ю – 30 больных, прооперированных с применением полимерной сетки, в 3-ю – 23 больных, прооперированных с использованием титановой сетки. В рамках проспективного исследования проведен анализ результатов лечения 40 пациентов, прооперированных в период с 2019 до 2023 г. Сформированы 2 группы в зависимости от вида лечения: контрольная и экспериментальная. В контрольную группу вошли 20 пациентов, прооперированных с применением полимерной сетки, в экспериментальную – 20 пациентов, прооперированных с использованием титановой сетки по предложенной авторами методике (патент № 2791407). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и срокам наблюдения. Оценивали риски возникновения осложнений I и IV типов согласно международной классификации International Society of Limb Salvage 2014 (ISOLS 2014), а также функциональные результаты по шкале Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS). Дополнительно определяли угол дефицита активного разгибания коленного сустава.

**Результаты.** В ретроспективной части исследования при сопоставлении вероятности возникновения осложнений I типа при использовании дополнительных средств фиксации разгибательного аппарата к эндопротезу выявлены существенные различия ( $p = 0,004$ ). Таким образом, применение полимерных и титановых сеток статистически значимо снижало вероятность наступления данного вида осложнений. Оценка функции по шкале MSTS показала, что использование дополнительных средств фиксации разгибательного аппарата к эндопротезу (как титановых, так и полимерных сеток) статистически значимо улучшало функцию конечности ( $p < 0,001$ ).

В проспективной части исследования в результате оценки вероятности развития несостоятельности разгибательного аппарата выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,020$ ): применение титановых сеток снижало вероятность ее возникновения. В группе пациентов, прооперированных с применением титановых сеток, функциональные результаты через 12 мес после операции были статистически значимо лучше, чем в группе с полимерными сетками ( $p < 0,001$ ). При оценке дефицита активного разгибания коленного сустава в зависимости от группы выявить значимых различий не удалось ( $p = 0,160$ ).

**Заключение.** Использование титановой сетки в качестве дополнительного средства фиксации сохраняемых элементов разгибательного аппарата к протезу хорошо показало себя и при первичном, и при ревизионном онкологическом эндопротезировании коленного сустава. Титановые сетки могут быть рекомендованы к внедрению в клиническую практику, однако для окончательных выводов требуется набор большего клинического материала и более длительные сроки наблюдения.

**Ключевые слова:** онкологическое эндопротезирование, опухолевое поражение большеберцовой кости, полимерные сетки, титановые сетки

**Для цитирования:** Михайлов И.М., Пташников Д.А., Григорьев П.В., Кизина А.А. Эффективность применения титановых сеток при онкологическом эндопротезировании у пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела большеберцовой кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(3):24–34.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-24-34>

## EFFECTIVENESS OF TITANIUM MESH IN PERFORMING ONCOLOGICAL ENDOPROSTHESIS IN PATIENTS WITH TUMOR LESION OF THE PROXIMAL TIBIA

*I.M. Mikailov<sup>1,2</sup>, D.A. Ptashnikov<sup>1,3</sup>, P.V. Grigoriev<sup>4</sup>, A.A. Kuzina<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia;

<sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 11 Yakovlevsky Lane, Saint Petersburg 196105, Russia;

<sup>4</sup>Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine” Saint Petersburg”; 27 Mechnikov Prospekt, Saint Petersburg 195271, Russia

**Contacts:** Ilkin Mukadasovich Mikailov [Mim17@mail.ru](mailto:Mim17@mail.ru)

**Introduction.** Oncologic endoprosthesis of the knee joint in patients with tumors of the proximal calf requires reconstruction of the joint and surrounding structures including the extensor mechanism. This study is based on our experience of using titanium meshes as additional fixation aids for attachment of the patellar ligament to the endoprosthesis. We have developed a technique of extensor mechanism reconstruction and performed comprehensive assessment of the results of its clinical use.

**Aim.** To evaluate the effectiveness of using titanium meshes for reconstruction of the knee extensor mechanism during primary and revision oncologic endoprosthesis of the knee joint.

**Materials and methods.** The study included 2 stages: 1) retrospective analysis of the effectiveness of using titanium mesh implants in primary endoprosthesis of the knee joint; 2) prospective study to evaluate the results of using polymer and titanium meshes during revision oncologic endoprosthesis of the knee joint.

The retrospective study included 78 patients divided into 3 groups: the 1<sup>st</sup> group included 25 patients in whom the extensor mechanism was attached directly to the endoprosthesis; the 2<sup>nd</sup> group included 30 patients who underwent surgery involving use of a polymer mesh; the 3<sup>rd</sup> group included 23 patients who underwent surgery involving use of a titanium mesh.

In the prospective study, analysis of the results of treatment of 40 patients who underwent surgery between 2019 and 2023 was performed. Depending on the type of treatment, 2 groups were formed: control and treatment. The control group included 20 patients who underwent surgery with a polymer mesh, the treatment group included 20 patients who underwent surgery with a titanium mesh per the technique proposed by the authors (patient No. 2791407). The groups were matched per sex, age, and follow-up duration. The risks of type I and IV complications per the International Society of Limb Salvage 2014 (ISOLS 2014) classification and functional results per the Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) scale were evaluated. Additionally, the angle of deficit of active knee joint extension was measured.

**Results.** In the retrospective part of the study, significant differences ( $p = 0.004$ ) were found in probability of type I complications: the use of polymer and titanium meshes as additional fixation aids for attachment of the extensor mechanism to the endoprosthesis significantly decreased the probability of this type of complications. Functional evaluation per the MSTS scale showed that the use of additional fixation aids for attachment of the extensor mechanism to the endoprosthesis (both titanium and polymer meshes) significantly improved functioning of the limb ( $p < 0.001$ ). In the prospective part of the study, significant differences were found in the probability of extensor mechanism failure ( $p = 0.020$ ): the use of titanium meshes decreased the probability of failure. In the patient group involving titanium meshes, functional results 12 months after surgery were significantly better than in the group with polymer meshes ( $p < 0.001$ ). Evaluation of the deficit of active knee extension did not show significant differences between the groups ( $p = 0.160$ ).

**Conclusion.** The use of titanium mesh as an additional fixation aid for the preserved elements of the extensor mechanism showed good results both in primary and revision oncologic endoprosthesis of the knee joint. Titanium meshes can be recommended for use in clinical practice, but formulation of the final conclusions requires more clinical material and longer follow-up duration.

**Keywords:** oncological endoprosthesis, tumor lesion of the tibia, polymeric tube, titanium meshes

**For citation:** Mikailov I.M., Ptashnikov D.A., Grigoriev P.V., Kuzina A.A. Effectiveness of titanium mesh in performing oncological endoprosthesis in patients with tumor lesion of the proximal tibia. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2024;16(3):24–34. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-24-34>

## Введение

Новым витком развития онкоортопедии стало внедрение мультидисциплинарного подхода в лечение пациентов с опухолевым поражением опорно-двигательного аппарата. Использование химио- и лучевой терапии, а также достижения в области хирургии и совершенствование методов диагностики позволили при саркомах костей в большинстве случаев проводить операции, направленные на сохранение конечностей вместо ампутации [1].

В основном опухолевое поражение длинных трубчатых костей локализуется в коленном суставе. В последние 3 десятилетия модульные онкологические эндопротезы коленного сустава стали использоваться намного чаще, и в настоящее время их применение является наиболее распространенным методом реконструкции после сегментарной резекции дистального отдела бедра или проксимального отдела большеберцовой кости. Это произошло благодаря доступности данных эндопротезов, относительной простоте их установки, быстрому восстановлению опороспособности конечности и функции сустава, а также превосходным косметическим результатам [2].

Несмотря на совершенствование хирургических техник, фармакологического пособия, изготовления и дизайна онкологических эндопротезов, частота осложнений и отказов у этих конструкций выше, чем у обычных ортопедических имплантатов, что делает ревизионные операции относительно частыми [3, 4].

При онкологическом эндопротезировании коленного сустава у пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела голени важно восстановить не только сам сустав, но и окружающие его структуры, включая разгибательный аппарат. Данная анатомическая структура состоит из нескольких компонентов, включая связку надколенника, сам надколенник, четырехглавую мышцу бедра и ее сухожилие, а также передний отдел суставной капсулы, которые работают вместе, чтобы поддерживать стабильность сустава и обеспечивать его нормальную функцию, в частности активное разгибание [5].

В литературе содержится много сообщений о различных методах крепления разгибательного аппарата коленного сустава при замещении эндопротезом проксимального отдела большеберцовой кости. В ряде конструкций возможна прямая фиксация непосредственно к эндопротезу, при этом используются шероховатые

поверхности, отверстия для проведения нитей, винтов, петель или пластинчатых фиксаторов. Реже применяются биологическая аугментация и костная аутопластика, пластика на стыке сухожилия и имплантата, искусственные связки и аллосвязки, синтетические материалы, такие как полиэтилен, транспозиция малоберцовой кости, мышечные лоскуты на ножке и комбинированные методы [6–8].

Одной из широко применяемых опций является использование дополнительных средств фиксации разгибательного аппарата коленного сустава, таких как полимерные сетки Mutars и Lars. Авторы отмечают достоинства данной техники при выполнении первичного онкологического эндопротезирования: лучшую фиксацию и менее выраженный дефицит активного разгибания коленного сустава [9–11]. Однако при проведении ревизионного эндопротезирования коленного сустава использование полимерных сеток не дает столь однозначного положительного эффекта, и некоторые авторы предпочитают их не применять [11].

Несостоятельность разгибательного аппарата в первую очередь влияет на функцию коленного сустава, его стабильность, а также может вызывать хромоту, нарушения опороспособности и управляемости нижней конечности. С увеличением срока эксплуатации установленной конструкции патологическое изменение биомеханики ходьбы повышает нагрузку на шарнирный механизм и ускоряет износ полиэтилена в паре трения или увеличивает риск асептического расшатывания ножек эндопротеза [12, 13].

Также одной из проблем, с которой сталкивается хирург при реконструкции проксимального отдела большеберцовой кости, является дефицит мягких тканей в переднем отделе голени. На сегодняшний день наиболее широко применяется техника закрытия эндопротеза медиальным икроножным лоскутом, позволяющая выполнить реконструкцию разгибательного аппарата коленного сустава и адекватно укрыть компоненты эндопротеза, что, по мнению ряда авторов, снижает частоту развития инфекционных осложнений [14–17].

Таким образом, на сегодняшний день остается актуальным вопрос оптимальной, надежной и доступной техники реконструкции разгибательного аппарата коленного сустава при выполнении онкологического эндопротезирования у пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела большеберцовой кости.

В основу нашего исследования лег опыт применения титановых сеток в качестве дополнительного средства фиксации к эндопротезу собственной связки надколенника. Мы разработали методику выполнения реконструкции разгибательного аппарата и провели комплексную оценку результатов ее клинического внедрения.

**Цель исследования** – оценить эффективность применения титановых сеток для реконструкции разгибательного аппарата коленного сустава при выполнении первичного и ревизионного онкологических эндопротезирований коленного сустава.

### Материалы и методы

Исследование включало в себя 2 этапа: 1) ретроспективный анализ эффективности применения титановых сетчатых имплантатов при первичном эндопротезировании коленного сустава; 2) проспективное исследование, в ходе которого оценивались результаты применения полимерных и титановых сеток при проведении ревизионного онкологического эндопротезирования коленного сустава.

В ретроспективное исследование включены 78 пациентов, которым в период с 2010 по 2020 г. выполнено первичное тотальное онкологическое эндопротезирование коленного сустава с замещением проксимального отдела большеберцовой кости и применением мышечной пластики медиальной головкой икроножной мышцы.

Для оценки результатов использования дополнительных средств фиксации реконструкции разгибательного аппарата коленного сустава сформированы 3 группы. В 1-ю группу вошли 25 пациентов, у которых разгибательный аппарат фиксировали непосредственно к эндопротезу, во 2-ю – 30 пациентов, прооперированных с применением полимерной сетки, в 3-ю –

23 пациента, прооперированных с использованием титановой сетки.

В ретроспективное исследование вошли 45 (57,7 %) женщин и 33 (42,3 %) мужчины. Медиана возраста пациентов составила 45 (23–62) лет (межквартильный размах 35,25–52,00), медиана срока наблюдения – 76,5 (24–150) мес (межквартильный размах 53,25–110,00), медиана объема резекции – 130 (90–180) мм (межквартильный размах 120,0–150,00). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и объему резекции большеберцовой кости (табл. 1).

Сравнительный анализ проводился между группами. Оценивались риски развития осложнений и функциональные результаты. Классификация и оценка осложнений онкологического эндопротезирования коленного сустава проводились согласно международной классификации International Society of Limb Salvage 2014 (ISOLS 2014). При этом акцент был сделан на осложнениях I типа, представленных у данной категории пациентов несостоятельностью разгибательного аппарата коленного сустава и проксимальным смещением надколенника, а также осложнениями IV типа (глубокой инфекцией области хирургического вмешательства) как наиболее часто встречающимися у этих больных [18].

Для оценки функциональных результатов использовали шкалу Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) [19]. Опрос проводили через 12 мес после хирургического вмешательства. Данный срок был выбран с учетом среднего времени, необходимого для выхода пациента на плато по функциональным показателям прооперированного сустава, а также времени наибольшей вероятности развития несостоятельности разгибательного аппарата коленного сустава и инфекционных осложнений.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов в зависимости от вида лечения (ретроспективное исследование)

**Table 1.** Characteristics of the patients depending on the type of treatment (retrospective study)

Показатель Parameter	1-я группа 1 <sup>st</sup> group	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group	3-я группа 3 <sup>rd</sup> group	p
Возраст, медиана [межквартильный размах], лет Age, median [interquartile range], years	43 [33; 52]	45 [42; 50,5]	45 [33; 53]	0,693
Объем резекции, медиана [межквартильный размах], мм Resection volume [interquartile range], mm	120,00 [100; 140]	135 [120; 150]	130 [120; 150]	0,173
Пол, n (%): Sex, n (%): женский female мужской male	13 (52,0) 12 (48,0)	17 (56,7) 13 (43,3)	15 (65,2) 8 (34,8)	0,645

В рамках проспективного исследования проведен всесторонний сравнительный анализ результатов применения титановых и полимерных сеток при выполнении ревизионного онкологического эндопротезирования коленного сустава у 40 пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела большеберцовой кости, прооперированных в период с 2019 по 2023 г.

Расчет необходимого размера выборки для двусторонней альтернативной гипотезы проводили исходя из мощности исследования 80 %, частоты ошибок 1-го рода 5 %, соотношения количества пациентов в группах  $n_1/n_2$  и допущения о том, что  $\mu_1$  ( $\sigma_1$ ) и  $\mu_2$  ( $\sigma_2$ ) равны 80 ( $\sigma_1 = 10$ ) и 70 ( $\sigma_2 = 10$ ) соответственно ( $d$  Коэна = -1). Функциональные показатели по шкале MSTS 80 % в исследуемой группе и 70 % в контрольной были выбраны исходя из доступных данных литературы и собственных клинических наблюдений, полученных в рамках ретроспективной части исследования. Оценка необходимого размера выборки составила:  $n_1 = 17$ ,  $n_2 = 17$  с учетом возможных потерь до 15 %; принято решение включить в каждую группу по 20 пациентов.

С целью формирования сопоставимых однородных групп и получения наиболее достоверных результатов в исследование были включены пациенты:

- со стабильным онкологическим эндопротезом коленного сустава и замещением проксимального отдела голени, нуждающиеся в ревизионном оперативном вмешательстве по причине несостоятельности разгибательного аппарата или износа компонентов шарнирного механизма, которым ранее на устанавливались сетки;
- со спейсерами коленного сустава после инфекционных осложнений;
- которым проводили полную или частичную замену компонентов эндопротеза по причине их износа или нестабильности;

- получившие первичное ревизионное оперативное лечение;
- давшие согласие находиться под наблюдением не менее 12 мес с момента проведения хирургического лечения.

Критерии исключения из исследования:

- прогрессирование заболевания в виде вторичного поражения легких, приводящее к ухудшению соматического состояния пациента, не позволяющее продолжать наблюдение;
- осложнения, не связанные с видом хирургического вмешательства, не позволяющие пациенту принимать участие в исследовании;
- отказ пациента от участия в исследовании до истечения сроков контрольных наблюдений в 12 мес.

С целью проведения сравнительного анализа пациенты разделены на 2 группы в зависимости от вида лечения: контрольную и экспериментальную. В контрольную группу вошли 20 больных, прооперированных с применением полимерной сетки, в экспериментальную – 20 больных, прооперированных с использованием титановой сетки по предложенной авторами методике (патент № 2791407). В исследование включены 22 (55 %) женщины и 18 (45 %) мужчин. Средний возраст пациентов составил  $54,98 \pm 10,32$  (28–71) года (95 % доверительный интервал (ДИ) 51,67–58,28), средний срок наблюдения –  $34,67 \pm 11,68$  (13–55) мес (95 % ДИ 30,94–38,41). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и срокам наблюдения (табл. 2).

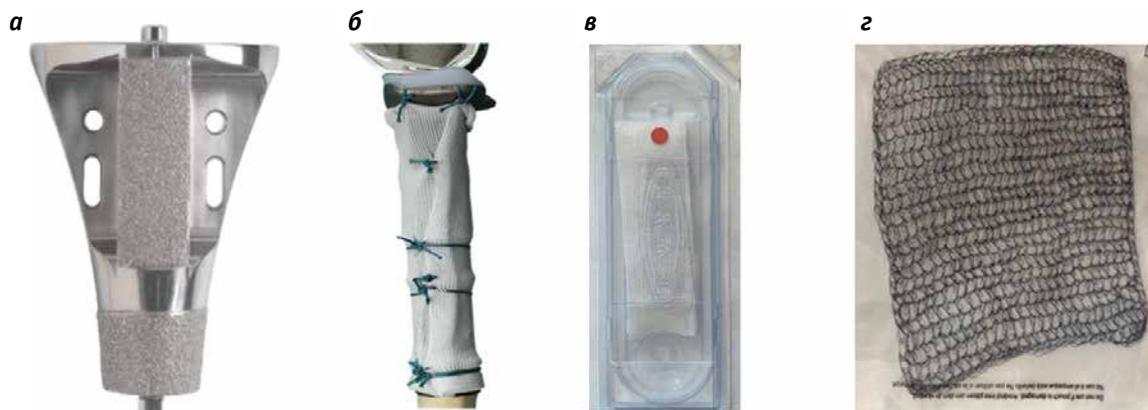
Оценивались риски возникновения осложнений I и IV типов согласно международной классификации ISOLS 2014, а также функциональные результаты по шкале MSTS. Дополнительно определяли угол дефицита активного разгибания коленного сустава.

На момент окончания проспективного исследования (на сроке контрольного осмотра 12 мес) из наблюдения не выбыл ни один пациент. В группе больных,

**Таблица 2.** Характеристика пациентов в зависимости от вида лечения (проспективное исследование)

**Table 2.** Characteristics of the patients depending on the type of treatment (prospective study)

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group	Экспериментальная группа Treatment group	<i>p</i>
Возраст, медиана [межквартильный размах], лет Age, median [interquartile range], years	55,00 [47,75; 58,00]	57,00 [50,25; 64,25]	0,533
Объем резекции, медиана [межквартильный размах], мм Resection volume [interquartile range], mm	36,00 [26,00; 42,25]	37,00 [27,00; 42,50]	0,829
Пол, <i>n</i> (%): Sex, <i>n</i> (%): женский female мужской male	10 (50)  10 (50)	12 (60)  8 (40)	0,751



**Рис. 1.** Методы и средства фиксации разгибательного аппарата к эндопротезу: а – отверстия и шероховатое покрытие на компоненте протеза системы Biomet OSS; б – полимерная сетка Mutars; в – полимерная сетка Lars; г – титановая сетка (изображения взяты из личного архива автора и из свободных источников)

**Fig. 1.** Methods and aids for fixation of the extensor mechanism to the endoprosthesis: а – apertures and coarse coating on a component of the Biomet OSS (USA) system prosthesis; б – Mutars polymer mesh; в – LARS polymer mesh; г – titanium mesh (images taken from the author's personal archive and open sources)

прооперированных с применением титановой сетки, у 1 больной, проходящей лечение по поводу рецидивирующей инфекции области эндопротеза, на сроке наблюдения 28 мес после операции развился очередной рецидив. Однако она не была прооперирована по поводу инфекционного осложнения в связи с развитием тромбоза глубоких вен нижней конечности, выявленного в процессе предоперационного обследования. Через 6 мес пациентка умерла. Таким образом, ближайшие результаты удалось отследить у всех 40 больных.

Пациенты были прооперированы с использованием онкологических модульных и индивидуальных эндопротезов коленного сустава, замещающих проксимальный отдел большеберцовой кости. Мы применяли следующие системы: Biomet OSS (США), Stryker GMRS (США), Implantcast Mutars (Германия), «Феникс» (Россия).

Собственная связка надколенника и передний отдел капсулы сустава подшивались непосредственно к эндопротезу через предусмотренные заводом-изготовителем отверстия, а также с применением дополнительных средств фиксации – полимерных (Mutars и Lars) или титановых сеток отечественного производства (рис. 1).

В проспективной части исследования мы апробировали разработанный и запатентованный способ реконструкции разгибательного аппарата коленного сустава с применением титановой сетки (патент RU 2791407 С1) [20].

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

Для описательной статистики данные представлены в виде процентного соотношения, среднего значения и ДИ, а также минимального и максимального

значений. В группах с неправильным распределением в качестве среднего значения использовалась медиана. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов – критериев  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса, а также критерия Фишера.

Для сравнения количественных признаков в исследуемых группах использовали односторонний дисперсионный анализ – критерий Краскела–Уоллиса. Статистическая значимость установлена на уровне  $p < 0,05$ . Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания, а также удобства восприятия и сравнения мы представили в форме Box and Whisker Plot.

### Результаты

В ретроспективной части нашего исследования мы оценили вероятность развития осложнений I (несостоятельность разгибательного аппарата) и IV (инфекция ложа эндопротеза) типов по классификации ISOLS 2014 в зависимости от вида фиксации разгибательного аппарата к эндопротезу. Результаты анализа представлены в табл. 3.

В ходе оценки вероятности развития инфекционных осложнений в зависимости от способов фиксации капсулы сустава и собственной связки надколенника к эндопротезу нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p = 0,197$ ) (с использованием критерия  $\chi^2$ ). Однако при сопоставлении вероятности возникновения осложнений I типа в зависимости от того, использовались дополнительные средства фиксации разгибательного аппарата к эндопротезу или нет, выявлены значимые различия ( $p = 0,004$ ) (с использованием критерия  $\chi^2$ ) (см. табл. 3). Таким образом, полу-

**Таблица 3.** Риск развития инфекции и несостоятельности разгибательного аппарата в зависимости от способа реконструкции, n (%)  
**Table 3.** Risk of infection and extensor mechanism failure depending on the reconstruction technique, n (%)

Осложнение Complication	Группа Group			p
	1-я группа (фиксация к протезу) 1 <sup>st</sup> group (fixation to the prosthesis)	2-я группа (фиксация к полимерной сетке) 2 <sup>nd</sup> group (fixation to the polymer mesh)	3-я группа (фиксация к титановой сетке) 3 <sup>rd</sup> group (fixation to the titanium mesh)	
I типа: Type I: есть present нет absent	10 (40,0) 15 (60,0)	4 (13,3) 26 (86,7)	1 (4,3) 22 (95,7)	0,004* $p_{1-2} = 0,048$ $p_{1-3} = 0,010$
IV типа: Type IV: есть present нет absent	3 (12,0) 22 (88,0)	4 (13,3) 26 (86,7)	0 (0,0) 23 (100,0)	0,197

\*Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Примечание.** Здесь и в табл. 4:  $p_{1-2}$  – различия между 1-й и 2-й группами;  $p_{1-3}$  – различия между 1-й и 3-й группами.

\*Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ).

Note. Here and in table 4:  $p_{1-2}$  – differences between the Groups 1 and 2;  $p_{1-3}$  – differences between Groups 1 and 3.

ченные данные позволяют сделать вывод, что использование полимерных и титановых сеток статистически значимо снижает вероятность развития осложнений этих типов. Статистически значимых различий между 2-й и 3-й группами нам выявить не удалось ( $p = 0,374$ ) (с использованием точного критерия Фишера).

Медиана сроков возникновения осложнений I типа составила 12 (16–18) мес (медквартильный интервал 8–15), IV типа –  $12,57 \pm 5,65$  (8–24) мес (95 % ДИ 7,34–17,8). При сравнении сроков развития инфекционных осложнений в зависимости от группы нам не

удалось выявить значимых различий ( $p = 0,061$ ) (с использованием  $t$ -критерия Стьюдента).

В ходе ретроспективного исследования осложнения наблюдались в 22 (28,2 %) случаях, из них в 7 (9 %) случаях они были представлены инфекцией, в 15 (19,2 %) – несостоятельностью разгибательного аппарата.

Анализ функции коленного сустава в зависимости от вида лечения проведен с помощью шкалы MST3 через 12 мес после операции. Его результаты представлены в табл. 4.

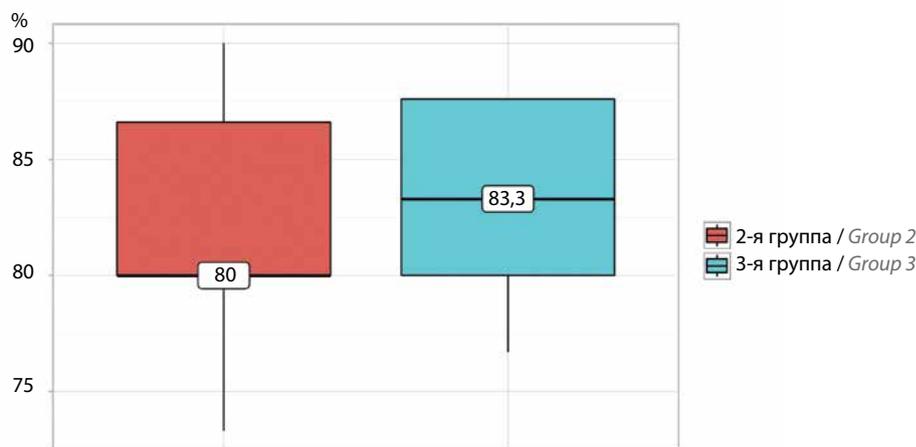
**Таблица 4.** Функциональные результаты по шкале Musculoskeletal Tumor Society Score через 12 мес после операции в зависимости от вида лечения

**Table 4.** Functional results per the Musculoskeletal Tumor Society Score 12 months after surgery depending on the type of treatment

Группа Group	Медиана, % Median, %	Медквартильный размах, % Interquartile range, %	Число пациентов, n Number of patients, n	p
1-я 1 <sup>st</sup>	76,70	73,30–80,00	25	<0,001* $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
2-я 2 <sup>nd</sup>	80,00	80,00–86,60	30	
3-я 3 <sup>rd</sup>	83,30	80,00–87,60	23	

\*Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ).



**Рис. 2.** Результаты анализа функции коленного сустава по шкале Musculoskeletal Tumor Society Score через 12 мес после операции в зависимости от вида лечения

**Fig. 2.** Results of analysis of the knee joint function per the Musculoskeletal Tumor Society Score 12 months after surgery depending on the type of treatment

Исходя из полученных данных при сопоставлении результатов по шкале MSTS через 12 мес после операции в зависимости от группы выявлены статистически значимые различия между группами ( $p < 0,001$ ) (с использованием критерия Краскела–Уоллиса).

Применение дополнительных средств фиксации разгибательного аппарата к эндопротезу (титановых и полимерных сеток) статистически значимо улучшало функцию конечности.

При сравнительном анализе результатов использования титановых и полимерных сеток статистически значимых различий отмечено не было ( $p = 0,352$ ) (с использованием U-критерия Манна–Уитни) (рис. 2).

В проспективной части исследования проведен анализ рисков развития осложнений в зависимости от использования полимерных и титановых сеток в качестве дополнительных средств фиксации разгибательного аппарата коленного сустава к эндопротезу. Его результаты представлены в табл. 5.

В ходе оценки вероятности развития осложнений, связанных с несостоятельностью разгибательного аппарата, в зависимости от вида лечения выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,020$ ) (с использованием точного критерия Фишера). Таким образом, по полученным данным использование титановых сеток с применением предложенной нами методики

**Таблица 5.** Осложнения I и IV типов (по классификации International Society of Limb Salvage 2014) в зависимости от вида лечения

**Table 5.** Type I and IV complications (per the International Society of Limb Salvage 2014 classification) depending on the type of treatment

Осложнение Complication	Контрольная группа Control group	Экспериментальная группа Treatment group	<i>p</i>
I типа: Type I: есть present нет absent	14 (70) 6 (30)	20 (100) 0	0,020*
IV типа: Type IV: есть present нет absent	20 (100) 0	19 (95) 1 (5,0)	1,000

\*Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ).

**Таблица 6.** Результаты анализа функции коленного сустава в зависимости от вида лечения по шкале Musculoskeletal Tumor Society Score и дефицита активного разгибания через 12 мес после операции

**Table 6.** Results of analysis of the knee joint function per the Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) scale and deficit of active extension (degrees) 12 months after the surgery depending on the type of treatment

Показатель Parameter	Контрольная группа (n = 20) Control group (n = 20)	Экспериментальная группа (n = 20) Treatment group (n = 20)	p
Дефицит разгибания, градусы: Extension deficit, degrees: медиана median межквартильный размах interquartile range	7,5° 3,75°–17,50°	5° 0°–10,00°	0,160
Оценка по шкале MSTS, %: MSTS score, %: медиана median межквартильный размах interquartile range	75 65,85–77,53	80 80,00–83,30	<0,001*

\*Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ).

по сравнению с использованием полимерных сеток статистически значимо снижало вероятность развития осложнений I типа.

Шансы наличия осложнения I типа в экспериментальной группе оказались в 18,38 раза ниже по сравнению с контрольной группой, различия шансов не были статистически значимыми (отношение шансов 0,054; 95 % ДИ 0,003–1,044).

В ходе оценки рисков возникновения инфекционных осложнений в зависимости от вида лечения не удалось установить статистически значимых различий ( $p = 1,000$ ) (с использованием точного критерия Фишера).

Результаты, полученные при оценке функции коленного сустава, представлены в табл. 6.

В соответствии с данными, представленными в табл. 6, при сопоставлении функциональных результатов, оцененных по шкале MSTS через 12 мес после операции в зависимости от вида лечения, установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (с использованием U-критерия Манна–Уитни). В группе пациентов, прооперированных с применением титановых сеток, функциональные результаты были статистически значимо лучше, чем в группе, в которой использовались полимерные сетки.

