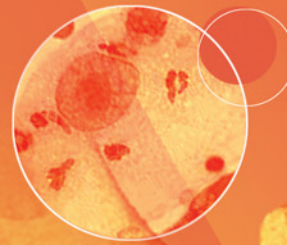


САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ
И ОПУХОЛИ КОЖИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

4 Том 12 / Vol. 12
2020

В номере:

Современный взгляд
на лечение гигантоклеточной
опухоли кости в эру
деносумаба

Молекулярно-генетическая
характеристика редких
меланоцитарных опухолей
у детей

Новый способ реконструкции
вертлужной впадины после
частичной ее резекции
при опухолевом поражении

САРКОМЫ

костей, мягких тканей и опухоли кожи

4

2020 • Том 12

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Феденко Александр Александрович, д.м.н., заведующий отделом химиотерапии Московского научного исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена) – филиала ФГБУ «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., научный сотрудник отделения вертебральной хирургии НИИ КО ФГБУ «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 ФГБУ «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 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Учредитель

Восточно-Европейская группа
по изучению сарком

Издательство ООО «ИД «АБВ-пресс»

Генеральный директор Л.М. Наумов
Дизайн и верстка Е.В. Степанова
Редактор Е.М. Печерская
Корректор Т.В. Помилуйко
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС 77–37915 от 03.012.2009
выдано Министерством Российской
Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций.

Все материалы издания подлежат
обязательному рецензированию
ведущими российскими
специалистами. Редакция не несет
ответственности за содержание
рекламных материалов.

Использование материалов
журнала допускается только
по согласованию с редакцией.
При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 13157

ISSN 2219-4614 (Print)
Саркомы костей, мягких тканей
и опухоли кожи
2020. Том 12. № 4. 1–60

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

Сдано в печать 17.02.2021
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 ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Близнюков Олег Петрович, д.м.н., врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «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 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, эксперт Восточно-Европейской группы по изучению сарком (Москва, Россия)

Бухаров Артем Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения онкоортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Ваиев Аслан Камраддинович, к.м.н., заведующий отделом общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

Корнюшенков Евгений Александрович, к.б.н., главный врач ветеринарной клиники «Биоконтроль», заведующий клиникой экспериментальной терапии ФГБУ «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 ФГБУ «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)

Мусаев Эльмар Расимович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры онкологии ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Неред Анастасия Сергеевна, к.м.н., врач-радиолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Полатова Джамия Шагайратовна, д.м.н., научный руководитель отделения опухолей опорно-двигательного аппарата Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Республика Узбекистан)

Пташников Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделением патологии позвоночника и костной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии 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 ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Савелов Никита Александрович, заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (МГОБ № 62 ДЗМ) (Москва, Россия)

Сафин Ильдар Рафаилович, к.м.н., хирург, дермато-онколог 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, Россия, Республика Татарстан)

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 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Федорова Александра Владимировна, к.м.н., научный сотрудник рентгенологического отделения ФГБУ «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 ФГБУ «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 ФГБУ «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)

Дедков Анатолий Григорьевич, д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделением онкологической ортопедии Национального института рака Министерства здравоохранения Украины (Киев, Украина)

Демидов Лев Вадимович, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением № 12 (онкодерматологии) ФГБУ «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 Дилара Радиковна, д.м.н., член-корреспондент НАН Республики Казахстан, директор КазНИИОиР (Алматы, Республика Казахстан)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN

4

2020 • Vol/ 12

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY CHIEF EDITORS

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

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

EXECUTIVE EDITOR

Sofronov Denis I., PhD, 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)

Publish House "ABV-Press"

Executive Director L.M. Naumov
Editor E.M. Pecherskaya
Proofreader T.V. Pomiluiiko
Designer and maker-up E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Journal «Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin» was registered in Federal Service for supervision in the sphere of telecom, information technologies and mass communications, registration number PI No. FS 77-37915 from 03.012.2009

The journal is indexed in RSCI (Russian Science Citation Index)
https://elibrary.ru/title_about.asp?id=31931

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin".

The editorial board is not responsible for advertising content.

The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

Pressa Rossii catalogue index: 13157

ISSN 2219-4614 (Print)

Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020.
Vol. 12. No 4. 1–60
©East-European Sarcoma Group
©PH "ABV-Press", 2020

Submitted: 17.02.2021.
Printed at the Mediacolor LLC, 19, Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
2,000 copies. Free distribution.

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

Bukharov Artem V., PhD, Senior Researcher of the Surgical Department of Onco-Orthopedics, P.A. 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., PhD, Head of the Department of General Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

Kornushenkov 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)

Musaev Elmar R., MD, PhD, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor of Chair of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

Dedkov Anatoly G., MD, PhD, Head of the Research Department of Oncological Orthopedics, National Cancer Institute, Ministry of Health of Ukraine (Kiev, Ukraine)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

А.А. Тарарыкова, А.А. Феденко, Э.Р. Мусаев

Современный взгляд на лечение гигантоклеточной опухоли кости в эру деносуаба. Обзор литературы. 11

ОПУХОЛИ КОЖИ

Е.Ю. Неретин, Т.Г. Золотарева

Ранняя диагностика меланомы кожи в Самарской области в 1995–2019 годах с применением мультиагентной технологии 22

Т.С. Бельшева, Я.В. Вишневецкая, И.С. Клецкая, А.М. Строганова, Д.И. Софронов, С.Н. Михайлова, С.М. Шумилова, Г.С. Краснов, В.В. Семенова, Т.В. Наседкина

Молекулярно-генетическая характеристика редких меланоцитарных опухолей у детей. 32

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Н.С. Петроченко, Д.А. Буров, А.Е. Маникайло, Б.Ю. Бохан, Т.К. Харатишвили, Д.В. Мартынков, З.Ю. Кумехов, Н.В. Баткаева

Метод изолированной перфузии конечности в лечении саркомы мягких тканей: эволюция, характеристики, перспективы применения 40

САРКОМЫ КОСТЕЙ

В.В. Тепляков, В.А. Солодкий, А.А. Шапошников, А.В. Лазукин, М.Н. Зиятдинов

Новый способ реконструкции вертлужной впадины после частичной ее резекции при опухолевом поражении 48

ХРОНИКА НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

Календарь мероприятий – 2021 59

ДЛЯ АВТОРОВ 60

CONTENTS

EDITORIAL

A.A. Tararykova, A.A. Fedenko, E.R. Musaev

Management of giant cell tumor in the denosumab era. Literature review 11

TUMORS OF THE SKIN

E.Yu. Neretin, T.G. Zolotareva

Early diagnosis of skin melanoma in the samara region in 1995–2019 using multi-agent technology. 22

T.S. Belysheva, Y.V. Vishnevskaya, I.S. Kletskaya, A.M. Stroganova, D.I. Sofronov,

S.N. Mikhaylova, S.M. Shumilova, G.S. Krasnov, V.V. Semenova, T.V. Nasedkina

Molecular-genetic characteristics of rare melanocytic tumors in children 32

SOFT TISSUE SARCOMAS

N.S. Petrochenko, D.A. Burov, A.E. Manikaylo, B.Yu. Bokhyan, T.K. Kharatishvili,

D.V. Martynkov, Z.Yu. Khumekhov, N.V. Batkaeva

Isolated limb perfusion in the treatment of soft tissue sarcoma: evolution, characteristics, prospects of application 40

SOFT TISSUE SARCOMAS

V.V. Teplyakov, V.A. Solodkiy, A.A. Shaposhnikov, A.V. Lazukin, M.N. Ziyatdinov

A new method for reconstruction of the acetabulum after partial resection with tumor. 48

CHRONICLES

Calendar of events – 2021 59

FOR AUTHORS 60



Современный взгляд на лечение гигантоклеточной опухоли кости в эру деносумаба. Обзор литературы

А.А. Тарарыкова¹, А.А. Феденко², Э.Р. Мусаев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

Контакты: Тарарыкова Анастасия Алексеевна anastasiatararykova@gmail.com

В статье представлен обзор мировой литературы на тему лечения гигантоклеточной опухоли кости с учетом сверхэкспрессии RANKL и основанного на этом применения деносумаба. Рассмотрены аспекты патогенеза гигантоклеточной опухоли на основе открытого в 1990-х годах процесса остеокластогенеза (RANK/RANKL) и новой драйвер-мутации *H3F3A*. Представлены история, опыт и результаты применения деносумаба, а также проблемы оценки и интерпретации эффекта лечения.

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль, деносумаб, опухоль кости, RANKL, RANK, местный рецидив, злокачественная трансформация, *H3F3A*, *G34W*, оценка эффекта

Для цитирования: Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. Современный взгляд на лечение гигантоклеточной опухоли кости в эру деносумаба. Обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(4):11–21.

MANAGEMENT OF GIANT CELL TUMOR IN THE DENOSUMAB ERA. LITERATURE REVIEW

A.A. Tararykova¹, A.A. Fedenko², E.R. Musaev¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 2nd Botkinskiy Proezd, 125284 Moscow, Russia

Contacts: Tararykova Anastasia Alekseevna anastasiatararykova@gmail.com

The article represents a literature review of the giant cell tumor management based on the RANKL overexpression and according this use of the denosumab. We considered the pathogenesis of giant cell tumor based on the process of osteoclastogenesis (RANK/RANKL) discovered in the 1990s and a new *H3F3A* driver mutation. The history, experience and results of the denosumab treatment, as well as the issues of evaluation and interpretation of the treatment response are represented.

Key words: giant cell tumor, denosumab, RANKL, RANK, local recurrence, malignant transformation, *H3F3A*, *G34W*, response

For citation: Tararykova A.A., Fedenko A.A., Musaev E.R. Management of giant cell tumor in the denosumab era. Literature review. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020;12(4):11–21. (In Russ.).

Введение

В большинстве случаев гигантоклеточная опухоль (ГКО) представляет собой доброкачественную опухоль, которая имеет местно-агрессивный характер [1, 2], вызывая деструкцию костей, и, поскольку опухоль чаще всего локализуется в эпифизарной/метафизарной области длинных трубчатых костей, может вызывать серьезные осложнения, связанные с вовлечением в процесс суставов. Однако ГКО

может поражать любую кость, включая кости таза и позвоночника, что потенциально может привести к серьезным неврологическим нарушениям. Заболевание встречается относительно редко. В США на долю ГКО приходится примерно от 3 до 5 % всех первичных опухолей костей и от 15 до 20 % всех доброкачественных опухолей костей [1, 2]. ГКО обычно встречается у пациентов, достигших полной зрелости скелета, поэтому пик заболеваемости

наблюдается в возрасте 20–30 лет. Отмечается некоторое преобладание женщин в структуре заболеваемости ГКО – 1,5:1 [2–5]. Также в литературе описан повышенный риск развития рецидива заболевания у женщин после беременности.

Этиология и факторы риска развития ГКО неизвестны. Тем не менее наблюдается повышенная частота заболеваемости ГКО среди пациентов, страдающих болезнью Педжета. Имеются сообщения о семейном анамнезе как болезни Педжета, так и ГКО [6, 7]. Редкий врожденный спорадический синдром Нунан (синдром Ульриха–Нунан, тернероидный синдром с нормальным кариотипом) связан с предрасположенностью к развитию ГКО, особенно в челюсти [8–11].

Существуют разные подходы к лечению ГКО, предпочтительным среди них является хирургическое лечение. Ввиду высокого риска развития местного рецидива, который может достигать 10–75 %, с переменным успехом применяются различные методы обработки участка поражения, однако проблема снижения и контроля риска развития местного рецидива по-прежнему остается актуальной [12]. Также при выборе хирургического вмешательства необходимо учитывать, что при каждом последующем новом случае рецидива объем возможного хирургического вмешательства становится все более ограниченным и травматичным. С открытием RANK-опосредованного пути остеокластогенеза, который играет одну из ключевых ролей в патогенезе ГКО, в практике клинических специалистов появился препарат, блокирующий этот путь и, соответственно, сам процесс резорбции костной ткани. Новая опция лечения позволяет расширить возможности ведения данных пациентов, особенно в случае неоперабельных вариантов поражения или при наличии отдаленных признаков заболевания.

Клиническая картина и течение заболевания

Несмотря на доброкачественную природу заболевания, спектр поведения ГКО очень изменчив и непредсказуем. Наиболее частое клиническое проявление ГКО – болевой синдром, который требует приема обезболивающих средств, от ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов до «слабых» и «сильных» опиоидов. Степень локальной агрессивности и симптомы заболевания обычно опосредованы разрушением кости, истончением кортикального слоя и появлением внекостного компонента, который может сдавливать сосудисто-нервные структуры. Увеличение в объеме места поражения, чаще всего в нижней или верхней конечности, и ограничение движения вовлеченного в процесс сустава существенно снижают качество жизни пациентов.

В некоторых случаях ГКО ведут себя злокачественно. Однако термин «злокачественная ГКО» может обозначать несколько понятий и поэтому часто вводит в заблуждение. ГКО обладает низким метастатическим потенциалом, в редких случаях у пациентов диагностируются метастазы,

в основном в легких, примерно в 2–3 % случаев [13]. Чаще метастазы в легкие возникают при локальных рецидивах заболевания.

Термин «злокачественная ГКО» используется Всемирной организацией здравоохранения для обозначения высокозлокачественной саркомы, возникающей на фоне ГКО (первичная) или в той локализации, где ранее был зарегистрирован случай ГКО (вторичная) [14]. Частота спонтанной злокачественной трансформации ГКО неизвестна, так как большинство сообщений описывают единичные случаи. Однако данные канцер-регистра Швеции (1983–2011 гг.) свидетельствуют о том, что «злокачественная» ГКО составляет до 8 % всех случаев ГКО [15]. Неясно, в какой степени эти случаи представляют собой истинную трансформацию доброкачественной ГКО.

Считается, что лучевая терапия (ЛТ) увеличивает риск злокачественной трансформации ГКО. Тем не менее некоторые случаи «злокачественной трансформации» ГКО после ЛТ представляют собой радиоиндуцированную саркому [16, 17]. В других случаях нередко под диагнозом первичной злокачественной ГКО скрывается первичная саркома (например, остеосаркома) кости с выраженными участками кровоизлияния и наличием гигантских клеток, что является упущением при верификации диагноза, а не случаем истинной злокачественной трансформации ГКО [18].

В случаях злокачественной трансформации ГКО прогноз значительно хуже, чем при доброкачественной ГКО, и сравним с другими высокозлокачественными саркомами. Пятилетняя выживаемость по данным 2 ретроспективных исследований 28 и 26 случаев злокачественной ГКО составила 50 и 82 % соответственно [19, 20].

Патогенез ГКО. Гистологические и молекулярные особенности

Патогенез ГКО до сих пор полностью не изучен, а ее непредсказуемое поведение соответствует противоречивому гистогенезу. ГКО состоит из 2 типов клеток: гигантских многоядерных остеокластоподобных и одноядерных. Общепринято, что характерные гигантские многоядерные остеокластоподобные клетки не являются опухолевыми. Считается, что мононуклеарные клетки, которые и представляют опухолевый компонент, происходят из примитивных мезенхимальных стромальных клеток [21]. Эти клетки обладают характеристиками предшественников остеобластов и экспрессируют лиганд рецептора – активатора ядерного фактора каппа В (Receptor activator of nuclear factor каппа В (NF-κB) ligand, RANKL) – фактора роста, который необходим для рекрутирования остеокластов остеобластами и их созревания в нормальных физиологических условиях. Гигантские клетки вторичны и появляются под действием фактора, активирующего их образование и продуцируемого одноядерными клетками. Считается, что характерные многоядерные клетки, которые могут составлять более 50 % от общего пула клеток в опухоли, происходят из циркулирующих моноцитов, которые

превратились в остеокласты в костной среде [22–26]. Однако конкретное клеточное происхождение остается неизвестным.

Первичная злокачественность в гигантской клеточной опухоли встречается редко и обычно представлена узлом высокоплеоморфных, неопластичных мононуклеарных клеток среди клеток классической ГКО. Злокачественная трансформация в ГКО встречается чаще, чем первичная, и возникает после лечения ГКО, в том числе после ЛТ. Соотношение доброкачественного и злокачественного компонентов значительно варьирует. Некоторые авторы используют термин «дедифференцированная ГКО» для описания злокачественных ГКО, которые демонстрируют резкое разграничение между доброкачественным и злокачественным компонентами [14].

Злокачественный компонент ГКО не имеет специфических гистологических признаков и может быть представлен либо недифференцированной саркомой, либо остеосаркомой с телеангиэктастическими или остеобластическими признаками [14]. В некоторых случаях злокачественной трансформации опухоли мутация *H3.3 p.Gly34*, как показано иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием, сохраняется в злокачественной популяции [14]. Но есть также данные о том, что экспрессия белка *H3.3* отсутствует в некоторых случаях, свидетельствующих о злокачественной трансформации опухоли. Наконец, некоторые костные саркомы, не ассоциированные с ГКО, содержат мутацию *p.Gly34* в гистоне 3 семейства 3A (*H3-3A*, *H3F3A*, *H3 histone family 3A*) или 3B (*H3-3B*, *H3F3B*, *H3 histone family 3B*), в таких случаях поражение обычно встречается у молодых людей и локализуется в эпифизе, что косвенно предполагает связь с ГКО. Поэтому в настоящее время существует мнение о расширении термина «первичная злокачественная ГКО» на основе наличия мутации *H3-3A (H3F3A)* или *H3-3B (H3F3B) p.Gly34*.

Важно отметить, что гистологическая градация опухоли, по-видимому, не имеет значения для прогнозирования локально агрессивного поведения заболевания или появления метастазов. Стромальные опухолевые клетки не демонстрируют цитологических признаков, указывающих на злокачественность опухоли, если только они не связаны со злокачественной трансформацией.

Идентифицированный в 1990-х годах RANKL, по-видимому, имеет решающее значение для патогенеза ГКО. В нормальных физиологических условиях для образования остеокластов требуется взаимодействие с клетками остеобластного происхождения, которое зависит от межклеточного контакта и взаимосвязи RANKL, члена семейства лигандов фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF), также известного как фактор дифференцировки остеокластов (osteoclast differentiation factor, ODF) или цитокин-активированный TNF со своим рецептором RANK [27–29]. RANK сверхэкспрессируется на моноцитах, тогда как RANKL экспрессируется различными типами клеток, включая стромальные клетки и лимфоциты. В образовании

остеокластов также участвуют различные корегуляторные молекулы, включая колониестимулирующий фактор 1 (colony-stimulating factor 1, CSF1), витамин D, паратиреоидный гормон (parathyroid hormone, PTH) и родственный ему белок, а также простагландины [30]. В экспериментах на мышах, лишенных RANKL, наблюдались остеопоротические изменения, дефекты зубов и лимфоидные аномалии [28]. В экспериментах на мышцах без RANK были выявлены дефекты развития костей и лимфоцитов [27].

Стромальные клетки также выделяют факторы, которые могут предотвращать или регулировать остеокластогенез. К ним относится остеопротегерин, который блокирует взаимодействие друг на друга остеобластов/остеокластов и действует как естественный ингибитор RANKL [23]. Мыши, лишенные остеопротегерина, страдают остеопенией.

Отмечено, что RANKL сверхэкспрессируется стромальными клетками ГКО [21, 24, 31, 32]. Центральная гигантоклеточная гранулема, родственное ГКО заболевание, содержит большое количество многоядерных клеток, которые также сверхэкспрессируют RANKL [33]. Считается, что экспрессия RANKL остеобластоподобными мононуклеарными стромальными клетками ГКО стимулирует рекрутирование остеокластических клеток из нормальных моноцитарных преостеокластных клеток. Затем гигантские остеокластические клетки активно поглощают кость посредством участия в процессе катепсина K и матриксной металлопротеиназы 13 (matrix metalloproteinase 13, MMP-13), что может объяснить остеолит, связанный с опухолью [23, 34, 35].

Однако основная причина высоких уровней экспрессии RANKL стромальными клетками ГКО не выяснена, поскольку до сих пор неизвестно, происходит ли амплификация или транслокация гена RANKL, который находится в локусе хромосомы 13q14. Некоторые данные позволяют предположить, что фактор транскрипции ССАТ/энхансер-связывающий белок β (C/EBPβ) сверхэкспрессируется и регулирует RANKL, однако неясно, что вызывает экспрессию C/EBPβ [30]. Синдром Нунан, варианты которого связаны с поражениями, богатыми гигантскими клетками, по различным сообщениям, связан с мутациями зародышевой линии в протеинтирозинфосфатазе нерецепторного типа 11 (tyrosine protein phosphatase nonreceptor type 11, PTPN11) или в генах сына sevenless гомолога 1 (son of sevenless homolog 1, SOS1) [10, 36–38].

Недавно в ГКО была идентифицирована отчетливая драйверная мутация *H3F3A*, кодирующая вариант гистона H3.3, включающего замену глицина 34 в 96 % ГКО. Подавляющее большинство замен представлено *p.Gly34Trp (p.G34W)*, другие варианты в небольшом количестве представлены G34L, V и M [39, 40]. Эта мутация обнаруживается практически во всех случаях ГКО – от 92,0 до 97,8 % [40, 41]. Было показано, что такие мутации ограничены популяцией стромальных клеток и не обнаруживаются в остеокластах или их предшественниках [39].

Иммуногистохимическая экспрессия G34W более специфична и чувствительна, в том числе при дифференциальной диагностике с другими гистологически неоднородными, богатыми гигантскими клетками поражениями: хондробластомой, злокачественной гигантоклеточной остеосаркомой и аневризальной костной кистой. Даже при метастатических, рецидивных, вторично злокачественных или пролеченных деносуабом случаях ГКО сохраняется G34W мутация *H3F3A* и ее ИГХ-экспрессия [42]. ИГХ-окрашивание с использованием моноклонального антитела, направленного на мутантный сайт G3W в гене *H3F3A*, является положительным в 95–100 % случаев ГКО, возникающих в длинных костях [43]. Примечательно, что при редких локализациях ГКО (например, кости кистей и стоп, позвонки) мутация G34W и ИГХ-экспрессия *H3F3A* встречаются так же редко (56 и 0–42 % соответственно) [40, 44].

Однако наличие мутации в *H3F3A* не полностью исключает злокачественные новообразования или другие заболевания, для которых характерно наличие остеокластов, например хондробластому, аневризальную костную кисту или неоссифицирующую фиброму [39, 44].

Предположительно, нокадаун этой мутации нейтрализует неопластический фенотип, и, таким образом, подразумевается, что *H3F3A*-G34W является достаточным и значимым фактором влияния на патогенез ГКО [45]. Хотя механизмы, с помощью которых эта мутация может влиять на патогенез опухоли, до сих пор полностью не изучены, *H3F3A*-G34W представляет собой многообещающую мишень для новой терапии ГКО [46].

Какими бы ни были драйверные мутационные события, вполне вероятно, что неопластические стромальные клетки обладают фенотипом незрелых остеобластов, часть транскрипционного спектра которых включает RANKL в дополнение к другим маркерам [47]. Также считается, что стромальные клетки могут быть активированы не только в результате врожденных генетических изменений, но и вследствие вызванного локальным кровотоком высвобождения эритроцитов и белков плазмы в матрицу.

Наконец, сложная взаимосвязь между 2 доминирующими типами клеток в ГКО не совсем понятна, и возможно, что неидентифицированные на данный момент реципрокные сигналы от гигантских клеток могут участвовать в поддержании незрелого состояния стромальных клеток.

Наиболее убедительные данные, подтверждающие важность передачи сигналов RANKL в патогенезе ГКО, получены из различных исследований фазы II деносуаба, которые представили доказательство концепции о важности ингибирования передачи сигналов RANKL, что является мощной и эффективной стратегией в лечении этого заболевания. Несмотря на то что еще многое предстоит узнать о молекулярном патогенезе ГКО, полученные на сегодняшний день данные привели к идентификации RANKL как основной молекулярной мишени в терапии ГКО.

Деносуаб

Идентификация RANKL в качестве ключевого медиатора биологии остеокластов вызвала большой интерес как потенциальная терапевтическая мишень при заболеваниях костей. Компания Amgen, активно участвовавшая в первых открытиях биологии RANKL, разработала полностью человеческое моноклональное антитело к RANKL (деносуаб), которое по своей структуре является аналогом остеопротегерина. Деносуаб избирательно связывает человеческий RANKL, но не мышинный RANKL, человеческий TRAIL (tumor necrosis factor ligand superfamily member, TNFSF10) или другие члены семейства TNF человека. Связываясь с RANKL, деносуаб блокирует RANKL от активации его единственного рецептора RANK на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение связи RANK/RANKL ингибирует образование, функцию и выживаемость остеокластов, тем самым уменьшая резорбцию кости и прерывая вызванное неопластическим процессом разрушение кости. Быстрое подавление резорбции костной ткани деносуабом (в течение 24 ч) позволяет предположить, что деносуаб также способен ингибировать зрелые остеокласты [48].

Первые крупномасштабные исследования этого препарата были посвящены остеопорозу и позволили FDA (Food and Drug Administration, США) в 2010 г. одобрить деносуаб для лечения рефрактерного остеопороза [49, 50].

Первые исследования по изучению эффективности деносуаба при неопластических процессах были сосредоточены на метастазах рака в кости скелета. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование 2009 г. с участием 1468 пациентов показало, что деносуаб увеличивал плотность костной ткани и уменьшал число новых случаев перелома позвонков у мужчин, получающих андрогендепривационную терапию метастатического рака предстательной железы [51]. В рандомизированном исследовании 2011 г. пациенты с распространенным раком и метастазами в кости (за исключением рака молочной железы и рака предстательной железы) или миеломной болезнью получали деносуаб ($n = 886$) или золедроновую кислоту ($n = 890$) [52]. Деносуаб (120 мг подкожно каждые 4 нед) был эквивалентен золедроновой кислоте в предотвращении или отсрочке первого костного осложнения. На этом основании в 2011 г. FDA одобрило деносуаб для увеличения плотности костной ткани у пациентов с высоким риском переломов, получающих андрогендепривационную терапию при раке предстательной железы, терапию ингибиторами ароматазы при раке молочной железы, или для профилактики костных осложнений у пациентов с метастазами солидных опухолей в кости.

На основании сверхэкспрессии RANKL при ГКО кости в 2010 г. деносуаб был изучен в клиническом исследовании II фазы с участием 37 пациентов с рецидивом неоперабельной ГКО кости (в том числе 9 пациентов с метастазами в легкие). В работе D. Thomas и соавт. пациенты

получали деносуаб по схеме: 120 мг подкожно каждые 28 дней с 2 дополнительными нагрузочными дозами в 8-й и 15-й дни 1-го месяца [53]. У 30 (86 %; 95 % доверительный интервал 70–95 %) пациентов был объективный ответ на терапию, который определялся как элиминация ≥ 90 % гигантских клеток при гистологической оценке операционного материала или отсутствие признаков рентгенографического прогрессирования контрольного очага до 25 нед наблюдения. Хотя формальная оценка боли или качества жизни первично не проводилась в этом исследовании, 26 пациентов из 31 сообщили об уменьшении болевого синдрома или улучшении функционального статуса. В исследовании наблюдалась стойкая супрессия маркеров метаболизма костной ткани уже через 28 дней после 1-го введения, которая сохранялась в течение всего исследования, и снижение поглощения фтордезоксиглюкозы (ФДГ) при контроле посредством позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ФДГ.

Лечение в целом переносилось хорошо. Хотя нежелательные явления были зарегистрированы у 33 (89 %) пациентов, наиболее распространенными были боль в конечности ($n = 7$), боль в спине ($n = 4$) или головная боль ($n = 4$). Из 5 побочных эффектов III степени или выше только 1 считается связанным с лечением (повышение хорионического гонадотропина, не связанного с беременностью, III степени).

Эффективность деносуаба среди пациентов с неоперабельной ГКО кости и/или метастазами в легкие также была подтверждена в других ретроспективных, проспективных и клинических исследованиях II фазы [47, 54, 55]. Препарат был одобрен в 2013 г. FDA для лечения пациентов, у которых поражение ГКО кости неоперабельно, или если операция может привести к серьезным осложнениям и ухудшению качества жизни, например к потере конечности или сустава. Схема введения деносуаба при лечении больных ГКО кости представлена следующим образом: в дозе 120 мг подкожно каждые 28 дней с 2 дополнительными нагрузочными дозами в 8-й и 15-й дни 1-го месяца.

Данные о долгосрочном применении деносуаба при лечении больных ГКО кости доступны из наблюдательных исследований. В одном исследовании E. Palmerini и соавт. сообщается о 97 пациентах с ГКО, из них 54 пациента с неоперабельными поражениями получали деносуаб в среднем в течение 54 мес [47]. У 5 (9 %) из этих 54 пациентов зарегистрирован остеонекроз челюсти. Другие нежелательные явления при длительном лечении включали легкую периферическую невропатию (11 %), кожную сыпь (9 %), гипофосфатемию и атипичный перелом бедренной кости (по 4 % соответственно). В другом сообщении, опубликованном в 2019 г. S. Chawla и соавт., при долгосрочном наблюдении 532 пациентов в среднем в течение 58,1 мес нежелательные явления при лечении деносуабом больных ГКО кости встречались редко (< 5 %) и включали гипофосфатемию, остеонекроз челюсти, гипокальциемию и атипичные переломы бедренной кости [55].

Как и в случае терапии бисфосфонатами, продолжительность терапии деносуабом влияет на риск развития остеонекроза челюсти, хотя по крайней мере несколько клинических исследований подтверждают мнение о том, что при длительности терапии 2 или 3 года риск развития рецидива находится на одном уровне. Метаанализ данных рандомизированных клинических исследований по сравнению деносуаба с бисфосфонатами в общей популяции злокачественных новообразований указывает на небольшое, статистически незначимое увеличение частоты остеонекроза челюсти при применении деносуаба (1,9 %, $p = 0,08$), хотя относительный риск может измениться при увеличении длительности наблюдения [56].

Случаи злокачественной трансформации ГКО кости в саркому высокой степени злокачественности на фоне терапии деносуабом были зарегистрированы у пациентов без предшествующей ЛТ примерно в 1 % случаев. Однако до сих пор неясно, насколько высока частота трансформации опухоли в группе неоперабельной ГКО кости, а также ее риски [57].

D. Thomas и соавт. сообщили о первых случаях злокачественной трансформации на начальных этапах клинического исследования II фазы [53]. Злокачественная саркома была зарегистрирована у 2 пациентов: у одного развилась саркома высокой степени злокачественности в верхней конечности на фоне терапии деносуабом, а у другого – злокачественная трансформация ГКО с метастазами в легкие после прекращения введения деносуаба. На заключительных этапах исследования фазы II новые случаи первичной саркомы были выявлены у 2 пациентов: 1-й случай был расценен как злокачественная трансформация, а во 2-м уже ретроспективно предполагался диагноз первичной саркомы [55]. В исследовании с участием 222 пациентов с ГКО, получавших терапию деносуабом, P. Rutkowski и соавт. сообщили, что у 4 пациентов выявлена злокачественная трансформация опухоли [58]. Два случая были расценены как трансформация в радиоиндуцированную саркому, а диагноз в 2 других случаях был упущен из-за ошибки при верификации диагноза (неадекватное получение материала при толстоигольной биопсии опухоли). C. J. Broehm и соавт. в своей работе показали, что у 2 пациентов, получавших деносуаб, произошла злокачественная трансформация ГКО в остеосаркому [59]. Оба пациента достигли хорошего ответа на фоне терапии деносуабом до того, как произошла трансформация. Другой случай опубликован в работе L. A. Aronte-Tinão и соавт., которые сообщили о саркоме высокой степени злокачественности, возникшей у женщины в возрасте 20 лет с рецидивом ГКО кости на фоне приема деносуаба [60]. A. Park и соавт. представили пациента с большой ГКО таза, получавшего терапию деносуабом [61]. Через 7 мес после удаления опухоли у пациента развилась остеосаркома в том же месте, а также метастазы в легкие. S. Tsukamoto и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что у 25-летней женщины с рецидивом

ГКО в левой седалищной кости развилась остеосаркома высокой степени злокачественности [62]. Пациентка получила деносумаб в течение 6 мес. M.G. Agagwal и соавт. опубликовали клинический случай развития остеосаркомы у пациента с ГКО проксимального отдела плечевой кости через 8 мес после экзехлеации опухоли, далее у пациента были зарегистрированы метастазы в легкие и он умер от заболевания [63]. Z. Chen и соавт. сообщили, что у пациента 43 лет с ГКО крестца зарегистрирована вторичная злокачественная ГКО при послеоперационном гистологическом исследовании материала удаленной опухоли [64]. Этот пациент получил 4 дозы деносумаба перед операцией с хорошим рентгенологическим и клиническим эффектом. Однако опухоль стремительно прогрессировала и через 6 мес после операции привела к смерти пациента. В крупнейшем на сегодняшний день клиническом исследовании ГКО с использованием деносумаба S. Chawla и соавт. [55] сообщили, что у 20 (4 %) из 532 пациентов зарегистрированы случаи злокачественной трансформации. Пятнадцать случаев были исключены, поскольку авторы предположили, что в диагнозе первоначально была ошибка, остальные 5 случаев были расценены как вторичные злокачественные ГКО или трансформации в саркомы.

Во всех вышеупомянутых случаях все пациенты отвечали на деносумаб до тех пор, пока не произошла злокачественная трансформация опухоли. Насколько известно, к настоящему времени зарегистрировано около 18 случаев злокачественной трансформации ГКО на фоне лечения деносумабом. Очевидно, что случаи редки и поэтому нельзя сделать вывод о наличии определенной прямой причинно-следственной связи между деносумабом и злокачественной трансформацией ГКО. Поскольку считается, что ЛТ тесно связана со злокачественной трансформацией ГКО, имеет смысл сравнить временной интервал от начала терапии (деносумабом или ЛТ) до диагностирования злокачественной трансформации опухоли [47]. В вышеупомянутых случаях интервал от начала введения деносумаба до диагностирования злокачественного новообразования составлял 0,2–2,8 года при среднем значении 1,1 года. F. Bertoni и соавт. сообщили, что у 6 пациентов с ГКО кости, получавших ЛТ, развилась злокачественная трансформация [16]. Интервал от начала ЛТ до диагностики злокачественного новообразования составлял 1,7–15 лет, в среднем 8 лет. По всей видимости, интервал приема деносумаба намного короче, чем при ЛТ. Однако данное сравнение относительно.

Возможные механизмы злокачественной трансформации ГКО в саркому на фоне терапии деносумабом, вероятно, связаны с его ингибирующим действием на RANKL [65]. Хотя точная молекулярная основа неизвестна, предполагаются 3 возможные гипотезы. Во-первых, неизвестно, влияет ли деносумаб на иммунитет и воспаление, поскольку RANKL играет важную роль в развитии лимфоцитов и в органогенезе лимфатических узлов [66–68]. Ингибирование RANKL может увеличить

риск развития новых злокачественных новообразований в результате иммуносупрессии. Во-вторых, в клетках остеосаркомы экспрессия RANKL усиливает уровень ядерного фактора IB (nuclear factor IB, NF-IB) [69], фактора транскрипции, который проявляет функции подавления опухоли при многих злокачественных новообразованиях посредством подавления чувствительности к ядерным онкогенам [70]. Таким образом, ингибирование RANKL может привести к канцерогенезу остеосаркомы за счет повышения восприимчивости к ядерным онкогенам. В-третьих, RANKL активирует уровень гена *SEMA3A* (Semaphorin 3A) при остеосаркоме [69], и делеция этого гена может привести к аномальному росту хрящевой и костной ткани [71, 72]. В результате, возможно, ингибирование RANKL деносумабом приводит к аномальной дифференцировке остеобластов и развитию остеосаркомы посредством *SEMA3A*.