В ходе оценки дефицита активного разгибания коленного сустава в зависимости от вида лечения нам не удалось выявить значимых различий ( $p = 0,160$ ) (с использованием U-критерия Манна–Уитни).

## Обсуждение

Восстановление целостности разгибательного аппарата коленного сустава является ключевой задачей при первичном и ревизионном онкологических эндопротезированиях у пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела большеберцовой кости. Ее решение требует от ортопеда высокой квалификации и большого опыта, так как неадекватное восстановление точек прикрепления капсульно-связочного комплекса может привести к нарушению функции сустава, болям, ограничению движения и даже преждевременному износу эндопротеза.

В рамках ретроспективного исследования нам удалось получить данные о применении дополнительных средств фиксации мягких тканей к эндопротезу. Результаты анализа показали, что использование полимерных и титановых сеток при выполнении первичного эндопротезирования коленного сустава позволяет получить лучшие функциональные результаты, чем подшивание непосредственно к самому компоненту эндопротеза ( $p < 0,001$ ). К достоинствам титановых сеток можно отнести то, что они производятся на территории Российской Федерации, имеют относительно невысокую цену и доступны, также их можно неоднократно стерилизовать и моделировать без потери прочности во время операции. Недостатком данного материала является невозможность использования в проекциях пары трения протезированного сустава,

в отличие от полимерных сеток, которые с успехом могут быть применены в этой зоне.

На сегодняшний день многие хирурги отказываются от применения полимерных сеток при выполнении ревизионных оперативных вмешательств, особенно у пациентов, у которых возникла глубокая инфекция области эндопротеза на предыдущих этапах лечения. По их мнению, большое количество рубцово измененных тканей с нарушением локального кровообращения и повышенным риском формирования сером в сочетании с полимерной сеткой повышает вероятность рецидива инфекции [11].

В нашем проспективном исследовании мы не выявили тенденции к повышению риска развития инфекционных осложнений в случаях применения полимерных или титановых сеток в ходе ревизионного онкологического эндопротезирования коленного сустава. Средний срок наблюдения составил 35 мес, что позволяет сделать вывод об отсутствии вероятности повышения риска возникновения инфекционных осложнений, связанных непосредственно с применением дополнительных средств фиксации.

Более выраженный дефицит активного разгибания наблюдался в группе, где применялись полимерные сетки, его медиана составила 7,50 (межквартильный интервал 3,75–17,50). Однако стоит отметить, что статистически значимых различий по сравнению с титановыми сетками выявлено не было ( $p = 0,160$ ).

Результаты анализа, проведенного в рамках проспективного исследования, показали, что применение титановых сеток статистически значимо улучшает

функциональные результаты по сравнению с использованием полимерных сеток при оценке функции через 12 мес после операции ( $p < 0,001$ ). Мы связываем это с тем, что в условиях рубцово измененных, плохо кровоснабжаемых тканей титановые сетки менее склонны вызывать формирование сером и грануляций. Это способствует более прочной фиксации к эндопротезу и надежному восстановлению целостности разгибательного аппарата.

Предложенная нами методика двуслойного армирования собственной связки надколенника позволяет избежать ее ранних отрывов от точки прикрепления, а рентгеноконтрастная титановая сетка – отслеживать целостность разгибательного аппарата в динамике.

### Заключение

Использование титановой сетки в качестве дополнительного средства фиксации сохраняемых элементов разгибательного аппарата к протезу показало хорошие результаты как при первичном, так и при ревизионном онкологическом эндопротезировании коленного сустава. Полученные нами результаты использования титановых сеток сопоставимы с данными о применении более распространенных полимерных сеток (мы получили хорошие функциональные результаты через 12 мес после операции).

Титановые сетки могут быть рекомендованы к внедрению в практику, однако для формирования окончательных выводов требуются анализ большего клинического материала и более длительные сроки наблюдения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pala E., Trovarelli G., Angelini A. et al. Megaprosthesis of the knee in tumor and revision surgery. *Acta Biomed* 2017;88(2S):129–38. DOI: 10.23750/abm.v88i2-S.6523
- Pala E., Trovarelli G., Calabrò T. et al. Survival of modern knee tumor megaprotheses: failures, functional results, and a comparative statistical analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(3):891–9. DOI: 10.1007/s11999-014-3699-2
- Bus M.P., van de Sande M.A., Fiocco M. et al. What are the long-term results of MUTARS® modular endoprotheses for reconstruction of tumor resection of the distal femur and proximal tibia? *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(3):708–18. DOI: 10.1007/s11999-015-4644-8
- Gómez-Muñoz E., Navarro-Ruiz de Adana I., Cebrián-Parra J.L. et al. Evaluación funcional y calidad de vida en megaprótesis implantadas por tumores musculoesqueléticos en miembro inferior. *Acta Ortop Mex* 2022;36(3):146–51. (In Spanish). DOI: 10.35366/109689
- Mavrogenis A.F., Pala E., Angelini A. et al. Proximal tibial resections and reconstructions: clinical outcome of 225 patients. *J Surg Oncol* 2013;107(4):335–42. DOI: 10.1002/jso.23216
- Yoshida Y., Osaka S., Ryu J. Reconstruction of the knee extensor mechanism in patients with a malignant bone tumor of the proximal tibia. *Surg Today* 2010;40(7):646–9. DOI: 10.1007/s00595-009-4161-z
- Ek E.W., Rozen W.M., Ek E.T., Rudiger H.A. Surgical options for reconstruction of the extensor mechanism of the knee after limb-sparing sarcoma surgery: an evidence-based review. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011;131(4):487–95. DOI: 10.1007/s00402-010-1158-4
- Sacchetti F., Aston W., Pollock R. et al. Endoprosthetic replacement of the proximal tibia for oncological conditions. *Bone Jt Open* 2022;3(9):733–40. DOI: 10.1302/2633-1462.39.BJO-2022-0069.R1
- Gosheger G., Hillmann A., Lindner N. et al. Soft tissue reconstruction of megaprotheses using a trevira tube. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(393):264–71. DOI: 10.1097/00003086-200112000-00030
- Jamshidi K., Karimi A., Hoseinzadeh Moghadam M., Mirzaei A. Effect of an endoprosthetic reconstruction tube and medial gastrocnemius flap on extensor mechanism function after oncologic prosthesis reconstruction of the proximal tibia. *J Arthroplasty* 2022;37(11):2233–8. DOI: 10.1016/j.arth.2022.05.042
- Hobusch G.M., Funovics P.T., Hourscht C. et al. LARS® band and tube for extensor mechanism reconstructions in proximal tibial modular endoprotheses after bone tumors. *Knee* 2016;23(5):905–10. DOI: 10.1016/j.knee.2016.04.002
- Mavrogenis A.F., Angelini A., Pala E. et al. Reconstruction of the extensor mechanism after major knee resection. *Orthopedics* 2012;35(5):e672–80. DOI: 10.3928/01477447-20120426-21
- Zhang C., Hu J., Zhu K. et al. Survival, complications and functional outcomes of cemented megaprotheses for high-grade osteosarcoma

- around the knee. *Int Orthop* 2018;42(4):927–38.  
DOI: 10.1007/s00264-018-3770-9
14. Jentzsch T, Erschbamer M, Seeli F, Fuchs B. Extensor function after medial gastrocnemius flap reconstruction of the proximal tibia. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(7):2333–9. DOI: 10.1007/s11999-013-2851-8
15. El-Sherbiny M. Pedicled gastrocnemius flap: clinical application in limb sparing surgical resection of sarcoma around the knee region and popliteal fossa. *J Egypt Natl Canc Inst* 2008;20(2):196–207.
16. Cipriano C.A., Dalton J., McDonald D.J. Does patellar tendon repair with gastrocnemius flap augmentation effectively restore active extension after proximal tibial sarcoma resection? *Clin Orthop Relat Res* 2019;477(3):584–93.  
DOI: 10.1097/CORR.0000000000000564
17. Abboud J.A., Patel R.V., Donthineni-Rao R., Lackman R.D. Proximal tibial segmental prosthetic replacement without the use of muscle flaps. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(414):189–96. DOI: 10.1097/01.blo.0000079264.91782.83
18. 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
19. Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C. et al. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 1993;286:241–6.

**Вклад авторов**

И.М. Михайлов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;

Д.А. Пташников: редактирование;

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

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

**Authors' contributions**

I.M. Mikailov: development of the research design, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing, editing;

D.A. Ptashnikov: editing;

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

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

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

Д.А. Пташников / D.A. Ptashnikov: <https://orcid.org/0000-0001-5765-3158>

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

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

Пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

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

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

**Статья поступила:** 15.05.2024. **Принята к публикации:** 13.08.2024. **Опубликована онлайн:** 05.09.2024.

**Article submitted:** 15.05.2024. **Accepted for publication:** 13.08.2024. **Published online:** 05.09.2024.

# Реконструктивный этап в комбинированном лечении опухолей костей, мягких тканей и кожи

И.Р. Сафин<sup>1,2</sup>, А.Ю. Родионова<sup>1</sup>, Д.В. Рукавишников<sup>1</sup>, Р.Ш. Хасанов<sup>2</sup>, А.М. Сайфуллин<sup>1</sup>, Р.Н. Сафин<sup>1</sup>, М.М. Халиков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГАЗУ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Муштары, 11

**Контакты:** Ильдар Рафаилевич Сафин [safin74@bk.ru](mailto:safin74@bk.ru)

**Введение.** В настоящее время в лечении злокачественных новообразований костей, кожи и мягких тканей приоритетным считается персонализированный подход. Выбор плана лечения осуществляется мультидисциплинарная команда специалистов, включающая хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта. Активное внедрение системной терапии и появление новых технологий в лучевой терапии позволили обеспечить локальный и системный контроль над заболеванием, что способствовало расширению показаний к выполнению органосохраняющих хирургических вмешательств. С целью улучшения функциональных результатов при соблюдении радикальности операции проводится восстановление покровных тканей и анатомических структур. По данным разных авторов, реконструктивно-пластический компонент при хирургических вмешательствах на опорно-двигательном аппарате и коже при сегментарных резекциях длинных костей необходим в 28–32 % случаев, при операциях на костях таза – в 30–42 %, при саркомах мягких тканей – в 50–80 %, при операциях на грудной стенке – в 80 %, при злокачественных новообразованиях кожи – в 44,7 %.

**Цель исследования** – проанализировать результаты комбинированного лечения с выполнением реконструктивно-пластического этапа пациентов с опухолями костей, кожи и мягких тканей.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения и наблюдения 441 пациента с местно-распространенными опухолями кожи, костей и мягких тканей, которые получали лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере им. проф. М.З. Сигала с 2016 по 2023 г. Больным выполнялось хирургическое лечение с проведением реконструктивно-пластического этапа.

**Результаты.** Для каждого пациента в соответствии с принципами персонализированного подхода выбран способ реконструкции послеоперационного дефекта с учетом локализации патологического очага, объема хирургического вмешательства и соматического статуса.

**Заключение.** Выполнение реконструктивно-пластического этапа при хирургическом лечении злокачественных новообразований костей, мягких тканей и кожи характеризуется низкой частотой развития послеоперационных осложнений и хорошими функциональными результатами. В связи с соблюдением радикальности вмешательства значительно уменьшается риск развития рецидива опухоли и системного прогрессирования.

**Ключевые слова:** саркомы, рак кожи, реконструктивно-пластический этап, эндопротезирование

**Для цитирования:** Сафин И.Р., Родионова А.Ю., Рукавишников Д.В. и др. Реконструктивный этап в комбинированном лечении опухолей костей, мягких тканей и кожи. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(3):35–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-35-43>

## THE RECONSTRUCTIVE STAGE IN THE COMBINED TREATMENT OF TUMORS OF BONES, SOFT TISSUES AND SKIN

I.R. Safin<sup>1,2</sup>, A.Yu. Rodionova<sup>1</sup>, D.V. Rukavishnikov<sup>1</sup>, R.S. Khasanov<sup>2</sup>, A.M. Saifullin<sup>1</sup>, R.N. Safin<sup>1</sup>, M.M. Khalikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncological Dispensary named after Prof. M.Z. Sigal, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirsky Trakt, Kazan 420029, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia

**Contacts:** Ildar Rafailovich Safin [safin74@bk.ru](mailto:safin74@bk.ru)

**Introduction.** Currently, a personalized approach is considered a priority in the treatment of malignant neoplasms of bones, skin and soft tissues. The decision on the treatment plan is formed by a multidisciplinary team of specialists: a surgeon, a chemotherapist, a radiotherapist. The active introduction of systemic therapy and new technologies in radiation therapy made it possible to ensure local and systemic control of the disease, which contributed to the expansion of indications for performing organ-preserving surgical interventions. In order to improve functional results, while observing the radicality of the intervention, the restoration of integumentary tissues, as well as anatomical structures, is carried out. According to various authors, the need for a reconstructive plastic component in surgical interventions on the musculoskeletal system and skin is 28–32 % for segmental resections of long bones, 30–42 % for operations on pelvic bones, 50–80 % for soft tissue sarcomas, 80 % for operations on the chest wall, when the skin is healed – 44,7 %.

**Aim.** To study and present the results of combined treatment with reconstructive plastic surgery in patients with tumors of bones, skin and soft tissues.

**Materials and methods.** The results of treatment and follow-up of 441 patients with locally advanced tumors of the skin, bones and soft tissues who received treatment in Republican Clinical Oncological Dispensary named after Prof. M.Z. Sigal from 2016 to 2023 were analyzed. The patients underwent surgical treatment with the implementation of the reconstructive plastic stage.

**Results.** In accordance with the principles of a personalized approach, a method of reconstruction of a postoperative defect was chosen for all patients, taking into account the localization of the pathological focus, the volume of surgical intervention, and somatic status.

**Conclusion.** Performing the reconstructive plastic stage in the surgical treatment of tumors of bones, soft tissues and skin is characterized by a low number of postoperative complications and good functional results, significantly reducing the risk of tumor recurrence and systemic progression due to compliance with the radicality of the intervention.

**Keywords:** sarcomas, skin cancer, reconstructive plastic surgery, joint replacement

**For citation:** Safin I.R., Rodionova A.Yu., Rukavishnikov D.V. et al. The reconstructive stage in the combined treatment of tumors of bones, soft tissues and skin. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2024;16(3):35–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-35-43>

## Введение

Реконструктивная и пластическая хирургия — это область медицины, разрабатывающая оперативные методы лечения больных с дефектами тканей, деформациями и нарушениями функции различных частей тела [1]. Первое упоминание о пластических хирургических вмешательствах с целью восстановления утраченного органа (носа) относится к VI в. до н. э. и встречается в трактатах врачей Индии и Египта. В Италии в XV в. появился еще один метод пластики носа — с использованием кожи области плеча (итальянский метод).

В 1597 г. в свет вышла книга “De Curtorum Chirurgia per Incisionem” Гаспара Тальякоцци из Болоньи, ставшая краеугольным камнем развития современной пластической хирургии. Труды этого ученого не были оценены и использованы современниками из-за довлевших над наукой церковных учений. Развитие реконструктивно-пластической хирургии возобновилось лишь в XIX в. Со временем она превратилась в полноправную отрасль медицины. Отцом современной реконструктивно-пластической хирургии считают английского хирурга Харольда Дельфа Джиллиса (1880–1960). Он занимался развитием этого направления в больнице Королевы Марии в юго-восточном районе Лондона Сидкап. Основоположником эстетической медицины был берлинский хирург Жак Йозеф (1865–1934) [2].

Современные принципы лечения злокачественных новообразований (ЗНО) костей, кожи и мягких тканей подразумевают комбинацию различных методов лечения, таких как хирургическое вмешательство, лучевая и лекарственная терапия. Основным методом лечения данной патологии костей, кожи и мягких тканей 40–50 лет назад была операция [3], а основной целью — сохранение жизни пациента. В то время чаще всего проводили органосохраняющие операции для обеспечения локального контроля над заболеванием, что, однако, не предотвращало системного прогрессирования. Вопрос качества жизни больных поднимался довольно редко.

Активное внедрение системной терапии и появление новых технологий в лучевой терапии позволили обеспечить локальный и системный контроль над заболеванием, что способствовало расширению показаний к выполнению органосохраняющих хирургических вмешательств. Проведение расширенных операций в большинстве случаев требовало реконструкции послеоперационных дефектов кожи, мышц и восстановления костных структур. За последние десятилетия реконструктивно-пластическая хирургия сделала значительный шаг вперед за счет внедрения микрохирургических технологий, использования имплантатов и эндопротезов [4].

Первичные ЗНО костей составляют 0,2–2 % всех ЗНО, опухоли мягких тканей — 0,2–2,6 %. Распространенность злокачественных опухолей кожи значительно больше — 10,8 %. На конец 2022 г. в Российской

Федерации на учете состоял 15 361 больной с ЗНО костей, 106 061 больной меланомой, 435 938 больных раком кожи и 32 269 пациентов с ЗНО мягких тканей. В 2022 г. рак кожи занял 2-е место по распространенности среди всех злокачественных опухолей после рака молочной железы [5]. Несмотря на внедрение различных программ по раннему выявлению онкологической патологии, у большого числа пациентов с ЗНО кожи, костей и мягких тканей обнаруживают местно-распространенный опухолевый процесс. Достичь радикальности хирургического вмешательства в таких случаях можно лишь при расширении объема операции, что нередко приводит к значительным анатомическим и функциональным дефектам.

С целью улучшения функциональных результатов при соблюдении радикальности операции проводится восстановление покровных тканей и анатомических структур. По данным разных авторов, реконструктивно-пластический компонент при хирургических вмешательствах на опорно-двигательном аппарате и коже при сегментарных резекциях длинных костей необходим в 28–32 % случаев, при операциях на костях таза – в 30–22 %, при саркомах мягких тканей – в 50–80 %, при операциях на грудной стенке – в 80 %, при ЗНО кожи – в 44,7 % [6–8].

**Цель исследования** – проанализировать результаты комбинированного лечения с выполнением реконструктивно-пластического этапа пациентов с опухолями костей, кожи и мягких тканей.

### Материалы и методы

С 2016 по 2023 г. в отделениях маммологии и пластической хирургии и опухолей костей, мягких тканей и кожи Республиканского клинического онкологического диспансера им. проф. М.З. Сигала прооперированы с выполнением реконструктивно-пластического этапа 262 пациента с меланомой и раком кожи (плоскоклеточным и базальноклеточным), 179 – с опухолями костей и мягких тканей. Больным проводили хирургическое лечение в самостоятельном режиме или в сочетании с лучевой/лекарственной терапией. У пациентов с опухолями кожи и мягких тканей с целью реконструкции использовались перемещенные свободные кожные, кожно-фасциальные и кожно-мышечные лоскуты на питающей ножке, а также свободные полнослойные кожно-мышечные лоскуты (микрохирургическая реконструкция). Свободные кожные расщепленные лоскуты применялись для закрытия дефектов покровных тканей спины, конечностей (в том числе в сочетании с перемещенными мышечными лоскутами) и волосистой части головы. Однако для замещения послеоперационных дефектов покровных тканей лица (рис. 1), стопы и грудной стенки ввиду худших функциональных и эстетических результатов свободная кожная пластика не проводилась. Также из-за высокого риска развития некроза свободного кожного лоскута закрытие дефектов после ранее проведенной лучевой терапии выполнялось за счет кровоснабжаемых местных тканей (рис. 2).



**Рис. 1.** Пластика послеоперационного дефекта спинки носа перемещенным кожно-фасциальным лоскутом  
**Fig. 1.** Reconstruction of a postoperative defect of the nasal dorsum with a transferred fasciocutaneous flap



**Рис. 2.** Пластика послеоперационного дефекта перемещенным кожно-мышечным лоскутом на питающей ножке  
**Fig. 2.** Reconstruction of a postoperative defect with a transferred pedicled myocutaneous flap

## Результаты

При наличии дефектов покровных тканей, когда дном раны являются костные структуры или аллоимплантаты, выполнялась пластика перемещенными кожно-мышечными, кожно-фасциальными лоскутами на питающей ножке или свободными лоскутами с использованием микрохирургической техники. Также 3 пациентам с опухолями мягких тканей выполнено протезирование магистральных сосудов: 2 больным – синтетическим протезом, 1 – аутовеной.

Наиболее сложной для выбора метода реконструкции послеоперационного дефекта была группа пациентов с ЗНО мягких тканей грудной стенки, ребер и/или грудины ( $n = 20$ ). Показаниями к реконструкции с целью восстановления каркасности грудной стенки были дефект  $>10$  см в диаметре, дефект грудины более 50 % ее площади, обширные комбинированные дефекты (3 ребра и более, дефект ребер + грудины), дефект грудной стенки в области угла лопатки. Для реконструкции пациентам выполнены резекции грудной стенки и грудины с использованием местных тканей (кожно-мышечные лоскуты на питающей ножке), а также использованы аллоимплантаты (полипропиленовые имплантаты, титановые эндопротезы) с пластикой местными тканями (рис. 3).

Прооперированы также 78 пациентов с опухолями длинных трубчатых костей и костей таза. Реконструкция послеоперационных дефектов в данной группе выполнялась с использованием эндопротезов и углеродных наноструктурных имплантатов. Выбор метода реконструкции был связан с локализацией и протяженностью дефекта. Эндопротезирование выполня-



**Рис. 3.** Реконструктивный этап после резекции грудины с использованием имплантата, изготовленного на 3D-принтере  
**Fig. 3.** Reconstruction stage after sternum resection using an implant manufactured on a 3D printer



**Рис. 4.** Состояние после резекции большеберцовой кости с эндопротезированием коленного сустава модульным эндопротезом. Пластика покровных тканей перемещенным лоскутом медиальной головки икроножной мышцы и свободным кожным лоскутом  
**Fig. 4.** Condition after tibia resection with endoprosthesis replacement of the knee joint with a modular endoprosthesis. Reconstruction of the integumentary tissues with a transferred flap of the medial head of the gastrocnemius and free cutaneous flap

лось при хирургическом лечении опухолей околоуставной локализации. Для реконструкции дефектов использовались модульные эндопротезы. При эндопротезировании проксимального отдела большеберцовой кости проводилась пластика с перемещением медиальной головки икроножной мышцы и свободного кожного лоскута (рис. 4). При опухолях диафизарной локализации с целью реконструкции послеоперационных дефектов применялись углеродные наноструктурные имплантаты в сочетании с интрамедуллярным остеосинтезом блокируемым штифтом (рис. 5). С целью реконструкции послеоперационных



**Рис. 5.** Углеродный наноструктурный имплантат  
**Fig. 5.** Carbon nanostructure implant



**Рис. 6.** Имплантат для реконструкции послеоперационного дефекта костей таза, изготовленный на 3D-принтере  
**Fig. 6.** Implant for reconstruction of a postoperative defect of the pelvic bones manufactured on a 3D printer

дефектов костей таза использованы перемещенные мышечные лоскуты, полипропиленовая сетка и металлические имплантаты (рис. 6).

Осложнения раннего послеоперационного периода были представлены гематомами послеоперационной раны (2 пациента), частичным некрозом перемещенных микрососудистых лоскутов (1 пациентка), тотальным некрозом перемещенного кожно-мышечного лоскута на питающей ножке (1 пациентка), частичным некрозом свободных кожных лоскутов (2 пациента).

Ниже представлены 3 примера реконструкции послеоперационных дефектов покровных тканей и костей.

### Клинический случай 1

**Пациентка И.**, 1969 года рождения. Диагноз: саркома грудины, T1N0M0, G<sub>p</sub>, IA стадия.

В декабре 2022 г. пациентка впервые обнаружила плотное образование в области грудины. В феврале 2023 г. выполнена открытая биопсия опухоли грудины. Патоморфологическое исследование показало, что морфологическая картина в большей степени соответствует хондросаркоме рукоятки грудины G<sub>p</sub>.

Пациентка дообследована: данных, свидетельствующих о наличии отдаленных метастазов, не выявлено. По данным компьютерной томографии грудной клетки в проксимальных отделах рукоятки грудины определяется участок литической деструкции губчатого вещества размерами до 20 × 21 × 24 мм с замещением полости деструкции мягкотканым и жидкостным компонентами (участки некроза), с единичными костными секвестрами размером до 2–3 мм в толще, с деструкцией истонченного кортикального слоя передней стенки размером до 5 мм и задней стенки размером до 13 мм, с периоссальной реакцией прилежащих мягких тканей в виде булаво-видного индуративного утолщения (рис. 7).

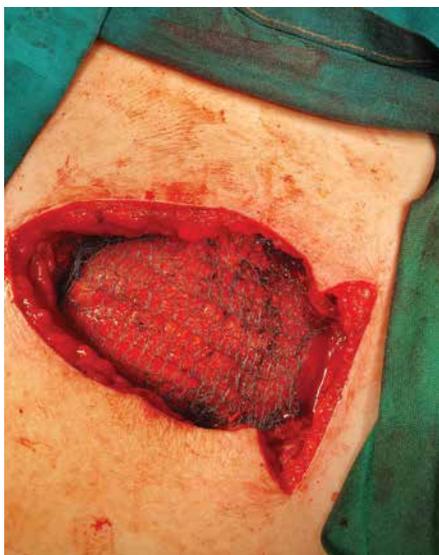


**Рис. 7.** Рентгеновская компьютерная томография грудной клетки пациентки И. до хирургического лечения  
**Fig. 7.** X-ray computed tomography of the thoracic cage of female patient I. prior to surgical treatment

С учетом стадии заболевания пациентке решено провести хирургическое лечение. В апреле 2023 г. выполнена резекция грудины с пластикой послеоперационного дефекта титановой сеткой и лоскутом большой грудной мышцы (рис. 8, 9). Послеоперационный период — без осложнений. Получены отличные функциональные результаты, ограничения движений в плечевых суставах нет. Период наблюдения составил 11 мес; данных, свидетельствующих о прогрессировании заболевания, не получено.



**Рис. 8.** Удаленный препарат  
**Fig. 8.** Resected specimen



**Рис. 9.** Титановый сетчатый имплантат  
**Fig. 9.** Titanium mesh implant

### Клинический случай 2

**Пациентка Г.,** 1980 года рождения. Диагноз: гигантоклеточная опухоль правой лучевой кости. В феврале 2021 г. отметила появление болей в области правого лучезапястного сустава, в марте 2021 г. — увеличение в объеме правого лучезапястного сустава. В августе 2021 г. выполнена открытая биопсия опухоли правой лучевой кости. Гистологическая и рентгенологическая картины в большей степени соответствуют гигантоклеточной опухоли правой лучевой кости.

Пациентке назначена терапия деносуабом (16 введений), на фоне которой болевой синдром купировался. Решено выполнить внутриочаговую резекцию опухоли с остеопластикой (рис. 10). В мае 2023 г. проведена внутриочаговая резекция дистального эпиметафиза правой лучевой кости с остеопластикой. Гистологически полу-



**Рис. 10.** Рентгеновская компьютерная томография правой лучевой кости пациентки Г. до хирургического лечения  
**Fig. 10.** X-ray computed tomography of the right radius of female patient G. prior to surgical treatment



**Рис. 11.** Предоперационное планирование (границы резекции)  
**Fig. 11.** Preoperative planning (resection margins)

чена витальная опухолевая ткань без признаков лекарственного патоморфоза. С учетом отсутствия эффекта от проведенной терапии и риска продолженного роста решено выполнить сегментарную резекцию лучевой кости с эндопротезированием лучезапястного сустава имплантатом, напечатанным на 3D-принтере (рис. 11, 12).

В отдаленном послеоперационном периоде пациентка получила 1 инъекцию деносуаба с целью локального контроля над заболеванием на период изготовления имплантата. В сентябре 2023 г. выполнена сегментарная резекция дистального отдела правой лучевой кости



**Рис. 12.** Предоперационное планирование (эндопротез)  
**Fig. 12.** Preoperative planning (endoprosthesis)



**Рис. 13.** Послеоперационная рентгенограмма правой лучевой кости пациентки Г.

**Fig. 13.** Postoperative X-ray of the right radius of female patient G.

с пластикой дефекта лучезапястного сустава связанным эндопротезом.

Послеоперационный период — без осложнений. Функциональные результаты по шкале Musculoskeletal Tumor Society Score через 6 мес составили 90 % (рис. 13). Данных, свидетельствующих о прогрессировании заболевания, не получено.

### Клинический случай 3

**Пациент Г.,** 1967 года рождения. Диагноз: рак кожи левой стопы, T2N0M0, II стадия. В 1989 г. больной получил травму пяточной области левой стопы, по поводу чего выполнена пластическая операция. В 2007 г. появилась трофическая язва кожи пяточной области. Прове-

дены противовоспалительная терапия, санация очага воспаления. В дальнейшем — без особенностей. В 2016 г. вновь появилась язва на коже пяточной области, которая время от времени исчезала на фоне перевязок. В 2019 г. по краям язвы пациент заметил разрастание кровотокающей розовой ткани, по поводу чего обратился к гнойному хирургу. Выполнены санационное иссечение ткани и морфологическая верификация (рис. 14). По данным гистологического исследования: кератопапиллома с глубоким акантозом многослойного плоского эпителия, фокусами малигнизации по типу высокодифференцированного плоскоклеточного рака.

При дообследовании отдаленных метастазов не выявлено. В сентябре 2019 г. выполнено широкое иссечение опухоли кожи пяточной области слева с пластикой свободным торакодorzальным кожно-мышечным лоскутом на микрососудистых анастомозах (рис. 15, 16). Послеоперационный период — без осложнений. Функциональные и эстетические результаты — отличные. Период наблюдения составил 4,5 года; данных, свидетельствующих о прогрессировании заболевания, не получено.

### Обсуждение

С учетом приоритета персонализированного подхода в онкологии выбор метода реконструкции индивидуален. Каждый метод замещения послеоперационных дефектов покровных тканей и костей имеет свои преимущества, недостатки и показания к применению. Противопоказаниями к выполнению реконструктивного этапа являются распространенность опухолевого процесса, не позволяющая выполнить органосохраняющее хирургическое вмешательство (поражение большого массива мышц конечности, при резекции которых ее функция будет утрачена настолько, что сохранение конечности станет нецелесообразным), декомпенсированная соматическая патология, при которой невозможно использовать общую анестезию, некорригированная психическая патология (не позволяющая обеспе-



**Рис. 14.** Рак кожи левой стопы  
**Fig. 14.** Skin cancer of the left foot



**Рис. 15.** Состояние после широкого иссечения опухоли с резекцией пяточной кости  
**Fig. 15.** Condition after wide resection of a tumor with resection of the calcaneus



**Рис. 16.** Состояние после хирургического лечения с микрохирургической реконструкцией дефекта покровных тканей  
**Fig. 16.** Condition after surgical treatment with microsurgical reconstruction of the integumentary tissues

чить соблюдение пациентом лечебно-охранительного режима и выполнение реабилитационных мероприятий), активный воспалительный процесс в области оперативного вмешательства. Однако распад опухоли кожи или мягких тканей с перифокальным воспалением не всегда служит противопоказанием к органосохраняющему лечению в случае локализации опухоли в области конечностей. Санационное иссечение опухоли и последующая антибиотикотерапия в сочетании с местным лечением позволяют выполнить отсроченную пластику послеоперационного дефекта.