Существует серьезная проблема, связанная с прекращением введения деносумаба, которое коррелирует с более высокой частотой последующих местных рецидивов [73]. E. Palmerini и соавт. показали, что в среднем через 8 мес (от 7 до 15 мес) после прекращения введения деносумаба у 40 % пациентов с ГКО наблюдалось прогрессирование заболевания [47]. G.R. Matcuk Jr. и соавт. представили клинический случай быстрого развития рецидива ГКО кости у женщины в возрасте 24 лет после прекращения длительной терапии деносумабом [74]. Во время терапии деносумабом у пациента наблюдался хороший и устойчивый контроль роста опухоли в течение более 2 лет. Однако через 2 мес после прекращения лечения наблюдалось стремительное прогрессирование. Более того, возобновление терапии не привело к прежнему эффекту, что в конечном итоге потребовало ампутации руки ниже локтя. Поэтому в своей работе авторы рекомендовали пожизненную терапию деносумабом. В крупнейшем клиническом исследовании S. Chawla и соавт. сообщили, что у 26 % (34/132) неоперабельных пациентов после прекращения введения деносумаба наблюдался рецидив или прогрессирование заболевания [55]. Авторы рекомендовали сниженную дозу или менее частое введение деносумаба для контроля роста опухоли у пациентов с операбельными ГКО.

По-прежнему остаются без ответа вопросы долгосрочной безопасности длительной или пожизненной терапии деносумабом, оптимальной поддерживающей дозы и частотного графика, а также терапевтической стратегии для пациенток детородного возраста.

Гистологические изменения и оценка терапии деносумабом

Сложностью в оценке эффекта от лечения деносумабом являются изменения в послеоперационном материале, а также их интерпретация. Первоначальное предположение было ассоциировано на основании значимости лечебного патоморфоза и степени некроза опухолевой

ткани при лечении злокачественных костных сарком (например, классическая остеосаркома или саркома Юинга), когда прогноз общей выживаемости значительно выше при некрозе опухолевой ткани более 90–95 %, что также говорит об эффективности предоперационной химиотерапии. Однако в настоящее время не установлено четкой однозначной связи гистологических изменений на фоне лечения и уменьшения частоты рецидивов.

В большинстве исследований при оценке гистологических изменений в ГКО до и после лечения было продемонстрировано либо полное отсутствие остеокластоподобных гигантских клеток, либо их заметная регрессия [75]. Также сообщалось об уменьшении популяции опухолевых стромальных/веретенообразных клеток, с заметным снижением RANKL-положительных стромальных клеток. Что касается опухолевого матрикса, то в большинстве исследований описывается наличие либо реактивного образования кости, либо обильного коллагенового матрикса. Некоторые авторы описывают отложение трабекулярного коллагенового матрикса и остеоида, созревшего в основном в периферических отделах поражения. Изменения также наблюдаются и в отдаленных отсевах ГКО. Так, в одной работе авторы обнаружили образование эктопического остеоида в легочной ткани пациента, получавшего деносумаб по поводу появления очагов ГКО в легких. Индекс клеточной пролиферации анализировался в 4 исследованиях. Три из них показали значительное снижение индекса клеточной пролиферации Ki-67. Наконец, в нескольких исследованиях описан воспалительный клеточный компонент, состоящий из мононуклеарных клеток, преимущественно лимфоцитов и гистиоцитов, на фоне тех или иных изменений [75].

При этом изменения могут быть настолько выражены, что при сравнении гистологического материала после терапии деносумабом с материалом до начала лечения 2 образца могут не иметь никакого сходства, что, вероятно, приводит к ошибочному заключению, поскольку материал после терапии путают со злокачественными опухолями. J. Wojcik и соавт. исследовали 9 случаев ГКО, при которых пациенты получали терапию деносумабом [76]. При гистологическом изучении образцов опухоли была выявлена морфологическая схожесть со злокачественными новообразованиями. В тех случаях, когда терапия деносумабом была непродолжительна, опухолевая ткань характеризовалась высокой клеточностью, а сочетание клеточности, атипичности и случайного костного отложения напоминало остеосаркому высокой степени злокачественности. В случаях длительной терапии деносумабом наблюдалось снижение клеточности и появление большого количества новой костной ткани, что, в свою очередь, напоминало центральную остеосаркому низкой степени злокачественности.

Однако в другом исследовании P.D. Roitman и соавт. не смогли найти четкой связи между продолжительностью лечения деносумабом и степенью гистологических

изменений [77]. В работе также были рассмотрены 9 случаев ГКО, при которых пациенты получали терапию деносумабом, и было выявлено, что клеточная атипичность или особенности окостенения были менее частыми, но в то же время более значимыми признаками. Такие гистологические особенности могут напоминать недифференцированную плеоморфную саркому, классическую остеосаркому или центральную остеосаркому низкой степени злокачественности. Псевдосаркоматозные изменения также были описаны в работе N. Santosh и соавт. [78]. Пролиферацию псевдосаркоматозных веретенообразных клеток с остеидным матриксом можно было спутать с остеосаркомой при оценке гистологического материала опухоли после 9 введений деносумаба. В то же время в другой работе A. Sanchez-Pareja и соавт. был описан случай ГКО дистального отдела локтевой кости, где после 6 нед лечения деносумабом при исследовании гистологического материала были отмечены очаги плотной клеточности с наличием атипичных клеток и отложения остеоида, что имитировало остеосаркому высокой степени злокачественности [79]. В своей работе авторы подчеркнули трудность гистологической оценки ГКО на ранних этапах лечения деносумабом.

Одним из возможных объяснений таким выраженным гистологическим изменениям, вызванным деносумабом, является сдвиг в балансе от RANK-опосредованной резорбции кости к образованию кости, индуцированному стромальными клетками на фоне терапии деносумабом. Однако в ГКО остеокласты, вероятно, подавляют остеогенную дифференцировку стромальных клеток с помощью различных факторов-посредников [42, 81]. На фоне терапии деносумабом как созревание остеокластов от предшественников, так и их функция блокируются за счет ингибирования связи RANK/RANKL. Следовательно, баланс формирования/резорбции костной ткани может быть сдвинут в сторону образования кости, позволяя выжившим стромальным клеткам не маскировать свою остеогенную природу в микросреде, свободной от остеокластов. Однако этот сдвиг, очевидно, не является терминальным, поскольку при отмене терапии деносумабом отмечается возвращение к классической гистологической картине ГКО [75].

Рентгенологические изменения на фоне лечения деносумабом

Отдельной проблемой является адекватная рентгенологическая оценка эффективности лечения деносумабом. В нескольких исследованиях изучались радиологические изменения на фоне лечения деносумабом [75]. Описанные радиологические изменения включали: уменьшение размера опухоли, остановку лизиса кости с центральным склерозом и образование новой кости, формирование костной ткани на периферии и уменьшение мягкотканного компонента, которое может наблюдаться примерно у 66–100 % пациентов. Также F. Traub и соавт. наблюдали, что патологические

переломы, выявленные в начале исследования, продемонстрировали полную консолидацию на фоне лечения [82].

Стоит отметить, что во многих исследованиях для оценки эффекта лечения деносуабом применялись такие классификации, как RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) и Choi, учитывая, таким образом, не только изменение размеров опухоли, но и изменение ее плотности. Несмотря на очевидную удобность и распространенность применения данных классификаций при оценке эффекта лекарственного лечения, следует учитывать, что данные классификации были разработаны в основном для оценки химиотерапевтического лечения солидных опухолей, тогда как в данном случае речь идет об остеомодулирующей таргетной терапии доброкачественного заболевания костей.

Для оценки эффекта лечения использовались такие методы визуализации, как магнитно-резонансная и/или компьютерная томография, в некоторых исследованиях – ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией. В 3 исследованиях эффект лечения оценивали посредством ПЭТ и было показано снижение поглощения ФДГ и изменение стандартизированного уровня ее накопления (standardized uptake value, SUV). E. Palmerini и соавт. сообщили о снижении медианы SUV_{max} с 15 (диапазон 4,1–18,3) на исходном уровне до 3 (диапазон 1,4–4,9) после 2 лет лечения у 4 пациентов [47]. К. Воуе и соавт. сообщили о снижении SUV_{max} у 16 (94 %) из 17 пациентов со средним снижением на 5,6 (диапазон 1,4–9,7) [83]. D. Thomas и соавт. предположили, что ПЭТ может быть чувствительным и ранним маркером клинического эффекта при ГКО [53].

Однако вопросы рентгенологических изменений ГКО на фоне терапии деносуабом, их интерпретации и общей оценки в настоящий момент остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Гигантоклеточная опухоль – агрессивная доброкачественная опухоль кости, которая обычно возникает во 2–4-й декаде жизни, чаще у женщин, характеризуется высокой частотой рецидивов и потенциальной инвалидностью ввиду деструкции кости и поражения суставов из-за локализации опухоли. Учитывая все имеющиеся данные, мы получаем группу пациентов молодого возраста, среди которых женщины репродуктивного возраста. Этим пациентам проводится неоднократное хирургическое вмешательство, снижающее качество жизни и часто приводящее к инвалидизации. Появление в арсенале лечения деносуаба расширяет возможности ведения данных пациентов, особенно в случае неоперабельных вариантов поражения или при наличии отдаленных признаков заболевания. Однако в настоящее время отсутствует оптимальный подход к лечению пациентов с ГКО кости, что требует анализа данных об эффективности хирургического метода лечения в сочетании с деносуабом и без него, а также анализа данных долгосрочного наблюдения в случаях длительного или пожизненного применения деносуаба, когда хирургическое вмешательство невозможно. Оценка полученных результатов может послужить основанием для разработки новых и/или изменения текущих стандартов лечения пациентов с ГКО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Larsson S.E., Lorentzon R., Boquist L. Giant-cell tumor of bone. A demographic, clinical, and histopathological study of all cases recorded in the Swedish Cancer Registry for the years 1958 through 1968. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57(2):167–73.
- Baena-Ocampo L., Del C., Ramirez-Perez E. et al. Epidemiology of bone tumors in Mexico City: retrospective clinicopathologic study of 566 patients at a referral institution. *Ann Diagn Pathol* 2009;13(1):16–21. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2008.07.005.
- Werner M. Giant cell tumour of bone: morphological, biological and histogenetical aspects. *Int Orthop* 2006;30(6):484–9. DOI: 10.1007/s00264-006-0215-7.
- Viswanathan S., Jambhekar N.A. Metastatic giant cell tumor of bone: are there associated factors and best treatment modalities? *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(3):827–33. DOI: 10.1007/s11999-009-0966-8.
- Charest-Morin R., Fisher C.G., Varga P.P. et al. En Bloc Resection Versus Intralesional Surgery in the Treatment of Giant Cell Tumor of the Spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017;42(18):1383–90. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002094.
- Rendina D., Mossetti G., Soscia E. et al. Giant cell tumor and Paget's disease of bone in one family: geographic clustering. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(421):218–24. DOI: 10.1097/0000118702.46373.e3.
- Kim G.S., Kim S.H., Cho J.K. et al. Paget bone disease involving young adults in 3 generations of a Korean family. *Medicine (Baltimore)* 1997;76(3):157–69.
- Cohen M.M.Jr., Gorlin R.J. Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome. *Am J Med Genet* 1991;40(2):159–66. DOI: 10.1002/ajmg.1320400208.
- Sinnott B.P., Patel M. Giant cell lesion of the jaw as a presenting feature of Noonan syndrome. *BMJ Case Rep* 2018;2018. DOI: 10.1136/bcr-2017-224115.
- van den Berg H., Schreuder W.H., Jongmans M. et al. Multiple giant cell lesions in a patient with Noonan syndrome with multiple lentiginos. *Eur J Med Genet* 2016;59(8):425–8. DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.05.013.
- Karbach J., Coerdts W., Wagner W., Bartsch O. Case report: Noonan syndrome with multiple giant cell lesions and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2012;158A(9):2283–9. DOI: 10.1002/ajmg.a.35493.
- Balke M., Ahrens H., Streitberger A. et al. Treatment options for recurrent giant cell tumours of bone. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(1):149–58.
- Yang Y., Huang Z., Niu X. et al. Clinical characteristics and risk factors analysis of lung metastasis of benign giant cell tumor of bone. *J Bone Oncol* 2017;7:23–8.
- Flanagan A.M., Larousserie F. et al. Giant Cell Tumour of Bone. In: WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 5th ed., IARC, Geneva 2020. P. 440.
- Amelio J.M., Rockberg J., Hernandez R.K. et al. Population-based study of giant cell tumor of bone in Sweden (1983–2011). *Cancer Epidemiol* 2016;42:82–9. DOI: 10.1016/j.canep.2016.03.014.

16. Bertoni F., Bacchini P., Staals E.L. Malignancy in giant cell tumor of bone. *Cancer* 2003;97(10):2520–9. DOI: 10.1002/cncr.11359.
17. Rock M.G., Sim F.H., Unni K.K. et al. Secondary malignant giant-cell tumor of bone. *Clinicopathological assessment of nineteen patients. J Bone Joint Surg Am* 1986;68(7):1073–9.
18. Sato K., Yamamura S., Iwata H. et al. Giant cell-rich osteosarcoma: a case report. *Nagoya J Med Sci* 1996;59(3–4):151–7.
19. Domovitev S.V., Healey J.H. Primary malignant giant-cell tumor of bone has high survival rate. *Ann Surg Oncol* 2010;17(3):694–701. DOI: 10.1245/s10434-009-0803-z.
20. Anract P., De Piniex G., Cottias P. et al. Malignant giant-cell tumours of bone. *Clinico-pathological types and prognosis: a review of 29 cases. Int Orthop* 1998;22(1):19–26. DOI: 10.1007/s002640050201.
21. Atkins G.J., Haynes D.R., Graves S.E. et al. Expression of osteoclast differentiation signals by stromal elements of giant cell tumors. *J Bone Miner Res* 2000;15(4):640–9. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.4.640.
22. Atkins G.J., Kostakis P., Vincent C. et al. RANK Expression as a cell surface marker of human osteoclast precursors in peripheral blood, bone marrow, and giant cell tumors of bone. *J Bone Miner Res* 2006;21(9):1339–49. DOI: 10.1359/jbmr.060604.
23. Lau Y.S., Sabokbar A., Gibbons C.L. et al. Phenotypic and molecular studies of giant-cell tumors of bone and soft tissue. *Hum Pathol* 2005;36(9):945–54. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.07.005.
24. Morgan T., Atkins G.J., Trivett M.K. et al. Molecular profiling of giant cell tumor of bone and the osteoclastic localization of ligand for receptor activator of nuclear factor kappaB. *Am J Pathol* 2005;167(1):117–28. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)62959-8.
25. Liao T.S., Yurgelun M.B., Chang S.S. et al. Recruitment of osteoclast precursors by stromal cell derived factor-1 (SDF-1) in giant cell tumor of bone. *J Orthop Res* 2005;23(1):203–9. DOI: 10.1016/j.orthres.2004.06.018.
26. Anazawa U., Hanaoka H., Shiraishi T. et al. Similarities between giant cell tumor of bone, giant cell tumor of tendon sheath, and pigmented villonodular synovitis concerning ultrastructural cytochemical features of multinucleated giant cells and mononuclear stromal cells. *Ultrastruct Pathol* 2006;30(3):151–8.
27. Dougall W.C., Glaccum M., Charrier K. et al. RANK is essential for osteoclast and lymph node development. *Genes Dev* 1999;13(18):2412–24. DOI: 10.1101/gad.13.18.2412.
28. Kim N., Odgren P.R., Kim D.K. et al. Diverse roles of the tumor necrosis factor family member TRANCE in skeletal physiology revealed by TRANCE deficiency and partial rescue by a lymphocyte-expressed TRANCE transgene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(20):10905–10. DOI: 10.1073/pnas.200294797.
29. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89(2):309–19. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80209-3.
30. Ng P.K., Tsui S.K., Lau C.P. et al. CCAAT/enhancer binding protein beta is up-regulated in giant cell tumor of bone and regulates RANKL expression. *J Cell Biochem* 2010;110(2):438–46. DOI: 10.1002/jcb.22556.
31. Skubitz K.M., Cheng E.Y., Clohisy D.R. et al. Gene expression in giant-cell tumors. *J Lab Clin Med* 2004;144(4):193–200. DOI: 10.1016/j.lab.2004.06.005.
32. Huang L., Xu J., Wood D.J., Zheng M.H. Gene expression of osteoprotegerin ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in giant cell tumor of bone: possible involvement in tumor cell-induced osteoclast-like cell formation. *Am J Pathol* 2000;156(3):761–7. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64942-5.
33. Ahmed A.A., Dunlap C. Immunohistochemical detection of the receptor activator of nuclear factor Kappa B ligand and c-fos in giant cell granuloma. *J Oral Maxillofac Pathol* 2016;20(1):47–50. DOI: 10.4103/0973-029X.180928.
34. Lindeman J.H., Hanemaaijer R., Mulder A. et al. Cathepsin K is the principal protease in giant cell tumor of bone. *Am J Pathol* 2004;165(2):593–600. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63323-8.
35. Mak I.W., Seidlitz E.P., Cowan R.W. et al. Evidence for the role of matrix metalloproteinase-13 in bone resorption by giant cell tumor of bone. *Hum Pathol* 2010;41(9):1320–9. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.03.001.
36. Hanna N., Parfait B., Talaat I.M. et al. SOS1: a new player in the Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome. *Clin Genet* 2009;75(6):568–71. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2009.01149.x.
37. Malawer M., Helman L., O'Sullivan B. Giant cell tumour of the bone. In: DeVita V., Lawrence T., Rosenberg S., eds. *Principles and Practice of Oncology*, 8th edn. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2008.
38. Carapito R., Paul N., Untrau M. et al. A new mutation in the C-SH₂ domain of PTPN₁₁ causes Noonan syndrome with multiple giant cell lesions. *J Hum Genet* 2014;59(1):57–9. DOI: 10.1038/jhg.2013.118.
39. Behjati S., Tarpey P.S., Presneau N. et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. *Nat Genet* 2013;45:1479–82. DOI: 10.1038/ng.2814.30.
40. Amary F., Berisha F., Ye H. et al. H3F3A (Histone 3.3) G34W immunohistochemistry: a reliable marker defining benign and malignant giant cell tumor of bone. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1059–68. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000859.
41. Nohr E., Lee L.H., Cates J.M. et al. Diagnostic value of histone 3 mutations in osteoclast-rich bone tumors. *Hum Pathol* 2017;68:119–27. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.08.030.32.
42. Yamamoto H., Iwasaki T., Yamada Y. et al. Diagnostic utility of histone H3.3 G34W, G34R, and G34V mutant-specific antibodies for giant cell tumors of bone. *Hum Pathol* 2018;73:41–50. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.11.020.
43. Lüke J., von Baer A., Schreiber J. et al. H3F3A mutation in giant cell tumour of the bone is detected by immunohistochemistry using a monoclonal antibody against the G34W mutated site of the histone H3.3 variant. *Histopathology* 2017;71(1):125–33. DOI: 10.1111/his.13190.
44. Presneau N., Baumhoer D., Behjati S. et al. Diagnostic value of H3F3A mutations in giant cell tumour of bone compared to osteoclast-rich mimics. *J Pathol Clin Res* 2015;1(2):113–23. DOI: 10.1002/cjp.2.13.
45. Felleberg J., Sahr H., Mancarella D. et al. Knock-down of oncohistone H3F3A-G34W counteracts the neoplastic phenotype of giant cell tumor of bone derived stromal cells. *Cancer Lett* 2019;448:61–9. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.02.001.
46. Noh B.J., Park Y.K. Giant cell tumor of bone: updated molecular pathogenesis and tumor biology. *Hum Pathol* 2018;81:1–8. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.06.017.
47. Palmerini E., Chawla N.S., Ferrari S. et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? *Eur J Cancer* 2017;76:118–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.028.
48. Thomas D.M. RANKL, denosumab, and giant cell tumor of bone. *Curr Opin Oncol* 2012;24(4):397–403. DOI: 10.1097/cco.0b013e328354c129.
49. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65. DOI: 10.1056/NEJMoa0809493.
50. Rifkin W.D. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:2390–91.
51. Smith M.R., Egerdie B., Hernandez Toriz N. et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745–55. DOI: 10.1056/NEJMoa0809003.
52. Henry D.H., Costa L., Goldwasser F. et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125–32. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.3304.
53. Thomas D., Henshaw R., Skubitz K. et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11(3):275–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70010-3.
54. Ueda T., Morioka H., Nishida Y. et al. Objective tumor response to denosumab

- in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26(10):2149–54. DOI: 10.1093/annonc/mdv307.
55. Chawla S., Blay J.Y., Rutkowski P. et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1719–29. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1.
 56. Lipton A., Saad F., Van Poznak C.H. et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases from solid tumors or multiple myeloma: Results from three phase III trials. *J Clin Oncol* 2013;31S:ASCO#9640.
 57. Li H., Gao J., Gao Y. et al. Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone: Current Status and Pitfalls. *Front Oncol* 2020;10:580605. DOI: 10.3389/fonc.2020.580605.
 58. Rutkowski P., Ferrari S., Grimer R.J. et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Ann Surg Oncol* 2015;22(9):2860–8. DOI: 10.1245/s10434-015-4634-9.
 59. Broehm C.J., Garbrecht E.L., Wood J., Bocklage T. Two Cases of Sarcoma Arising in Giant Cell Tumor of Bone Treated with Denosumab. *Case Rep Med* 2015;2015:767198. DOI: 10.1155/2015/767198.
 60. Aponte-Tinao L.A., Piuze N.S., Roitman P., Farfalli G.L. A High-grade Sarcoma Arising in a Patient With Recurrent Benign Giant Cell Tumor of the Proximal Tibia While Receiving Treatment With Denosumab. *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(9):3050–5. DOI: 10.1007/s11999-015-4249-2.
 61. Park A., Cipriano C.A., Hill K. et al. Malignant Transformation of a Giant Cell Tumor of Bone Treated with Denosumab: A Case Report. *JBJS Case Connect* 2016;6:e78.
 62. Tsukamoto S., Mavrogenis A.F., Tanzi P. et al. Similar local recurrence but better function with curettage versus resection for bone giant cell tumor and pathological fracture at presentation. *J Surg Oncol* 2019;119(7):864–72. DOI: 10.1002/jso.25391.
 63. Agarwal M.G., Gundavda M.K., Gupta R., Reddy R. Does denosumab change the giant cell tumor treatment strategy? Lessons learned from early experience. *Clin Orthop Relat Res* 2018;476:1773–82. DOI: 10.1007/s11999-000000000000243.
 64. Chen Z., Yang Y., Guo W. et al. Therapeutic benefits of neoadjuvant and post-operative denosumab on sacral giant cell tumor: a retrospective cohort study of 30 cases. *J Buon* 2018;23(2):453–9.
 65. Tsukamoto S., Righi A., Vanel D. et al. Development of high-grade osteosarcoma in a patient with recurrent giant cell tumor of the ischium while receiving treatment with denosumab. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47(11):1090–96. DOI: 10.1093/jco/hyx112.
 66. Ferrari-Lacraz S., Ferrari S. Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity? *Osteoporos Int* 2011;22:435–46. DOI: 10.1007/s00198-010-1326-y.
 67. Kong Y.Y., Yoshida H., Sarosi I. et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999;397:315–23. DOI: 10.1038/16852.
 68. Smith M.R., Egerdie B., Hernandez Toriz N., Feldman R. et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745–55. DOI: 10.1056/NEJMoa0809003.
 69. Mori K., Berreur M., Blanchard F. et al. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) directly modulates the gene expression profile of RANK-positive Saos-2 human osteosarcoma cells. *Oncol Rep* 2007;18:1365–71. DOI: 10.3892/or.18.6.1365.
 70. Becker-Santos D.D., Lonergan K.M., Gronostajski R.M., Lam W.L. Nuclear factor I/B: a master regulator of cell differentiation with paradoxical roles in cancer. *EBioMedicine* 2017;22:2–9. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.05.027.
 71. Hayashi M., Nakashima T., Taniguchi M. et al. Osteoprotection by semaphorin 3A. *Nature* 2012;485:69–74. DOI: 10.1038/nature11000.
 72. Behar O., Golden J.A., Mashimo H. et al. Semaphorin III is needed for normal patterning and growth of nerves, bones and heart. *Nature* 1996;383:525–8. DOI: 10.1038/383525a0.
 73. Mak I.W., Evaniev N., Popovic S. et al. A translational study of the neoplastic cells of giant cell tumor of bone following neoadjuvant denosumab. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:e127. DOI: 10.2106/JBJS.M.01332.
 74. Matcuk G.R.Jr., Patel D.B., Schein A.J. et al. Giant cell tumor: rapid recurrence after cessation of long-term denosumab therapy. *Skeletal Radiol* 2015;44:1027–31. DOI: 10.1007/s00256-015-2117-5.
 75. Luengo-Alonso G., Mellado-Romero M., Shemesh S. et al. Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg* 2019;139(10):1339–49. DOI: 10.1007/s00402-019-03167-x.
 76. Wojcik J., Rosenberg A.E., Bredella M.A. et al. Denosumab-treated giant cell tumor of bone exhibits morphologic overlap with malignant giant cell tumor of bone. *Am J Surg Pathol* 2016;40:72–80. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000506.
 77. Roitman P.D., Jauk F., Farfalli G.L. et al. Denosumab-treated giant cell tumor of bone. Its histologic spectrum and potential diagnostic pitfalls. *Hum Pathol* 2017;63:89–97. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.02.008.
 78. Santosh N., Mayerson J.L., Iwenofu O.H. Pseudosarcomatous spindle cell proliferation with osteoid matrix mimicking osteosarcoma: a distinct histologic phenotype in giant cell tumor of bone following denosumab therapy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016;24:e18–9. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000165.
 79. Sanchez-Pareja A., Larousse F., Boudabbous S. et al. Giant cell tumor of bone with pseudosarcomatous changes leading to premature denosumab therapy interruption: a case report with review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2016;24(4):366–72. DOI: 10.1177/1066896916629546.
 80. Charles J.F., Aliprantis A.O. Osteoclasts: more than 'bone eaters'. *Trends Mol Med* 2014;20:449–59. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.06.001.
 81. Kubota K., Sakikawa C., Katsumata M. et al. Platelet-derived growth factor BB secreted from osteoclasts acts as an osteoblastogenesis inhibitory factor. *J Bone Miner Res* 2002;17:257–65. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.2.257.
 82. Traub F., Singh J., Dickson B.C. et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone. *Eur J Cancer* 2016;59:1–12. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.006.
 83. Boye K., Jepsen N.L., Zaikova O. et al. Denosumab in patients with giant-cell tumor of bone in Norway: results from a nationwide cohort. *Acta Oncol* 2017;56(3):479. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1278305.

Вклад авторов

A.A. Тарарыкова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста;
 A.A. Феденко: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
 Э.П. Мусаев: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование.

Authors' contributions

A.A. Tararykova: research concept and design, material collection and processing, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 A.A. Fedenko: research concept and design, editing;
 E.R. Musaev: research concept and design, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Тарарыкова / A.A. Tararykova: <https://orcid.org/0000-0002-5548-3295>

А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Э.Р. Мусаев / E.R. Musaev: <https://orcid.org/0000-0002-1241-3019>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Ранняя диагностика меланомы кожи в Самарской области в 1995–2019 годах с применением мультиагентной технологии

Е.Ю. Неретин^{1,2}, Т.Г. Золотарева^{1,3}

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50;

²ЧУ ООВО «Медицинский университет «Реавиз»; Россия, 443001 Самара, ул. Чапаевская, 227;

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50

Контакты: Неретин Евгений Юрьевич evg.neretin2002@mail.ru

Введение. Меланома кожи (МК) – опухоль с предсказуемым течением, при диагностике которой на стадии pT1a пациент имеет практически 100 % шанс на излечение. Диагностика МК осуществляется в основном врачами первичного контакта, при этом точность постановки диагноза невелика. В крупном промышленном регионе с более чем трехмиллионным населением было проведено исследование, которое показало достоверное увеличение числа заболевших. В связи с этим в Самарской области была разработана мультиагентная технология диагностики МК. С 2010 по 2019 г. проведен эксперимент по внедрению мультиагентной системы ранней диагностики МК, проанализированы результаты за период ее использования и по сравнению с другим периодом – 2000–2009 гг.

Цель исследования – оценка эффективности ранней диагностики МК в период с 1995 по 2019 г. в Самарской области в связи с внедрением мультиагентной технологии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ качества диагностики с использованием мультиагентной системы, включающей авторскую экспертную систему на основе искусственного интеллекта (патенты на изобретение № 2018620399, 2018613016), и без ее внедрения за периоды 2000–2009 и 2010–2019 гг. Анализировалась первичная документация: формы 7, 35, 025/у. Рассчитывались коэффициенты достоверности (t , p) для доли I–II стадий и «тонкой» МК, линейная и полиномиальная аппроксимация тренда. В качестве референсного метода использовали результат гистологического исследования.

Результаты. Показано, что доля диагностируемой МК на I–II стадии в результате внедрения мультиагентной системы достоверно увеличилась ($t = 0,04113219$, $p < 0,05$), доля «незрелой» МК не показала статистически значимых изменений ($t = 0,07303817$, $p > 0,05$).

Заключение. Сделан вывод, что для эффективной диагностики МК на I–II стадии достаточно применения мультиагентной технологии, однако для диагностики на доинвазивной стадии она малоэффективна и требует увеличения числа подготовленных врачей-экспертов.

Ключевые слова: меланома кожи, мультиагентная система диагностики, экспертная система, интеллектуальный агент

Для цитирования: Неретин Е.Ю., Золотарева Т.Г. Ранняя диагностика меланомы кожи в Самарской области в 1995–2019 годах с применением мультиагентной технологии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(4):22–31.

EARLY DIAGNOSIS OF SKIN MELANOMA IN THE SAMARA REGION IN 1995–2019 USING MULTI-AGENT TECHNOLOGY

E.Yu. Neretin^{1,2}, T.G. Zolotareva^{1,3}

¹State Budgetary Institution of Health Samara Regional Clinical Oncology Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia;

²Private Institution Higher Education Educational Organization Medical University "Reaviz"; 227 Chapayevskaya St., Samara 443001, Russia;

³Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia.

Contacts: Neretin Evgeny Yuryevich evg.neretin2002@mail.ru

Introduction. Melanoma of the skin (MS) is a tumor with a predictable course, when diagnosed at the pT1a stage, the patient has an almost 100 % chance of curing the disease. Diagnosis of MS is carried out mainly by doctors of primary contact, the accuracy of the diagnosis is low. In a large industrial region with more than three million people, a study was conducted that showed a significant increase in the number of cases. In this regard, a multi-agent technology for melanoma diagnostics was developed in the Samara region. From 2010 to 2019, an experiment was carried out to introduce a multi-agent system for early diagnosis of MS, the results were analyzed for the period of its use (2010–

2019) and in comparison with another period – 2000–2009.

The aim of the study is to assess the effectiveness of early diagnosis of MS in the period from 1995 to 2019 in the Samara region in connection with the introduction of multi-agent technology.

Materials and methods. A retrospective analysis of the quality of diagnostics was carried out using a multi-agent system, consisting of the author's expert system based on artificial intelligence (patent for invention No 2018620399, 2018613016), and without its implementation for the periods from 2000–2009 and 2010–2019. The primary documentation was analyzed: form 7, 35, 025/u. The coefficients of reliability (t, p) of the proportion of stages I–II and "thin" skin melanoma, linear and polynomial trend approximations were calculated. The result of histological examination was used as a reference method.

Results. It was shown that the proportion of diagnosed MS at stages I–II significantly increased as a result of the introduction of a multi-agent system ($t = 0.04113219, p < 0.05$), the proportion of "immature" MS did not give statistically significant changes ($t = 0.07303817, p > 0.05$).

Conclusion. It was concluded that for effective diagnosis of MS at stages I–II, the use of multi-agent technology is sufficient, but for diagnosis at the pre-invasive stage it is ineffective and requires an increase in the number of trained expert doctors.

Key words: skin melanoma, multi-agent diagnostic system, expert system, intelligent agent

For citation: Neretin E.Yu., Zolotareva T.G. Early diagnosis of skin melanoma in the Samara Region in 1995–2019 using multi-agent technology. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020;12(4):22–31. (In Russ.).

Введение

Меланома кожи (МК) вызывает 55,5 тыс. смертей ежегодно. Заболеваемость и смертность от этой болезни значительно различаются по всему миру в зависимости от доступности специализированной помощи, раннего выявления и первичной помощи [1]. МК – опухоль с потенциально растущей заболеваемостью [2, 3]. Наиболее актуальной является диагностика МК на ранней, доинвазивной стадии, когда толщина ее составляет не более 1 мм. Ранняя диагностика – оптимальный метод улучшения прогноза меланомы. К сожалению, ранняя диагностика МК особенно сложна, поскольку у пациентов часто отсутствуют идентифицируемые факторы риска, такие как множество родинок или веснушек. Более того, ранняя меланома может имитировать ряд доброкачественных поражений кожи, которые обычно не иссекают или не подвергают биопсии в повседневной практике [4].

Основным методом диагностики МК на сегодняшний день является визуальный осмотр, однако данные свидетельствуют о том, что некоторые меланомы будут пропущены, если визуальный осмотр проводится без дополнительных методов уточняющей диагностики, например цифровой дерматоскопии [5, 6].

Многие авторы отмечают, что не во всех странах наблюдается рост смертности от МК, что в большей степени связано с ранней диагностикой и внедрением программ. Так, например, в США на фоне роста заболеваемости отмечается тенденция к снижению смертности от меланомы и меланома обнаруживается в большинстве случаев (90 %) на доинвазивной стадии [7–12]. Многие исследователи выявили закономерность, согласно которой проведение широкомасштабной кампании может привести к увеличению выявления более тонких меланом [8]. Но все же более эффективно проведение уточняющей диагностики у лиц с высоким риском развития данного

заболевания [13]. Многие исследователи проводят параллели между применением сплошного, широкого скрининга и диагностикой МК на ранней стадии [14–22]. В исследовании M. Kaiser и соавт. показано, что в Германии в ходе широкого скрининга, проведенного в 2008 г., на 53 % увеличилось число госпитализаций по поводу меланомы. Но при этом значительно (на 48 %) снизилась летальность от меланомы в последующие 5 лет. Этот эффект авторы связывают с более ранним выявлением заболевания [15]. Существующая сегодня система стадирования Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) использует толщину по Бреслоу в качестве основного признака: меланома толщиной до 1 мм определяется как «тонкая», потому что она показывает хороший прогноз после хирургического удаления с 10-летним сроком наблюдения, выживаемость составляет 85–90 % при свободном от опухоли крае резекции не менее 1 см [23]. В то же время существует ряд противоречий и неопределенностей, касающихся ведения и наблюдения за пациентами с ранней стадией меланомы. Многие авторы считают, что стадия опухоли является критическим предиктором клинического исхода и определяет дальнейшую тактику лечения [24]. Существует мнение, что скрининговые обследования и обследования всех кожных покровов позволяют выявить МК на ранней стадии [14]. Кроме того, для «незрелой» локализованной МК толщиной по Бреслоу до 1 мм основным методом лечения является хирургический метод, который не требует широкого иссечения [25].