### Заключение

Выполнение органосохраняющих операций с реконструктивно-пластическим этапом возможно прак-

тически при любой локализации ЗНО костей, кожи и мягких тканей, что обеспечивает оптимальные функциональные и эстетические результаты, а следовательно, и качество жизни больных без ущерба для радикальности хирургического вмешательства. Выбор метода реконструкции зависит от степени местного распространения опухоли, ее локализации, предшествующего лекарственного/лучевого лечения, соматического статуса пациента, уровня подготовки хирургов и оснащенности клиники (микрохирургическая реконструкция). При реконструкции послеоперационных дефектов с использованием синтетических или металлических имплантатов рекомендовано комбинировать их с пластикой собственными тканями (укрытие имплантатов мышечными или кожно-мышечными лоскутами).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусов А.Е. Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия. СПб.: Гиппократ, 1998. 744 с.  
Belousov A.E. Plastic reconstructive and aesthetic surgery. Saint Petersburg: Hippocrates, 1998. 744 p. (In Russ.).
2. Бекишева Е.В., Бунина А.Г. История и современное состояние терминологии пластической хирургии. Известия Самарского научного центра РАН 2015;17(5–3).  
Bekisheva E.V., Bunina A.G. History and current state of plastic surgery terminology. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tcentra RAN = Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences 2015;17(5–3). (In Russ.).
3. Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2012;4:3–10.  
Aliyev M.D., Sushentsov E.A. Modern oncology. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2012;4:3–10. (In Russ.).
4. Malawer M.M., Sugarbaker P.H. Musculoskeletal cancer surgery. Treatment of sarcomas and allied diseases. Kluwer Academic Publishers, 2006.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.  
The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
6. Bickels J., Wittig J.C., Kollender Y. et al. Limb-sparing resections of the sholder girdle. J Am Coll Surg 2002;194(4):422–35. DOI: 10.1016/s1072-7515(02)01124-9
7. Wirbel R.J., Weber S., Mutschler W. The need for reconstructive surgery in soft tissue sarcomas-long-term functional results and quality of life. Int Surg 2015;102(11–12):480–8. DOI: 10.9738/INTSURG-D-14-00267.1
8. Соболевский В.А., Кропотов М.А., Алиев М.Д. Роль и место микрохирургии в онкологии. Российский онкологический журнал 2009;1:4–20.  
Sobolevsky V.A., Kropotov M.A., Aliyev M.D. The role and place of microsurgery in oncology. Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology 2009;1:4–20. (In Russ.).

### Вклад авторов

И.Р. Сафин: сбор и обработка материала, написание текста статьи;  
А.Ю. Родионова, Д.В. Рукавишников: сбор и обработка материала, редактирование;  
Р.Ш. Хасанов: разработка концепции исследования;  
А.М. Сайфуллин, Р.Н. Сафин, М.М. Халиков: сбор и обработка материала.

### Authors' contributions

I.R. Safin: collecting and processing material, article writing;  
A.Yu. Rodionova, D.V. Rukavishnikov: collection and processing of material, editing;  
R.S. Khasanov: development of the research concept;  
A.M. Saifullin, R.N. Safin, M.M. Khalikov: collection and processing of material.

### ORCID авторов / ORCID authors

И.Р. Сафин / I.R. Safin: <https://orcid.org/0000-0001-7728-4863>  
Д.В. Рукавишников / D.V. Rukavishnikov: <https://orcid.org/0000-0002-0564-3270>  
Р.Н. Сафин / R.N. Safin: <https://orcid.org/0000-0003-0585-7727>

**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 и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан.

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

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Republican Clinical Oncological Dispensary named after Prof. M.Z. Sigal, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

All patients signed an informed consent to participate in the study and publish their data.

**Статья поступила:** 12.03.2024. **Принята к публикации:** 15.04.2024. **Опубликована онлайн:** 05.09.2024.

**Article submitted:** 12.03.2024. **Accepted for publication:** 15.04.2024. **Published online:** 05.09.2024.

# Саркомы мягких тканей, ассоциированные с нейрофиброматозом: опыт лечения

А.Л. Зубарев<sup>1</sup>, А.А. Курильчик<sup>1</sup>, В.Е. Иванов<sup>1</sup>, А.Л. Стародубцев<sup>1</sup>, М.К. Ханина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

<sup>2</sup>Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 249039 Обнинск, тер. Студгородок, 1

**Контакты:** Алексей Леонидович Зубарев [dr-alzubarev@yandex.ru](mailto:dr-alzubarev@yandex.ru)

Саркомы мягких тканей – редко встречающаяся гетерогенная группа солидных опухолей, происходящих из мезенхимы и составляющих лишь 1 % всех злокачественных новообразований у взрослых. Согласно современной клинико-морфологической классификации сарком мягких тканей Всемирной организации здравоохранения насчитывается более 100 форм этих новообразований. Нейрофиброматоз – группа наследственных аутосомно-доминантных заболеваний, характеризующихся развитием множественных опухолевых образований, чаще доброкачественных. В настоящее время различают 3 типа нейрофиброматоза: нейрофиброматоз 1-го, 2-го типов и шванноматоз. Предполагаемый риск развития саркомы у пациентов 30 лет с нейрофиброматозом 1-го типа составляет 25,1 %, к 50 годам он возрастает до 38,8 %. Лечение сарком мягких тканей, ассоциированных с нейрофиброматозом, осуществляется по рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) США, Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии – за последние 15 лет получили лечение более 190 пациентов с местно-распространенными, высокозлокачественными саркомами мягких тканей, у 5 из которых были саркомы, ассоциированные с нейрофиброматозом. В статье представлены клинические случаи лечения сарком мягких тканей, ассоциированных с нейрофиброматозом.

**Ключевые слова:** саркома, ассоциированная с нейрофиброматозом, саркома мягких тканей, нейрофиброматоз, хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия

**Для цитирования:** Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Иванов В.Е. и др. Саркомы мягких тканей, ассоциированные с нейрофиброматозом: опыт лечения. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(3):44–54.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-44-54>

## SOFT TISSUE SARCOMAS ASSOCIATED WITH NEUROFIBROMATOSIS: TREATMENT EXPERIENCE

A.L. Zubarev<sup>1</sup>, A.A. Kurilchik<sup>1</sup>, V.E. Ivanov<sup>1</sup>, A.L. Starodubtsev<sup>1</sup>, M.K. Khanina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

<sup>2</sup>Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – branch of National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 1 ter. Studgorodok, Obninsk 249039, Russia

**Contacts:** Alexey Leonidovich Zubarev [dr-alzubarev@yandex.ru](mailto:dr-alzubarev@yandex.ru)

Soft tissue sarcomas are a rare and heterogeneous group of solid tumors originating from the mesenchyme and accounting for only 1 % of all malignant neoplasms in adults. The modern clinical and morphological World Health Organization of soft tissue sarcomas classification includes more than 100 forms of these tumors. Neurofibromatosis is a group of hereditary, autosomal dominant diseases characterized by the development of multiple tumor formations, often benign. Currently, there are 3 types: neurofibromatosis type I, neurofibromatosis type II and schwannomatosis. The estimated risk of developing sarcoma in patients with neurofibromatosis type 1 at age 30 years is 25.1 %, and by age 50 years it is 38.8 %. Treatment of soft tissue sarcomas associated with neurofibromatosis fully complies with the standard recommendations of National Comprehensive Cancer Network, NCCN (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO) and RUSSCO and does not have its own peculiarities. Over the past 15 years, at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research

Radiological Center, more than 190 patients with locally advanced, high-grade soft tissue sarcomas have been treated, including five patients with sarcomas associated with neurofibromatosis. The article presents clinical cases of treatment of soft tissue sarcomas associated with neurofibromatosis.

**Keywords:** sarcoma associated with neurofibromatosis, soft tissue sarcoma, neurofibromatosis, surgical treatment, radiation therapy, chemotherapy

**For citation:** Zubarev A.L., Kurilchik A.A., Ivanov V.E. et al. Soft tissue sarcomas associated with neurofibromatosis: treatment experience. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2024;16(3):44–54. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-44-54>

## Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) — редко встречающаяся гетерогенная группа солидных опухолей, происходящих из мезенхимы и составляющих лишь 1 % всех злокачественных новообразований взрослых [1]. Чаще всего СМТ встречаются в возрасте 45–70 лет, независимо от пола. Каждый год в США выявляют около 11 280 случаев СМТ на 100 тыс. населения, общая смертность от данной патологии составляет 3900 случаев в год. По последним оценкам, в 2022 г. в США у 13 190 человек были диагностированы СМТ, при этом летальный исход отмечен в 5130 случаях [2]. В России СМТ выявляют у 3500 человек в год, около 3000 больных ежегодно умирают от этого заболевания.

**Классификация сарком мягких тканей.** Согласно современной клинико-морфологической классификации СМТ Всемирной организации здравоохранения насчитывается более 100 форм этих новообразований [3]. Наиболее часто встречающиеся формы СМТ — недифференцированная саркома (28 %), липосаркома (15 %), лейомиосаркома (10–20%), синовиальная саркома (10 %), рабдомиосаркома (5–6 %), злокачественная опухоль из оболочки периферических нервов (5–6 %), фибросаркома (3 %). Ангиосаркомы, внескелетная саркома Юинга, остеосаркома, эпителиоидная, альвеолярная, светло-клеточная саркомы, хондросаркома и другие виды сарком составляют 1–2 % [1]. Наиболее распространенными первичными локализациями СМТ являются конечности (60 % случаев), туловище (19 % случаев), брюшинное пространство (15 % случаев), голова и шея (9 % случаев) [4]. Эти новообразования чаще всего метастазируют в легкие, опухоли, возникающие в брюшной полости, — в печень и брюшину.

**Нейрофиброматоз.** Нейрофиброматоз (НФ) — группа наследственных заболеваний, чаще доброкачественных, характеризующихся развитием множественных опухолевых образований, в том числе центральной и периферической нервной системы [5]. Данную патологию принято относить к факоматозам, или нейрокожным синдромам, поскольку большинство клинических проявлений касаются непосредственно тканей, происходящих из эктодермы. Все НФ являются аутосомно-доминантными заболеваниями с полной

пенетрантностью. Главным этиологическим фактором развития этой патологии служат мутации в ассоциированных генах-онкосупрессорах. Происходит как наследование казуальной мутации от родителей, так и развитие спорадической мутации [6, 7]. Отмечено, что для пациентов с таким мозаичным фенотипом характерно мягкое течение наследственной патологии. Иногда облигатные клинические признаки могут не наблюдаться, что создает значительные трудности в своевременной диагностике и верификации заболевания.

В течение долгого времени диагностика НФ основывалась исключительно на анализе фенотипа пациента, но прогрессирующее развитие заболевания и частично перекрывающийся спектр клинических признаков значительно усложняют дифференциальную диагностику этой патологии, особенно на начальной стадии заболевания. Сегодня диагностика НФ основывается на клинических проявлениях и результатах молекулярно-генетического анализа.

В настоящее время выделяют 3 типа НФ: НФ 1-го, 2-го типов и шванноматоз. Основными диагностическими критериями НФ 1-го типа являются критерии Legius (2021), 2-го типа — Manchester diagnostic criteria (2016) и Evans recommendations for molecular genetic testing (2019), шванноматоза — критерии International Schwannomatosis Workshop (2013) [5].

Нейтрофиброматоз 1-го типа является наиболее распространенной формой НФ, частота его встречаемости составляет 1:3500. Заболевание чаще диагностируют в детском возрасте. За развитие данного клинического фенотипа отвечают герминативные гетерозиготные внутригенные мутации, приводящие к потере функции в гене *NF1*, расположенном на длинном плече 17-й хромосомы, а также крупные делеции (микроделеции *NF1*), охватывающие ген *NF1* и его фланкирующие области. Микроделеции характеризуются более тяжелым клиническим фенотипом, чем внутригенные мутации *NF1*.

Клиническая картина НФ 1-го типа характеризуется появлением специфических пятен на коже цвета кофе с молоком, наличием веснушек в подмышечных впадинах и паховых складках (симптом Кроува), множественных опухолевых узелков (множественные нейрофибромы, узелки Лиша), плексиформных нейрофибром

(30 % случаев), аномалий развития костной ткани (вальгусная стопа, формирование ложных суставов, искривление длинных трубчатых костей, сколиоз, дисплазия скуловой кости, макроцефалия), васкулопатий (болезнь мойя-мойя), а также заболеваний, обусловленных нарушением развития нервной системы (расстройства аутистического характера), и кардиологических патологий (кардиомиопатия, эпилепсия). Клинические признаки при данном заболевании сильно рознятся: комбинация фенотипических проявлений и степень их выраженности могут иметь значимые различия в общей популяции больных и между членами одной семьи. Основной тип опухоли при НФ 1-го типа — нейрофиброма, которая представляет собой конгломерат из шванновских клеток, фибробластов, тучных и периневральных клеток. Это заметно ограниченное неинкапсулированное новообразование, локализующееся преимущественно в дерме или подкожно-жировой клетчатке. Еще одним характерным признаком нейрофибромы является то, что она имеет низкий потенциал к малигнизации. В 30 % случаев у пациентов развиваются плексиформные нейрофибромы, которые принято относить к специфическому типу нейрофибром; они обладают способностью малигнизоваться. Особенности плексиформных нейрофибром являются быстрый инфильтративный рост и прогрессирующий неврологический дефицит.

Нейрофиброматоз 2-го типа возникает в результате патогенной мутации в гене *NF2*, располагающемся на длинном плече 22-й хромосомы. Частота встречаемости НФ 2-го типа несколько ниже, чем НФ 1-го типа. В основном данная патология диагностируется в подростковом и взрослом возрасте (от 18 до 24 лет). Клиническая картина НФ 2-го типа характеризуется появлением билатеральных вестибулярных шванном (90 % случаев), при которых отмечается прогрессирующее нарушение слуха, а также невестибулярных шванном, эпендимом, менингиом и пигментных пятен цвета кофе с молоком (42–47 % случаев).

Шванноматоз развивается в результате патогенной мутации в двух генах — *SMARCB1* и *LZRT1*, локализованных на длинном плече 22-й хромосомы. Частота его встречаемости составляет 1 случай на 40 000–70 000 человек. Шванноматоз выявляется во взрослом возрасте. Его клиническая картина характеризуется наличием в основном шванном периферических (89 % случаев) и спинальных (74 % случаев) нервов, реже — менингиом (5 % случаев), липом (11 % случаев) и ангиолипом (3 % случаев), а также ярко выраженного невропатического болевого синдрома (70 % случаев), обусловленного потерей немиелинизированных С-волокон, играющих главную роль в формировании болевой чувствительности.

Ранняя диагностика НФ дает возможность вовремя начать терапию и предотвратить развитие тяжелого

неврологического дефицита. Лечение плексиформных нейрофибром при НФ 1-го типа в основном хирургическое [8]. Недавно зарегистрирован (и в России) таргетный препарат селуметиниб (коселуго) — пероральный селективный ингибитор фермента МЕК, одного из компонентов сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), блокирование которого тормозит рост и пролиферацию клеток. Это лекарственное средство показало высокую эффективность в клиническом исследовании SPRINT, где оно применялось у детей 2–18 лет с НФ 1-го типа и неоперабельными плексиформными нейрофибрами [9]. Селуметиниб позволил уменьшить объемы опухолей у некоторых пациентов, снизил выраженность болевого синдрома и улучшил качество жизни больных.

По данным ряда авторов, предполагаемый риск развития саркомы у пациентов с НФ 1-го типа в возрасте 30 лет составляет 25,1 %, к 50 годам он увеличивается до 38,8 % [10]. По результатам исследований, ассоциированные с НФ злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (ЗООПН) составляют 37–64 % всех ЗООПН [11, 12]. По данным Национального института здоровья (National Institutes of Health) США, у 666 (41,4 %) из 1607 пациентов с НФ 1-го типа помимо нейрофибром развились другие новообразования: у 243 (15,1 %) — ЗООПН, у 5 (0,3 %) — недифференцированная саркома, у 4 (0,2 %) — остеосаркома, у 2 (0,1 %) — лейомиосаркома, у 2 (0,1 %) — липосаркома, у 1 — ангиосаркома [13]. Кроме того, у 295 (18,4 %) больных возникли глиомы, у 47 (2,9 %) — рак молочной железы, у 15 (0,9 %) — меланома.

**Лечение сарком мягких тканей.** Лечение СМТ, ассоциированных с НФ, осуществляется по рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) США, Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). В диагностике и лечении применяют мультидисциплинарный подход [14]. В качестве методов визуализации предпочтение отдается магнитно-резонансной томографии (МРТ) как «золотому стандарту» определения местной распространенности опухоли. Типы СМТ могут различаться клиническим поведением и ответом на лечение. Определение степени злокачественности является одним из самых важных предикторов прогнозирования метастатического риска и общей выживаемости. По рекомендациям NCCN и ESMO биопсия должна быть выполнена до начала комбинированного лечения. В настоящее время широко используются 2 типа биопсий: толстоигольная и открытая [15, 16].

Стандартным лечением локализованных сарком (Т1–2) является местное иссечение опухоли с после-

операционной лучевой терапией (ЛТ) при положительном крае резекции. Однако с 2010 г. предпочтение стали отдавать предоперационной ЛТ [14]. Существует множество вариантов ЛТ и технологий, позволяющих точно и контролируемо проводить лечение. Предоперационная ЛТ является методом выбора, особенно при локализации опухоли в сложных анатомических зонах (суставах, нервных сплетениях). Суммарная очаговая доза (СОД) послеоперационной ЛТ составляет 50–50,4 Гр на клинический объем опухоли с последующим бустированием полей и облучением до СОД 16 Гр (общая СОД 66 Гр) в зависимости от состояния краев резекции [17]. При предоперационной ЛТ дозы и объемы облучения меньше, чем при послеоперационной ЛТ, поскольку нет предшествующих хирургических манипуляций и СОД составляет 50 Гр [18].

Адьювантная химиотерапия не является стандартом лечения местно-распространенных СМТ в Европе, однако широко используется в США [19]. Неoadьювантную химиотерапию можно рассматривать в определенных ситуациях, например, в качестве индукционной терапии для улучшения результатов операции при саркомах конечностей и грудной клетки высокого риска [20]. Неoadьювантная химиотерапия (доксорубин + ифосфамид) в разных дозоинтервальных режимах применяется как химиотерапия 1-й линии при первичных, рецидивных и метастатических саркомах. Помимо 1-й линии доступно несколько схем 2-й линии терапии для дальнейшего лечения распространенных и метастатических СМТ. Выбор лечения осуществляется на основе индивидуальных особенностей пациента, включая возраст, гистологический подтип и размер опухоли, скорость прогрессирования заболевания, основную цель лечения, токсичность, наблюдаемую во время терапии 1-й линии, потенциальную токсичность терапии 2-й линии и т. д. Препаратами 1-го выбора 2-й линии в большинстве случаев являются гемцитабин и доцетаксел, а альтернативными вариантами — эрибулин и трабектедин. В настоящее время для таргетной терапии применяют пазопаниб, регорафениб, сорафениб и иматиниб [21].

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения локализованных клинически резектабельных СМТ и рекомендуется при распространенных или метастатических СМТ, когда возможна полная резекция [22].

В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии за последние 15 лет получили лечение более 190 пациентов с местно-распространенными, высокозлокачественными СМТ. Хирургическое лечение проведено 31 больному, комбинированное — 162 (предоперационная термохимиолучевая терапия с операцией — 117, предоперационная хими-

олучевая терапия с операцией — 45). При этом ЗООПН выявлены у 17 (8,8 %) больных (у 2 из них — опухоли, ассоциированные с НФ 1-го типа), у 22 (11,5 %) — липосаркомы (у 1 из них — опухоль, ассоциированная с НФ 1-го типа); у 37 (19 %) — недифференцированная плеоморфная саркома (у 2 из них — опухоли, ассоциированные с НФ 1-го типа). Таким образом, в центре пролечены 5 пациентов с саркомами, ассоциированными с НФ (3 женщины и 2 мужчин) (табл. 1). У 1 больного диагностированы 2 морфологические формы СМТ — ЗООПН и миксоидная липосаркома, у 2 — ЗООПН, у 2 — недифференцированная веретенчатая саркома. Три пациента находятся под наблюдением (срок от 6 до 9 лет), признаков прогрессирования заболевания у них не выявлено. Одна больная через 5 лет выбыла из-под наблюдения, 2 пациента умерли (табл. 2) от прогрессирования метастатического процесса.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с саркомами мягких тканей, ассоциированных с нейрофиброматозом (n = 5\*)

**Table 1.** Characteristics of the patients with soft tissue sarcomas associated with neurofibromatosis (n = 5\*)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	2 (40) 3 (6)
Возраст (медиана), лет Age (median), years	42
Локализация, n (%): Location, n (%): нижние конечности lower limbs туловище/забрюшинное пространство torso/retroperitoneal space	3 (50) 2/1 (33/17)
Стадия, n (%): Stage, n (%): IB IV	3 + 1* (67) 2 (33)
Степень дифференцировки опухоли, n (%): Differentiation grade, n (%): G <sub>1</sub> G <sub>3</sub>	4 (67) 2 (33)

\*Две опухоли у 1 пациента.

\*Two tumors in patient 1.

**Таблица 2.** Результаты лечения пациентов с саркомами мягких тканей, ассоциированных с нейрофиброматозом, в зависимости от характеристики больных

**Table 2.** Results of treatment of patients with soft tissue sarcomas associated with neurofibromatosis depending on patient characteristics

Пациент Patient	Морфологическая форма опухоли Morphological type of tumor	Пол Sex	Стадия Stage	Лечение Treatment	Локализация опухоли Tumor location	Время наблюдения, мес Follow-up duration, months	Состояние State
1	Недифференцированная веретеноклеточная саркома Undifferentiated spindle-cell sarcoma	М M	T4M1, G <sub>3</sub> , IV стадия T4M1, G <sub>3</sub> , stage IV	Химиолучевая терапия + операция Chemoradiotherapy + surgery	Пояснично-ягодичная область Lumbo-gluteal area	18	Жив Alive
2	Недифференцированная веретеноклеточная саркома Undifferentiated spindle-cell sarcoma	Ж F	T3M1, G <sub>3</sub> , IV стадия T3M1, G <sub>3</sub> , stage IV	Термохимиолучевая терапия + операция Thermo-chemoradiotherapy + surgery	Нижняя треть бедра Lower third of the hip	7	Умерла Died
3	ЗООПН MPNST	Ж F	T3M0, G <sub>1</sub> , IB стадия T3M0, G <sub>3</sub> , stage 1B	Операция Surgery	Верхняя треть бедра Upper third of the hip	108	Жива, метастазов нет Alive, no metastases
4	1. Миксоидная липосаркома. 2. ЗООПН 1. Мyxoid liposarcoma. 2. MPNST	Ж F	T2M0, G <sub>1</sub> , IB стадия T2M0, G <sub>1</sub> , stage 1B	Операция Surgery	1. Поясничная область. 2. Забрюшинное пространство 1. Lumbar area. 2. Retroperitoneal space	60	Выбыла из-под наблюдения Lost to follow-up
5	ЗООПН MPNST	М M	T4M0, G <sub>1</sub> , IB стадия T4, M0, G <sub>1</sub> , stage 1B	Операция Surgery	Бедро Hip	6	Жив, метастазов нет Alive, no metastases

**Примечание.** ЗООПН – злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов; Ж – женский; М – мужской.  
*Note.* MPNST – malignant peripheral nerve sheath tumor; F – female; M – male.

Ниже представлены клинические случаи лечения СМТ, ассоциированных с НФ.

**Клинический случай 1**

**Пациент А.,** 32 лет, с наследственным НФ 1-го типа (рис. 1). Основное заболевание: С49.2, недифференцированная саркома мягких тканей левой ягодично-крестцовой области рТ4N0M0, G<sub>3</sub>, IIIВ стадии.

Длительное время в мягких тканях левой ягодично-крестцовой области было новообразование до 8 см, которое к марту 2021 г. увеличилось до 14 × 20 см (по данным МРТ). Хирургическое лечение проведено 10.03.2021.

Пациент получил консультацию в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии; верифицирован морфологический диагноз: недифференцированная веретеноклеточная саркома, G<sub>3</sub>.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в июле 2021 г. выявлено прогрессирование заболевания: единичные метастазы в правом и левом легких. С августа 2021 г. по май 2022 г. проведено комбинированное лечение: правое легкое – 2 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме HD-AI, видеоторакоскопическая резекция (21.10.2021), 4 курса ПХТ по схеме HD-AI;



**Рис. 1.** Внешний вид пациента А.  
**Fig. 1.** Appearance of male patient A.



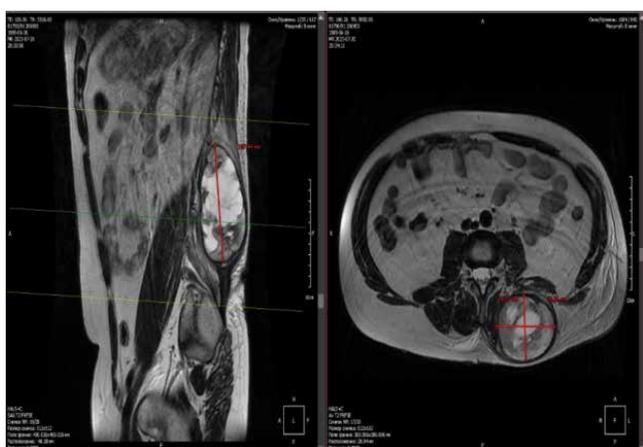
**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография пояснично-крестцовой области пациента А. от 12.02.2023 (до лечения)  
**Fig. 2.** Magnetic resonance imaging of the lumbosacral area of male patient A. from 12.02.2023 (prior to treatment)

левое легкое – 4 курса ПХТ по схеме HD-AI, видеоторакоскопическая резекция (10.03.2022), 2 курса ПХТ по схеме HD-AI.

При плановом обследовании (МРТ с контрастированием) от 12.02.2023 в мягких тканях левой пояснично-крестцовой области выявлено образование на уровне позвонков ThX–LV размерами 8 × 6,2 × 23 см (рис. 2). С марта по июнь 2023 г. проведено комбинированное лечение: ПХТ 2-й линии (3 курса по схеме GemTax), ЛТ (изоэффективная СОД 50 Гр), локальная гипертермия (6 сеансов). По данным контроль-

ной МРТ от 20.07.2023 в мягких тканях спины слева (уровень позвонков LII–LV) выявлено образование размерами 6,9 × 5,6 × 11 см, т. е. опухоль уменьшилась на 36 % (частичный ответ по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours, RECIST 1.1) (рис. 3). Выполнена операция 27.07.2023: удаление опухоли мягких тканей левой поясничной области с резекцией мышц спины (лечебный патоморфоз III степени).

Пациент находится под наблюдением 1 год, признаков прогрессирования заболевания не отмечено (рис. 4, а, б).



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томография пояснично-крестцовой области пациента А. от 20.07.2023 (после лечения)  
**Fig. 3.** Magnetic resonance imaging of the lumbosacral area of male patient A. from 20.07.2023 (after treatment)



**Рис. 4.** Внешний вид пациента А.: а – через 6 мес после операции; б – через 1 год после операции  
**Fig. 4.** Appearance of male patient A.: а – 6 months after surgery; б – 1 years after surgery

### Клинический случай 2

**Пациентка А., 51 года, с наследственным НФ 1-го типа (рис. 5). Основное заболевание: С49.2, недифференцированная СМТ нижней трети левого бедра, рТ3N0M0, G<sub>3</sub>, IIIВ стадия.**

На передне-медиальной поверхности нижней трети левого бедра в мягких тканях длительное время было образование, размеры которого к октябрю 2023 г. увеличились до 7 × 15 см (рис. 6), и появился выраженный болевой синдром. Пациентка получила консультацию в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии; морфологический диагноз верифицирован: недифференцированная веретенноклеточная саркома, G<sub>3</sub>.

По данным МРТ от 03.01.2024 в нижней трети левого бедра по передне-медиальной поверхности в медиальной головке четырехглавой мышцы бедра выявлено образование размерами 6 × 7 × 15 см (рис. 7). С января по апрель 2024 г. проведено комбинированное лечение: 3 курса неoadъювантной ПХТ по схеме HD-AI, курс ЛТ (СОД 50 Гр), локальная гипертермия (6 сеансов). По данным контрольной МРТ левого бедра с контрастированием от 16.04.2024 размеры образования мягких тканей нижней трети бедра составили 4 × 6 × 5 см, т. е. опухоль уменьшилась на 46 % (частичный ответ по RECIST 1.1) (рис. 8). Выполнено удаление опухоли мягких тканей верхней трети правого бедра с резекцией медиальной головки четырехглавой мышцы (01.05.2024); лечебный патоморфоз III степени. После этого проведены 3 курса адъювантной ПХТ по схеме HD-AI.



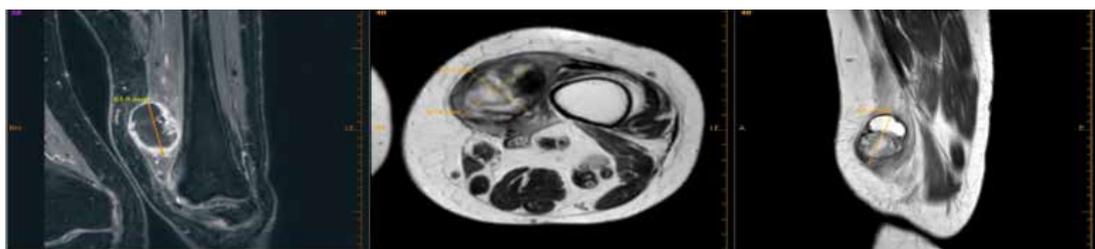
**Рис. 5. Внешний вид пациентки А.**  
Fig. 5. Appearance of male patient A.