Существующий в Российской Федерации сбор статистической информации (формы № 7 и 35) и оценка, основанная на делении МК на I–IV стадии, не позволяют в полной мере оценить качество диагностики МК. В крупном промышленном регионе, Самарской области, выявлена постоянная многолетняя тенденция к увеличению количества

заболевших МК. В связи с этим была внедрена мультиагентная система диагностики, которая включала обучение специалистов, авторскую экспертную систему диагностики МК и санитарно-просветительскую работу с населением. Также было изучено влияние этих мер на диагностику МК, особенно «тонкой» МК (толщиной не более 1 мм), с использованием методов статистики.

Цель исследования – оценка эффективности ранней диагностики МК в период с 1995 по 2019 г. в Самарской области в связи с внедрением мультиагентной технологии.

Задачи исследования:

1. Анализ динамики выявления МК: абсолютного числа заболевших всех возрастов, пациентов с «тонкой» МК; показателей доли I–II стадий и доли «незрелой» МК в Самарской области за период с 1995 по 2019 г.
2. Сравнительный анализ за периоды 2000–2009 и 2010–2019 гг. диагностированной «незрелой» МК в абсолютных числах, процента выявления «тонкой» меланомы у мужчин и женщин всех возрастов, абсолютного числа и доли I–II стадий МК.
3. Оценка достоверности различий с использованием критерия Стьюдента и темпов прироста показателя доли I–II стадий и «незрелой» МК путем линейной аппроксимации динамических рядов.

Материалы и методы

В процессе научного исследования был проведен ретроспективный анализ генеральной совокупности пациентов с МК в Самарской области: изучена первичная учетная документация – амбулаторные карты пациентов (Приказ Минздрава России № 834н от 15.12.2014 (в ред. от 09.01.2018) «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению» с «Порядком заполнения учетной формы № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях»), прошедших обследование и лечение в ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; извещения о впервые выявленном злокачественном новообразовании (форма № 090/у); протоколы запущенности (форма № 027–2/у); годовые отчеты Самарского областного клинического онкологического диспансера – данные статистических отчетов (форма № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями за данный год» и форма № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями за данный год», утвержденные Постановлением Госкомстата России № 49 от 29.06.1999).

Стадирование МК производилось по классификации TNM AJCC/УICC 8-го пересмотра (2017) [20, 26]. В данном случае выборка пациентов с меланомой осуществлялась по уровню инвазии опухоли (критерий pT). Критерием включения в ретроспективное исследование было соблюдение одновременно 2 условий: I стадия заболевания;

уровень инвазии опухоли по Бреслоу не более 1 мм, что соответствует по классификации AJCC/УICC 8-го пересмотра (2017) pT *in situ* и pT1 (a, b). Уровень инвазии T2a (толщина опухоли составляет >1,0 и ≤2,0 мм) и далее, более глубокие уровни распространения в дерму (pT3, pT4) были исключены из исследования ввиду того, что диагностика МК на более поздних стадиях является неоптимальной.

При дальнейшем анализе с использованием вторичных методов статистической обработки на базе первичных результатов выявлены скрытые закономерности и особенности изменения показателей. Применялись вторичные методы: построены динамические ряды количества заболевших в зависимости от стадии и уровня инвазии опухоли, проанализировано изменение показателя с помощью линейной и полиномиальной аппроксимации, выбирался наиболее статистически достоверный тренд (R^2). Для оценки влияния на диагностику МК на I–II и «ранней», неинвазивной, стадиях внешних факторов – использования мультиагентной системы в 2010–2019 гг. по сравнению с предыдущим периодом (2000–2009 гг.) – были сформулированы «нулевые» гипотезы: гипотеза 1 – число выявленных пациентов на I–II стадии не изменилось; гипотеза 2 – доля I–II стадий не увеличилась; гипотеза 3 – в результате внедренной мультиагентной системы диагностика МК на доинвазивной стадии (доля «незрелой» МК) не изменилась; гипотеза 4 – количество заболевших «незрелой» МК не увеличилось.

С целью проверки этих 4 гипотез был рассчитан критерий Стьюдента для динамических рядов суммарно общей доли pT *in situ*, pT1a, pT1b стадий в общем количестве заболевших (качество диагностики «ранней» меланомы); для абсолютных чисел динамических рядов количества заболевших «тонкой» МК за периоды 2000–2009 и 2010–2019 гг. соответственно, и доли I–II стадий.

Оценка гипотезы проводилась по общепринятому критерию: если различия существуют, то для того чтобы считать их статистически значимыми, – $p < 0,05$.

Мультиагентная технология схематично представлена на рис. 1.

Результаты исследования

Для оценки ситуации в крупном промышленном регионе было проведено исследование динамики абсолютного числа заболевших МК с 1995 по 2019 г. Результат представлен на рис. 2.

Как видно из представленных данных, отмечается рост числа заболевших, что описывается уравнением линейного вида $y = 5,9238x + 132,31$, достоверность аппроксимации $R^2 = 0,8322$. Наибольшее число пациентов зарегистрировано в 2017 г. – 304, наименьшее – в 1999 г. – 140. Уравнение линейной аппроксимации показывает направление тренда. По коэффициенту R^2 определяется сила тренда, в нашем случае она составила 83,22 %.

Для оценки качества диагностики МК в Самарской области была проведена оценка доли I–II стадий

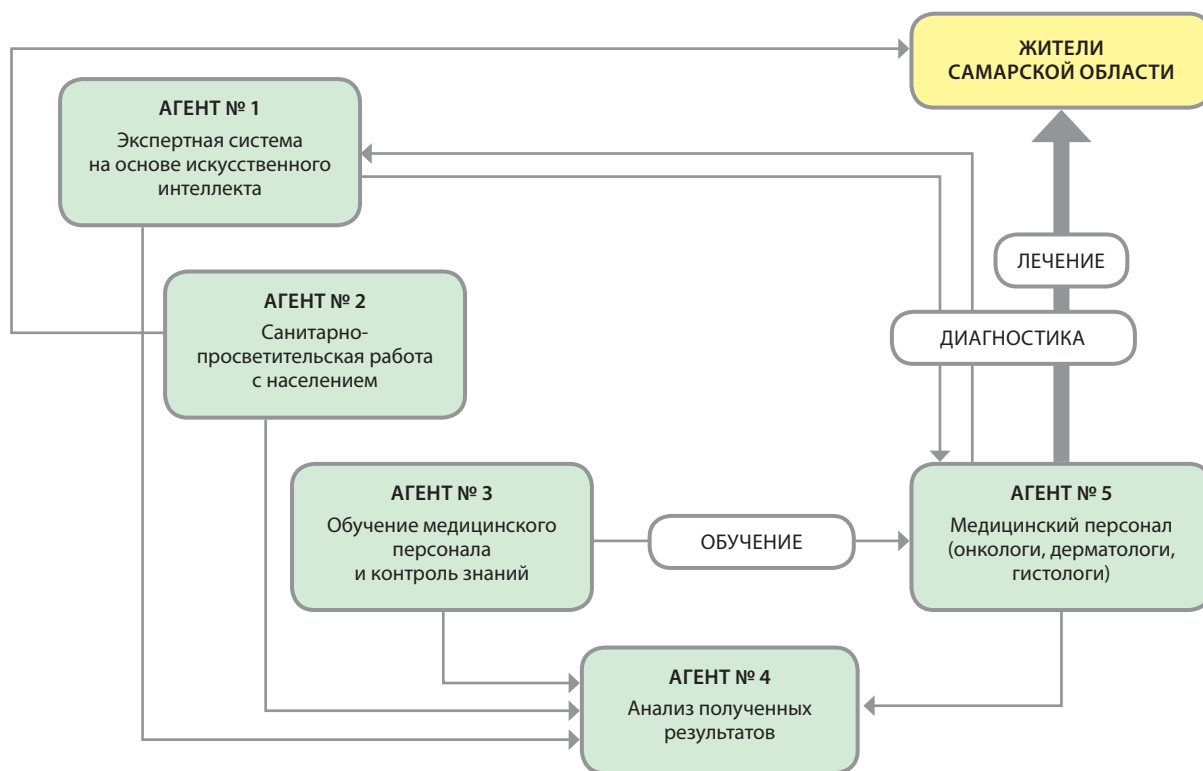


Рис. 1. Структура мультиагентной системы, примененной в ходе акции: потоки информации, агенты

выявленных заболеваний за соответствующие отчетные годы. Отмечалась положительная динамика по уравнению линейного вида $y = 0,339x + 74,776$ с низкой достоверностью аппроксимации $R^2 = 0,106$ (рис. 3).

Как видно из представленных данных, наиболее эффективно диагностика проводилась в 2017 г. – у 88,49 % пациентов МК была выявлена на I–II стадии, наименьший

показатель зарегистрирован в 2011 г. – 67,77 %; в среднем за исследуемый период на I–II стадии МК выявлялась у 78,67 % пациентов.

Но диагностика МК на I–II стадии не является оптимальной, в связи с чем были построены динамические ряды абсолютного числа заболевших «тонкой», неинвазивной МК толщиной до 1 мм (рис. 4).

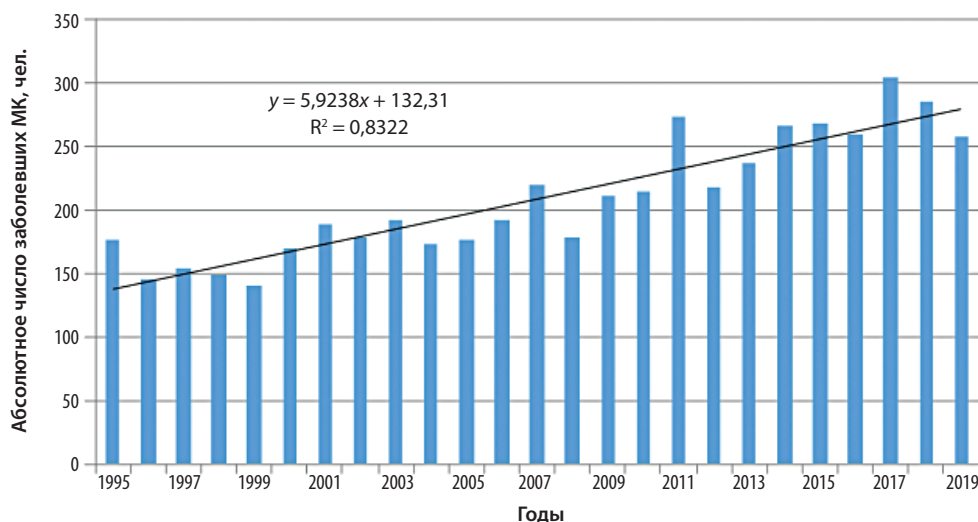


Рис. 2. Динамика абсолютного числа заболевших меланомой кожи (МК) в Самарской области с 1995 по 2019 г.

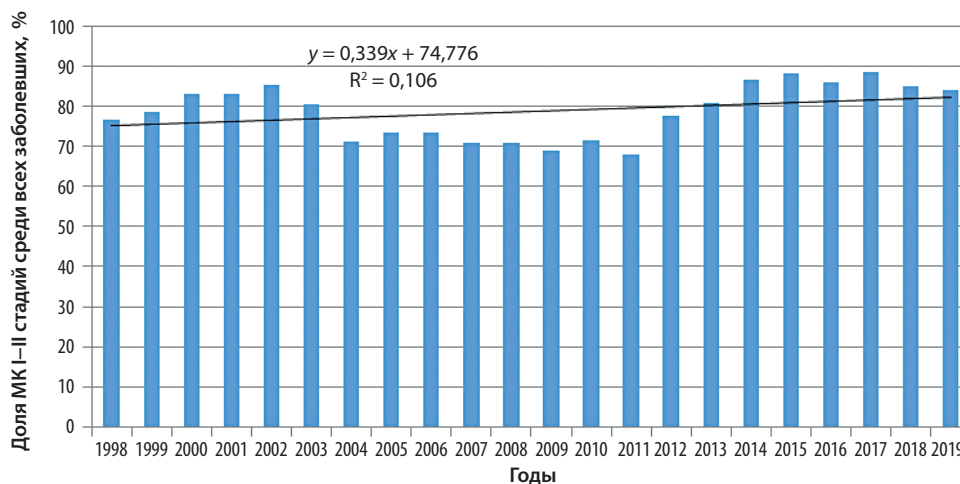


Рис. 3. Динамика показателя доли I–II стадий среди всех заболевших меланомой кожи (МК) в Самарской области с 1998 по 2019 г.

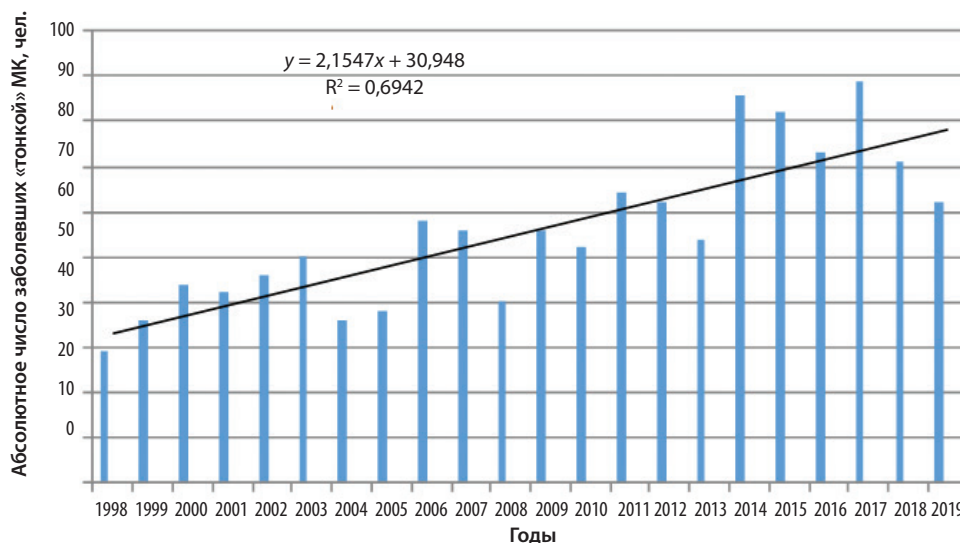


Рис. 4. Динамика абсолютного числа заболевших «тонкой» меланомой кожи (МК) (*pT in situ*, *pT1a*, *pT1b*) в Самарской области с 1998 по 2019 г.

Анализируя полученные данные, отмечаем постепенный волнообразный рост абсолютного числа заболевших «незрелой» МК, который описывается уравнением линейного вида $y = 2,1547x + 30,948$, $R^2 = 0,6942$. Наибольшее число пациентов на доинвазивной стадии было выявлено в 2017 г. – 89, наименьшее – в 1998 г. – 29, в среднем за 1 год выявлялось 56 человек.

Для оценки качества работы онкологической службы региона был проведен анализ динамики доли диагностируемой МК толщиной не более 1 мм за период 1998–2019 гг. (рис. 5).

Как видно из представленных данных, отмечается незначительная положительная динамика, что отражается уравнением линейного вида $y = 0,2217x + 22,893$, коэффициент достоверности тренда $R^2 = 0,1819$. Наибольшее значение приходится на 2014 г. – 32,33 %, наименьшее – на 1998 г. – 19,33 %, в среднем на доинвазивной стадии МК диагностируется в 25,44 % случаев.

В связи с тем, что в Самарской области наблюдался рост заболеваемости МК и числа заболевших, в период с 2010 по 2019 г. была внедрена мультиагентная система ранней диагностики МК. Проведена оценка эффективности внедрения мультиагентной системы в 2010–2019 гг. по сравнению с периодом 2000–2009 гг. Также выполнено сравнительное исследование выявления «незрелой» МК за 2000–2009 и 2010–2019 гг., в абсолютных числах заболевших (рис. 6).

Из графика видно, что общее число заболевших МК увеличивалось неравномерно: $y = 1,9818x + 58,6$, $R^2 = 0,2142$ (2010–2019 гг.), и $y = 1,0303x + 40,933$, $R^2 = 0,1519$ (2000–2009 гг.), темп прироста абсолютного числа выявленных пациентов с МК на доинвазивной стадии был выше за период с 2009 по 2019 г. ($1,9818x > 1,0303x$), следовательно, кампания по диагностике МК была эффективна.

Для анализа эффективности диагностики МК были построены динамические ряды долей и абсолютных

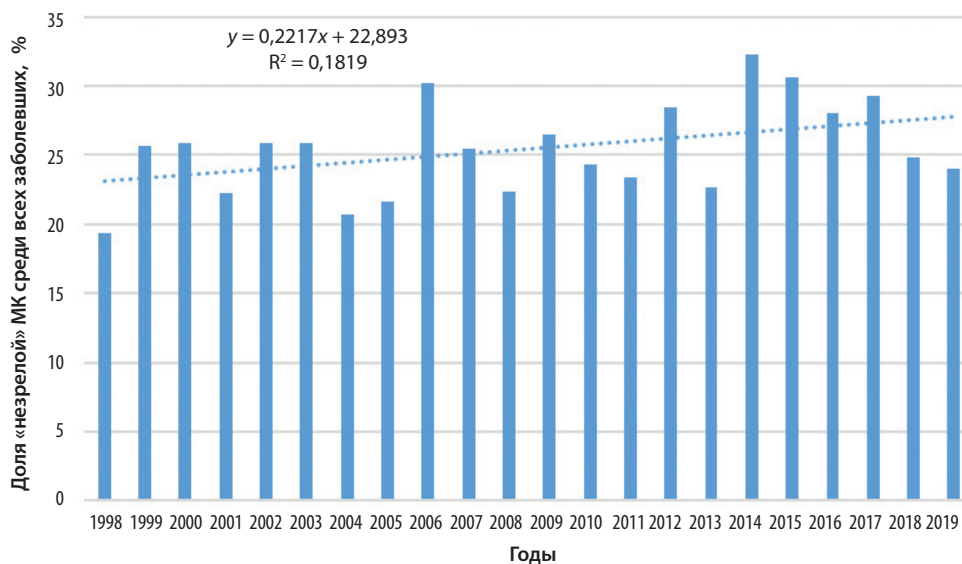


Рис. 5. Динамика показателя доли «незрелой» меланомы кожи (МК) среди всех заболевших МК в Самарской области с 1998 по 2019 г.

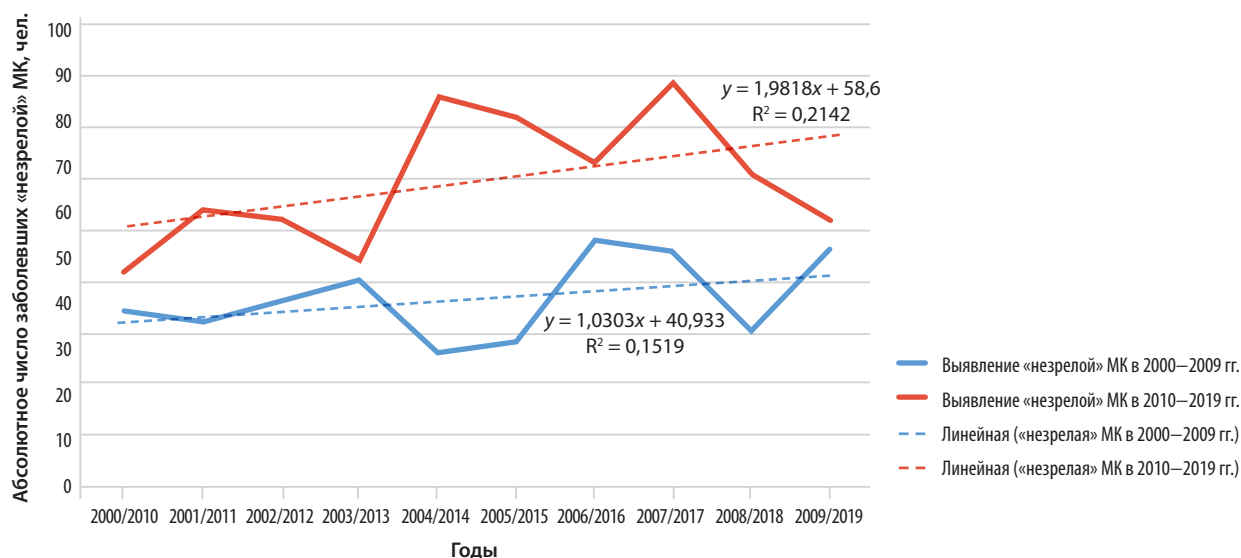


Рис. 6. Сравнительный анализ показателей выявления «незрелой» меланомы кожи (МК) в 2000–2009 и 2010–2019 гг. в абсолютных числах заболевших

значений «тонкой» МК, всех заболевших за период с 2000 по 2009 г. (рис. 7).

Как видно из представленных данных, в период с 2000 по 2009 г. в среднем «тонкой» МК заболело 47 человек в год, что составляло в среднем 24,66 % от общего числа выявленных пациентов.

В 2010–2019 гг. картина диагностики МК на доинвазивной стадии мало изменилась (рис. 8).

Как видно из представленных данных, в среднем диагноз на ранней стадии ставился в 26,8 % случаев, за отчетный год выявлялось в среднем 70 пациентов.

Была проанализирована диагностика «незрелой» МК за 2000–2009 и 2010–2019 гг. (рис. 9). На гистограмме

видно, что доля «тонкой» меланомы была выше в 2011, 2012, 2014, 2015, 2017, 2018 гг. в одинаковые временные интервалы.

С целью изучения в табл. 1 приведены сравнительные показатели за исследуемые периоды (2000–2009 и 2010–2019 гг.).

Как видно из данных табл. 1, средний процент диагностируемой «тонкой» меланомы за исследуемые периоды до и после внедрения мультиагентной системы увеличился с 24,76 до 26,89 %, а доля I–II стадий – с 75,82 до 81,90 %. Была поставлена задача оценить достоверность данных изменений. Для этого использовался критерий Стьюдента, сформулированы «нулевые» гипотезы, которые предстояло

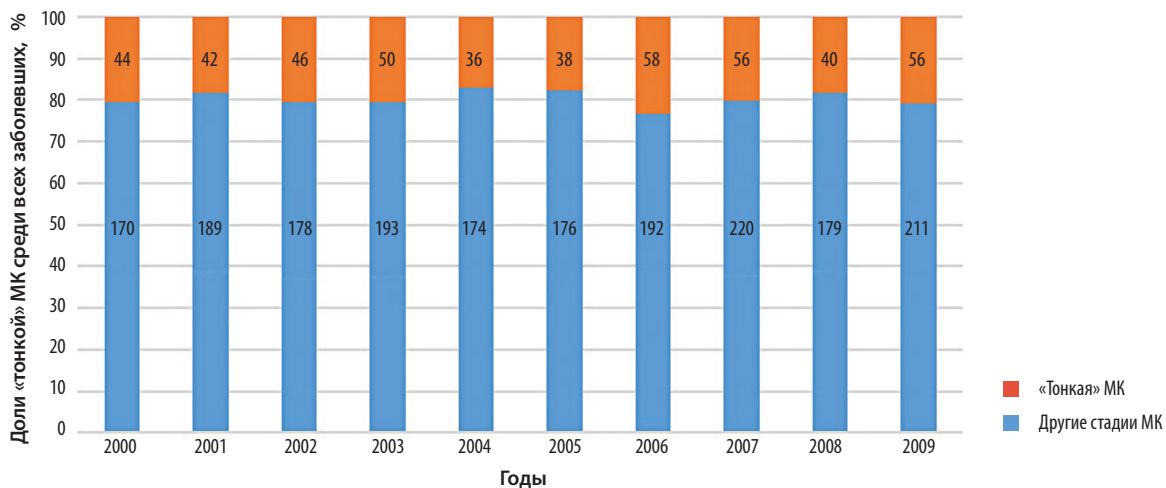


Рис. 7. Сравнительный анализ абсолютных значений (отмечены на столбцах гистограммы) и долей «тонкой» меланомы кожи (МК) среди всех заболевших за период с 2000 по 2009 г.

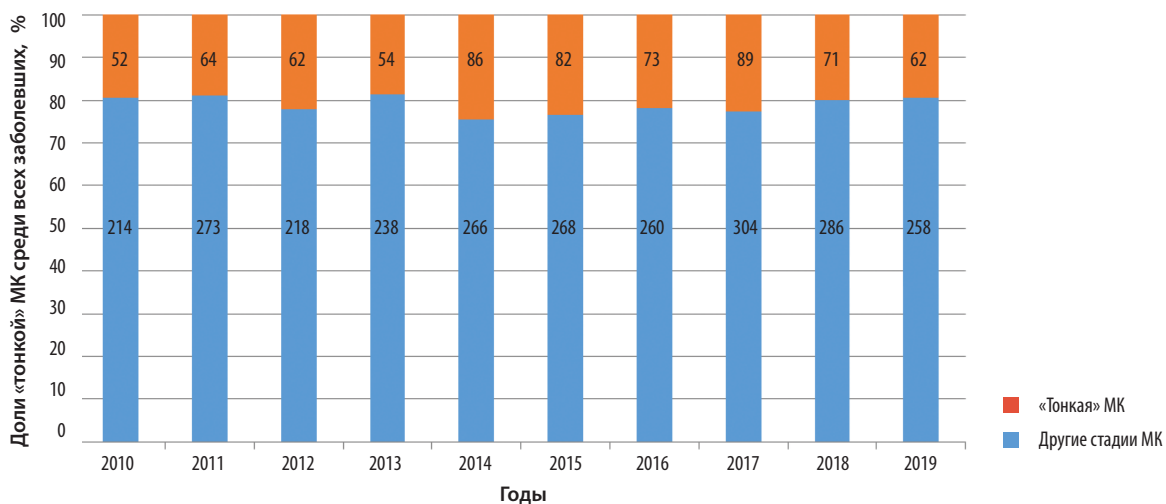


Рис. 8. Сравнительный анализ абсолютных значений (отмечены на столбцах гистограммы) и долей «тонкой» меланомы кожи (МК) среди всех заболевших за период с 2010 по 2019 г.

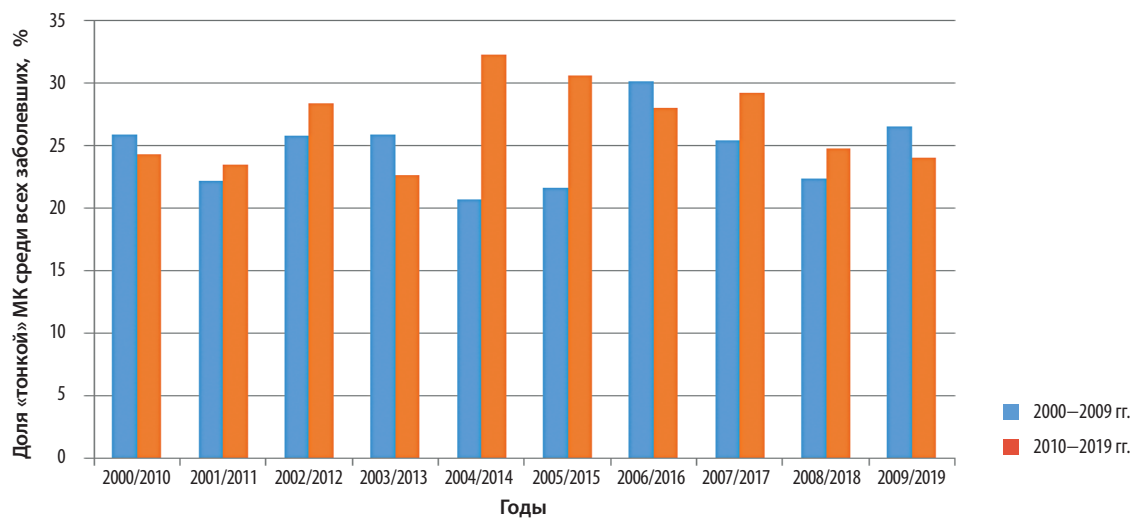


Рис. 9. Сравнительный анализ показателей выявления «тонкой» меланомы кожи (МК) в 2000–2009 и 2010–2019 гг. в процентах от всех заболевших МК

Таблица 1. Показатели эффективности диагностики меланомы кожи (МК) за исследуемые периоды

Показатель	2000–2009	2010–2019
МК всех стадий, всего за период, абс.	1882	2585
«Тонкая» МК, абс.	466	695
Доля «тонкой» МК в среднем за период, %	24,76	26,89
Прирост показателя доли «тонкой» МК, %	2,12	
МК I–II стадии, абс.	1427	2117
Доля I–II стадий МК, %	75,82	81,90
Прирост показателя доли I–II стадий МК, %	6,07	

либо опровергнуть, либо подтвердить. Гипотеза: в результате внедренной мультиагентной системы диагностика МК I–II стадий и «тонкой» МК улучшилась.

Формулируем 2 утверждения, которые необходимо доказать статистически:

- 1) различия между показателями до и после внедрения мультиагентной системы недостоверны;
- 2) различия между показателями до и после внедрения мультиагентной системы достоверны.

Данные о достоверности различий и выводы представлены в табл. 2.

Поскольку величина вероятности случайного появления события в анализируемых выборках (2000–2009 и 2010–2019 гг.) меньше уровня значимости ($p = 0,05$), то нулевая гипотеза отклоняется. Следовательно, различия между выборками неслучайные, и средние выборки считаются достоверно отличающимися друг от друга. Поэтому на основании применения критерия Стьюдента можно сделать вывод о том, что различия между группами статистически достоверны.

В данном случае, разумеется, увеличилось абсолютное количество пациентов с «тонкой» МК ($t = 7,9395 \times 10^{-5}$, $p < 0,05$) и количество пациентов с I–II стадией ($t = 1,0195 \times 10^{-5}$, $p < 0,05$), так как это связано с увеличением общего числа

больных с МК. Однако с качеством диагностики МК не все так однозначно. Доля диагностируемой МК на I–II стадии в результате внедрения мультиагентной системы достоверно увеличилась ($t = 0,04113219$, $p < 0,05$), однако доля «незрелой» МК не показала статистически значимых изменений ($t = 0,07303817$, $p > 0,05$), хотя среднее значение доли «незрелой» МК также увеличилось.

Обсуждение результатов

При анализе использования мультиагентной технологии в диагностике МК на примере крупного промышленного региона с многомиллионным населением выявлены следующие закономерности.

Число заболевших МК в Самарской области за период с 1995 по 2019 г. увеличивалось по уравнению линейного тренда вида $y = 5,9238x + 132,31$, достоверность аппроксимации $R^2 = 0,8322$.

По уравнению линейной аппроксимации доля I–II стадии увеличивалась ($y = 0,339x + 74,776$, $R^2 = 0,106$) с 24,76 % (2000–2009 гг.) до 26,89 % (2009–2019 гг.), достоверность различий: $t = 0,0411$, $p < 0,05$. Это связано с проделанной в исследуемом периоде работой по внедрению мультиагентной системы, новых методик диагностики, авторской экспертной системы, авторской методики обучения специалистов.

Таблица 2. Сравнительный анализ достоверности различий показателей диагностики меланомы кожи (МК) за периоды 2000–2009 и 2010–2019 гг. на основании использования критерия Стьюдента

Показатели ранней диагностики МК	Значение <i>t</i> -критерия Стьюдента	Критерий <i>p</i>	Комментарии
«Тонкая» МК, абс.	$7,9395 \times 10^{-5}$	$p < 0,05$	Различие достоверно
Доля «тонкой» МК среди всех заболевших	0,07303817	$p > 0,05$	Различие недостоверно
МК I–II стадии, абс.	$1,0195 \times 10^{-5}$	$p < 0,05$	Различие достоверно
Доля I–II стадии МК среди всех заболевших	0,04113219	$p < 0,05$	Различие достоверно

Темп прироста абсолютного количества выявленных пациентов с МК на доинвазивной стадии по уравнению линейной аппроксимации был выше в период с 2009 по 2019 г. ($1,9818x > 1,0303x$) по сравнению с 2000–2009 гг., однако достоверность этого тренда была невысока (R^2 не превышал 0,2 в обоих случаях). Анализируя достоверность различий с использованием коэффициента Стьюдента, следует отметить, что доля «тонкой» МК за период 2000–2009 и 2010–2019 гг. существенно не изменилась, хотя и формально выросла на 2,12 % (с 24,76 до 26,89 % за исследуемые периоды), достоверность различий: $t = 0,07303817, p > 0,05$ (различие недостоверно).

Это может быть связано с тем, что для ранней диагностики МК требуется внедрение цифровых дерматоскопов в рутинную практику и улучшение доступности экспертной диагностики, что было показано в результате 3-дневной акции.

Таким образом, для увеличения доли диагностируемых «незрелых» МК в структуре заболевших обычных, традиционных методов диагностики (санитарно-просветительская работа, повышение уровня врачей первичного контакта и т. п.) недостаточно. Требуется широкое внедрение цифровой дерматоскопии, повышение доступности

экспертной помощи (экспертов-онкодерматологов) и неинвазивной диагностики за счет использования экспертных систем на основе искусственного интеллекта.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Число заболевших МК в Самарской области в период с 1995 по 2019 г. увеличивалось.
2. Доля диагностируемой МК I–II стадий в результате применения мультиагентной технологии увеличилась с 75,82 % (период 2000–2009 гг.) до 81,90 % (период 2009–2019 гг.).
3. Доля диагностируемой «незрелой» МК увеличилась (+2,12 %), однако это увеличение было недостоверно ($t = 0,07303817, p < 0,05$).
4. Для эффективной диагностики МК на I–II стадии достаточно усиления обычных мер, включающих санитарно-просветительскую работу, работу по увеличению грамотности населения и медицинского персонала, применение экспертной системы, основанной на искусственном интеллекте, однако в диагностике на доинвазивной стадии эти меры малоэффективны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schadendorf D., van Akkooi A.C.J., Berking C. et al. Melanoma. *Lancet* 2018;392(10151):971–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31559-9. PMID: 30238891
2. Quintanilla-Dieck M.J., Bichakjian C.K. Management of Early-Stage Melanoma. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2019; 27(1):35–42. DOI: 10.1016/j.fsc.2018.08.003. PMID: 30420071.
3. Higgins H.W. 2nd, Lee K.C., Galan A., Leffell D.J. Melanoma *in situ*: Part I. Epidemiology, Screening, and Clinical Features. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(2):181–90, quiz 191–2. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.04.014. PMID: 26183967.
4. Corneli P., Zalaudek I., Magaton Rizzi G., di Meo N. Improving the Early Diagnosis of Early Nodular Melanoma: Can We Do Better? *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18(10):1007–12. DOI: 10.1080/14737140.2018.1507822. PMID: 30079779.
5. Dinnes J., Deeks J.J., Grainge M.J. et al. Visual Inspection for Diagnosing Cutaneous Melanoma in Adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12(12):CD013194. DOI: 10.1002/14651858.CD013194. PMID: 30521684.
6. Dinnes J., Deeks J.J., Chuchu N. et al. Dermoscopy, With and Without Visual Inspection, for Diagnosing Melanoma in Adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12(12):CD011902. DOI: 10.1002/14651858.CD011902.pub2. PMID: 30521682.
7. Tarhini A.A., Lorigan P., Leachman S. Operable Melanoma: Screening, Prognostication, and Adjuvant and Neoadjuvant Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017;37:651–60. DOI: 10.14694/EDBK_174930.
8. Ferris L.K., Saul M.I., Lin Y. et al. A Large Skin Cancer Screening Quality Initiative: Description and First-Year Outcomes. *JAMA Oncol* 2017;3(8):1112–15. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.6779.
9. Hartman R.I., Lin J.Y. Cutaneous Melanoma—A Review in Detection, Staging, and Management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33(1):25–38. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.09.005.
10. Tracey E.H., Vij A. Updates in Melanoma. *Dermatol Clin* 2019;37(1):73–82. DOI: 10.1016/j.det.2018.08.003.
11. Ko D., Lipner S.R. Comment on: “The first 30 years of the American Academy of Dermatology skin cancer screening program: 1985–2014”. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(1):e23. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.056.
12. Prado G., D’Amore P., Tagliero A. et al. A cross-sectional study of trends in the stage of melanoma at diagnosis in the United States from 2001–2011. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(5):1057–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.030.
13. Moloney F.J., Guitera P., Coates E. et al. Detection of primary melanoma in individuals at extreme high risk: a prospective 5-year follow-up study. *JAMA Dermatol* 2014;150(8):819–27. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.514. PMID: 24964862.
14. Shellenberger R., Nabhan M., Kakaraparthi S. Melanoma Screening: A Plan for Improving Early Detection. *Ann Med* 2016;48(3):142–8. DOI: 10.3109/07853890.2016.1145795. PMID: 26911192.
15. Kaiser M., Schiller J., Schreckenberger C. The effectiveness of a population-based skin cancer screening program: evidence from Germany. *Eur J Health Econ* 2018;19(3):355–67. DOI: 10.1007/s10198-017-0888-4.
16. Stang A., Garbe C., Autier P., Jöckel K.H. The many unanswered questions related to the German skin cancer screening programme. *Eur J Cancer* 2016;64:83–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.05.029.
17. Wemli K.J., Henrikson N.B., Morrison C.C. et al. Screening for Skin Cancer in Adults: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Jul. Report No.: 14-05210-EF-1. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews.
18. Katalinic A., Eisemann N., Waldmann A. Skin Cancer Screening in Germany. Documenting