**Рис. 6. Вид нижних конечностей пациентки А. до операции**  
Fig. 6. Appearance of the lower limbs of female patient A. prior to surgery



**Рис. 7. Магнитно-резонансная томография нижней трети левого бедра пациентки А. от 03.01.2024 (до лечения)**  
Fig. 7. Magnetic resonance imaging of the lower third of the left hip of female patient A. from 03.01.2024 (prior to treatment)



**Рис. 8. Магнитно-резонансная томография левого бедра с контрастированием пациентки А. от 16.04.2024 (после лечения)**  
Fig. 8. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the lower third of the left hip of female patient A. from 16.04.2024 (after treatment)



**Рис. 9.** Вид нижних конечностей пациентки А. после операции  
**Fig. 9.** Appearance of the lower limbs of female patient A. after surgery

Пациентка находилась под наблюдением 7 мес (рис. 9); умерла от прогрессирования метастазов в легких через 3 мес после операции.

### Клинический случай 3

**Пациентка Ж., 38 лет, с наследственным НФ 1-го типа. Основное заболевание: С49.2, злокачественная опухоль**

из оболочек периферических нервов мягких тканей верхней трети правого бедра, рТ3N0M0, G<sub>r</sub>, IB стадия. Хирургическое лечение проведено 24.02.2015. Длительное время в мягких тканях верхней трети правого бедра по задне-внутренней поверхности было образование, которое с декабря 2014 г. стало быстро расти и достигло размеров 14 × 15 см (рис. 10).

Пациентка получила консультацию в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии; морфологический диагноз верифицирован: ЗООПН, G<sub>r</sub>. По данным МРТ от 10.01.2015 в мягких тканях верхней трети правого бедра в мышцах-аддукторах выявлено образование размерами 6 × 10 × 14 см (рис. 11). Выполнено удаление опухоли мягких тканей верхней трети правого бедра с резекцией внутренней группы мышц бедра (24.02.2015).

Пациентка находится под наблюдением 9 лет; признаков прогрессирования не выявлено (рис. 12).



**Рис. 10.** Внешний вид пациентки Ж. (а) и контуры опухоли до операции (б)  
**Fig. 10.** Appearance of female patient Zh. (a) and outline of the tumor prior to surgery (б)



**Рис. 11.** Магнитно-резонансная томография мягких тканей верхней трети правого бедра пациентки Ж. от 10.01.2015 (до операции)  
**Fig. 11.** Magnetic resonance imaging of the upper third of the right hip of female patient Zh. from 10.01.2015 (prior to surgery)



**Рис. 12.** Внешний вид пациентки Ж. через 9 лет после операции  
**Fig. 12.** Appearance of female patient Zh. 9 years after surgery

#### Клинический случай 4

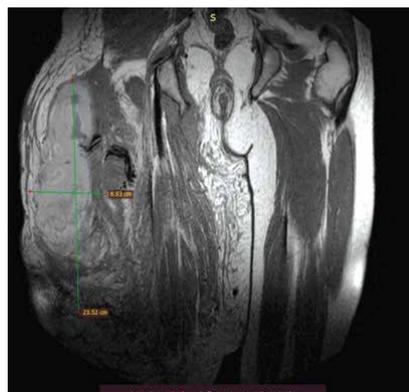
**Пациент П.,** 41 года, с наследственным НФ 1-го типа. Основное заболевание: С49.2, ЗООПН мягких тканей правого бедра, рТ4N0M0, G<sub>1</sub>, IV стадия. В 2013 г. появилось образование мягких тканей правого бедра по задней поверхности, размеры которого медленно увеличивались. Осенью 2023 г. отмечен быстрый рост опухоли, к декабрю 2023 г. она достигла размеров 21 × 34 см (рис. 13). По данным МРТ от 13.12.2023 выявлено образование мягких тканей по задней поверхности правого бедра размерами 7 × 20 × 30 см (рис 14).

Пациент получил консультацию в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале Национального медицинского исследовательского центра радиологии; морфологический диагноз верифицирован: ЗООПН, G<sub>1</sub>. Выполнено удаление опухоли мягких тканей правого бедра с резекцией задней группы мышц (15.02.2024) (рис. 15).

Пациент находится под наблюдением 6 мес, признаков прогрессирования заболевания не выявлено (рис. 16).



**Рис. 13.** Внешний вид пациента П. до операции  
**Fig. 13.** Appearance of male patient P. prior to surgery



**Рис. 14.** Магнитно-резонансная томография верхней половины правого бедра пациента П. от 13.12.2023 (до операции)  
**Fig. 14.** Magnetic resonance imaging of the upper part of the right hip of male patient P. from 13.12.2023 (prior to surgery)



**Рис. 15.** Этапы операции  
**Fig. 15.** Surgical stages



**Рис. 16.** Внешний вид пациента П. через 6 мес после операции  
**Fig. 16.** Appearance of male patient P. 6 months after surgery

## Заключение

Нейрофиброматоз – системное генетическое заболевание с поражением многих органов, которое на данный момент невозможно вылечить. Однако современные методы терапии помогают устранить его симптомы и предотвратить развитие осложнений. Залог успешной терапии НФ – применение комплексного междисциплинарного подхода с участием различных специалистов: неврологов, хирургов, офтальмологов, онкологов, оториноларингологов, дерматологов, ортопедов.

У 8–13 % пациентов с НФ I-го типа в течение жизни диагностируют ЗООПН. Поэтому данная патология является важнейшим этиологическим фактором развития этого вида сарком. Лечение СМТ, ассоциированных с НФ, полностью соответствует рекомендациям NCCN, ASCO, ESMO и RUSSCO.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Von Mehren M., Kane J.M., Agulnik M. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma Version 1.2024. April 26, 2024. Available at: <https://escholarship.org/uc/item/5pc8g7x1>.
- Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
- Kempson R.L., Fletcher C.D., Evans H.L. et al. Tumors of the soft tissues. Atlas of tumor pathology. 3<sup>rd</sup> series. Bethesda, Maryland, 2001. Pp. 1–420.
- Pisters P.W.T., Weiss M., Maki R. Soft-tissue sarcomas. In: Cancer management: a multidisciplinary approach medical, surgical, & radiation oncology. 14<sup>th</sup> edn. Ed. by D.G. Haller, L.D. Wagman, C. Camphausen, W.J. Hoskins/UBM Medica LLC; 2011.
- Макашова Е.С., Карандашева К.О., Золотова С.В. и др. Нейрофиброматоз: анализ клинических случаев и новые диагностические критерии. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(1):39–48. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-39-48  
 Makashova E.S., Karandasheva K.O., Zolotova S.V. et al. Neurofibromatosis: analysis of clinical cases and new diagnostic criteria. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(1):39–48. (In Russ.).
- Uhlmann E.J., Plotkin S.R. Neurofibromatosis. *Adv Exp Med Biol* 2012;724:266–7.
- Ostendorf A.P., Gutmann D.H. Neurofibromatosis. In: Rosenberg's molecular and genetic basis of neurological and psychiatric disease. 5<sup>th</sup> edn. Ed. by R.N. Rosenberg, J.M. Pascual. Massachusetts: Academic Press, 2015. Pp. 921–933.
- Резолюция Экспертного совета по проблемам диагностики и лечения пациентов с плексиформными нейрофибромами. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021;8(2):144–52. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-144-152  
 Resolution of the Expert council on the problems of diagnosis and treatment of patients with plexiform neurofibromas. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021;8(2):144–52. (In Russ.).
- Gross A.M., Singh G., Akshintala S. et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neurol Oncol* 2018;20(12):1643–51. DOI: 10.1093/neuonc/ny0067
- Uusitalo E., Rantanen M., Kallionpää R.A. et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol* 2016;34(17):1978–86. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.3576
- Valentin T., Le Cesne I., Ray-Coquard I. et al. The experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO). *Eur J Cancer* 2016;56:77–84. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.12.015
- Мустафин Р.Н. Клинические маски нейрофиброматоза 1-го типа. *Архив внутренней медицины* 2022;12(2):93–103. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-93-103  
 Mustafin R.N. Clinical Masks of Neurofibromatosis Type 1. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2022;12(2):93–103. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-93-103
- Landry J.P., Schertz K.L., Chiang Y.J. et al. Comparison of cancer prevalence in patients with neurofibromatosis type 1 at an academic cancer center vs in the general population from 1985 to 2020. *JAMA Netw Open* 2021;4(3):e210945. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0945
- NCCN Guidelines. Version 1.2024 Soft Tissue Sarcoma.
- Бенберин В.В., Байзаков Б.Т., Шаназаров Н.А. и др. Саркомы мягких тканей: современный взгляд на проблему. *Вестник Авиценны* 2019;21(2):291–7. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-2-291-297  
 Benberin V.V., Baizakov B.T., Shanazarov N.A. et al. Soft tissue sarcomas: a modern view of the problem. *Vestnik Avicenny = Avicenna Bulletin* 2019;21(2):291–7. (In Russ.). DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-2-291-297
- Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Стародубцев А.Л. и др. Локальная гипертермия в комбинированном лечении местно-распространенных сарком мягких тканей. *Сибирский онкологический журнал* 2015;3:55–60.  
 Zubarev A.L., Kurilchik A.A., Starodubtsev A.L. et al. Local hyperthermia in the combined treatment of locally common soft tissue sarcomas. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2015;3:55–60. (In Russ.).
- Correa R., Gómez-Millán J., Lobato M. et al. Radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the extremities. *Clin Translat Oncol* 2018;20:1127–35. DOI: 10.1007/s12094-018-1848-x
- Bahig H., Roberge D., Bosch W. et al. Agreement among RTOG sarcoma radiation oncologists in contouring suspicious peritumoral edema for preoperative radiation therapy of soft tissue sarcoma of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(2):298–303. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.01.032
- Blay J.Y., Le Cesne A. Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: still not proven. *Oncologist* 2009;14(10):1013–20. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0126

20. Desar I.M.E., Fleuren E.D.G., van der Graaf W.T.A. Systemic treatment for adults with synovial sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2018;19(2):1–17. DOI: 10.1007/s11864-018-0525-1
21. Sleijfer S., Ray-Coquard I., Papai Z. et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009;27(19):3126–32. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3223
22. Gronchi A. Surgery in soft tissue sarcoma: the thin line between a surgical or more conservative approach. *Fut Oncol* 2021;17(21s):3–6. DOI: 10.2217/fon-2021-0449

**Вклад авторов**

А.Л. Зубарев: сбор и обработка данных, написание текста статьи, лечение пациентов;  
 А.А. Курильчик: редактирование;  
 А.Л. Стародубцев: редактирование, участие в хирургическом лечении пациентов;  
 В.Е. Иванов: участие в лечении пациентов;  
 М. К. Ханина: сбор и обработка данных, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала.

**Authors' contribution**

A.L. Zubarew: data collection and processing, article writing, treatment of the patients;  
 A.A. Kurilchik: edition;  
 A.L. Starodubtsev: edition, participation in surgical treatment of the patients;  
 V.E. Ivanov: participation in the treatment of the patients;  
 M.R. Hanina: data collection and processing, article writing, preparation of the illustrative material.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.Л. Зубарев / A.L. Zubarew: <https://orcid.org/0000-0001-9222-6186>  
 А.А. Курильчик / A.A. Kurilchik: <https://orcid.org/0000-0003-2615-078X>  
 В.Е. Иванов / V.E. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-4312-9368>  
 А.Л. Стародубцев / A.L. Starodubtsev: <https://orcid.org/0000-0002-8578-3571>  
 М.К. Ханина / M.K. Khanina: <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.** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patients gave written informed consent to the publication of their data.

**Статья поступила:** 23.06.2024. **Принята к публикации:** 05.08.2024. **Опубликована онлайн:** 05.09.2024.

**Article submitted:** 23.06.2024. **Accepted for publication:** 05.08.2024. **Published online:** 05.09.2024.

# Ангиосаркомы молочной железы: молекулярно-генетический профиль, диагностика и лечение

Л.Н. Любченко<sup>1</sup>, Э.К. Сарибекян<sup>2</sup>, А.Р. Босиева<sup>2,3</sup>, А.Д. Зикиряходжаев<sup>2-4</sup>, Г.Л. Бучкин<sup>4</sup>,  
Н.Д. Замалдинов<sup>2</sup>, А.А. Феденко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1;

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Алана Руслановна Босиева [ms.bosieva@mail.ru](mailto:ms.bosieva@mail.ru)

Ангиосаркома – редкая агрессивная опухоль, происходящая из эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Она характеризуется высокой степенью злокачественности и неблагоприятным прогнозом и способна поражать внутренние органы. Наиболее частой локализацией ангиосаркомы является кожа. В статье представлены современные данные о молекулярно-генетическом профиле, диагностике и лечении первичных и вторичных ангиосарком молочной железы. Поиск источников по теме осуществлялся в системах PubMed, Cochrane Library и eLibrary. Проанализированы публикации с 2012 по 2023 г., 29 из которых использованы для написания данного обзора.

Степень злокачественности опухоли служит предиктором выживаемости. Стандартных рекомендаций по лечению ангиосаркомы не существует, оптимальным подходом остается хирургическая резекция с достижением отрицательных краев резекции. Эффективность неоадьювантной, адьювантной химиотерапии и лучевой терапии остается дискуссионной.

**Ключевые слова:** первичная ангиосаркома молочной железы, радиоиндуцированная ангиосаркома, рак молочной железы, молекулярно-генетический профиль, мезенхимальная опухоль

**Для цитирования:** Любченко Л.Н., Сарибекян Э.К., Босиева А.Р. и др. Ангиосаркомы молочной железы: молекулярно-генетический профиль, диагностика и лечение. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(3):55–60.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-55-60>

## ANGIOSARCOMA OF THE BREAST GLAND: MOLECULAR GENETIC PROFILE, DIAGNOSIS AND TREATMENT

L. N. Lyubchenko<sup>1</sup>, E. K. Saribekyan<sup>2</sup>, A. R. Bosieva<sup>2,3</sup>, A. D. Zikiryakhodzhaev<sup>2-4</sup>, G. L. Buchkin<sup>4</sup>,  
N. D. Zamaldinov<sup>2</sup>, A. A. Fedenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 51 3<sup>rd</sup> Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

<sup>2</sup>P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>3</sup>Russian Peoples' Friendship University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>4</sup>Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

**Contacts:** Alana Ruslanovna Bosieva [ms.bosieva@mail.ru](mailto:ms.bosieva@mail.ru)

Angiosarcoma is a rare, aggressive tumor arising from the endothelial cells of blood vessels that can affect internal organs, but the most common location is the skin. The article presents current data on the molecular genetic profile, diagnosis and treatment of primary and secondary angiosarcomas of the breast. A search for relevant sources was carried out in the PubMed, Cochrane Library and eLibrary systems, publications from 2012 to 2023 were examined, 29 of which were used to write this review.

Angiosarcoma of the breast is a rare aggressive tumor characterized by a high grade of malignancy and a poor prognosis. The grade of malignancy is a predictor of survival. There are no standard treatment guidelines, and the optimal approach remains surgical resection to achieve negative resection margins. The role of neoadjuvant, adjuvant chemotherapy and radiotherapy remains controversial.

**Keywords:** primary angiosarcoma of the breast, radiation-induced angiosarcoma, mammary cancer, molecular genetic profile, mesenchymal tumor

**For citation:** Lyubchenko L.N., Saribekyan E.K., Bosieva A.R. et al. Angiosarcoma of the breast gland: molecular genetic profile, diagnosis and treatment. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2024;16(3):55–60. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-55-60>

## Введение

Ангиосаркома – редкая агрессивная опухоль, происходящая из эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, которая способна поражать внутренние органы. Наиболее часто она локализуется на коже [1]. Частота развития ангиосарком молочной железы (МЖ) составляет <1 % всех злокачественных новообразований данной локализации. Различают первичную и радиоиндуцированную (вторичную) (РИАС) ангиосаркомы [1].

Частота встречаемости первичных ангиосарком составляет менее <0,04 % всех опухолей МЖ. Преимущественно они возникают у женщин репродуктивного возраста (30–40 лет). Некоторые авторы сообщают также о случаях развития ангиосарком у пациенток постменопаузального возраста [2, 3]. По данным литературы, общая 3-летняя выживаемость больных с данной патологией в среднем составляет 50 %. Этот показатель напрямую зависит от длительности клинической симптоматики, размеров опухоли и возможности выполнения операции в радикальной объеме. Прогностически важным параметром является степень злокачественности опухоли. В работе А.А. Феденко и соавт. отмечено, что выживаемость при ангиосаркомах G<sub>1</sub> составляет 70 %, в то время при низкой степени злокачественности (G<sub>3</sub>) – <20 % [4].

Точный этиологический фактор развития первичных ангиосарком в настоящее время не до конца известен. Возможно, развитию данной злокачественной опухоли способствуют травмирование МЖ, облучение и лимфедема верхней конечности [4]. Взаимосвязь действия ионизирующего излучения и заболеваемости раком МЖ (РМЖ) в настоящее время хорошо изучена и продемонстрирована в эпидемиологических исследованиях. Патогенез радиоиндуцированных опухолей включает прямое онкогенное действие ионизирующего излучения, которое может повредить структуру ДНК, что приводит к нестабильности генома и появлению мутаций генов, связанных с развитием опухолевых клеток [1].

## Клиническая картина ангиосаркомы молочной железы

Ангиосаркомы МЖ характеризуются быстрым, а иногда стремительным ростом, увеличением раз-

меров МЖ и появлением синевато-красных пятен на коже. Однако в ходе маммографии и ультразвукового исследования (УЗИ) МЖ могут не визуализироваться специфические изменения, позволяющие точно и своевременно диагностировать заболевание [5, 6].

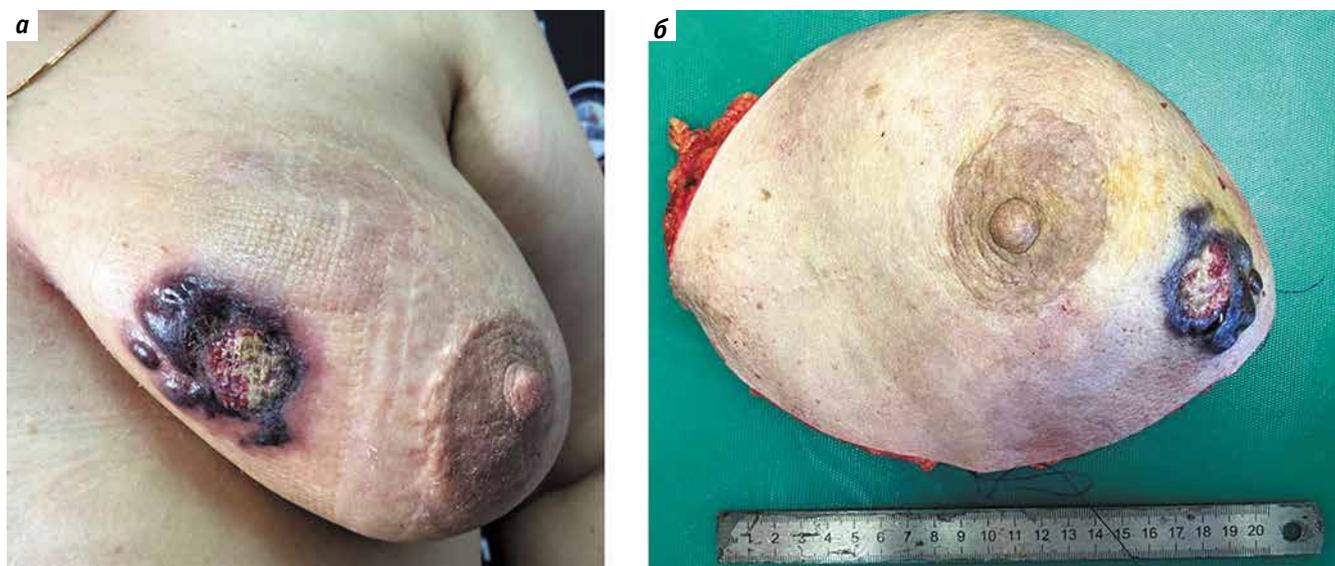
При первичной ангиосаркоме опухолевые клетки, как правило, располагаются в паренхиме необлученной МЖ; размер опухолевого узла достигает 4 см и более. Чаще всего эти опухоли встречаются у женщин молодого возраста и не визуализируются в ходе рентгеномаммографии в связи с высокой плотностью ткани железы [7].

Вторичная ангиосаркома, особенно радиоиндуцированная, напротив, поражает преимущественно дерму МЖ и лишь изредка ее паренхиму. Эта опухоль клинически проявляется в виде геморрагической сыпи, экхимозов, гематом и утолщения кожи в области ранее облученной МЖ. Часто наблюдается прогрессирующий отек, а в некоторых случаях видны синеватые узелки (рис. 1) [1]. Установление диагноза может быть затруднено из-за сложности дифференциальной диагностики ангиосаркомы и радиодерматита и некоторых других кожных заболеваний [8, 9].

## Молекулярная генетика ангиосарком молочной железы

Мус – многофункциональный ядерный фосфопротеин, который играет большую роль в прогрессировании клеточного цикла, апоптозе и клеточной трансформации, а также стимулирует ангиогенез и способствует метастазированию [10]. Это один из первых описанных протоонкогенов, который не регулируется в большинстве типов опухолей [11].

Результаты исследования С. Fraga-Guedes и соавт. продемонстрировали, что амплификация Мус является высокоспецифичным, но малочувствительным маркером РИАС, и, следовательно, отрицательный результат не исключает ее наличия. Амплификация этого фосфопротеина была связана с неблагоприятным прогнозом, что указывает на прогностическую роль данного показателя при вторичной ангиосаркоме МЖ [12]. Высокий уровень амплификации генов МУС наблюдался во всех случаях РИАС, но не в первичных



**Рис. 1.** Вторичная ангиосаркома молочной железы: а – внешний вид пациентки; б – удаленная молочная железа, макропрепарат  
**Fig. 1.** Secondary angiosarcoma of the breast: a – patient's appearance; б – resected mammary gland, gross specimen

ангиосаркомах, что позволяет предположить, что, несмотря на идентичную морфологию, генетически они различаются [13].

J. Manner и соавт., в свою очередь, показали усиление локуса с-MYC 8q21.24 с помощью исследования гибридизации флуоресценции *in situ*. Также было продемонстрировано, что хроническая травма после нескольких операций, включая гипоксию тканей и нарушение лимфодренажа, могла создать среду для ангиогенеза и мутагенной трансформации. Усиление с-MYC локуса 8q21.24, скорее всего, было сильным онкогенным фактором развития ангиосаркомы [14].

Согласно этим данным амплификацию гена *MYC* можно считать признаком вторичной ангиосаркомы, и этот показатель имеет значение как для диагностики, так и для лечения данных опухолей.

C. Zietz и соавт. в 1998 г. описали явное функциональное нарушение пути p53/MDM-2 примерно в 70 % случаев ангиосаркомы [15]. Это нарушение влияет также на дифференцировку и фенотип эндотелиальных клеток, повышающих экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) [16]. Таким образом, можно сделать вывод, что потеря функции p53 является важным фактором в развитии ангиосаркомы, поскольку мутации или избыточная экспрессия MDM2 нарушает правильную регуляцию клеточного гомеостаза, в котором большую роль играет данный белок.

Y. Wei и соавт. провели крупномасштабное исследование [17] и выделили у больных с первичными и вторичными ангиосаркомами МЖ на основании базы данных Gene Expression Omnibus (GEO) 18 дифференциально экспрессирующихся генов (5 с пониженной регуляцией и 13 с повышенной), что составило

2 % от общего числа. Для более глубокого понимания были созданы схемы цепочек дифференциально экспрессирующихся генов сигнальных путей GO и KEGG. Также выделены топ-10 активных генов: *MYC*, *SERPINE1*, *CTLA4*, *PLAU*, *FOXP3*, *KAT2A*, *SUP3H*, *CD80*, *PLG* и *MED1*. Амплификация *MYC*, активность *SERPINE1* и *FOXP3* играют большую роль в патогенезе ангиосарком (первичных и вторичных). Значение остальных генов является предметом дальнейших исследований. Таким образом, можно сделать вывод, что различия между первичной и вторичной ангиосаркомами МЖ могут служить потенциальными терапевтическими мишенями, а также новыми биомаркерами для диагностики и прогноза этих патологий.

S. Al-Salam и соавт. описали клинический случай двусторонней первичной ангиосаркомы МЖ у пациентки 29 лет. Патогистологическое исследование клеток опухоли выявило экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ), *WT1* и фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor (VEGF), является сигнальным белком, который вырабатывается клетками для стимулирования васкулогенеза и ангиогенеза). Фактор, индуцируемый гипоксией 1- $\alpha$ , является мощным фактором транскрипции. Его сверхэкспрессия может привести к продукции различных индуцируемых гипоксией матричных РНК (мРНК), включая мРНК, кодирующие VEGF, тромбоцитарный фактор роста  $\beta$ , эритропоэтин, галектин-3, белок WT1 и трансформирующий фактор роста  $\alpha$  [18]. Кроме того, белок WT1 способен активировать транскрипцию сосудистых генов. Следовательно, синергический эффект диффузной экспрессии HIF-1 $\alpha$  и WT1 неопластическими клетками может вызвать транскрипцию VEGF, кото-

рый является паракринным фактором роста, стимулирующим пролиферацию эндотелиальных клеток и образование опухолей. По мнению S. Al-Salam и соавт., HIF-1 $\alpha$  играет центральную роль в развитии первичной ангиосаркомы МЖ. Авторы не выявили иммунореактивности опухолевых клеток к D2–40, который является маркером лимфатических эндотелиальных клеток. Это указывает на то, что первичная ангиосаркома МЖ происходит из эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, а не из лимфатических эндотелиальных клеток [19].

Гены *BRCA1* и *BRCA2*, связанные с предрасположенностью к РМЖ, входят в число наиболее изученных генов. В 2008 г. J.G. West и соавт. описали случай развития ангиосаркомы кожи передней грудной стенки после лечения по поводу РМЖ пациентки – носительницы герминальной мутации в гене *BRCA2*. Авторы отметили отсутствие клинически выраженной лимфедемы и лучевой терапии в анамнезе. Это первая публикация, посвященная данной теме, где предлагается рассматривать герминальные мутации в гене *BRCA2* как этиопатологические в канцерогенезе ангиосарком [17]. *BRCA1* и *BRCA2* часто мутируют при РМЖ, раке яичников и предстательной железы, а родственные белки играют большую роль в клеточном гомеостазе [20, 21]. Предполагается, что наличие точечных мутаций в *BRCA2* является причиной некоторых вторичных ангиосарком МЖ [22]. Потеря функции мутировавшего гена *BRCA* препятствует защите от радиационно-индуцированного повреждения ДНК, следовательно, можно предположить, что он играет роль в развитии данного вида опухоли [23]. В исследовании L. Kadourgi и соавт. у 2 пациенток со вторичной ангиосаркомой МЖ выявлены мутации в генах *BRCA1* (185delAG – делеция аденина и гуанина в позиции 185) и *BRCA2* (6174delT – удаление одного нуклеотида (Т) в позиции гена 6174), у 1 больной их экспрессия выявлена не была. Авторы отметили примерно двукратное увеличение риска развития ангиосарком у носительниц *BRCA1/2*, но, поскольку это заболевание встречается редко, полученные данные не следует учитывать при принятии решения о проведении дистанционной лучевой терапии. Они должны помочь в мониторинге возможного развития ангиосарком у пациентов – носителей *BRCA* [24].

Q. Li и соавт. предположили, что восстановление экспрессии p53 дикого типа может быть эффективной терапевтической стратегией. Они проанализировали результативность восстановления активности p53 в MDM2-сверхэкспрессирующих ангиосаркомах с использованием моделей на животных. Mdm-2 является негативным регулятором активности p53 и VEGF, экспрессия которого, среди прочих факторов, регулируется путем p53/MDM-2. Согласно полученным данным такое восстановление способно подавлять рост MDM2-сверхэкспрессирующих ангиосарком, что в некоторых случаях приводит к застою и регрессии опухоли [22].

Путь PI3K/AKT/mTOR (внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT и mTOR) прямо или косвенно вовлечен в развитие ангиосаркомы МЖ. Обнаружено, что mTOR играет большую роль в прогрессировании опухоли, действуя в качестве главного переключателя клеточного катаболизма и анаболизма. Эта протеинкиназа усиливает рост и пролиферацию раковых клеток и индуцирует прогрессирование клеточного цикла. Таким образом, mTOR может представлять возможную мишень для терапии ангиосаркомы [23]. В 2015 г. M. Wada и соавт. исследовали чувствительность ингибиторов к пути PI3K/AKT/mTOR в двух линиях клеток ангиосаркомы кожи [25]. Полученные данные показали, что ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и mTOR подавляли рост обеих клеточных линий дозозависимым образом.

S. Al-Salam и соавт. выявили 3 основных фактора, играющих главную роль в развитии двусторонней первичной ангиосаркомы МЖ: HIF-1 $\alpha$ , VEGF и MAC-1. В литературе мы практически не встретили случаев выявления положительных рецепторов эстрогена и прогестерона, поэтому в настоящее время невозможно установить наличие гормональной зависимости ангиосарком. Результаты иммуногистохимического исследования подтверждают сосудистую природу опухоли (наличие экспрессии VIII и CD31). При данном виде сарком 3-летняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость составляют 38 и 14 % соответственно. K. Sondena и соавт. проанализировали случаи метастазирования всех зарегистрированных первичных ангиосарком МЖ. Авторы выявили, что печень была наиболее частой мишенью метастатического поражения, затем следовали легкие, лимфатические узлы, кости скелета, костный мозг; реже метастазы развивались в яичниках, почках, сальнике, надпочечниках, желудке, поджелудочной железе, брюшине, пищеводе и коже. В ходе позитронной эмиссионной томографии с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой выявлено интенсивное накопление препарата в ангиосаркоме, что позволяет использовать этот метод для диагностики заболевания и оценки распространенности опухолевого процесса. Биопсия с последующим иммуногистохимическим исследованием является «золотым стандартом» выявления первичной ангиосаркомы МЖ.

### Диагностика ангиосарком молочной железы

Диагностика ангиосарком основана на сборе анамнестических данных, объективном осмотре, инструментальном обследовании (УЗИ МЖ, рентгеномаммография и магнитно-резонансная томография (МРТ)) и морфологической верификации опухоли [1].

По данным одних исследований с использованием ультразвуковой навигации, ангиосаркомы в основном

характеризуются гиперэхогенностью и смешанной гипер- и гипоехогенностью, в то время как согласно данным других работ оптимальная визуализация ангиосаркомы с помощью обычного ультразвука во многих случаях невозможна [1]. Хорошие результаты в ранней диагностике могут быть получены с помощью МРТ МЖ; этот метод более точен по сравнению с маммографией [1].

### Лечение ангиосарком молочной железы

Основным методом лечения ангиосарком МЖ является хирургическое вмешательство, которое заключается в удалении всей ткани МЖ и достижении отрицательных краев резекции (R0). При данном заболевании прогноз чаще всего неблагоприятный, особенно при РИАС и больших, глубоко расположенных ангиосаркомах мягких тканей (медиана выживаемости 25 мес) [1].

Лимфогенное метастазирование не характерно для ангиосарком МЖ, поэтому многие авторы не выполняют регионарную лимфаденэктомию. S. Stacchiotti проанализировал данные 10 исследований, в которые вошли 280 больных, и установил, что менее чем в 10 из 42 % случаев лимфаденэктомий выявлены метастазы [26].

Эффективность химиотерапии при ангиосаркомах МЖ в настоящее время четко не определена. На основании результатов ряда ретроспективных исследований установлено, что ангиосаркомы чувствительны к таксанам и антрациклинам: общая частота положительных ответов составила от 20 до 60 % [1].

Нет единого мнения и относительно влияния полихимиотерапии на выживаемость больных этой группы. По данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований отмечена эффективность химиотерапии с включением доксорубина и ифосфамида [27]. Напротив, результаты многоцентрового рандомизированного исследования продемонстрировали, что химиотерапия не оказывает статистически значимого влияния на безрецидивную и общую выживаемость при ангиосаркомах [28].

Результаты ретроспективного исследования с включением 25 пациентов с местно-распространенными и метастатическими ангиосаркомами, проведенного в Италии, показали, что гемцитабин эффективен в 68 % случаях; при этом в 5 случаях был достигнут частичный ответ, в 2 отмечено прогрессирование заболевания [29]. Стоит отметить, что об эффективности полихимиотерапии при ангиосаркомах МЖ можно судить только по описаниям клинических случаев. Некоторые авторы сообщили о выраженном ответе опухоли на неоадьювантную полихимиотерапию, что позволяет предположить значительную роль системного лечения в улучшении показателей выживаемости.

Остается также дискуссионным вопрос о целесообразности проведения дистанционной лучевой терапии, особенно при РИАС. E.R. Ghareeb и соавт. отметили улучшение показателей безрецидивной выживаемости при проведении лучевой терапии в случаях вторичных ангиосарком. Авторы отметили эффективность данной терапии, особенно при положительных краях резекции. Результаты применения гипофракционирования продемонстрировали снижение показателей общей выживаемости после органосохраняющего хирургического лечения по поводу ангиосаркомы МЖ: они составили до 79 % [3]. В некоторых исследованиях отмечено ухудшение показателей безрецидивной и общей выживаемости после лучевой терапии [30].

### Заключение

Ангиосаркома МЖ — редкая агрессивная опухоль, характеризующаяся высокой степенью злокачественности и неблагоприятным прогнозом. Степень злокачественности является предиктором выживаемости. Стандартных рекомендаций по лечению ангиосаркомы МЖ не существует, оптимальным подходом остается хирургическая резекция с достижением отрицательных краев резекции. Роль неоадьювантной, адьювантной химиотерапии и лучевой терапии остается дискуссионной.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сарибекян Э.К., Босиева А.Р., Медведев С.В. и др. Постлучевая ангиосаркома молочной железы: редкий клинический случай. Злокачественные опухоли 2023;13(2):7. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-7  
Saribekyan E.K., Bosieva A.R., Medvedev S.V. et al. Postradiative angiosarcoma of the breast: a rare clinical case. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2023;13(2):7. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-7
2. Smith T.L., Morris C.G., Mendenhall N.P. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: long-term disease control and late effects with hyperfractionated accelerated re-irradiation (HART). Acta Oncol 2014;53(2):235–41. DOI: 10.3109/0284186X.2013.819117
3. Ghareeb E.R., Bhargava R., Vargo J.A. et al. Primary and radiation-induced breast angiosarcoma: clinicopathologic predictors of outcomes and the impact of adjuvant radiation therapy. Am J Clin Oncol 2016;39(5):463–7. DOI: 10.1097/COC.000000000000077
4. Феденко А.А., Конев А.А., Анурова О.А. и др. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2013;1:24–41.  
Fedenko A.A., Konev A.A., Anurova O.A. et al. Angiosarcomas. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2013;1:24–41. (In Russ.).
5. Mantilla J.G., Koenigsberg T., Reig B. et al. Core biopsy of vascular neoplasms of the breast: pathologic features, imaging, and clinical findings. Am J Surg Pathol 2016;40(10):1424–34. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000668
6. Rosen P.P., Kimmel M., Emsberger D. Mammary angiosarcoma. The prognostic significance of tumor differentiation. Cancer

- 1988;62(10):2145–51. DOI: 10.1002/1097-0142(19881115)62:10<2145::aid-cnrcr2820621014>3.0.co;2-o
7. Wang X.Y., Jakowski J., Tawfik O.W. et al. Angiosarcoma of the breast: a clinicopathologic analysis of cases from the last 10 years. *Ann Diagn Pathol* 2009;13(3):147–50. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2009.02.001
  8. Rohan V.S., Hanji A.M., Patel J.J. et al. Primary angiosarcoma of the breast in a postmenopausal patient. *J Cancer Res Ther* 2010;6(1):120–2. DOI: 10.4103/0973-1482.63543
  9. Strobbe L.J., Peterse H.L., van Tinteren H. et al. Angiosarcoma of the breast after conservation therapy for invasive cancer, the incidence and outcome. An unforeseen sequela. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47(2):101–9. DOI: 10.1023/a:1005997017102
  10. Brooks T., Hurley L. The role of supercoiling in transcriptional control of MYC and its importance in molecular therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2009;9(12):849–61. DOI: 10.1038/nrc2733
  11. West J.G., Weitzel J.N., Tao M.L. et al. BRCA mutations and the risk of angiosarcoma after breast cancer treatment. *Clin Breast Cancer* 2008;8(6):533–7. DOI: 10.3816/CBC.2008.n.066
  12. Meyer N., Penn L. Reflecting on 25 years with MYC. *Nat Rev Cancer* 2008;8(12):976–90. DOI: 10.1038/nrc2231
  13. Fraga-Guedes C., André S., Mastropasqua M.G. et al. Angiosarcoma and atypical vascular lesions of the breast: diagnostic and prognostic role of MYC gene amplification and protein expression. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151(1):131–40. DOI: 10.1007/s10549-015-3379-2
  14. Manner J., Radlwimmer B., Hohenberger P. et al. MYC high level gene amplification is a distinctive feature of angiosarcomas after irradiation or chronic lymphedema *Am J Pathol* 176;1:34–9. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090637
  15. Zietz C., Rossle M., Haas C. et al. MDM-2 oncoprotein overexpression, p53 gene mutation, and VEGF up-regulation in angiosarcomas. *Am J Pathol* 1998;153(5):1425–33. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65729-X
  16. Naka N., Tomita Y., Nakanishi H. et al. Mutations of p53 tumor-suppressor gene in angiosarcoma. *Int J Cancer* 1997;71(6):952–5. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19970611)71:6<952::aid-ijc7>3.0.co;2-x
  17. Wei Y., Yang X., Gao L. et al. Differences in potential key genes and pathways between primary and radiation-associated angiosarcoma of the breast. *Translat Oncol* 2022;19:101385. DOI: 10.1016/j.tranon.2022.101385
  18. West J.G., Weitzel J.N., Tao M.L. et al. BRCA mutations and the risk of angiosarcoma after breast cancer treatment. *Clin Breast Cancer* 2008;8(6):533–7. DOI: 10.3816/CBC.2008.n.066
  19. Kirschner K.M., Sciesielski L.K., Scholz H. Wilms' tumour protein Wt1 stimulates transcription of the gene encoding vascular endothelial cadherin. *Pflugers Arch* 2010;460(6):1051–61. DOI: 10.1007/s00424-010-0873-6
  20. Wooster R., Weber B.L. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348(23):2339–47. DOI: 10.1056/NEJMra012284
  21. Milne R.L., Osorio A., Ramón y Cajal T. et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(1):221–32. DOI: 10.1007/s10549-009-0394-1
  22. Easton D.F., Bishop D.T., Ford D., Crockford G.P. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1993;52(4):678–701.
  23. Li Q., Zhang Y., El-Naggar A.K. et al. Therapeutic efficacy of p53 restoration in Mdm2-overexpressing tumors. *Mol Cancer Res* 2014;12(6):901–11. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0089
  24. Lahat G., Dhuka A.R., Hallevi H. et al. Angiosarcoma: clinical and molecular insights. *Ann Surg* 2010;251(6):1098–106. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181dbb75a
  25. Kadouri L., Sagi M., Goldberg Y. et al. Genetic predisposition to radiation induced sarcoma: possible role for BRCA and p53 mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(1):207–11. DOI: 10.1007/s10549-013-2621-z
  26. Wada M., Horinaka M., Yasuda S. et al. PDK1 is a potential therapeutic target against angiosarcoma cells. *J Dermatol Sci* 2015;78(1):44–50. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.01.015
  27. Stacchiotti S. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian rare cancer network. *Ann Oncol* 2012;23(2):501–8. DOI: 10.1093/annonc/mdr066
  28. Pervaiz N. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113(3):573–81. DOI: 10.1002/cncr.23592
  29. Woll P.J. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1045–54. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70346-7
  30. Suzuki Y., Taniguchi K., Hatono M. et al. Recurring radiation-induced angiosarcoma of the breast that was treated with paclitaxel chemotherapy: a case report. *Surg Case Rep* 2020;6(1):25. DOI: 10.1186/s40792-020-0790-7

#### Вклад авторов

Л.Н. Любченко, Э.К. Сарибекян, А.Д. Зикиряходжаев, А.А. Феденко: редактирование;  
А.Р. Босиева: написание текста статьи, сбор и обработка данных;  
Г.Л. Бучкин, Н.Д. Замалдинов: написание текста статьи.

#### Authors' contributions

L.N. Lyubchenko, E.K. Saribekyan, A.D. Zikiryakhodzhayev, A.A. Fedenko: editing;  
A.R. Bosieva: article writing, collecting and processing data;  
G.L. Buchkin, N.D. Zamalidinov: article writing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Н. Любченко / L.N. Lyubchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9157-3589>  
А.Р. Босиева / A.R. Bosieva: <https://orcid.org/0000-0003-0993-8866>  
А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzhayev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>  
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 19.04.2024. Принята к публикации: 20.05.2024. Опубликовано онлайн: 05.09.2024.

Article submitted: 19.04.2024. Accepted for publication: 20.05.2024. Published online: 05.09.2024.

# Распространенность и прогностическая значимость мутации V600E в гене *BRAF* при меланоме кожи I стадии

К.С. Титов<sup>1,2</sup>, М.В. Сорокина<sup>1</sup>, Д.Н. Греков<sup>1,3</sup>, С.С. Лебедев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup>ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

**Контакты:** Маргарита Викторовна Сорокина [wwwdelicious@rambler.ru](mailto:wwwdelicious@rambler.ru)

**Введение.** Меланома представляет собой одну из наиболее агрессивных опухолей кожи, которая возникает на фоне злокачественной трансформации и пролиферации меланоцитов. Факторами риска развития меланомы кожи являются солнечное излучение и длительность его воздействия, пожилой возраст, индивидуальные характеристики пациента (светлая кожа, большое количество невусов, в том числе атипичных,отягощенный семейный анамнез) и др. Результаты исследований последних лет показывают, что данное заболевание ассоциировано с рядом генетических изменений как врожденного, так и приобретенного характера.

**Цель исследования** – изучение частоты встречаемости и прогностической значимости мутации V600E в гене *BRAF* при меланоме кожи I стадии.

**Материалы и методы.** Исследование носило ретроспективный характер и включало 88 пациентов с меланомой кожи I стадии (pT1–2aN0M0). Всем пациентам выполнена биопсия сигнального лимфатического узла, метастазов в нем не было выявлено (pN0). Всем больным проведен молекулярно-генетический анализ опухоли на предмет определения мутации V600E в гене *BRAF* с дальнейшей оценкой влияния на прогрессию ранней меланомы кожи в случаях ее обнаружения.

**Результаты.** Медиана времени наблюдения за пациентами составила 32,5 (12–214) мес. У 25 (28,4 %) больных общей выборки выявлена мутация V600E в гене *BRAF*. Прогрессия меланомы за время наблюдения возникла у 23,9 % пациентов: у 44 % с мутацией V600E в гене *BRAF* и у 15,9 % без нее ( $p = 0,012$ ). У пациентов с этой мутацией чаще наблюдалось региональное метастазирование с преимущественной локализацией отдаленных метастазов в костях. Показатели выживаемости были значительно выше у больных без мутации в гене *BRAF*: 1-летняя безрецидивная выживаемость пациентов без мутации в этом гене составила 95 %, 3-летняя – 87 %, 5-летняя – 65 %, у пациентов с данной мутацией – 84, 57 и 37 % соответственно. В соответствии с результатами регрессионного анализа Кокса при наличии мутации в гене *BRAF* отмечалось увеличение в 2,973 раза риска прогрессии меланомы кожи I стадии ( $p = 0,016$ ).

**Заключение.** Мутация V600E в гене *BRAF* встречается у 28,4 % пациентов с меланомой кожи I стадии и является прогностически неблагоприятным фактором прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** меланома, *BRAF*, мутация V600E, прогностический фактор, выживаемость

**Для цитирования:** Титов К.С., Сорокина М.В., Греков Д.Н., Лебедев С.С. Распространенность и прогностическая значимость мутации V600E в гене *BRAF* при меланоме кожи I стадии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(3):61–70.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-61-70>

## PREVALENCE AND PROGNOSTIC MUTATION V600E IN THE *BRAF* GENE IN STAGE I CUTANEOUS MELANOMA

K.S. Titov<sup>1,2</sup>, M.V. Sorokina<sup>1</sup>, D.N. Grekov<sup>1,3</sup>, S.S. Lebedev<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center; 5<sup>th</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Russian Peoples' Friendship University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia

**Contacts:** Margarita Viktorovna Sorokina [wwwdelicious@rambler.ru](mailto:wwwdelicious@rambler.ru)

**Introduction.** Melanoma is one of the most aggressive skin tumors, which occurs against the background of malignant

transformation and proliferation of melanocytes. Risk factors for the development of cutaneous melanoma are solar radiation and duration of exposure, old age, individual patient characteristics (light skin, a large number of nevi, including atypical ones, family history) and others. Research in recent years shows that this disease is associated with a number of genetic changes, both congenital and acquired.

**Aim.** To study the frequency of occurrence and prognostic significance of the V600E mutation in the *BRAF* gene in stage I skin melanoma.

**Materials and methods.** The study was retrospective in nature and included 88 patients with stage I cutaneous melanoma (pT1–2aN0M0). All patients underwent a sentinel lymph node biopsy and no metastases were detected in it (pN0). All patients underwent molecular genetic analysis of the tumor to identify the V600E mutation in the *BRAF* gene with further assessment of the effect on the progression of early skin melanoma in cases of its detection.

**Results.** The median follow-up time for patients was 32.5 (12–214) months. In 25 (28.4 %) patients of the total sample, the V600E mutation in the *BRAF* gene was detected. Melanoma progression during follow-up occurred in 23.9 % of patients: 44 % with the V600E mutation in the *BRAF* gene and 15.9 % without it ( $p = 0.012$ ). In patients with this mutation, regional metastasis was more often observed, with a predominant localization of distant metastases in the bones. Survival rates were significantly higher in patients without a mutation in the *BRAF* gene: 1-year disease-free survival of patients without a mutation in this gene was 95 %, 3-year – 87%, 5-year – 65 %, in patients with this mutation – 84, 57 and 37 % respectively. According to the results of Cox regression analysis, in the presence of a mutation in the *BRAF* gene, there was an increase in the risk of progression to stage I cutaneous melanoma by 2.973 times ( $p = 0.016$ ).

**Conclusion.** The V600E mutation in the *BRAF* gene occurs in 28.4 % of patients with stage I cutaneous melanoma and is an unfavorable prognostic factor for disease progression.

**Keywords:** melanoma, *BRAF*, V600E mutation, prognostic factor, survival

**For citation:** Titov K.S., Sorokina M.V., Grekov D.N., Lebedev S.S. Prevalence and prognostic mutation V600E in the *BRAF* gene in stage I cutaneous melanoma. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2024;16(3):61–70. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-61-70>

## Введение

Меланома представляет собой одну из наиболее агрессивных опухолей кожи, которая возникает на фоне злокачественной трансформации и пролиферации меланоцитов. По данным Всемирной организации здравоохранения наибольшая распространенность меланомы кожи наблюдается в Австралии, Новой Зеландии и странах Скандинавии — Дании, Норвегии, Швеции [1]. В мире данная патология занимает 19-е место в структуре онкологических заболеваний и 23-е место в структуре смертности от них, в России — 14-е и 19-е место соответственно. В абсолютных величинах распространенность меланомы кожи и смертность от нее во всем мире составляет 3,2 и 0,53 случая на 100 тыс. населения соответственно, в нашей стране — 5,3 и 1,5 случая на 100 тыс. населения соответственно [1].

Факторами риска развития меланомы кожи являются солнечное излучение и длительность его воздействия, пожилой возраст, индивидуальные характеристики пациента (светлая кожа, большое количество невусов, в том числе атипичных, отягощенный семейный анамнез) и генетическая нестабильность [2]. Результаты исследований последних лет показывают, что данная патология ассоциирована с рядом генетических изменений как врожденного, так и приобретенного характера. Приобретенные мутации происходят главным образом на различных уровнях каскада митоген-активируемых протеинкиназ, контролирующих транс-

крипцию генов, метаболизм клеток, их пролиферацию и процессы апоптоза [3, 4]. Одним из наиболее изученных генов является *BRAF*, кодирующий одноименную серин/треониновую протеинкиназу B-raf. Распространенность онкогенных мутаций в гене *BRAF* при меланоме кожи в зависимости от популяции может достигать 60 % [5], причем 90 % из них представляют собой замену валина на глутамат в кодоне 600 (V600E) [3], что запускает онкогенез, опухолевую прогрессию и обуславливает в дальнейшем высокий риск прогрессирования заболевания [6]. Показано, что мутантные варианты гена *BRAF* зачастую встречаются у пациентов более молодого возраста, с большим количеством невусов и без анамнеза хронического пребывания на солнце; меланома у лиц молодого возраста отличается более агрессивным поведением и склонностью к метастазированию в головной мозг [7, 8].

Согласно действующим клиническим рекомендациям молекулярно-генетическое исследование гистологического материала удаленной меланомы кожи на наличие мутаций в кодоне 600 гена *BRAF* выполняется только при лечении метастатического процесса, поскольку может повлиять на выбор таргетного препарата из группы ингибиторов протеинкиназы [9]. При локализованной меланоме I–II стадии такое исследование не предусмотрено, а лечение заключается в радикальном иссечении первичной опухоли в пределах здоровых тканей [9].

С учетом различий в ведении пациентов с меланомой кожи большинство имеющих на сегодняшний день исследований направлены на изучение распространенности мутаций в гене *BRAF* при метастатической меланоме, а также оценку влияния мутантных аллелей на эффективность различных химиотерапевтических препаратов и их комбинаций. Встречаются отдельные публикации относительно меланомы II стадии, в то время как изучение наиболее распространенной меланомы кожи I стадии отходит на второй план, а молекулярно-генетическая диагностика начинается только при прогрессии опухоли и метастазировании. Результаты нескольких исследований демонстрируют, что распространенность мутации V600 в гене *BRAF* при меланоме кожи I стадии может превышать 50 % [10]. Однако, согласно данным последних крупных систематических обзоров, этот показатель не рассматривается в качестве прогностического маркера при меланоме ранней стадии в связи с отсутствием исследований, посвященных данному вопросу [11].

В связи с этим **цель** настоящего **исследования** — изучение частоты встречаемости и прогностической значимости мутации V600E в гене *BRAF* при меланоме кожи I стадии.

## Материалы и методы

**Дизайн исследования и набор пациентов.** В исследование включены 88 пациентов с меланомой кожи туловища и конечностей I стадии. Стадия меланомы определялась в соответствии с классификацией Tumor, Nodus and Metastasis 8-го пересмотра. Набор пациентов осуществлялся ретроспективно — на основании анализа данных их медицинских карт из единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) г. Москвы с 2017 по 2023 г. Дата установления диагноза определялась как время получения гистологического заключения после удаления первичной опухоли. Она использовалась для расчета возраста пациентов на момент установления диагноза, времени наблюдения за ними и времени до возникновения рецидива. Всем пациентам выполнена биопсия сигнального лимфатического узла, метастазов в нем выявлено не было (pN0). Всем больным проведен молекулярно-генетический анализ опухоли на предмет определения мутации V600E в гене *BRAF* и в случаях ее обнаружения в дальнейшем оценивалось влияние данной мутации на прогрессию ранней меланомы кожи.

Учитывали такие характеристики, как возраст, пол пациентов, наличие отягощенного анамнеза и диспластических невусов, локализация первичной опухоли, а также прогностические показатели: наличие рецидива, время от установления диагноза до развития рецидива, характер метастазирования (местный, региональный, отдаленный) и локализация отдаленных метастазов. Ни один больной до рецидива не получал адьювантное лечение.

## Методика определения мутации V600E в гене *BRAF*.

Для определения мутации V600E в гене *BRAF* использовали тест на мутации cobas® 4800 *BRAF*V600 Mutation Test (тест cobas *BRAF*) (Roche Diagnostics, США), основанный на:

- ручной пробоподготовке для выделения геномной ДНК из ткани, фиксированной формалином и залитой в парафин;
- амплификации с помощью полимеразной цепной реакции и детекции ДНК-мишени с использованием пар комплементарных праймеров и 2 олигонуклеотидных зондов, меченных различными флуоресцентными красителями. Один зонд предназначен для детекции дикого типа последовательности V600 гена *BRAF*, другой — для детекции мутантной последовательности V600E.

Также дополнительно использовали тест-*BRAF*-ткань (ООО «ТестГен», Россия). ДНК выделяли с помощью набора «ДНК-Ткань-Ф» (ООО «ТестГен», Россия), а ее количество и чистоту оценивали по отношению к оптическим плотностям (optical density, OD) (A260/280nm) в соответствии с рекомендациями изготовителей применяемых наборов реагентов.

**Статистический анализ данных.** Статистический анализ проведен с использованием программных обеспечений IBM SPSS Statistics (версия 26) и Jamovi (версия 2.2.5). В ходе оценки нормальности распределения количественных переменных гипотеза о нормальности была отклонена, в результате чего при описании количественных переменных применялись значения медианы и межквартильного интервала ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ). Качественные переменные были представлены в виде абсолютных значений (*n*) и относительных величин (%).

Сравнение количественных переменных проводилось с помощью U-критерия Манна–Уитни, качественных переменных —  $\chi^2$ -критерия,  $\chi^2$ -критерия с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера. Для оценки безрецидивной выживаемости (БРВ) пациентов использованы метод Каплана–Майера и регрессионный анализ Кокса. Различия в каждом случае считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование вошли 88 пациентов (25 % мужчин и 75 % женщин) с меланомой кожи I стадии. Средний возраст больных составил 61,5 года, медиана времени наблюдения за ними — 32,5 (12–214) мес.

Прогрессия меланомы за время наблюдения наблюдалась у 21 (23,9 %) пациента. Медиана времени до прогрессии составила 13 мес.

У 25 (28,4 %) пациентов общей выборки в ходе молекулярно-генетического исследования обнаружена мутация V600E в гене *BRAF*. В табл. 1 представлены клинические факторы и прогноз больных в зависимости от наличия мутации V600E в гене *BRAF*.

**Таблица 1.** Клинические факторы и прогноз пациентов в зависимости от наличия мутации V600E в гене BRAF**Table 1.** Clinical factors and prognosis in the patients depending on the presence of V600E mutation in the BRAF gene

Показатель Parameter	Общая выборка (n = 88) Total sample (n = 88)	Пациенты с мутацией в гене BRAF (n = 25) Patients with BRAF gene mutation (n = 25)	Пациенты без мутации в гене BRAF (n = 63) Patients without BRAF gene mutation (n = 63)	p
Возраст, медиана (Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ), лет Age, median (Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ), years	61,5 (49,0–72,3)	56,0 (48,0–66,0)	66,0 (52,0–73,0)	0,058
Пол, n (%): Sex, n (%):				
мужской male	22 (25,0)	6 (24,0)	16 (25,4)	0,891**
женский female	66 (75,0)	19 (76,9)	47 (74,6)	
Отягощенный анамнез, n (%) Aggravated anamnesis, n (%)	36 (9,8)	13 (52,0)	22 (34,9)	0,217**
Диспластические невусы, n (%) Dysplastic nevi, n (%)	21 (23,1)	7 (28,0)	14 (22,2)	0,767**
Локализация первичной опухоли, n (%): Primary tumor location, n (%):				
верхние конечности upper limbs	20 (22,7)	4 (16,0)	16 (25,5)	0,505**
нижние конечности lower limbs	29 (33,0)	6 (24,0)	23 (36,5)	0,382**
грудная клетка thoracic cage	27 (30,7)	8 (32,0)	19 (30,2)	0,529**
поясничная область lumbar area	4 (4,5)	3 (12,0)	8 (1,6)	0,068***
область живота abdomen	7 (8,0)	4 (16,0)	3 (4,8)	0,097***
ягодичная область glutes	2 (1,1)	0	1 (1,6)	1,000***
Прогрессия опухоли, n (%) Tumor progression, n (%)	21 (23,9)	11 (44,0)	10 (15,9)	0,012**
Время до прогрессии, медиана (Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ), мес Time to progression, median (Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ), months	13,0 (11,0–36,0)	13,0 (10,0–31,0)	18,0 (11,0–45,0)	0,647
Метастазирование, n (%): Metastases, n (%):				
местное local	2 (2,3)	1 (4,0)	1 (1,6)	0,490***
региональное regional	6 (6,8)	6 (24,0)	0	<0,001***
отдаленное distant	6 (6,8)	1 (4,0)	5 (7,9)	0,450***
несколько вариантов several types	7 (8,0)	3 (12,0)	4 (6,4)	0,400***
Отдаленные метастазы, n (%): Distant metastases, n (%):				
1 локализация 1 location	6 (6,8)	2 (8,0)	4 (6,4)	1,000***
≥2 локализации ≥2 locations	6 (6,8)	2 (8,0)	4 (6,4)	

Окончание табл. 1  
End of table 1

Показатель Parameter	Общая выборка (n = 88) Total sample (n = 88)	Пациенты с мутацией в гене <i>BRAF</i> (n = 25) Patients with <i>BRAF</i> gene mutation (n = 25)	Пациенты без мутации в гене <i>BRAF</i> (n = 63) Patients without <i>BRAF</i> gene mutation (n = 63)	<i>p</i>
Локализация отдаленных метастазов, <i>n</i> (%): Distant metastasis location, <i>n</i> (%):				
кости bones	5 (5,7)	3 (12,0)	2 (3,2)	0,137***
легкие lungs	9 (10,2)	2 (8,0)	7 (11,1)	1,000***
головной мозг brain	3 (3,4)	0	3 (4,8)	0,556***
печень liver	3 (3,4)	1 (4,0)	2 (3,2)	1,000

\* $\chi^2$ -критерий. \*\* $\chi^2$ -критерий с поправкой Йейтса. \*\*\*Точный критерий Фишера.Примечание. Жирным шрифтом выделены наиболее значимые клинические факторы в зависимости от наличия мутации V600E в гене *BRAF*.  $Q_{25}$  – 25-й квартиль;  $Q_{75}$  – 75-й квартиль.\* $\chi^2$ -test. \*\* $\chi^2$ -test with Yates correction. \*\*\*Fisher's exact test.Note. The most significant clinical factors depending on the presence of the V600E mutation in *BRAF* gene are shown in bold.  $Q_{25}$  – 25<sup>th</sup> quartile;  $Q_{75}$  – 75<sup>th</sup> quartile.

В ходе сравнения выявлено, что по возрастно-половому составу, локализации опухоли, наличию диспластических невусов и отягощенному наследственному анамнезу пациенты с мутацией в гене *BRAF* и без нее были сопоставимы. Больные с мутацией оказались моложе, чем больные, у которых она не была обнаружена (медиана возраста 56 и 66 лет соответственно), однако уровень значимости данного фактора оказался пограничным ( $p = 0,058$ ). Аналогичная тенденция отмечалась и для локализации меланомы: при наличии мутации V600E в гене *BRAF* опухоль чаще локализовалась в области живота и поясничной области, чем при ее отсутствии, однако уровень значимости данного показателя для различий также был пограничным (с учетом каждой локализации ( $p = 0,068$  и  $p = 0,097$  соответственно)).

За время наблюдения прогрессия опухоли намного чаще отмечалась у пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF*, чем у пациентов без нее: в 44 и 15,9 % случаев соответственно ( $p = 0,012$ ).

Во время рецидива у пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF* чаще возникало региональное метастазирование. У 3 (12 %) больных отмечалось метастазирование сразу на нескольких уровнях: у 1 – местное и отдаленное, у 2 – региональное и отдаленное. У пациентов без мутации в гене *BRAF* частота различных вариантов метастазирования была значительно ниже. При наличии мутации отдаленные метастазы чаще локализовались в костях, чем в случаях ее отсутствия (12 % случаев против 3,2 % случаев), однако различия оказались статистически незначимыми ( $p = 0,137$ ). У 8 больных с мутацией в гене *BRAF* метастазы отмечались в легких, у 4 % –

в печени, однако различия с больными без мутации также оказались незначимыми.

Локализация отдаленных метастазов при меланоме кожи I стадии в зависимости от *BRAF*-статуса показана на рис. 1.

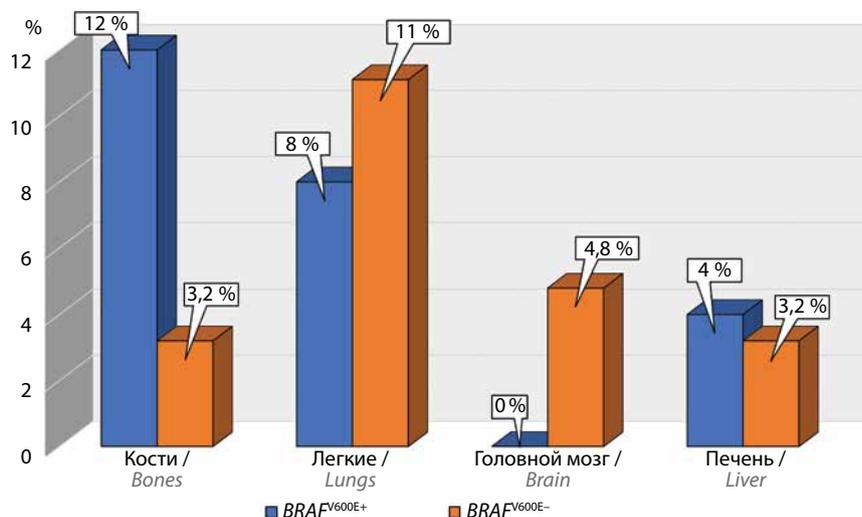
Безрецидивная выживаемость пациентов с меланомой кожи I стадии при различных сроках наблюдения с мутацией в гене *BRAF* и без нее в зависимости от срока наблюдения представлена в табл. 2 и 3.