- Melanoma Incidence and Mortality From 2008 to 2013. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(38):629–34. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0629.
19. Hübner J., Waldmann A., Eisemann N. et al. Association between risk factors and detection of cutaneous melanoma in the setting of a population-based skin cancer screening. *Eur J Cancer Prev* 2017;27(6):1. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000392.
 20. Barr R.G. Foreword to the Second Set of WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. *Ultrasound Med Biol* 2017; 43(1):1–3.
 21. Waldmann A., Nolte S., Weinstock M.A. et al. Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany – an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening. *Br J Cancer* 2012;106(5):970–4. DOI: 10.1038/bjc.2012.22.
 22. Hübner J., Eisemann N., Brunßen A., Katalinic A. [Skin cancer screening in Germany: review after ten years] [Article in German]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2018 Dec;61(12):1536–43. DOI: 10.1007/s00103-018-2836-6. PMID: 30411137.
 23. Roncati L., Pusiol T., Piscioli F. Prognostic Predictors of Thin Melanoma in Clinico-Pathological Practice. *Acta Dermatovenerol Croat* 2017;25(2):159–60. PMID: 28871933.
 24. Klapperich M.E., Bowen G.M., Grossman D. Current Controversies in Early-Stage Melanoma: Questions on Management and Surveillance. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(1):15–25. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.03.054. PMID: 30553299.
 25. Scott J.D., McKinley B.P., Bishop A., Trocha S.D. Treatment and Outcomes of Melanoma With a Breslow's Depth Greater Than or Equal to One Millimeter in a Regional Teaching Hospital. *Am Surg* 2005;71(3):198–201.
 26. Gershenwald J., Scolyer R., Hess K. et al. Melanoma of the skin. In: *AJCC Cancer Staging Manual* 8th ed. edn. Edited by Amin M., Edge S., Greene F. et al. New York: Springer International Publishing; 2017. Pp. 563–85.

Вклад авторов

Е.Ю. Неретин: сбор и обработка материала, написание текста статьи, статистическая обработка данных;
Т.Г. Золотарева: подготовка статьи к публикации.

Authors' contributions

E.Yu. Neretin: collection and processing of material, writing the article text, statistical processing of data;
T.G. Zolotareva: preparation of an article for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Ю. Неретин / E.Yu. Neretin: <https://orcid.org/0000-0002-2316-7482>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Молекулярно-генетическая характеристика редких меланоцитарных опухолей у детей

Т.С. Бельшева¹, Я.В. Вишневецкая¹, И.С. Клецкая², А.М. Строганова¹, Д.И. Софронов¹, С.Н. Михайлова¹, С.М. Шумилова³, Г.С. Краснов³, В.В. Семенова³, Т.В. Наседкина³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

³Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук; Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32

Контакты: Бельшева Татьяна Сергеевна klinderma@bk.ru

Цель исследования – анализ молекулярно-генетического профиля редких меланоцитарных опухолей у детей, включая меланому кожи.

Материалы и методы. Проведено изучение образцов ткани меланоцитарных новообразований 11 пациентов детского возраста с меланоцитарными опухолями методом таргетного секвенирования геномной ДНК. Исследовали кодирующие участки генов, участвующих в процессах меланогенеза, меланомогенеза, пролиферации, клеточной адгезии.

Результаты. В 2 случаях в гигантских врожденных меланоцитарных невусах выявлены мутации в гене *NRAS*, такие же мутации были обнаружены в образцах меланом, развившихся в этих невусах. В обоих случаях меланомы, развившаяся в гигантских врожденных меланоцитарных невусах, обладала агрессивным биологическим поведением. У 1 из пациентов в образце меланомы была выявлена мутация в гене *CTNNB1*, которая отсутствовала в клетках ткани невуса. В 2 случаях невусов Шпитца, в лентигозном меланоцитарном невусе и невусе Рида были выявлены мутации в промоторном участке гена *TERT* (с.-269G>A и с.-348G>C). Мутация V600E в гене *BRAF* была обнаружена в диспластическом невусе и невусе Рида, в последнем случае выявлено ее сочетание с мутациями в промоторе гена *TERT*. В образце голубого невуса была выявлена мутация p.Q209L в гене *GNAQ*, что является патогномичным генетическим нарушением при этом типе меланоцитарных невусов.

Заключение. Изучение спектра мутаций в образцах редких меланоцитарных опухолей у детей, включая меланому, свидетельствует о том, что тип выявленной мутации в значительной степени ассоциирован с клинической характеристикой невуса.

Ключевые слова: меланома, дети, редкие меланоцитарные опухоли, голубой невус, невус Шпитца, злокачественная трансформация, молекулярно-генетический профиль, гены, мутации, аллели

Для цитирования: Бельшева Т.С., Вишневецкая Я.В., Клецкая И.С. и др. Молекулярно-генетическая характеристика редких меланоцитарных опухолей у детей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(4):32–9.

MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISTICS OF RARE MELANOCYTIC TUMORS IN CHILDREN

T.S. Belysheva¹, Y.V. Vishnevskaya¹, I.S. Kletskaya², A.M. Stroganova¹, D.I. Sofronov¹, S.N. Mikhaylova¹, S.M. Shumilova³, G.S. Krasnov³, V.V. Semenova³, T.V. Nasedkina³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; 117 Leninsky prosp., Moscow 119571, Russia;

³Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences; 32 Vavilov St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Belysheva Tatiana Sergeevna klinderma@bk.ru

Aim of the study – to analyze the molecular genetic profile of rare melanocytic tumors in children, including skin melanoma.

Materials and methods. The study of melanocytic neoplasms tissue samples of 11 pediatric patients with melanocytic tumors was carried out by the method of targeted genomic DNA sequencing. The coding regions of genes involved in the processes of melanogenesis, melanomogenesis, proliferation, cell adhesion were investigated.

Results. It was found that in two cases in giant congenital melanocytic nevi there were mutations in the *NRAS* gene, the same mutations were found in samples of melanomas that developed against the background of these nevi. In both cases, the developed melanomas were highly malignant. In one patient, a mutation in the *CTNNB1* gene was detected

in a melanoma sample, which is absent in the nevi tissue cells. In two cases of Spitz nevus, in the lentiginous melanocytic nevus and in the Reed nevus, mutations in the promoter region of the *TERT* gene (c.-269G>A and c.-348G>C) were detected.

The V600E mutation in the *BRAF* gene was found in dysplastic nevus and Reed nevus; in the latter case, its combination with mutations in the *TERT* gene promoter was revealed. In a sample of a blue nevus, the p.Q209L mutation in the *GNAQ* gene was detected, which is a pathognomonic genetic aberration, associated with this type of melanocytic nevus.

Conclusion. The study of the spectrum of mutations in samples of children with rare melanocytic tumors, including melanoma, indicates that the type of mutation identified was largely associated with the clinical characteristics of the nevus.

Key words: melanoma, children, rare melanocytic tumors, blue nevus, Spitz's nevus, malignant transformation, molecular genetics profile, genes, mutations, alleles

For citation: Belysheva T.S., Vishnevskaya Y.V., Kletskaya I.S. et al. Molecular-genetic characteristics of rare melanocytic tumors in children. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020;12(4):32–9. (In Russ.).

Введение

Детская меланома является редким заболеванием, которое диагностируется с частотой 6 случаев на 1 млн детей, на ее долю приходится от 1 до 4 % в структуре всей заболеваемости меланомой. Эти опухоли представляют собой гетерогенную группу меланоцитарных новообразований, которые могут быть подразделены на 3 подгруппы с учетом их клинических и гистологических признаков [1, 2]. К первому типу относится конвенциональная меланома (conventional melanoma) у детей, которой присущи характеристики меланомы, возникающей у взрослых вследствие воздействия на кожу солнечной радиации. Конвенциональная меланома чрезвычайно редко встречается до полового созревания, поэтому большинство педиатрических пациентов с этой опухолью составляют подростки [3, 4].

Второй тип возникает в связи с большим/гигантским врожденным меланоцитарным невусом (ВМН). ВМН выявляются у новорожденных с частотой 1:100, при этом риск их малигнизации зависит от размера невуса. Для небольших новообразований его величина составляет менее 1 %, этот риск часто реализуется после пубертата. В то же время при ВМН диаметром более 40 см риск возникновения меланомы возрастает до 5–10 %, а сателлиты достоверно ассоциированы с нейрокутаным меланозом, который связан с повышенным риском меланом не только кожной, но и висцеральной локализации (центральная нервная система). Чаще всего такое событие реализуется в 1-м десятилетии жизни [5, 6].

Выделяют также 3-ю группу – шпитцOIDные меланоцитарные опухоли. К ним относятся меланома Шпитца и атипичная опухоль (невус) Шпитца, представляющие собой различные гистологические варианты с менее агрессивным клиническим течением по сравнению с обычной меланомой и пониженным экстранодальным метастатическим потенциалом [7, 8].

Традиционные критерии ABCDE (Asymmetry/асимметрия; Border irregularity/граница/неровность края; Colour variegation/цвет (полихромия); Diameter >6 mm/диаметр >6 мм; Evolution/эволюция/изменение образования), используемые для диагностики меланомы у взрослых,

не могут быть применены в полной мере при детской меланоме, в связи с чем были предложены педиатрические критерии ABCDE, предусматривающие оценку по следующим признакам: Amelanotic/амеланотическая; Bleeding or bump/кровоточивость или возвышение; Colourless or colour uniformity/бесцветность или однородность цвета; De novo or diameter >6 mm/появление *de novo* или диаметр >6 мм; Evolution/эволюция/изменение образования.

В повседневной клинической практике в качестве основного инструмента для выявления меланоопасных опухолей кожи у детей используется дерматоскопия, однако ведутся активные исследования по поиску молекулярных маркеров, характеризующих различные типы этих опухолей, предпринимаются попытки поиска генетических признаков, ассоциированных с повышенной вероятностью развития детских меланом. Несмотря на то что в отдельных сообщениях продемонстрирована целесообразность применения генетического тестирования с использованием таких молекулярных методов, как сравнительная геномная гибридизация и флуоресцентная гибридизация *in situ*, получаемая информация является пока недостаточной, в частности не позволяет надежно дифференцировать доброкачественные и злокачественные шпитцOIDные опухоли у детей [4]. В то же время полученные на основании проведенных исследований данные способствуют углублению представлений о молекулярных механизмах развития меланомы и все чаще служат основой для принятия решений о тактике лечения меланоцитарных опухолей кожи, в том числе детской меланомы [6–8].

Считается, что развитие меланомы – результат последовательного приобретения множественных мутаций, взаимодействие которых способствует формированию злокачественного новообразования [9, 10]. Первым событием в этой последовательности является возникновение драйверной мутации в сигнальном пути RAS/RAF/MEK, которая способствует пролиферации меланоцитов. Однако онкогенные мутации *BRAF* и *NRAS* или образование слитых генов в результате транслокаций являются недостаточными молекулярными событиями для развития

злокачественного новообразования, о чем свидетельствует их присутствие в невусах приобретенных, врожденных или шпитццидных типов [11]. Для злокачественной трансформации необходимы дополнительные генетические события, такие как нарушение сигнального пути супрессора опухоли RB/p16, активация пути PI3K/AKT и реактивация механизма поддержания теломер [12]. Относительно недавно обнаружены сигнатуры мутаций, ассоциированных с ультрафиолетовым излучением, в генах *TP53*, *RAC1*, *STK19*, *PPP6C*, *PREX2*, а также мутации в промоторе *TERT* (теломеразная обратная транскриптаза), что согласуется с этой моделью онкогенеза меланомы [13, 14].

В настоящее время большинство исследователей полагают, что при прогнозе возможной малигнизации пигментного новообразования кроме врожденного гигантского невуса следует уделять внимание также редким формам меланоцитарных невусов, таким как голубой невус, невус Шпитц и невус Рида [7, 15–17]. При этом необходимо учитывать, что спектр и частота мутаций в основных генах, кодирующих белки сигнальных путей, существенно различаются в разных типах невусов (табл. 1) [18].

Так, мутации в гене *NRAS* встречаются преимущественно во врожденных невусах, достигая частоты более 90 % при гигантских врожденных невусах [15, 19]. Для голубого невуса характерны мутации в гене *GNAQ*, частота которых превышает 80 % [13, 19].

Как показано в ряде работ, анализ профиля мутаций может рассматриваться в качестве важнейшего этапа дифференциальной диагностики невусов, его результаты также следует учитывать при прогнозировании малигнизации этих новообразований [20–23]. Дальнейшие исследования

в этом направлении позволят разработать более четкие диагностические критерии для определения меланомоопасных невусов.

Следует отметить, что до настоящего времени исследования мутаций при различных типах невусов проводились преимущественно в популяции взрослых пациентов. Значительное число сообщений, представленных в литературе, посвящено геномной характеристике меланомы у взрослых, при этом результаты генетического тестирования уже достаточно широко используются при планировании и проведении терапии меланомы. В то же время геномный ландшафт меланоцитарных опухолей у детей, включая детскую меланому, остается малоизученным, что свидетельствует о высокой актуальности проведения подобных исследований в детской популяции.

Цель исследования – анализ молекулярно-генетического профиля редких меланоцитарных опухолей у детей, включая меланому кожи.

Материалы и методы

В исследование было включено 11 пациентов с меланоцитарными опухолями в возрасте до 18 лет, наблюдавших и проходивших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Сведения о пациентах представлены в табл. 2.

В архивных образцах ткани меланоцитарных новообразований методом таргетного секвенирования геномной ДНК исследовали кодирующие участки генов, участвующих в процессах меланогенеза, меланомогенеза, пролиферации, клеточной адгезии.

Таблица 1. Спектр и частота мутаций в различных типах невусов

Тип невуса	Частота мутаций, %			
	<i>BRAF</i>	<i>NRAS</i>	<i>GNAQ</i>	Другие
ВМН (гигантский или большой)	5,2	94,7	–	–
ВМН (средний или малый)	30	70	–	–
Приобретенный невус	78	–	–	–
Диспластический невус	58	–	–	–
Голубой невус	6,8	2,3	83,7	–
Невус Шпитц	6,4	2,2	–	<i>HRAS</i> – 16,4, <i>ROS</i> , <i>ALK</i> fusion – 55
Меланома поверхностно распространяющаяся и узловая	50–60	20	–	–
Шпитц меланома	10	Редко	–	<i>ROS</i> , <i>ALK</i> fusion – 39
Меланома увеальная	–	–	50	–

Примечание. ВМН – врожденный меланоцитарный невус.

Таблица 2. Пол, возраст и диагноз детей с меланоцитарными опухолями

№	Пол	Возраст, лет	Диагноз
1	Жен.	6	Гигантский ВМН. Меланома, возникшая в ВМН
2	Жен.	16	Гигантский ВМН. Меланома, возникшая в ВМН
3	Муж.	13	Атипический невус Шпитц
4	Муж.	12	Невус Шпитц
5	Муж.	14	Невус Шпитц
6	Жен.	10	Невус Шпитц
7	Жен.	10	Лентигиозный невус с гало-реакцией
8	Жен.	13	Диспластический невус
9	Муж.	12	Невус Рида
10	Муж.	9	Невус Рида
11	Жен.	6	Голубой невус

Примечание. ВМН – врожденный меланоцитарный невус.

В 2 случаях меланомы на фоне гигантского врожденного невуса от каждого пациента были исследованы парные образцы невус – меланома. Также в исследование были включены 4 образца невуса Шпитц, 2 образца галоневуса, 2 образца невуса Рида и 1 образец голубого невуса.

Для проведения генетических исследований использовали фиксированные в формалине образцы меланоцитарных опухолей (парафиновые блоки). Для верификации гистологического диагноза готовили препарат на обычном предметном стекле, производилась окраска гематоксилином и эозином.

Для выделения ДНК из фиксированных архивных образцов операционного материала меланоцитарных опухолей использовали набор QIAamp DNA FFPE Tissue фирмы QIAGEN (Германия). Проводили ручную микродиссекцию пигментированных участков невусов под гистологическим контролем для обогащения препарата ДНК морфологически измененных клеток. При исследовании образцов меланомы, возникшей на фоне гигантского врожденного невуса, отдельно вырезали участки ткани невуса и участки, содержащие опухолевые клетки с гистологическими признаками меланомы. Концентрацию ДНК измеряли с помощью флуориметра Qubit 2 (Invitrogen, США) и набора реагентов Qubit dsDNA HS (Invitrogen, США), чистоту образцов ДНК (отношение поглощения на длинах волн 260 и 280 нм) оценивали с помощью микроспектрофотометра NanoDrop™ 3300 (Thermo Scientific, США), степень фрагментации выделенной ДНК определяли с помощью электрофореза в 2 % агарозном геле.