Согласно полученным данным 1-летняя БРВ пациентов без мутации в гене *BRAF* составила 95 %, 3-летняя – 87 %, 5-летняя – 65 %, что значительно превышало аналогичные показатели у пациентов с мутацией в этом гене: 84, 57 и 37 % соответственно.

На следующем этапе БРВ больных меланомой кожи I стадии в зависимости от мутации V600 в гене *BRAF* была представлена с помощью кривых Каплана–Майера (рис. 3).

Результаты анализа выживаемости показали, что медиана срока БРВ, соответствующая предполагаемому сроку развития рецидива не менее чем у 50 % пациентов, у больных меланомой I стадии с мутацией в гене *BRAF* и без нее составила 40 и 204 мес соответственно, средний срок возникновения рецидива не менее чем у 50 % пациентов –  $48,9 \pm 7,6$  и  $144,9 \pm 23,4$  мес соответственно. Зависимость риска развития рецидива от наличия мутации в гене *BRAF* при меланоме кожи I стадии, оцененная с помощью log-rank критерия Манталя–Кокса, была статистически значимой ( $p = 0,012$ ).

При оценке влияния наличия мутации в гене *BRAF* на риск развития рецидива у пациентов с меланомой



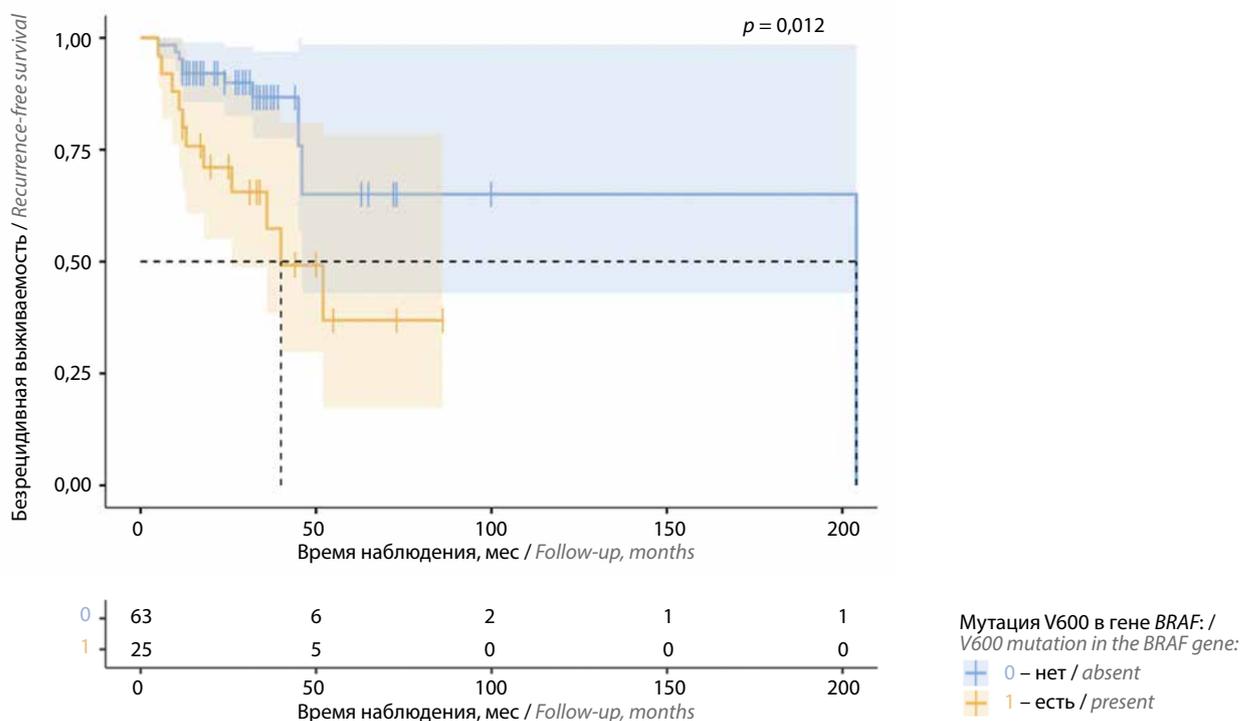
**Рис. 1.** Локализация отдаленных метастазов при меланоме кожи I стадии в зависимости от BRAF-статуса  
**Fig. 1.** Location of distant metastases of stage 1 cutaneous melanoma depending on BRAF status

**Таблица 2.** Безрецидивная выживаемость пациентов с меланомой кожи I стадии с мутацией в гене BRAF в зависимости от сроков наблюдения  
**Table 2.** Recurrence-free survival of patients with stage 1 cutaneous melanoma and BRAF gene mutation depending on the follow-up duration

Срок наблюдения, мес Follow-up duration, months	Число пациентов, наблюдаемых онкологом, к концу срока наблюдения, n Number of patients under oncologist's observation at the end of follow-up, n	Риск развития рецидива, n (%) Risk of recurrence, n (%)	Безрецидивная выживаемость, % Recurrence-free survival, %
3	25	0	100
6	24	1 (4)	96
12	21	4 (16)	84
18	16	6 (24)	76
24	14	7 (29)	71
36	8	8 (43)	57
48	5	10 (51)	49
60	2	11 (63)	37

**Таблица 3.** Безрецидивная выживаемость пациентов с меланомой кожи I стадии без мутации в гене BRAF в зависимости от сроков наблюдения  
**Table 3.** Recurrence-free survival of patients with stage 1 cutaneous melanoma and without BRAF gene mutation depending on the follow-up duration

Срок наблюдения, мес Follow-up duration, months	Число пациентов, наблюдаемых онкологом, к концу срока наблюдения, n Number of patients under oncologist's observation at the end of follow-up, n	Риск развития рецидива, n (%) Risk of recurrence, n (%)	Безрецидивная выживаемость, % Recurrence-free survival, %
3	63	0	100
6	62	1 (2)	98
12	60	3 (5)	95
18	47	5 (8)	92
24	44	5 (8)	92
36	17	7 (13)	87
48	6	9 (35)	65
60	6	9 (35)	65



**Рис. 2.** Безрецидивная выживаемость пациентов с меланомой кожи I стадии в зависимости от мутации V600 в гене BRAF. Кривые Каплана–Майера

**Fig. 2.** Recurrence-free survival of patients with stage 1 cutaneous melanoma depending on V600 mutation in the BRAF gene. Kaplan–Meier curves

кожи I стадии с помощью метода регрессии Кокса была получена модель, которая показала статистически значимое увеличение риска развития рецидива меланомы кожи I стадии (в 2,973 раза) при наличии мутации в гене *BRAF* ( $p = 0,016$ ). Модель оказалась статистически значимой ( $p = 0,012$ ). Значение  $-2LL$  для базовой модели составило 155,7. Этот показатель для модели с учетом мутации в гене *BRAF* оказался значимо ниже ( $-2LL = 150,0$ ;  $\chi^2 = 6,333$ ;  $p = 0,012$ ), т. е. наша модель обладает большей предсказательной способностью по сравнению с базовой.

### Обсуждение

При первичной меланоме кожи до 85 % всех опухолей представлены локализованными формами, в 10 % случаев выявляются регионарные метастазы, в 5 % – отдаленные [12]. При этом почти у 1/3 пациентов с локализованными формами наблюдается прогрессирование заболевания с локальным и отдаленным метастазированием [13]. Согласно результатам исследования S.S. Ertekin и соавт., 10-летняя БРВ пациентов с меланомой кожи IA стадии составляет 88–91 %, IB стадии – 79–80 %, медиана времени от установления диагноза до выявления первого метастаза при меланоме кожи I стадии – 3,32 года (межквартильный

интервал 1,72–6,14 года) [13]. При этом потенциальные факторы риска развития рецидива, прогрессии опухоли и метастазирования при меланоме кожи I стадии остаются не до конца изученными.

Одним из важнейших прогностических факторов при распространенных формах меланомы является наличие мутаций в гене *BRAF* [14], однако для меланомы кожи I стадии рутинное молекулярно-генетическое исследование не рекомендовано, оно выполняется только в случае дальнейшего прогрессирования заболевания [9]. Тем не менее при данной патологии очень важна оценка факторов риска рецидивирования, которая может существенно увеличить выживаемость пациентов в эпоху таргетной терапии [15]. В связи с этим мы проанализировали распространенность и прогностическую значимость мутации V600E в гене *BRAF* при меланоме кожи I стадии и впервые показали, что ее наличие в 2,973 раза увеличивает риск прогрессирования после первичного радикального иссечения опухоли. Средний срок возникновения рецидива не менее чем у 50 % пациентов при отсутствии мутации в гене *BRAF* составил  $144,9 \pm 23,4$  мес, при ее наличии –  $48,9 \pm 7,6$  мес. Согласно полученным нами данным показатели 1-, 3- и 5-летней БРВ больных меланомой кожи I стадии с мутацией V600E в гене *BRAF*

оказались значительно ниже, чем у пациентов без нее: 84, 57 и 37 % и 95, 87 и 65 % соответственно. Аналогичные данные на сегодняшний день отсутствуют, но в некоторых исследованиях оценивается распространенность мутации в гене *BRAF* при заболевании различных стадий.

Распространенность мутации V600 в гене *BRAF* при первичной меланоме кожи с учетом стадии заболевания была изучена O. Dudin и соавт. [16]. Только у 16 (5,4 %) из 299 больных первичной меланомой диагностирована меланома I стадии. У 31,3 % (у 5 из 16) из них выявлен мутантный вариант *BRAF*, в то время как у оставшихся 68,7 % (у 11 из 16) пациентов обнаружен ген без мутации [16]. Согласно данным H.W. Lee и соавт., мутантный аллель *BRAF* присутствует у 18,8 % (у 3 из 16) больных меланомой кожи I стадии, а у оставшихся 81,2 % больных — ген без мутации [17].

В работе L. Schneider и соавт. для создания классификации, отражающей вероятность наличия мутации в гене *BRAF* на основании клинико-патологических характеристик меланомы, использованы доступные базы данных проекта «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA). У 49 из 171 пациента с меланомой кожи диагностировано заболевание I стадии, причем у 53,1 % выявлен мутантный аллель *BRAF* [10], что значительно превосходило частоту распространенности мутации в нашей когорте пациентов, которая составила 28,4 %. L. Schneider и соавт. проанализировали данные Университетской клиники Мангейма (Германия) и выявили, что у 23,1 % (3 из 13) больных меланомой кожи I стадии присутствовала мутация в гене *BRAF* [10], что лучше согласовывается с полученными нами результатами. В ходе изучения распространенности мутации V600E в гене *BRAF* на ирландской популяции обнаружено, что только у 5 (9,6 %) из 52 пациентов с меланомами кожи pT1a и pT1b был мутантный вариант этого гена [18]. При этом такая низкая распространенность, характерная для каждой стадии заболевания, рассматривалась авторами как неблагоприятный популяционный фактор, ассоциированный с невозможностью дальнейшего подбора таргетной терапии [18].

S. Naimy и соавт. проанализировали распространенность и БРВ пациентов в зависимости от наличия мутации V600E в гене *BRAF* преимущественно на когорте пациентов с меланомой кожи I стадии [19]. У 104 (62,6 %) из 166 пациентов с первичной меланомой диагностирована I стадия заболевания, у 24 (14,5 %) — IIА, у 38 (22,9 %) — III. У 51,9 % больных с опухолью I стадии обнаружена мутация V600E в гене *BRAF*. Частота ее встречаемости намного превысила этот показатель в нашем исследовании. Дополнительно авторы выявили, что наличие этой мутации не приводит к повышению уровня экспрессии белка BRAF, а активация сигнального пути в таком случае может быть связана с ростом биохимической активности одноименной протеинкиназы на фоне мутации. В ходе анализа вы-

живаемости пациентов с первичной меланомой обнаружено, что мутация в гене *BRAF* связана с меньшим риском развития рецидива заболевания и лучшими показателями общей выживаемости, однако это не согласуется с данными нашего исследования. Такие результаты могут быть связаны с гетерогенной выборкой, состоящей как из больных меланомой ранних стадий, так и из больных с наличием метастазов в лимфатических узлах, а также с терапией, которая могла улучшить показатели выживаемости пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF* [19, 20].

Изучение прогностической значимости мутации в гене *BRAF* при меланоме кожи проводилось рядом исследователей, однако в каждом случае выборка являлась разнородной, что приводило к включению в анализ пациентов с заболеванием различных стадий и не позволяло получить достоверные результаты для каждой группы [21, 22]. Согласно данным J. Rubió-Casadevall и соавт., частота встречаемости мутации в гене *BRAF* при меланоме кожи *in situ* составила 38,9 %, при инвазивной меланоме — 53,8 %. При этом *BRAF*-статус опухоли не оказывал влияния на выживаемость пациентов, независимым предиктором была только стадия опухолевого процесса [23]. Анализ прогностической значимости мутации V600E в гене *BRAF* выполнен также в работе F. Tas и K. Erturk на когорте пациентов с меланомой кожи I–II стадии. Распространенность мутации в данной группе составила 43,6 %. При этом различия в показателях общей и БРВ в зависимости от *BRAF*-статуса выявлено не было [24]. Похожие данные получены и M.A. Wilson и соавт.: у 56,5 % (48 из 96) пациентов с меланомой кожи I стадии, у которых отмечалась прогрессия опухоли, обнаружен мутантный вариант *BRAF*, в то время как у оставшихся 43,5 % — ген без мутации. В ходе изучения влияния мутации в гене *BRAF* на БРВ в общей выборке, состоящей из пациентов с первичной меланомой I–III стадии, также выявлено, что *BRAF*-статус не ассоциируется с прогнозом опухоли [25]. Однако в исследованиях не оценивалась прогностическая значимость наличия мутации при каждой из стадий [23–25].

Такой анализ для меланомы кожи I стадии был впервые проведен в настоящей работе. Согласно полученным нами данным прогрессирование меланомы кожи I стадии наблюдалось у 44 % пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF* и у 15,9 % пациентов без нее ( $p = 0,012$ ), причем в исследуемой группе чаще встречалось регионарное метастазирование с преимущественной локализацией отдаленных метастазов в костях. В ходе оценки влияния наличия мутации в гене *BRAF* на риск прогрессирования у пациентов с меланомой кожи I стадии с помощью регрессионной модели Кокса выявлено, что наличие мутации в 2,973 раза увеличивает риск метастазирования ( $p = 0,016$ ). Это отражается и на сроках БРВ в каждой из групп.

Полученные данные указывают на прогностически неблагоприятную роль наличия мутации V600E в гене *BRAF* при меланоме кожи I стадии в отношении дальнейшего прогрессирования заболевания, что свидетельствует о необходимости выполнения дополнительного молекулярно-генетического анализа в данной группе пациентов с целью раннего выявления или предотвращения развития рецидива в эпоху таргетной терапии.

### Заключение

Мутация V600E в гене *BRAF* встречается у 28,4 % пациентов с меланомой кожи I стадии и является прогностически неблагоприятным фактором прогрессирования заболевания. Наличие этой мутации ассоциировано с большой вероятностью прогрессии опухоли и метастазирования и, соответственно, с меньшей БРВ больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- International Agency for Research on Cancer of the World Health Organization. Cancer today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
- Lopes J., Rodrigues C.M.P., Gaspar M.M. et al. Melanoma management: from epidemiology to treatment and latest advances. *Cancers (Basel)* 2022;14(19):4652. DOI: 10.3390/cancers14194652
- Huang X., Gou W., Song Q. et al. A *BRAF* mutation-associated gene risk model for predicting the prognosis of melanoma. *Heliyon* 2023;9(5):e15939. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15939
- Jang H., Ryu H.J., Kim S.K. Genetic Characteristics of primary cutaneous malignant melanoma in Koreans compared with western populations. *In Vivo* 2023;37(2):862–7. DOI: 10.21873/invivo.13154
- Wang B., Liu F., Li Y. et al. Role of single nucleotide polymorphism-related genes in tumour immune cell infiltration and prognosis of cutaneous melanoma. *BioMed Res Int* 2023;2023:3754094. DOI: 10.1155/2023/3754094
- Celesia A., Franzò M., Di Liberto D. et al. Oncogenic *BRAF* and p53 interplay in melanoma cells and the effects of the HDAC inhibitor ITF2357 (Givinostat). *Int J Mol Sci* 2023;24(11):9148. DOI: 10.3390/ijms24119148
- Salman P., de Melo A.C., Rico-Restrepo M. et al. Addressing the unmet needs of patients with *BRAF*-mutated melanoma in Latin America: expert perspective. *Front Oncol* 2023;13:1032300. DOI: 10.3389/fonc.2023.1032300
- Samłowski W. The effect of non-overlapping somatic mutations in *BRAF*, *NRAS*, *NF1*, or *CKIT* on the incidence and outcome of brain metastases during immune checkpoint inhibitor therapy of metastatic melanoma. *Cancers* 2024;16(3):594. DOI: 10.3390/cancers16030594
- Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. 2023. Доступно по: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/melanoma\\_kozhi\\_i\\_slizistyh\\_obolochek\\_2023.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/melanoma_kozhi_i_slizistyh_obolochek_2023.pdf). Melanoma of the skin and mucous membranes. Clinical recommendations. 2023. Available at: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/melanoma\\_kozhi\\_i\\_slizistyh\\_obolochek\\_2023.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/melanoma_kozhi_i_slizistyh_obolochek_2023.pdf). (In Russ.).
- Schneider L., Wies C., Krieghoff-Henning E.I. et al. Multimodal integration of image, epigenetic and clinical data to predict *BRAF* mutation status in melanoma. *Eur J Cancer* 2023;183:131–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.01.021
- Maher N.G., Vergara I.A., Long G.V. et al. Prognostic and predictive biomarkers in melanoma. *Pathology* 2024;56(2):259–73. DOI: 10.1016/j.pathol.2023.11.004
- Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S. et al. Cancer statistics, 2023. *A Cancer J Clin* 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
- Ertekin S.S., Podlipnik S., Riquelme-Mc Loughlin C. et al. Initial stage of cutaneous primary melanoma plays a key role in the pattern and timing of disease recurrence. *Acta Derm Venereol* 2021;101(7):adv00502. DOI: 10.2340/00015555-3832
- Castellani G., Buccarelli M., Arasi M.B. et al. *BRAF* mutations in melanoma: biological aspects, therapeutic implications, and circulating biomarkers. *Cancers (Basel)* 2023;15(16):4026. DOI: 10.3390/cancers15164026
- Garbe C., Keim U., Amaral T. et al. Prognosis of patients with primary melanoma stage i and ii according to American Joint Committee on cancer version 8 validated in two independent cohorts: implications for adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2022;40(32):3741–9. DOI: 10.1200/JCO.22.00202
- Dudin O., Mintser O., Kobylak N. et al. Incidence of *BRAF* mutations in cutaneous melanoma: histopathological and molecular analysis of a Ukrainian population. *Melanoma Management* 2023;10(1):MMT64. DOI: 10.2217/mmt-2023-0005
- Lee H.W., Song K.H., Hong J.W. et al. Frequency of *BRAF* mutation and clinical relevance for primary melanomas. *Korean J Pathol* 2012;46(3):246–52. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2012.46.3.246
- Neville G., Marzario B., Shilling D. et al. Low incidence of *BRAF* and *NRAS* mutations in a population with a high incidence of melanoma. *Virchows Arch* 2024;484(3):475–9. DOI: 10.1007/s00428-023-03732-1
- Naimy S., Bzorek M., Eriksen J.O. et al. *BRAF*V600E expression is homogenous and associated with nonrecurrent disease and better survival in primary melanoma. *Dermatology* 2023;239(3):409–21. DOI: 10.1159/000528159
- Kim H.J., Kim Y.H. Molecular frontiers in melanoma: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic advances. *Int J Mol Sci* 2024;25(5):2984. DOI: 10.3390/ijms25052984
- Tas F., Erturk K. *BRAF*V600E mutation as a prognostic factor in cutaneous melanoma patients. *Dermatol Ther* 2020;33(2):e13270. DOI: 10.1111/dth.13270
- Meevassana J., Anothaisatapon K., Subbalekha S. et al. *BRAF*V600E immunohistochemistry predicts prognosis of patients with cutaneous melanoma in Thai population. *Sci Rep* 2024;14(1):7554. DOI: 10.1038/s41598-024-58011-z
- Rubió-Casadevall J., Carbó-Bagué A., Puigdemont M. et al. Population-based analysis of the prevalence of *BRAF* mutation in patients diagnosed with cutaneous melanoma and its significance as a prognostic factor. *Eur J Dermatol* 2021;31(5):616–22. DOI: 10.1684/ejd.2021.4136
- Tas F., Erturk K. Clinical and prognostic significance of *BRAF*V600E mutation in non-metastatic cutaneous melanoma patients. *Neoplasma* 2019;66(4):631–6. DOI: 10.4149/neo\_2018\_181006N740
- Wilson M.A., Zhong J., Rosenbaum B.E. et al. Impact of initial stage on metastatic melanoma survival. *Melanoma Res* 2019;29(3):281–8. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000526

**Вклад авторов**

К.С. Титов: разработка дизайна исследования;

М.В. Сорокина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Д.Н. Греков, С.С. Лебедев: обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

K.S. Titov: development of research design;

M.V. Sorokina: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, article writing;

D.N. Grekov, S.S. Lebedev: review of publications on the topic of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>

М.В. Сорокина / M.V. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-4436-8101>

Д.Н. Греков / D.N. Grekov: <https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>

С.С. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 10.06.2024. **Принята к публикации:** 07.07.2024. **Опубликована онлайн:** 05.09.2024.

**Article submitted:** 10.06.2024. **Accepted for publication:** 07.07.2024. **Published online:** 05.09.2024.

# Редкий клинический случай первичной остеосаркомы сердца

А.Д. Даренская<sup>1</sup>, Б.М. Медведева<sup>1</sup>, О.А. Анурова<sup>2</sup>, О.В. Романова<sup>1</sup>, Е.И. Борисова<sup>1</sup>, А.Ю. Кашеева<sup>3</sup>, С.Л. Гудоров<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Анна Дмитриевна Даренская [darenskaya@bk.ru](mailto:darenskaya@bk.ru)

Первичная остеосаркома сердца является чрезвычайно редким злокачественным новообразованием, ее распространенность составляет менее 10 % всех первичных сарком сердца. На сегодняшний день описано менее 100 случаев данной нозологии, соответственно, не существует единого мнения по поводу оптимальных подходов к ее лечению. В статье представлено не только клиническое наблюдение первичной остеосаркомы сердца с указанием эффективности двух линий химиотерапии, но и сложности интерпретации морфологии опухоли.

**Ключевые слова:** первичная злокачественная опухоль сердца, первичная остеосаркома сердца, атипичный остеоид, SATB2, химиотерапия

**Для цитирования:** Даренская А.Д., Медведева Б.М., Анурова О.А. и др. Редкий клинический случай первичной остеосаркомы сердца. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(3):71–80.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-71-80>

## RARE CASE OF PRIMARY CARDIAC OSTEOSARCOMA

A.D. Darenskaya<sup>1</sup>, B.M. Medvedeva<sup>1</sup>, O.A. Anurova<sup>2</sup>, O.V. Romanova<sup>1</sup>, E.I. Borisova<sup>1</sup>, A. Yu. Kashcheeva<sup>3</sup>, S.L. Gutorov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia

**Contacts:** Anna Dmitrievna Darenskaya [darenskaya@bk.ru](mailto:darenskaya@bk.ru)

Primary cardiac osteosarcoma is an extremely rare malignant tumor, its incidence is less than 10 % of all primary cardiac sarcomas. Currently, less than 100 cases of this disease have been reported, and there is no consensus on the optimal approaches to treatment. The article presents a clinical case of primary cardiac osteosarcoma noting the effectiveness of two chemotherapy lines and describes difficulties in tumor morphology interpretation.

**Keywords:** primary malignant cardiac tumor, primary cardiac osteosarcoma, atypical osteoid, SATB2, chemotherapy

**For citation:** Darenskaya A.D., Medvedeva B.M., Anurova O.A. et al. Rare case of primary cardiac osteosarcoma. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(3):71–80. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-71-80>

## Введение

Частота встречаемости первичных опухолей сердца, по данным серии аутопсийных исследований, составляет 0,001–0,03 % случаев от общего числа пациентов с новообразованиями [1, 2]. Примерно 25 % первичных опухолей сердца являются злокачественными [3, 4], большинство которых представлено саркомами [5–8]. В свою очередь, первичная остеосаркома составляет менее 10 % всех первичных сарком сердца [9].

Согласно описаниям клинических наблюдений [10–25] первичная остеосаркома сердца характеризуется агрессивным течением. До 80 % пациентов с этой патологией уже имеют признаки отдаленного метастазирования на момент первичной диагностики.

Выбор лечения, как правило, определяется анатомической локализацией первичной опухоли, ее размером, морфологией, симптомокомплексом и распространенностью болезни. Хирургическое вмешательство в основном нерадикально из-за невозможности соблюдения принципов абластики. Применение лучевых методов лечения ограничено. Соответственно, большую роль играет лекарственная терапия. Выбор ее режимов, как правило, определяется морфологией опухоли с учетом известной чувствительности первичных сарком других локализаций. Таким образом, ключевым фактором в выборе лечения является морфология опухоли. Для иллюстрации этих положений приводим клинический случай эффективного лечения первичной саркомы сердца, имеющей морфологические признаки остеосаркомы.

## Клинический случай

**Больная М.**, 35 лет, без клинически значимых сопутствующих заболеваний, была обследована в связи с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием выявлено опухолевидное образование в сердце, субтотально занимающее полость левого предсердия, пролабирующее через митральный клапан в полость левого желудочка.

По месту жительства в условиях кардиохирургического отделения 20.08.2021 по жизненным показаниям выполнено удаление новообразования левого предсердия с использованием аппарата искусственного кровообращения. Результат гистологического исследования интерпретирован как злокачественная мягкотканная опухоль, саркома. Полученные данные больше свидетельствовали о лейомиосаркоме. Было запланировано иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с целью дифференциально-го диагноза с рабдомиосаркомой.

При пересмотре готовых гистологических препаратов в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина новообразование рас-

ценено как злокачественная мезенхимальная плеоморфная опухоль, состоящая из округлых и веретеновидных клеток, местами формирующих хаотичные пучки, с наличием гигантских многоядерных клеточных форм, участками атипичного остеоида, высокой митотической активностью, обширными зонами некроза, миксоматоза, кровоизлияний и очагов ксантомных клеток (рис. 1). Подобная картина в большей мере характерна для первичной остеосаркомы сердца.

С целью уточнения гистогенеза опухоли дополнительно проведено ИГХ-исследование. Выявлена экспрессия виментина (*vimentin*) (диффузная цитоплазматическая положительная реакция в опухолевых клетках), *SATB2* (*special AT-rich sequence binding 2*) (ядерная положительная реакция в части опухолевых клеток), гладкомышечного актина (*smooth muscle actin, SMA*) (цитоплазматическая положительная реакция в опухолевых клетках). Индекс пролиферативной активности в опухолевых клетках (*Ki-67*) высокий — 75 % (рис. 2). Реакции на *MDM2*, *CD68*, *CK (AE1)* и *CD31* в опухолевых клетках были отрицательными; рецепторы эстрогенов (*ER*) — 0 % (0 баллов).

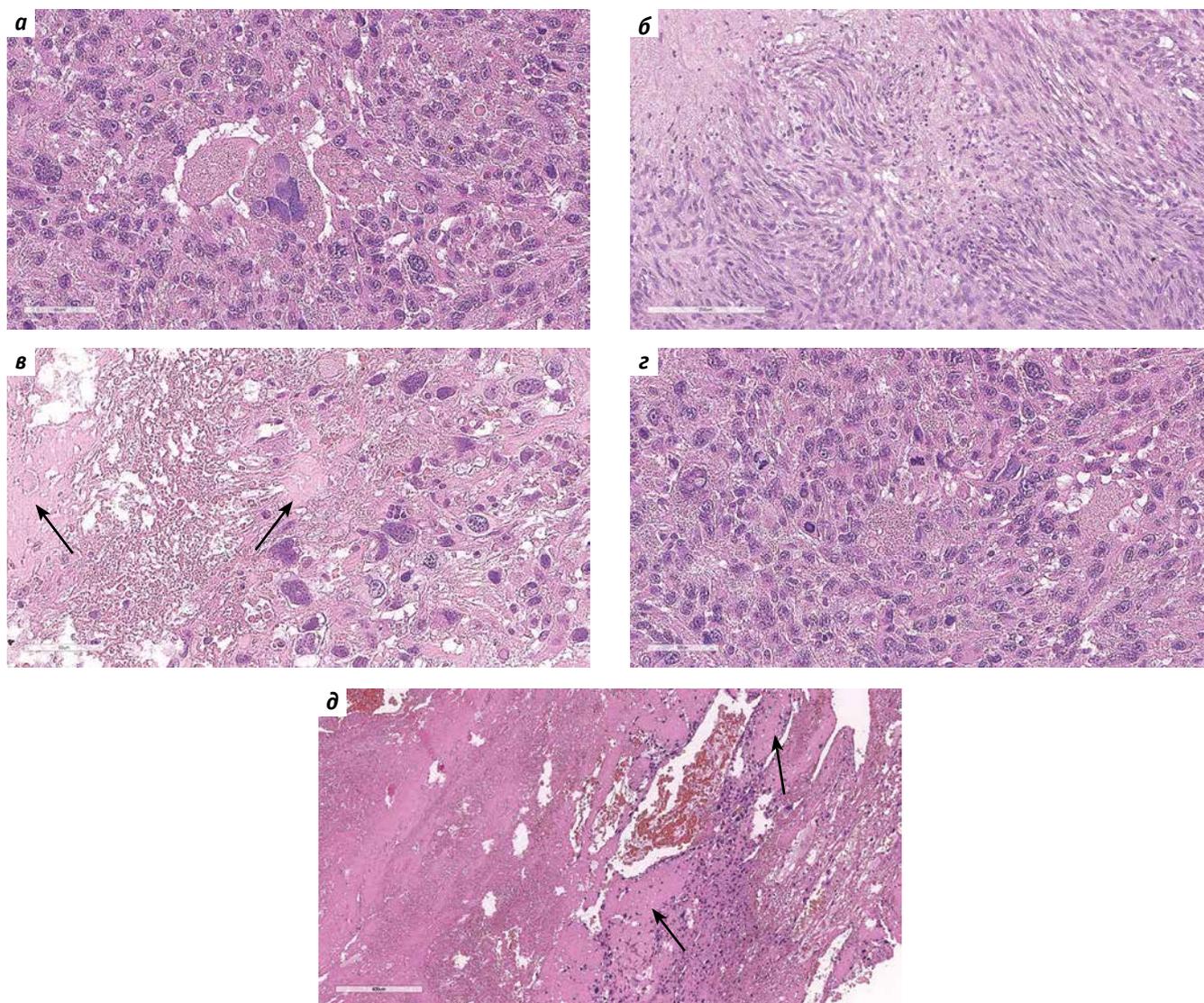
Исходя из полученных результатов, новообразование левого предсердия с обструкцией митрального клапана было расценено как первичная остеосаркома G<sub>3</sub> остеобластического варианта.

При обследовании через 1 мес после хирургического лечения выявлены продолженный рост опухоли в левом предсердии и метастазы на брюшине. По данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием от 24.09.2021 в полости левого предсердия обнаружена остаточная опухоль размерами до 2,8 × 2,0 см, исходящая из устья левых легочных вен (рис. 3, а); на брюшине визуализировалось множество опухолевых узлов, наиболее крупный — размерами до 1,7 × 1,0 см (рис. 3, б); в области малого сальника определялись метастатически измененные лимфатические узлы (ЛУ) размерами до 1,0 × 0,9 см (рис. 3, в).

Данный клинический случай был обсужден на онкологическом консилиуме. Принято решение начать лечение в режиме А1 (доксорубицин в дозе 25 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенно капельно, 24-часовая инфузия в 1–3-й дни + ифосфамид в дозе 2500 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенно капельно, 120-минутная инфузия в 1–4-й дни + месна 100 % дозы ифосфамида внутривенно, курсы — каждые 3 нед) на фоне профилактики гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ).

С 19.10.2021 по 15.04.2022 проведены 8 курсов химиотерапии (ХТ) в указанном режиме. На фоне проводимого лечения отмечены такие нежелательные явления, как тошнота 2-й степени, тромбоцитопения 4-й степени, нейтропения 3-й степени, анемия 3-й степени.

При контрольном обследовании после 6 курсов (через 4,5 мес от начала терапии 1-й линии) по данным КТ от 04.03.2022 перестали определяться опухолевые массы



**Рис. 1.** Гистологическое исследование опухоли. Окраска гематоксилином и эозином: а – полиморфноклеточный компонент опухоли, представлен атипичными остеобластами, с наличием многоядерных гигантских клеточных форм; б – веретенноклеточный компонент опухоли, имеет сходство с фибробластами; в – зоны атипичного остеоида (указаны стрелками) в виде скоплений (неправильной формы) гомогенного эозинофильного вещества, без признаков минерализации, расположенного среди кровеносных сосудов и опухолевых клеток; г, д – множественные патологические фигуры митозов и обширные зоны некроза в опухоли, окруженные структурами атипичного остеоида (указаны стрелками)

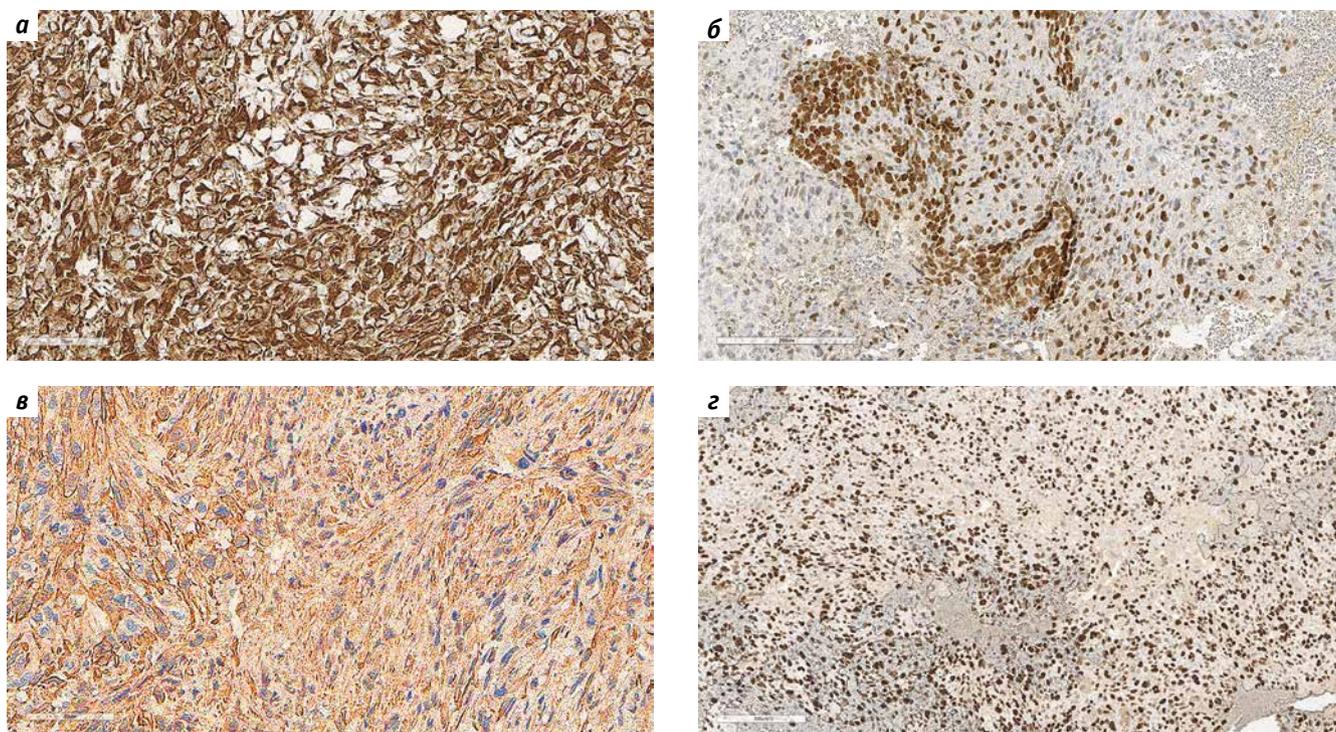
**Fig. 1.** Histological examination of the tumor. Hematoxylin and eosin staining: a – polymorphic cellular component of the tumor is represented by atypical osteoblasts with the presence of multinuclear giant cell forms; б – spindle-cell tumor component, carries similarities to fibroblasts; в – areas of atypical osteoid (arrows) in the form of aggregates (of irregular shape) of homogenous eosinophilic substance, without signs of mineralization, located among blood vessels and tumor cells; г, д – multiple pathological mitoses and expanded areas of necrosis in the tumor surrounded by structures of the atypical osteoid (arrows)

в полости левого предсердия (рис. 4, а), а также ЛУ в области малого сальника (рис. 4, в). Сохранялись опухолевые узлы на брюшине, при этом их количество и размеры уменьшались: размеры наиболее крупного – с  $1,7 \times 1,0$  см до  $0,7 \times 0,5$  см (рис. 4, б).

По данным ЭхоКТ от 05.03.2022 зафиксирован полный ответ опухоли на лечение: явных патологических образований в полости левого предсердия не визуализировалось. Фракция выброса левого желудочка по Симпсону – 64 %.

При контрольном обследовании в октябре 2022 г. (через 12 мес от начала терапии 1-й линии и 6 мес после ее завершения) полный эффект был зарегистрирован и по данным КТ (рис. 5).

В ноябре 2023 г. пациентку вновь стала беспокоить одышка при минимальной физической нагрузке. При обследовании в декабре 2023 г. (через 26 мес от начала терапии 1-й линии и 20 мес после ее завершения) установлено прогрессирующее заболевание. По данным КТ



**Рис. 2.** Иммуногистохимическое исследование опухоли: а – выраженное окрашивание цитоплазмы на виментин; б – ядерное окрашивание остеобластов на SATB2; в – наличие в части цитоплазмы опухолевых клеток положительного окрашивания на SMA (smooth muscle actin – гладкомышечный актин); з – высокая пролиферативная активность, выявляемая при ядерном окрашивании, Ki-67 – 75 %  
**Fig. 2.** Immunohistological examination of the tumor: а – marked membrane staining for vimentin; б – nuclear staining of osteoblasts for SATB2; в – presence of positive staining for SMA (smooth muscle actin) in a part of tumor cell cytoplasm; з – high proliferative activity detected by nuclear staining, Ki-67 – 75 %

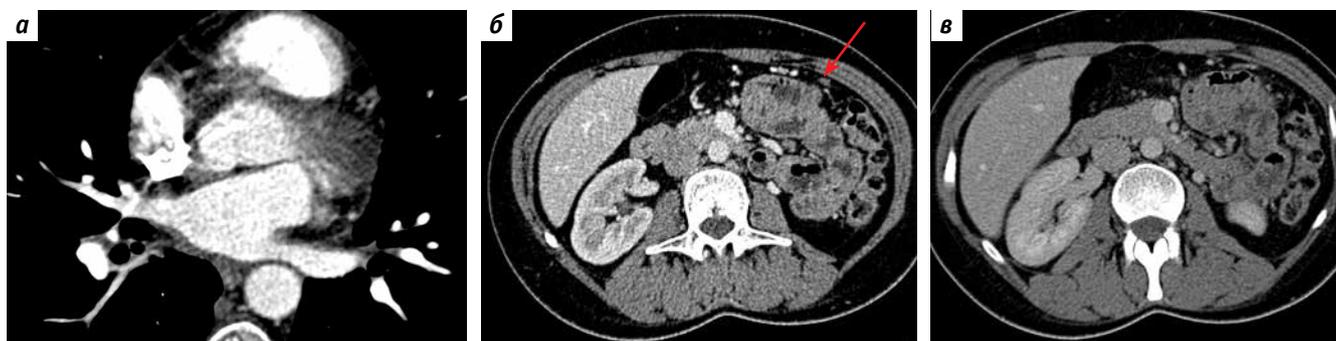


**Рис. 3.** Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием от 24.09.2021 (до начала терапии 1-й линии): а – аксиальный срез. Артериальная фаза. В полости левого предсердия – остаточная опухоль, исходящая из устья левых легочных вен (указана стрелкой); б – аксиальный срез. Венозная фаза. На брюшине – множество опухолевых узлов, наиболее крупный – размерами до 1,7 × 1,0 см (указан стрелкой); в – аксиальный срез. Венозная фаза. В области малого сальника – метастатически измененные лимфатические узлы размерами до 1,0 × 0,9 см (указаны стрелкой)  
**Fig. 3.** Contrast-enhanced computed tomography of the thoracic and abdominal organs from 24.09.2021 (prior to the start of the 1<sup>st</sup> line): а – axial section. Arterial phase. In the left atrial cavity – residual tumor growing from the left pulmonary veins (area); б – axial section. Venous phase. On the peritoneum – multiple tumor nodes, largest of size up to 1.7 × 1.0 cm (arrow); в – axial section. Venous phase. Near the lesser omentum – metastatically affected lymph nodes of size up to 1.0 × 0.9 cm (arrow)

от 08.12.2023 в полости левого предсердия вновь обнаружены опухолевые массы размерами 3,6 × 3,4 см (рис. 6, а), которые также визуализировались в просветах верхней и нижней легочных вен; в малом сальнике вновь стали

определяться ЛУ размером до 0,5 см (рис. 6, б) (их метастатический характер неоднозначен).

Для получения второго мнения по морфологическому диагнозу выполнен повторный пересмотр готовых гисто-



**Рис. 4.** Компьютерная томография от 04.03.2022 (после 6 курсов, через 4,5 мес от начала терапии 1-й линии): а – аксиальный срез. Артериальная фаза. В полости левого предсердия опухолевые массы перестали определяться; б – аксиальный срез. Венозная фаза. На брюшине опухолевые узлы сохраняются; при этом их количество и размеры уменьшились: размеры наиболее крупного – с 1,7 × 1,0 см до 0,7 × 0,5 см (указан стрелкой); в – аксиальный срез. Венозная фаза. В области малого сальника лимфатические узлы перестали определяться

**Fig. 4.** Computed tomography from 04.03.2022 (after 6 courses, 4.5 months after the start of the 1<sup>st</sup> therapy line): а – axial section. Arterial phase. In the left atrial cavity, tumor masses are undetectable; б – axial section. Venous phase. Tumor lesions persist on the peritoneum; their number and size decreased: the largest from 1.7 × 1.0 cm to 0.7 × 0.5 cm (arrow); в – axial section. Venous phase. Lymph nodes near the lesser omentum are undetectable



**Рис. 5.** Компьютерная томография от 19.10.2022 (через 12 мес от начала терапии 1-й линии и 6 мес после ее завершения): а – аксиальный срез. Артериальная фаза. В полости левого предсердия опухолевые массы не определяются; б – аксиальный срез. Венозная фаза. Данных, свидетельствующих об опухолевом поражении брюшины, не получено; в – аксиальный срез. Венозная фаза. В области малого сальника лимфатические узлы не определяются

**Fig. 5.** Computed tomography from 19.10.2022 (12 months after the start of the 1<sup>st</sup> therapy line and 6 months after its completion): а – axial section. Arterial phase. Tumor masses in the left atrium are undetectable; б – axial section. Venous phase. No data suggesting the presence of tumor lesions on the peritoneum were obtained; в – axial section. Venous phase. Lymph nodes near the lesser omentum are undetectable

логических препаратов — обнаружены фрагменты узла полиморфноклеточной саркомы G<sub>3</sub> с бесструктурным ростом, фибромиксоидным матриксом (остеоид не выявлен) и очагами некроза, без светооптических признаков дифференцировки. В готовых ИГХ-препаратах в клетках опухоли определялась диффузная экспрессия vimentin, SMA, фокально — SATB2, индекс Ki-67 клеток опухоли — 75 %; экспрессия MDM2, PanCK, CD31, CD68 и ER в клетках опухоли не обнаружена. Статус PD-L1 (programmed cell death-1 pathway ligand 1 — лиганд рецептора сигнального пути программируемой клеточной гибели 1) отрицательный (CPS (combined positive score) = 0). Заключение: больше оснований думать об интимальной саркоме G<sub>3</sub> (по классификации Federation Nationale des Center de Lutte Contre le Cancer Sarcoma Group, FNCLCC).

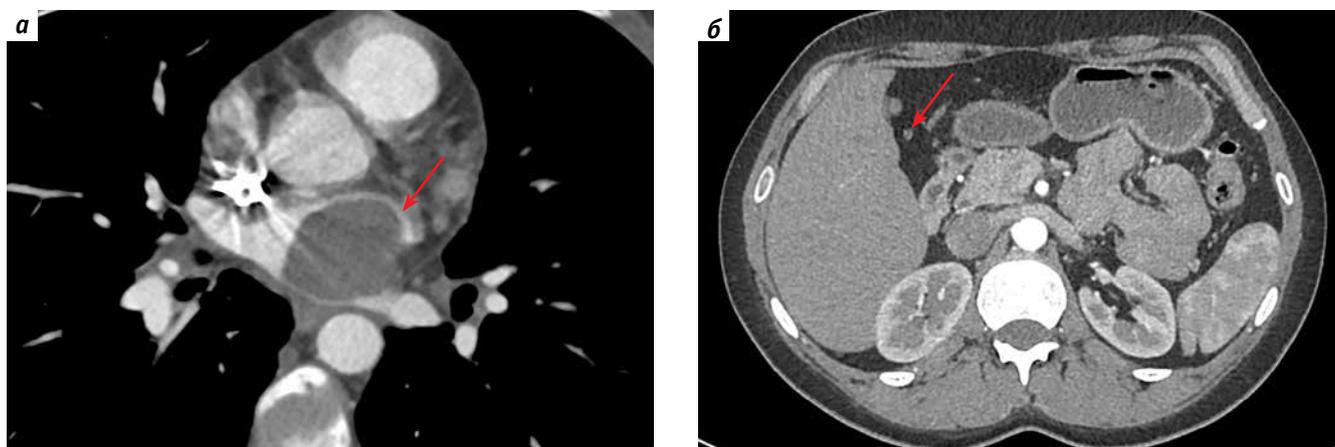
Для верификации диагноза дополнительно проведено FISH-исследование (FISH — fluorescence in-situ hybridization,

флуоресцентная гибридизация in situ): амплификации гена MDM2 в опухолевых клетках не обнаружено, что поставило под сомнение интерпретацию морфологии опухоли как интимальной саркомы.

Несмотря на разночтения в морфологическом диагнозе, выбор 2-й линии лечения (после доксорубина и ифосфамида) при обоих вариантах сарком базируется на таксанах и гемцитабине. Согласно клиническим рекомендациям был выбран режим GemTax (гемцитабин в дозе 675 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1-й и 8-й дни + доцетаксел в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 8-й день, курсы — каждые 3 нед) с поддержкой Г-КСФ.

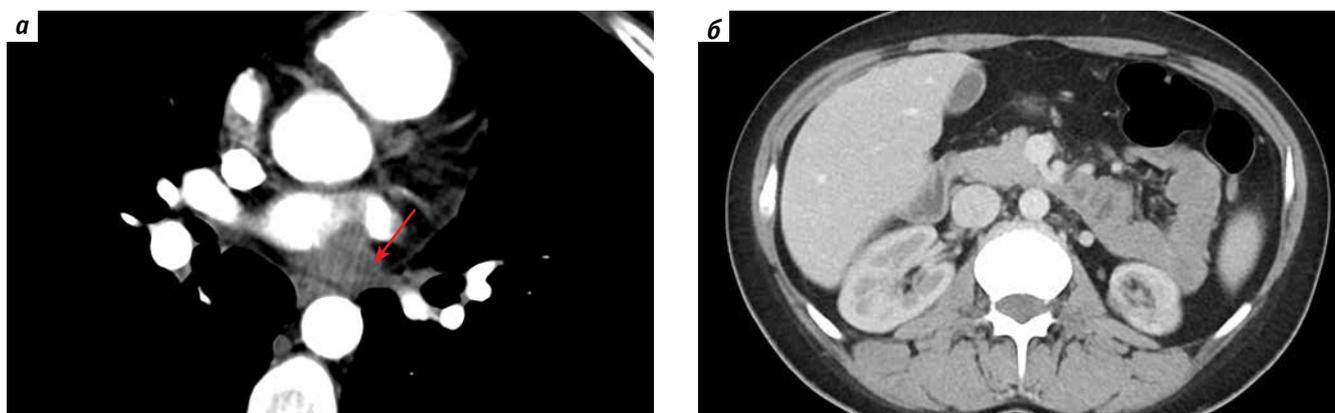
С 22 декабря 2023 г. до момента написания статьи (апрель 2024 г.) проведены 5 курсов ХТ в запланированном режиме.

При контрольном обследовании после 4 курсов в марте 2024 г. достигнута частичная регрессия. По данным



**Рис. 6.** Компьютерная томография от 08.12.2023 (через 26 мес от начала терапии 1-й линии и 20 мес после ее завершения): а – аксиальный срез. Артериальная фаза. В полости левого предсердия вновь обнаружены опухолевые массы (указаны стрелкой), которые также визуализируются в просветах верхней и нижней легочных вен; б – аксиальный срез. Венозная фаза. В малом сальнике вновь стали определяться лимфатические узлы размером до 0,5 см (указаны стрелкой)

**Fig. 6.** Computed tomography from 08.12.2023 (26 months after the start of the 1<sup>st</sup> therapy line and 20 months after its completion): a – axial section. Arterial phase. Tumor masses are again detected in the left atrial cavity (arrow) and additionally visualized in the inferior and superior pulmonary veins; б – axial section. Venous phase. Lymph nodes of size up to 0.5 cm are again detectable near the lesser omentum (arrow)



**Рис. 7.** Компьютерная томография от 21.03.2024 (после 4 курсов, через 3 мес от начала терапии 2-й линии): а – аксиальный срез. Артериальная фаза. В полости левого предсердия размеры опухолевых масс уменьшились с 3,6 × 3,4 до 2,4 × 1,6 см (указано стрелкой); б – аксиальный срез. Венозная фаза. В области малого сальника лимфатические узлы перестали определяться

**Fig. 7.** Computed tomography from 21.03.2024 (after 4 courses 3 months after the start of 2<sup>nd</sup> line therapy): a – axial section. Arterial phase. The size of tumor lesions in the left atrium decreased from 3.6 × 3.4 to 2.4 × 1.6 cm (arrow); б – axial section. Venous phase. Lymph nodes near the lesser omentum are undetectable

КТ от 21.03.2024 в полости левого предсердия размеры опухолевых масс уменьшились с 3,6 × 3,4 до 2,4 × 1,6 см (рис. 7, а); в области малого сальника ЛУ перестали определяться (рис. 7, б).

Таким образом, терапия 1-й линии привела к полной регрессии опухоли на срок 13,7 мес. Последующему прогрессированию заболевания способствовали исходно диссеминированный процесс и отсутствие опций поддерживающего лечения. На фоне терапии 2-й линии достигнута частичная регрессия. Выживаемость без прогрессирования на фоне 1-й линии терапии (ВБП1) достигла 26 мес. Выживаемость без прогрессирования на фоне 2-й линии терапии (ВБП2) составила 4+ мес.

Срок от установления диагноза до написания статьи (апрель 2024 г.) – 32 мес. На протяжении всего периода лечения сохраняется удовлетворительное качество жизни. Одышка в настоящее время пациентку не беспокоит. Из нежелательных явлений на фоне лечения наиболее значимой была гематологическая токсичность различной степени.

### Обсуждение

В доступной литературе описано менее 100 случаев первичных остеосарком сердца [10–25]. Проведенный нами анализ показал, что возраст больных на момент установления диагноза варьировал от 14 до 77 лет,

обычно это было 4-е десятилетие жизни [26]. У нашей пациентки опухоль была впервые диагностирована в возрасте 35 лет.

Конкретная распространенность первичной остеосаркомы сердца в зависимости от пола или расы не определена с учетом редкости данной нозологии [9, 19, 26].

Несмотря на то, что первичная остеосаркома сердца может возникнуть в любом его отделе [27–32], на основании метаанализа 53 случаев [9] установлено, что наиболее часто опухоль располагается в левом предсердии [12, 21–22], при этом типичная ее локализация – задняя стенка левого предсердия в области устьев легочных вен (это наблюдалось и у нашей пациентки).

Первичные опухоли сердца, в частности первичная остеосаркома сердца, проявляются широким спектром признаков и клинических симптомов, маскирующихся под различные сердечно-сосудистые заболевания (ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, пороки клапанов сердца (митральный стеноз), аритмии (трепетание или фибрилляция предсердий) и др.). Как правило, клиническая картина обусловлена 4 основными механизмами: обструкцией кровотока и дисфункцией клапанов, что вызывает появление симптомов сердечной недостаточности; локальной инвазией, приводящей к аритмии или выпоту в полости перикарда; эмболией фрагментами опухоли, а также неспецифическими симптомами (лихорадкой, общей слабостью, недомоганием, потерей массы тела и др.).

Клинические проявления зависят в основном от размера опухоли и ее локализации. Так, например, опухоль левого предсердия, имевшая место в нашем клиническом случае, может вызывать хроническую обструкцию на уровне митрального клапана и таким образом препятствовать венозному возврату в полость левого желудочка во время диастолы, что приводит к застою в малом круге кровообращения. В таких случаях наиболее частыми симптомами являются одышка, которая и была первоначальным и единственным симптомом у нашей пациентки, а также ортопноэ. При развитии отека легких может присоединиться кашель с розовой пенистой мокротой.

Скорость и характер роста, рыхлость и инвазивность также являются важными факторами, определяющими клинические особенности. Первичные остеосаркомы сердца характеризуются высокой инвазивностью и могут инфильтрировать миокард (что приводит к аритмии), а также перикард (что сопровождается образованием перикардального выпота и симптомами тампонады сердца).

Для обнаружения первичной остеосаркомы сердца существуют несколько методов визуализации, каждый из которых имеет свои преимущества. Основным ме-

тодом диагностики первичной остеосаркомы сердца является трансторакальная ЭхоКГ, которая позволяет определить локализацию, форму, размеры, подвижность внутрисердечного новообразования, его взаимосвязь с другими анатомическими структурами сердца, а также оценить функциональное состояние клапанного аппарата.

Для дальнейшей диагностики опухолей сердца используют КТ органов грудной клетки, позволяющую описать те характеристики опухолей сердца, которые не удастся полностью визуализировать при ЭхоКГ. Компьютерная томография дает возможность обнаружить распространение опухоли в средостение, плевру, легкие, перикард и камеры сердца, что важно для выработки тактики лечения и контроля за эффективностью терапии.

В связи с отсутствием патогномичных для первичной остеосаркомы сердца признаков и симптомов диагноз нашей пациентке был установлен на основании данных морфологии.

Основным гистологическим признаком первичной остеосаркомы сердца является формирование атипичного остеоида, который может иметь вид как скопленный, полей, переплетающихся тонких нитей (сетчатый остеоид), анастомозирующих между собой, образуя анастомозирующие микротрабекулы, так и тяжелей или шаров гомогенного эозинфильного вещества, с неровными контурами, нередко кальцифицирующихся, окруженных остеообластами. Последний вариант остеоида наблюдался в опухоли у нашей пациентки. При этом в разных участках одной и той же опухоли клеточные элементы характеризуются выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом, могут иметь самую разнообразную форму – округлую, овальную, веретенчатую или полиэдрическую, с наличием гигантских одно- и многоядерных клеток. Все эти гистологические признаки отмечались у нашей больной. Опухолевые клетки настолько разнообразны, что могут производить впечатление полиморфноклеточной саркомы, что и было в описываемом случае, когда при повторном пересмотре гистологических препаратов картина интерпретирована как интимальная саркома.

При ИГХ-исследовании в случае первичной остеосаркомы сердца обычно выявляется положительная экспрессия SMA и vimentin, однако специфическим биомаркером дифференцировки остеобластов является SATB2. Перечисленные иммунофенотипические признаки были обнаружены и в нашем случае.

Первичная остеосаркома сердца характеризуется большим пролиферативным индексом, определяющим ее высокую степень злокачественности, агрессивное течение и быстрое метастазирование. В представленном нами клиническом случае новообразование левого предсердия было классифицировано как первичная остеосаркома G<sub>3</sub>, а Ki-67 составил 75 %.

Дифференциальную диагностику первичной остеосаркомы сердца следует проводить, главным образом, с недифференцированной саркомой, в которой отсутствует атипичный остеоид, но при этом имеются коллагеновые волокна правильной формы, а также с некоторыми саркомами, имеющими элементы остеосаркомы. К ним относятся интимальная саркома с участками остеосаркомы (состоит из характерных недифференцированных веретенообразных клеток с различными атипией клеток и ядер и митотической активностью, расположенных в миксоидном матриксе и экспрессирующих MDM2, который в нашем случае был отрицательным как при ИГХ-, так и при FISH-исследованиях) и дедифференцированная липосаркома с элементами остеосаркомы (наряду с узлом остеосаркомы должны быть участки высокодифференцированной липосаркомы).

Все вышесказанное позволило установить текущий морфологический диагноз. С точки зрения клинициста, уточнение морфологии опухоли, безусловно, важно, но в данном случае это имеет, скорее, академический интерес, поскольку режимы лекарственной терапии 1-й и 2-й линий для этих опухолей одинаковы. Вероятнее всего, детальная морфология может повлиять на выбор более поздних линий терапии, но это неподтвержденное предположение.

Относительно небольшое количество опубликованных случаев первичной остеосаркомы сердца не позволяет дать четкие рекомендации по выбору наилучшего терапевтического подхода. Известно, что лечение данной патологии во многом зависит от локализации и размеров новообразования, а также от распространенности болезни.

Основной метод лечения первичной остеосаркомы сердца — хирургический. Задачей оперативного вмешательства является радикальное удаление опухоли, что в ряде случаев невыполнимо. Радикальность операции оказывает значительное влияние на прогноз заболевания [33].

Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость при первичной остеосаркоме сердца составляют 33,5 и 6,3 % соответственно [9–10], что указывает на неблагоприятный прогноз. По данным некоторых авторов, медиана ОВ колеблется от 6 до 25 мес [7–9]. При этом P.J. Zhang и соавт. [34] в своем исследовании сообщили, что 4 из 17 пациентов умерли в течение 1 мес после операции, а наибольшая продолжительность жизни после хирургического вмешательства составила 131 мес.

Наиболее важным и решающим фактором, влияющим на прогноз, является наличие отдаленных метастазов. Сообщается, что среднее значение ОВ пациентов с метастазами составляет 5 мес по сравнению с 15 мес у пациентов без метастазов ( $n = 34$ ) [35].

До 80 % пациентов с первичной остеосаркомой сердца уже имеют признаки отдаленного метастазирования на момент первичной диагностики. Наиболее распространенными локализациями отдаленных метастазов являются легкие, мягкие ткани (включая средостение) и кости. Описаны метастазы в головном мозге, щитовидной железе, печени, желудке, почках, надпочечниках, коже, мышцах, а также на брюшине [10, 13, 34, 35]. Последнее проявление болезни имело место у нашей пациентки.

Отдаленные метастазы удаляют редко: только в тех случаях, когда есть надежда на полное удаление первичной опухоли.

С учетом редкой встречаемости первичной остеосаркомы сердца оптимальный режим ХТ для пациентов с диссеминированной болезнью неизвестен. Согласно ограниченным данным многокомпонентная ХТ, возможно, более эффективна; активностью обладают доксорубин, ифосфамид, таксаны, гемцитабин и цисплатин. Н. Mhadgut и соавт. [11] на основании данных литературы считают, что наиболее распространенной схемой лечения в 1-й линии является режим А1. У нашей больной также в качестве 1-й линии лекарственной терапии был успешно применен режим А1 (суммарно проведены 8 курсов): достигнута полная радиологическая ответ опухоли на лечение и высокие показатели ВБП — 26 мес.

В качестве лекарственной терапии 2-й линии может рассматриваться режим GemTax (гемцитабин в дозе 675–900 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни + доцетаксел в дозе 60–100 мг/м<sup>2</sup> в 8-й день) [11], который и проводится в настоящее время нашей больной. На фоне 2-й линии лечения достигнута частичная регрессия, ВБП составила 4+ мес. Лечение продолжается.

Общая выживаемость пациентки на момент написания статьи (апрель 2024 г.) достигла 32+ мес.

### Заключение

На сегодняшний день клинический опыт диагностики и лечения первичной остеосаркомы сердца минимален. Существующие терапевтические подходы в большинстве случаев носят паллиативный характер. Совершенствование современных методов диагностики и лечения данной нозологии, возможно, повлияет на прогноз заболевания.

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

1. Patel J., Sheppard M.N. Pathological study of primary cardiac and pericardial tumours in a specialist UK Centre: surgical and autopsy series. *Cardiovasc Pathol* 2010;19(6):343–52. DOI: 10.1016/j.carpath.2009.07.005
2. Lam K.Y., Dickens P., Chan A.C. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117(10):1027–31.
3. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P. et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4<sup>th</sup> edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2015.
4. Burke A., Tavora F. The 2015 WHO classification of tumors of the heart and pericardium. *J Thorac Oncol* 2016;11(4):441–52. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.11.009
5. Putnam J.B. Jr, Sweeney M.S., Colon R. et al. Primary cardiac sarcomas. *Ann Thorac Surg* 1991;51(6):906–10. DOI: 10.1016/0003-4975(91)91003-e
6. Burke A.P., Cowan D., Virmani R. Primary sarcomas of the heart. *Cancer* 1992;69(2):387–95. DOI: 10.1002/1097-0142(19920115)69:2<387::aid-cncr2820690219>3.0.co;2-n
7. Hamidi M., Moody J.S., Weigel T.L., Kozak K.R. Primary cardiac sarcoma. *Ann Thorac Surg* 2010;90(1):176–81. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.065
8. Agaimy A., Rösch J., Weyand M., Strecker T. Primary and metastatic cardiac sarcomas: a 12-year experience at a German heart center. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(9):928–38.
9. Wang J.G., Liu B., Gao H. et al. Primary cardiac osteosarcoma. *Heart Lung Circ* 2016;25(7):698–704. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.01.006
10. Aguilar C.A., Donet J.A., Galarreta C.I., Yabar A. A primary cardiac osteosarcoma: Case report and review of the literature. *J Cardiol Cases* 2012;7(2):e29–33. DOI: 10.1016/j.jccase.2012.09.010
11. Mhadgut H., Manthri S., Youssef B., Jaishankar D. The rarest of the rare: a case of primary cardiac osteosarcoma with a review of the literature. *Cureus* 2021;13(7):e16492. DOI: 10.7759/cureus.16492
12. Chen R., Xu Y., Zhu Y. Primary left atrium osteosarcoma with extensive ossification: a case report. *Radiol Case Rep* 2023;18(11):3844–8. DOI: 10.1016/j.radcr.2023.08.017
13. Karagöz Özen D.S., Öztürk M.A., Selcukbiricik F. et al. Primary osteosarcoma of the heart: experience of an unusual case. *Case Rep Oncol* 2013;6(1):224–8. DOI: 10.1159/000351123
14. Luo H., Lei Y., Su C. et al. Primary cardiac osteosarcoma in a 42-year-old woman. *J Cardiothorac Surg* 2010;5:120. DOI: 10.1186/1749-8090-5-120
15. Takeuchi I., Kawaguchi T., Kimura Y. et al. Primary cardiac osteosarcoma in a young man with severe congestive heart failure. *Intern Med* 2007;46(10):649–51. DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6267
16. Mozafari R., Mohebbi Z., Shooshtarizadeh T., Sotoude H. Primary cardiac osteosarcoma: A rare cause of chest pain in a young man. *Indian J Cancer* 2019;56(1):86–7. DOI: 10.4103/ijc.IJC\_259\_18
17. Koçak H., Karapolat S., Gündoğdu C. et al. Primary cardiac osteosarcoma in a pregnant woman. *Heart Vessels* 2006;21(1):56–8. DOI: 10.1007/s00380-005-0830-z
18. Bae D.H., Park S., Kim M. et al. Cardiac osteosarcoma: a case report and literature review. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1215389. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1215389
19. Dell'Amore A., Asadi N., Caroli G. et al. Recurrent primary cardiac osteosarcoma: a case report and literature review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62(3):175–80. DOI: 10.1007/s11748-013-0236-2
20. Li Y., Ye T., Gu Q. et al. Primary, cardiac, fibroblastic osteosarcoma: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(1):e9543. DOI: 10.1097/MD.00000000000009543
21. Seidal T., Wandt B., Lundin S.E. Primary chondroblastic osteogenic sarcoma of the left atrium. Case report. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;26(3):233–6. DOI: 10.3109/14017439209099084
22. Zanella M., Falconieri G., Bussani R. et al. Polypoid osteosarcoma of the left atrium: report of a new case with autopsy confirmation and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 1998;2(3):167–72. DOI: 10.1016/s1092-9134(98)80004-x
23. Moeri-Schimmel R., Pras E., Desar I. et al. Primary sarcoma of the heart: case report and literature review. *J Cardiothorac Surg* 2020;15(1):104. DOI: 10.1186/s13019-020-01157-4
24. Devbhandari M.P., Meraj S., Jones M.T. et al. Primary cardiac sarcoma: reports of two cases and a review of current literature. *J Cardiothorac Surg* 2007;2:34. DOI: 10.1186/1749-8090-2-34
25. Cumming A.R., Shillitoe A.J. Ballvalve mitral obstruction by a sarcoma of a pulmonary vein. *Br Heart J* 1957;19(2):287–9. DOI: 10.1136/hrt.19.2.287
26. Ye Z., Shi H., Peng T., Han A. Clinical and pathological features of high grade primary cardiac osteosarcoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12(1):94–5. DOI: 10.1510/icvts.2010.249300
27. Nowrangi S.K., Ammash N.M., Edwards W.D. et al. Calcified left ventricular mass: unusual clinical, echocardiographic, and computed tomographic findings of primary cardiac osteosarcoma. *Mayo Clin Proc* 2000;75(7):743–7. DOI: 10.4065/75.7.743
28. Zhang L., Ellis J., Kumar D., Deng T. Primary right ventricular osteosarcoma. *Can J Cardiol* 2008;24(3):225–6. DOI: 10.1016/s0828-282x(08)70590-7
29. Sogabe O., Ohya T. Right ventricular failure due to primary right ventricle osteosarcoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55(1):19–22. DOI: 10.1007/s11748-006-0053-y
30. Forslund T., Melin J., Seppä A. Primary osteosarcoma of the right heart ventricle and atrium; a case report. *Clin Med Oncol* 2008;2:43–6. DOI: 10.4137/cmo.s541
31. Lurito K.J., Martin T., Cordes T. Right atrial primary cardiac osteosarcoma. *Pediatr Cardiol* 2002;23(4):462–5. DOI: 10.1007/s00246-002-0151-2
32. Dohi T., Ohmura H., Daida H., Amano A. Primary right atrial cardiac osteosarcoma with congestive heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(3):544–6. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.12.009
33. Chan E.Y., Ali A., Zubair M.M. et al. Primary cardiac sarcomas: Treatment strategies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2023;166(3):828–38.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.10.070
34. Zhang P.J., Brooks J.S., Goldblum J.R. et al. Primary cardiac sarcomas: a clinicopathologic analysis of a series with follow-up information in 17 patients and emphasis on long-term survival. *Hum Pathol* 2008;39(9):1385–95. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.01.019
35. Simpson L., Kumar S.K., Okuno S.H. et al. Malignant primary cardiac tumors: review of a single institution experience. *Cancer* 2008;112(11):2440–6. DOI: 10.1002/cncr.23459

**Вклад авторов**

А.Д. Даренская: лечение пациентки, сбор клинического материала, обработка и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;  
Б.М. Медведева: анализ результатов рентгенологических исследований, подготовка иллюстративного материала;  
О.А. Анурова: анализ результатов морфологического исследования, подготовка иллюстративного материала;  
О.В. Романова: анализ результатов морфологического исследования;  
Е.И. Борисова: лечение пациентки, редактирование;  
А.Ю. Кашеева: сбор клинического материала, подбор источников литературы по теме статьи;  
С.Л. Гуртов: научное редактирование.

**Authors' contributions**

A.D. Darenskaya: patient's treatment, collection of clinical material, processing and analysis of the received data, review of publications on the topic of the article, article writing, editing;  
B.M. Medvedeva: analysis of the results of X-ray examinations, preparation of illustrative material;  
O.A. Anurova: analysis of the results of morphological research, preparation of illustrative material;  
O.V. Romanova: analysis of the results of morphological research;  
E.I. Borisova: treatment of the patient, editing;  
A.Yu. Kashcheeva: collection of clinical material, selection of literature sources on the topic of the article;  
S.L. Gutorov: scientific editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.Д. Даренская / A.D. Darenskaya: <https://orcid.org/0000-0002-6505-2202>  
Б.М. Медведева / B.M. Medvedeva: <https://orcid.org/0000-0003-1779-003X>  
О.А. Анурова / O.A. Anurova: <https://orcid.org/0000-0003-2547-4846>  
О.В. Романова / O.V. Romanova: <https://orcid.org/0000-0002-3866-3059>  
Е.И. Борисова / E.I. Borisova: <https://orcid.org/0000-0001-8907-1523>  
А.Ю. Кашеева / A.Yu. Kashcheeva: <https://orcid.org/0000-0003-1953-809X>  
С.Л. Гуртов / S.L. Gutorov: <https://orcid.org/0000-0001-5912-1155>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа проведена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

**Статья поступила:** 14.04.2024. **Принята к публикации:** 10.07.2024. **Опубликована онлайн:** 05.09.2024.

**Article submitted:** 14.04.2024. **Accepted for publication:** 10.07.2024. **Published online:** 05.09.2024.

# Гигантская эпидермоидная киста передней поверхности шеи с необычным магнитно-резонансным паттерном

Е.Б. Топольницкий<sup>1-3</sup>, Н.А. Шефер<sup>1,2</sup>, С.В. Усольцева<sup>1</sup>, Д.В. Капитанова<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; Россия, 634050 Томск, пр-т Ленина, 36

**Контакты:** Николай Анатольевич Шефер [NAShefer@yandex.ru](mailto:NAShefer@yandex.ru)

В статье представлен клинический случай диагностики и успешного хирургического лечения гигантской эпидермоидной кисты передней поверхности шеи с необычным магнитно-резонансным паттерном в виде калиброванных сферических структур. Затрагиваются вопросы дифференциальной диагностики эпидермоидной и дермоидной кист и причин образования внутрисферических сфер.

**Ключевые слова:** эпидермоидная киста, дермоидная киста, магнитно-резонансная томография, иммуногистологическое исследование, кератин.

**Для цитирования:** Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Усольцева С.В., Капитанова Д.В. Гигантская эпидермоидная киста передней поверхности шеи с необычным магнитно-резонансным паттерном. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(3):81–4.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-81-84>

## GIANT EPIDERMOID CYST OF THE ANTERIOR NECK WITH AN UNUSUAL MAGNETIC RESONANCE PATTERN

E.B. Topolnitskiy<sup>1-3</sup>, N.A. Shefer<sup>1,2</sup>, C.V. Usoltseva<sup>1</sup>, D.V. Kapitanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

<sup>2</sup>Tomsk Regional Clinical Hospital; 96 Ivana Chernykh St., Tomsk 634069, Russia;

<sup>3</sup>National Research Tomsk State University, 36 Leninskiy Prospekt, Tomsk 634050, Russia

**Contacts:** Nikolay Anatolyevich Shefer [NAShefer@yandex.ru](mailto:NAShefer@yandex.ru)

The article presents a clinical case of diagnosis and successful surgical treatment of a giant epidermoid cyst of the anterior surface of the neck with an unusual magnetic resonance pattern in the form of calibrated spherical structures. The issues of differential diagnosis of epidermoid cyst and dermoid cyst and the reasons for the formation of intracavitary spheres are addressed.

**Keywords:** epidermoid cyst, dermoid cyst, magnetic resonance imaging, immunohistological study, keratin

**For citation:** Topolnitskiy E.B., Shefer N.A., Usoltseva C.V., Kapitanova D.V. Giant epidermoid cyst of the anterior neck with an unusual magnetic resonance pattern. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(3):81–4. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-81-84>

### Введение

Эпидермоидные и дермоидные кисты — это доброкачественные образования, вызванные аномалиями развития эктодермы, которые могут возникать в любом

месте тела, особенно часто в областях слияния эмбриональных элементов. Частота их встречаемости варьирует от 1,6 до 6,9 % случаев [1]. Эпидермоидные кисты выстланы простым плоским эпителием и содержат

слущенные эпителиальные клетки, ороговевающие бесструктурные включения, кристаллы холестерина и слоистые массы эпидермальных чешуек. Дермоидные кисты состоят из всех слоев кожи, включая ее производные, такие как волосяные фолликулы, сальные и потовые железы. Локализация этих кист на голове и шее встречается довольно редко, большинство из них диагностируют спорадически, преимущественно на 3-м и 4-м десятилетиях жизни [2].

Эпидермоидные кисты на протяжении жизни медленно увеличиваются в размерах и часто клинически протекают бессимптомно. Нередко причиной обращения пациентов в медицинское учреждение служат эстетические проблемы (изменение внешнего вида при кистах крупного размера или их разрыве и нагноении). Как правило, размеры эпидермоидной кисты составляют  $\leq 5$  см в диаметре. Гигантские кисты шеи и головы развиваются крайне редко и чаще всего имеют многокамерный характер [3].

В большинстве случаев для диагностики эпидермоидных кист наружной локализации, в том числе области головы и шеи, достаточно анамнеза и физического обследования; даже рентгенологическое исследование обычно не используют. Окончательный клинический диагноз устанавливают по результатам пункционной аспирационной биопсии [2]. Однако современные клинические рекомендации и лечебно-диагностические стандарты указывают на необходимость выполнения мультиспиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ) зоны интереса, в том числе для исключения другой патологии и планирования оперативного вмешательства [4, 5].

Ниже представлен редкий клинический случай диагностики и лечения гигантской эпидермоидной кисты передней поверхности шеи с причудливой МРТ-картиной в виде внутриполостных калиброванных шаровидных структур. Показана необходимость дифференциальной диагностики данной патологии и паразитарных заболеваний и зрелой тератомы.

### Клинический случай

**Больной К., 40 лет,** поступил в торакальное отделение Томской областной клинической больницы для проведения хирургического лечения. Со слов пациента, более 20 лет назад у него возникла опухоль над яремной вырезкой, которая постепенно увеличивалась. За медицинской помощью не обращался и только в ходе диспансеризации участковый терапевт отметил патологическое новообразование шеи огромных размеров.

При осмотре по передней поверхности шеи визуализировалось округлое опухолевидное образование диаметром до 20 см с кожными покровами обычного цвета, мелкими и извитыми, неравномерно распределенными внутрикожными сосудами в виде сосудистой сети, нарастающей к центру опухоли (рис. 1), пальпаторно без-



**Рис. 1.** Гигантское новообразование передней поверхности шеи  
Fig. 1. A giant tumor on the anterior surface of the neck

болезненное, малоподвижное, мягкоэластичной консистенции, не спаянное с кожей и подкожной клетчаткой. Подчелюстные, надключичные, подмышечные и шейные лимфатические узлы не увеличены.

По данным МРТ мягких тканей шеи с контрастированием выявлено внеорганное кистозное новообразование передней поверхности шеи и грудной стенки с гладкими, ровными стенками, множественными высокобелковыми округлыми структурами примерно одинакового размера (рис. 2). В ходе ультразвукового исследования (УЗИ) в мягких тканях шеи визуализировано гипоэхогенное неоднородное инкапсулированное образование больших размеров без видимого кровотока. По данным УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза обнаружены признаки хронического холецистита, умеренные диффузные изменения поджелудочной железы. С учетом необычной картины кистозного образования не исключался его паразитарный и дисэмбриогенетический характер.

Пациент получил консультацию инфекциониста, который провел исследования на токсокароз, эхинококкоз и описторхоз; паразитарные заболевания были исключены. Также проведены консультации онколога и челюстно-лицевого хирурга; рекомендовано удаление новообразования. По данным общего анализа крови — незначительный лейкоцитоз — до  $8,0 \times 10^9$  Т/л, скорость оседания эритроцитов — 30 мм/ч. Отклонений в биохимическом анализе крови не выявлено.

Под общей анестезией выполнен воротниковый разрез с иссечением избыточного кожного лоскута. Острым путем и с помощью электрокоагуляции в смешанном режиме кистозное новообразование выделено из окружающих тканей и полностью удалено, проведены дренирование подлокутного пространства и ушивание хирургиче-



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография с контрастированием. На передней поверхности шеи внеорганное кистозное новообразование, содержащее множество калиброванных округлых включений: а – сагиттальная проекция, T1-взвешенное изображение; б – сагиттальная проекция, T2-взвешенное изображение; в – фронтальная проекция, T2-взвешенное изображение  
**Fig. 2.** Magnetic resonance imaging with contrast. On the anterior surface of the neck is an extraorgan cystic neoplasm containing many calibrated round inclusions: а – sagittal projection, T1-weighted image; б – sagittal projection, T2-weighted image; в – frontal projection, T2-weighted image

ческого доступа. При вскрытии кисты выделилось умеренное количество жидкости грязно-серого цвета, в полости выявлено множество серо-коричневых шарообразных структур диаметром до 7 мм, мягкой консистенции, крошащихся при сдавливании (рис. 3). Внутренняя поверхность полостного образования гладкая, коричневого цвета. Стенка плотная, толщиной до 3–4 мм, местами выстлана белыми слоистыми массами.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренаж удален на 2-е сутки после хирургического вмешательства. Проводилась антибактериальная и обезболивающая терапия ненаркотическими анальгетиками. По данным патогистологического исследования – эпидермальна киста шеи с участками вторичного хронического воспаления с гранулематозной реакцией типа инородных тел.



**Рис. 3.** Удаленное новообразование (эпидермоидная киста), частично вскрыто  
**Fig. 3.** Removed neoplasm (epidermoid cyst), partially opened

### Обсуждение

В ходе МРТ эпидермоидная киста визуализируется как четко очерченное новообразование овальной или округлой формы с капсулой, гомогенным содержанием, характеризующееся гипоинтенсивным сигналом на T1-взвешенных и гиперинтенсивным сигналом на T2-взвешенных изображениях [6, 7]. В нашем случае внутри новообразования находилось множество высокобелковых калиброванных включений округлой формы («мешок с шариками» (sack of marbles), «плавающие шарики» (floating ball) или «жировые шарики» (fat ball)). В зарубежных источниках такой диагностический паттерн характерен для дермоидных кист. Он часто обнаруживается при новообразованиях яичников. По некоторым источникам, данная картина является патогномоничной для зрелой тератомы [6–8].

До настоящего времени предметом научных дискуссий является сферическая форма высокобелковых калиброванных включений. Т. Aragaki и соавт. [9] провели иммуногистохимическое исследование дермоидной кисты и установили, что так называемые сферы состоят из кератина 1 (K1) и 10 (K10). Как известно, кератин – специфичный для эпителия белок, имеющий множество подтипов, а варианты его экспрессии регулируются определенными типами эпителиальных клеток с различной дифференцировкой, определяя набор кератинов. К примеру, плоский эпителий кожи также экспрессирует K1, K10 и лорикрин [10]. При этом лорикрин, являясь структурным белком, обеспечивает защитную и барьерную функции рогового слоя эпителия. Согласно концепции, предложенной Т. Aragaki и соавт., формирование сферических структур можно объяснить либо продуцированием белка с особой модификацией кератинов в выстилающем кисту эпителии, либо изменением химических свойств внутреннего содержимого кисты, что возникает, например, при воспалении и приводит к денатурации белка, создавая условия для обра-

зования шарообразных структур. В свою очередь, лорикрин, экспрессирующийся на поверхности сфер, не позволяет им склеиваться, образуя единую массу и формируя конгломерат. Высокое содержание глицина в лорикрине делает его нерастворимым и наделяет такими же свойствами сформированные «шарики». Несмотря на то, что МРТ-картина в описанном случае, вероятнее всего, соответствует дермоидной кисте, аналогичный механизм образования сферических структур вполне возможен и при эпидермоидной кисте.

### Заключение

Гигантская эпидермоидная киста шеи является редкой и малоизученной патологией, имеющей структурное сходство с дермоидной кистой. Зачастую требуется дифференциальная диагностика этой патологии и других новообразований. Несмотря на то, что МРТ представляет собой наиболее эффективный метод уточняющей диагностики опухолей мягких тканей, окончательный диагноз устанавливается на основании гистопатологического исследования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Oh H.J., Eo M.Y., Sodnom-Ish B. et al. Craniofacial epidermoid and dermoid cysts. *J Craniofac Surg* 2023;34(8):2405–9. DOI: 10.1097/SCS.00000000000009561
- Kang S.G., Kim C.H., Cho H.K. et al. Two cases of giant epidermal cyst occurring in the neck. *Ann Dermatol* 2011;23(1):135–8. DOI: 10.5021/ad.2011.23.S1.S135
- Zito P.M., Scharf R. Epidermoid cyst. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499974/.*
- Щаденко С.В., Топольницкий Е.Б. Случай успешного применения метода 3D-визуализации и моделирования в торакальной онкологии. *Бюллетень сибирской медицины* 2016;2:128–34. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-2-127-133  
Shchadenko S.V., Topolnitskiy E.B. Case of successful application of method for 3D visualization and modeling in thoracic oncology. *Vyulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2016;2:128–34. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2016-2-127-133
- Ланге С., Уолш Д. Лучевая диагностика органов грудной клетки: руководство, атлас. Пер. с англ. С.К. Тернового, А.И. Шехтера, М.: ГЭОТАР-Медиа: 2015. 432 с.  
Lange S., Walsh D. *Radiology of chest diseases: manual, atlas. Translated from english S.K. Ternovoy, A.I. Shekhter. Moscow: GEOTAR-Media. 2015. 432 p. (In Russ.).*
- Rajendran R., Dighe S.P. A Giant epidermal cyst in the gluteal region: a case report. *Cureus* 2023;15(1):34266. DOI: 10.7759/cureus.34266
- Otonari-Yamamoto M., Nakajima K., Sakamoto J. et al. Atypical MRI and histopathological findings in dermoid cyst. *Bull Tokyo Dent Coll* 2018;59(3):207–12. DOI: 10.2209/tdcpublication.2017-0044
- Canda A.E., Astarcioglu H., Obuz F., Canda M.S. Cystic ovarian teratoma with intracystic floating globules. *Abdom Imaging* 2005;30(3):369–71. DOI: 10.1007/s00261-004-0266-4
- Mammen S., Korulla A., Paul M.J. An epidermal cyst in the floor of the mouth: a rare presentation. *J Clin Diagn Res* 2013;7(2):381–2. DOI: 10.7860/JCDR/2013/4165.2776
- Thakar S., Vasoya P. “Sack of marbles” appearance of a scalp teratoma. *Radiology* 2023;307(5):230033. DOI: 10.1148/radiol.230033
- Aragaki T., Nakamura S., Sakamoto K. et al. MRI findings of a dermoid cyst in the floor of the mouth with “sac of marbles” sign: an immunohistopathological study. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 2022;34(1):80–4. DOI: 10.1016/j.joms.2021.06.012
- Bragulla H.H., Homberger D.G. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. *J Anat* 2009;214(4):516–59. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2009.01066.x

### Вклад авторов

Е.Б. Топольницкий: сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование;  
Н.А. Шефер, С.В. Усольцева: сбор и обработка материала, написание текста статьи;  
Д.В. Капитанова: сбор и обработка материала, редактирование.

### Authors' contributions

E.B. Topolnitskiy: collection and processing of material, article writing, editing;  
N.A. Shefer, S.V. Usoltseva: collecting and processing material, article writing;  
D.V. Kapitanova: collection and processing of material, editing.

### 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>  
С.В. Усольцева / C.V. Usoltseva: <https://orcid.org/0009-0009-9240-2309>  
Д.В. Капитанова / D.V. Kapitanova: <https://orcid.org/0000-0001-9588-1637>

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

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

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

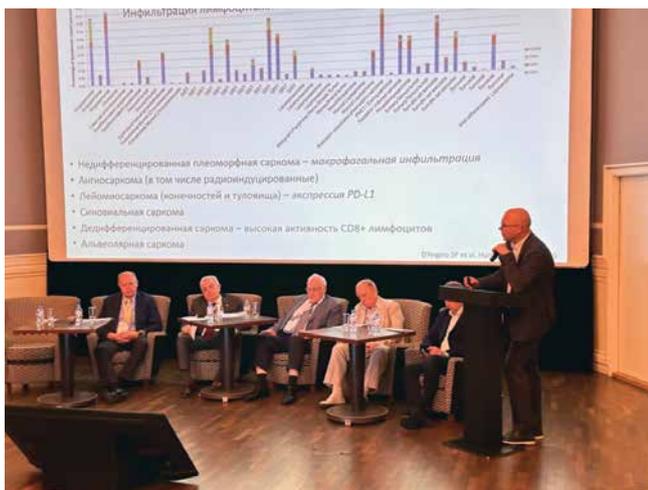
**Статья поступила:** 10.06.2024. **Принята к публикации:** 05.07.2024. **Опубликована онлайн:** 05.09.2024.  
**Article submitted:** 10.06.2024. **Accepted for publication:** 05.07.2024. **Published online:** 05.09.2024.

# Юбилейная конференция, посвященная 15-летию Восточно-Европейской группы по изучению сарком

Anniversary conference dedicated to the 15<sup>th</sup> anniversary of the East European Sarcoma Study Group

17–18 мая 2024 г. в Санкт-Петербурге состоялась Юбилейная конференция, посвященная 15-летию Восточно-Европейской группы по изучению сарком (EESG). В конференции приняли участие более 200 специалистов из России и стран СНГ. Научная программа включала обзор инновационных методов и технологий для ранней диагностики сарком, в том числе молекулярные маркеры, перспективы иммунотерапии, таргетной терапии и комбинированных методов лечения, а также представление новых перспективных препаратов и терапевтических подходов, обзор хирургических методов лечения с применением современных реконструктивно-пластических методик, в том числе аддитивных технологий. Обсуждалась важность вовлечения пациентов в разработку исследований и лечения, а также в программы поддержки обучения и реабилитации для улучшения качества жизни и понимания заболевания.

Специалистами EESG разработаны и обновляются в соответствующие сроки клинические рекомендации по лечению сарком костей и мягких тканей, которые утверждены Минздравом России и с 2025 г. будут обязательны к применению при лечении пациентов с данной патологией. Также наши диагносты ежемесячно проводят заседание Костного клуба (Bone Club N1) с участием ведущих зарубежных специалистов, на котором обсуждаются тонкости дифференциальной диагностики сарком костей и доброкачественных новообразований костей.



Профессор А.А. Феденко

С приветственным словом к участникам обратились председатели конференции академик РАН **М.Д. Алиев**, член-корреспондент РАН **В.М. Моисеенко**, профессор **А.Н. Махсон**, профессор **Г.И. Гафтон**. Лидеры мнений отметили, что онкоортопедия является одним из наиболее быстроразвивающихся направлений онкологии в отношении как фармакотерапии, так и технологий хирургического лечения и реабилитации.

Первая секция конференции была посвящена современным методам лекарственного лечения и диагностики опухолей костей и мягких тканей. Открыл конференцию директор Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова, член-корреспондент РАН **В.М. Моисеенко** докладом «Предклиническое и клиническое обоснование метаболической терапии рака». Место и роль иммунотерапии в лечении сарком отразил в выступлении профессор **А.А. Феденко**. О новых достижениях в гистологической и молекулярной классификации сарком мягких тканей и костей рассказала д.м.н. **К.С. Шелехова**. **Т.С. Афонина** из МНИОИ им. П.А. Герцена детально представила омиксные технологии в диагностике и лечении сарком мягких тканей. Предполагается, что постгеномная медицина позволит улучшить качество диагностики и прогнозирования течения болезни.

Открывая вторую секцию, которая была посвящена роли хирургического лечения сарком, профессор **В.В. Тепляков** обратил особое внимание на значимость реконструктивно-пластических методов в онкоортопедии. В выступлении **А.Л. Зубарева** был показан опыт лечения сарком мягких тканей, ассоциированных с нейрофиброматозом I типа, в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. **И.Р. Сафин** выступил с докладом об эволюции подходов к лечению опухолей лучезапястного сустава. Роль реконструктивно-пластических операций у пациентов с опухолями мягких тканей таза была показана в выступлении **Д.И. Софронова** из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Результатами применения титановых сеток при эндопротезировании пациентов с опухолями проксимального отдела голени поделился доктор **И.М. Михайлов**. Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в лечении опухолей тазового кольца был представлен в докладе **И.Г. Гафтона**.

В рамках работы конференции проведено заседание EESG, на котором были подведены итоги работы группы за 15 лет. Исполнительный директор EESG



*Д.И. Софронов*

профессор А.А. Феденко выступил с докладом о результатах работы группы, в котором отметил высокие достижения в популяризации направления. За 15 лет своего существования EESG объединила 24 ведущие клиники России и СНГ, где специалисты-онкологи профессионально и прицельно занимаются диагностикой и лечением сарком костей и мягких тканей. А.А. Феденко поблагодарил всех специалистов за тесное многолетнее сотрудничество.

Одновременно с созданием EESG начато издание журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли

кожи», который на сегодняшний день не только рекомендован ВАК к публикациям результатов исследований, но и входит в единую библиографическую и реферативную базу данных рецензируемой научной литературы Scopus. Ответственный секретарь журнала **Д.И. Софронов** представил ежегодный отчет о работе журнала, где отметил рост библиометрических показателей, появление новых авторов и повышение качества статей. Особенно интересные доклады решено было опубликовать в виде статей в журнале «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи».

В рамках второго дня конференции участники смогли обсудить конкретные клинические случаи из практики, экспериментальные научные исследования, вопросы импортозамещения. В разных клиниках накоплен большой опыт применения аддитивных технологий, специалисты активно им делились и находили ответы в жарких дискуссиях. Несмотря на достаточно узкую тему конференции, организационному комитету удалось собрать в одном месте ведущих экспертов, осветив в программе ключевые вопросы ведения пациентов с опухолями костей и мягких тканей.

При подведении итогов юбилейной конференции были определены приоритетные направления межклинических взаимодействий, планируется усовершенствовать и поднять на качественно новый уровень оказание специализированной медицинской помощи пациентам с опухолями костей и мягких тканей.



*Участники конференции*

## ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

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

### 1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

### 2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

### 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

### 5. Резюме

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

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

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

### 6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов или их представителей на участие в исследовании и публикацию данных (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

### 7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

### 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

### 9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

### Общие положения:

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

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

**Полная версия требований представлена на сайте журнала.**