Целевые последовательности ДНК отбирали с использованием панели жидких зондов NimbleGen (Roche,

Швейцария). Библиотека олигонуклеотидных зондов включала последовательности, комплементарные кодирующим участкам следующих генов: *BRAF*, *TP53*, *TERT*, *FAT4*, *CDKN2A*, *NF1*, *ROS1*, *NRAS*, *NOTCH1*, *ERBB4*, *KDR*, *FGFR3*, *HRAS*, *ARID1A*, *PTEN*, *PIK3CA*, *KIT*, *CTNNA1*, *ATRX*, *SETD2*, *GNAQ*, *RAC1*, *PDGFRA*, *RASA1*, *KRAS*, *PREX2*, *GRIN2A*, *PTPRT*, *PTPRD*, *PPP6C*.

Подготовку образцов проводили по стандартному протоколу для приготовления быстрых библиотек KAPA Library Preparation Kit (Roche) согласно инструкциям производителя. Для ультразвуковой фрагментации ДНК использовали прибор Covaris (США). Фрагментировали 500 нг исходной опухолевой ДНК в общем объеме 53 мкл на фрагменты длиной 180–220 п. н., для проверки качества и определения размера конечной библиотеки использовали прибор BioAnalyzer 2100 (Agilent, США). Секвенирование проводили на платформе NextSeq500 (Illumina, США) методом парноконцевых чтений 2 × 75 со средним покрытием целевых участков не менее 500. Всего исследовали 14 образцов ДНК меланоцитарных опухолей детей, включая 2 образца меланомы на фоне гигантского врожденного невуса.

Проводили биоинформационный анализ и определение спектра соматических мутаций в меланоцитарных образованиях. После завершения секвенирования прибором были сгенерированы файлы формата FASTQ, содержащие «сырые» данные каждого образца. Для хранения и первичной обработки полученных на выходе файлов формата FASTQ использовали online-платформу BaseSpace (Illumina) (<https://basespace.illumina.com>). Анализ мутаций был проведен путем обработки полученных

данных с использованием online-платформы Galaxy (<https://usegalaxy.org>). Полученные последовательности были выравнены на референсный геном Human (*Homo sapiens*) (b37): hg_g1k_v37 с использованием BWA MEM. Варианты определяли с помощью FreeBayes, в результате были получены аннотированные данные в формате VCF. Для дальнейшей аннотации вариантов с участием известных баз данных использовали платформу ANNOVAR (<http://wannovar.wglab.org/>).

Для визуализации выравненных прочтений на референсном геноме, а также для определения процентного

соотношения прочтений с заменой и без нее использовали приложение IGV (Integrative Genomics Viewer) (<http://software.broadinstitute.org/software/igv>). Для верификации мутаций, выявленных методом NGS, также проводили секвенирование по Сэнгеру с использованием автоматического секвенатора Applied Biosystems 3730 DNA Analyzer (Applied Biosystems, США).

Результаты

Генетические варианты, выявленные в образцах меланоцитарных опухолей у детей, представлены в табл. 3.

Таблица 3. Генетические варианты, выявленные в образцах меланоцитарных опухолей у детей

№ пациента	Диагноз	Ген	Мутация	Аминокислота	Частота аллельного варианта
1н	Гигантский ВМН	<i>NRAS</i>	c.182A>T	p.Gln61Leu	0,43
1м	Меланома в ВМН	<i>NRAS</i>	c.182A>T	p.Gln61Leu	0,39
2н	Гигантский врожденный невус	<i>NRAS</i>	c.182A>G	p.Gln61Arg	0,31
2м	Меланома на фоне врожденного невуса	<i>NRAS</i>	c.182A>G	p.Gln61Arg	0,24
		<i>CTNNB1</i>	c.1161T>A	p.Asn387Lys	0,23
3	Атипический невус Шпитц	<i>TERT</i>	c.-269G>A	–	0,52
		<i>TERT</i>	c.-348G>C	–	0,6
4	Невус Шпитц	–	–	–	–
5	Невус Шпитц	<i>TERT</i>	c.-269G>A	–	–
		<i>TERT</i>	c.-348G>C	–	–
6	Невус Шпитц	<i>ARID1A</i>	c.2754G>C	p.Met918Ile	0,46
		<i>KDR</i>	c.889G>A	p.Val297Ile	0,48
7	Лентигиозный невус с гало-реакцией	<i>TERT</i>	c.-269G>A	–	–
		<i>TERT</i>	c.-348G>C	–	–
8	Диспластический невус	<i>BRAF</i>	c.1799T>A	p.Val600Glu	0,29
9	Невус Рида	<i>BRAF</i>	c.1799T>A	p.Val600Glu	0,23
		<i>TERT</i>	c.-269G>A	–	–
		<i>TERT</i>	c.-348G>C	–	–
		<i>CCND1</i>	c.88G>A	p.Ala30Thr	0,47
11	Голубой невус	<i>GNAQ</i>	c.626A>T	p.Gln209Leu	0,34

Примечание. ВМН – врожденный меланоцитарный невус.

В 14 образцах обнаружены мутации в 9 генах: 4 мутации *NRAS* (2 аллельных варианта), 8 мутаций *TERT* (2 аллельных варианта), 2 мутации *BRAF* (1 аллельный вариант), по 1 мутации в генах *CTNNB1*, *ARIDIA*, *KDR*, *KTT*, *CCND*, *GNAQ*.

Обсуждение

Диагностика меланоопасных невусов у детей представляет большую проблему, поскольку общепринятые критерии клинической диагностики меланомы, наблюдаемые у взрослых, часто отсутствуют у детей и подростков. Морфология и гистологические характеристики ткани невуса не всегда позволяют правильно определить тип невуса и оценить его потенциальную меланоопасность [22–24]. Исследование меланоцитарных образований у детей сопряжено с рядом сложностей, в первую очередь связанных с получением биопсийного материала. Коллекции клинического материала, собранные в рамках настоящего исследования, представляют безусловную ценность для дальнейшего изучения процессов злокачественной трансформации меланоцитарных новообразований кожи. Разработка молекулярно-генетических методов исследования имеет большое значение для дифференциальной диагностики меланоцитарных образований и дальнейшего прогноза заболевания.

Проведено сравнительное исследование спектра мутаций в образцах редких меланоцитарных опухолей у детей, включая меланому. Результаты исследования показали, что тип мутации в значительной степени зависит от клинической характеристики невуса. Так, в 2 случаях в гигантских врожденных невусах присутствовали мутации в гене *NRAS*, такие же мутации были обнаружены в образцах меланом, развившихся на фоне этих невусов (пациенты 1 и 2). Известно, что мутации в гене *NRAS* присутствуют в 97 % случаев врожденных невусов [17, 18]. Риск развития меланомы во врожденных невусах в первую очередь зависит от размера невуса. В обоих случаях меланомы, развившаяся на фоне гигантских невусов, обладала агрессивным биологическим поведением.

У пациента 2 в образце меланомы была выявлена мутация в гене *CTNNB1*, которая отсутствует в клетках ткани невуса. Известно, что ген *CTNNB1* кодирует β -катенин, который участвует в клеточной адгезии и регуляции Wnt-сигнального пути. Мутации *CTNNB1* встречаются в различных опухолях, в том числе при меланоме. Предполагают, что эти мутации способствуют отделению клеток друг от друга, повышая таким образом риск метастазирования [4, 10].

В 2 случаях невусов Шпитц (пациенты 3 и 5), в лентицином невусе (пациент 8) и в невусе Рида (пациент 10)

были выявлены мутации в промоторном участке гена *TERT* (с.-269G>A и с.-348G>C). Мутации в промоторе гена *TERT* часто обнаруживают в атипичных шпитцоидных опухолях, в том числе в меланомах Шпитц. Считается, что мутации *TERT* ответственны за более агрессивное клиническое течение и склонность опухоли к метастазированию [21]. В то же время, по мнению некоторых авторов, вопрос требует дальнейшего изучения [25].

В нашем случае мутации в промоторе гена *TERT* обнаружены при различных типах невусов (атипичный невус Шпитц, невус Шпитц, невус Рида, лентициномный невус), что, по-видимому, свидетельствует о том, что выявленные мутации с.-269G>A *TERT* и с.-348G>C *TERT* не являются маркерами злокачественной трансформации меланоцитарных новообразований.

Мутация V600E в гене *BRAF* была обнаружена в диспластическом невусе (пациент 9) и невусе Рида (пациент 10). В последнем случае данная мутация сочеталась с мутациями в промоторе гена *TERT*. Несмотря на то что мутация V600E *BRAF* – наиболее часто выявляемое генетическое нарушение при меланоме кожи у взрослых, этот признак также наблюдается при различных доброкачественных меланоцитарных новообразованиях, чаще – при диспластических невусах [15, 22]. Само по себе наличие мутации V600E *BRAF* в настоящее время не рассматривается в качестве фактора, однозначно обуславливающего развитие последующей злокачественной трансформации меланоцитарных клеток. Считают, что для однозначного прогноза необходимо выявление ряда дополнительных изменений на молекулярном уровне [22, 26].

В образце голубого невуса была выявлена мутация p.Q209L в гене *GNAQ*, что является патогномичным генетическим нарушением при этом типе невусов [10, 18].

Заключение

Изучение спектра мутаций в образцах редких меланоцитарных опухолей у детей, включая меланому, показало, что тип выявленной мутации в значительной степени зависит от клинической характеристики невуса. В 2 случаях в гигантских врожденных невусах присутствовали мутации в гене *NRAS*, аналогичные мутации выявлялись в образцах меланомы, развившейся на фоне этих невусов. Другая мутация в гене *NRAS* была выявлена в образце врожденного невуса с пролиферативными узлами.

Мутация V600E в гене *BRAF* была обнаружена в диспластическом невусе и невусе Рида, мутация p.Q209L (патогномичный признак голубого невуса) выявлена в гене *GNAQ*.

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

- Noone A.M., Howlander N., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015. National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2018.
- Шливно И.Л., Незнахина М.С., Гаранина О.Е. и др. Невусы у детей: Что определяет нашу тактику. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(5):669–77. [Shlivko I.L., Neznakhina M.S., Garanina O.E. et al. Nevi in children: What determines our tactics. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology* 2020;19(5):669–77. (In Russ.)].
- Fisher J., Moustafa D., Su K.A. et al. A pediatric approach to management of skin growths in basal cell nevus syndrome. *Pediatr Dermatol* 2020;37(3):527–30. DOI: 10.1111/pde.14122.
- Merkel E.A., Mohan L.S., Shi K. et al. Paediatric melanoma: clinical update, genetic basis, and advances in diagnosis. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3(9):646–54. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30116-6.
- Kinsler V.A., O'Hare P., Bulstrode N. et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2017;176(5):1131–43. DOI: 10.1111/bjd.15301.
- Polubothu S., McGuire N., Al-Olabi L. et al. Does the gene matter? Genotype-phenotype and genotype-outcome associations in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2020;182(2):434–43. DOI: 10.1111/bjd.18106.
- Воронина В.Р. Меланоцитарные невусы у детей: Синий невус, галоневус, невус шпидца и дермальные меланотозы. Подходы к ведению пациента с множественными меланоцитарными невусами. *Практика педиатра*. 2019;4:28–33. [Voronina V.R. Melanocytic nevi in children: Blue nevus, halonevus, spitz nevus and dermal melanocytosis. Approaches to managing a patient with multiple melanocytic nevi. *Praktika pediatria = Pediatrician Practice* 2019;4:28–33. (In Russ.)].
- Lallas A., Apalla Z., Ioannides D. et al. International Dermoscopy Society. Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol* 2017;177(3):645–55. DOI: 10.1111/bjd.15339.
- Бельшева Т.С., Любченко Л.Н., Вишневецкая Я.В. и др. Врожденная меланома кожи: молекулярно-генетические аспекты и особенности течения. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2018;2:5–13. [Belysheva T.S., Lyubchenko L.N., Vishnevskaya Ya.V. et al. Congenital skin melanoma: Molecular genetic aspects and features of the course. *Sarkomy kostej, myagkih tkaney i opuholi kozhi = Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors*. 2018;2:5–13. (In Russ.)].
- Olbrty M., Piglowski W., Rajczykowski M. et al. Genetic Profiling of Advanced Melanoma: Candidate Mutations for Predicting Sensitivity and Resistance to Targeted Therapy. *Target Oncol* 2020;15(1):101–13. DOI: 10.1007/s11523-020-00695-0.
- Wiesner T., He J., Yelensky R. et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. *Nat Commun* 2014;5:3116. DOI: 10.1038/ncomms4116.
- Gray-Schopfer V.C., Cheong S.C., Chong H. et al. Cellular senescence in naevi and immortalisation in melanoma: a role for p16? *Br J Cancer* 2006;95(4):496–505. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603283.
- Hodis E., Watson I.R., Kryukov G.V. et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012;150:251–63. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.024.
- Shain A.H., Yeh I., Kovalyshyn I. et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med* 2015;373(20):1926–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1502583.
- Tschandl P., Berghoff A.S., Preusser M. et al. NRAS and BRAF mutations in melanoma-associated nevi and uninvolved nevi. *PLoS One* 2013;8(7):e69639. DOI: 10.1371/journal.pone.0069639.
- Zou Y., Sun Y., Zeng X. et al. Novel genetic alteration in congenital melanocytic nevus: MAP2K1 germline mutation with BRAF somatic mutation. *Hereditas* 2020;157(1):35. DOI: 10.1186/s41065-020-00147-9.
- Moustafa D., Blundell A.R., Hawryluk E.B. Congenital melanocytic nevi. *Curr Opin Pediatr* 2020;32(4):491–97. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000924.
- Roh M.R., Eliades P., Gupta S., Tsao H. Genetics of melanocytic nevi. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015;28(6):661–72. DOI: 10.1111/pcmr.12412.
- Zarabi S.K., Azzato E.M., Tu Z.J. et al. Targeted next generation sequencing (NGS) to classify melanocytic neoplasms. *J Cutan Pathol* 2020;47(8):691–704. DOI: 10.1111/cup.13695.
- Isales M.C., Khan A.U., Zhang B. et al. Molecular analysis of atypical deep penetrating nevus progressing to melanoma. *J Cutan Pathol* 2020;47(12):1150–4. DOI: 10.1111/cup.13775.
- Lee S., Barnhill R.L., Dummer R. et al. TERT Promoter Mutations Are Predictive of Aggressive Clinical Behavior in Patients with Spitzoid Melanocytic Neoplasms. *Sci Rep* 2015;5:11200. DOI: 10.1038/srep11200.
- Colebatch A.J., Ferguson P., Newell F. et al. Molecular Genomic Profiling of Melanocytic Nevi. *J Invest Dermatol* 2019;139(8):1762–8. DOI: 10.1016/j.jid.2018.12.033.
- Lozada J.R., Geyer F.C., Selenica P. et al. Massively parallel sequencing analysis of benign melanocytic naevi. *Histopathology* 2019;75(1):29–38. DOI: 10.1111/his.13843.
- Lu C., Zhang J., Nagahawatte P. et al. The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma. *J Invest Dermatol* 2015;135(3):816–23. DOI: 10.1038/jid.2014.425.
- Requena C., Heidenreich B., Kumar R., Nagore E. TERT promoter mutations are not always associated with poor prognosis in atypical Spitzoid tumors. *Pigment Cell Melanoma Res* 2017;30(2):265–8. DOI: 10.1111/pcmr.12565.
- Волгарева Г.М., Завалишина Л.Э., Казубская Т.П. и др. Молекулярные подходы в диагностике пигментных новообразований кожи у детей: описание четырех случаев. *Онкопедиатрия*. 2017;4(4):294–300. [Volkareva G.M., Zavalishina L.E., Kazubskaya T.P. et al. Molecular approaches in the diagnosis of pigmented skin neoplasms in children: description of four cases. *Onkopediatriya = Oncoepidemiology* 2017;4(4):294–300. (In Russ.)].

Вклад авторов:

Т.С. Бельшева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста;
 Я.В. Вишневецкая: проведение гистологического и иммуногистохимического исследования;
 И.С. Клецкая: проведение гистологического и иммуногистохимического исследования;
 А.М. Строганова: проведение молекулярно-генетического исследования;
 Д.И. Софронов: обзор публикаций по теме статьи;
 С.Н. Михайлова: редактирование текста;
 С.М. Шумилова: проведение молекулярно-генетического исследования;
 Г.С. Краснов: обработка данных, проведение биоинформационного анализа;
 В.В. Семенова: сбор и подготовка материала для исследования;
 Т.В. Наседкина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста.

Authors' contributions

T.S. Belysheva: research concept and design, material collection and processing, reviewing of publications on the topic of the article, article writing;
Y.V. Vishnevskaya: conducting histological and immunohistochemical studies;
I.S. Kletskaya: conducting histological and immunohistochemical studies;
A.M. Stroganova: conducting a molecular genetic study;
D.I. Sofronov: reviewing of publications on the topic of the article;
S.N. Mikhaylova: editing;
S.M. Shumilova: conducting a molecular genetic study;
G.S. Krasnov: data processing; conducting bioinformatic analysis;
V.V. Semenova: material collection and processing;
T.V. Nasedkina: research concept and design, material collection and processing, reviewing of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

T.S. Бельшева / T.S. Belysheva: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>
Я.В. Вишневская / Y.V. Vishnevskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>
И.С. Клецкая / I.S. Kletskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>
А.М. Строганова / A.M. Stroganova: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>
Д.И. Софронов / D.I. Sofronov: <https://orcid.org/0000-0001-9557-3685>
С.Н. Михайлова / S.N. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>
С.М. Шумилова / S.M. Shumilova: <https://orcid.org/0000-0002-4124-9203>
Г.С. Краснов / G.S. Krasnov: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>
В.В. Семенова / V.V. Semenova: <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>
Т.В. Наседкина / T.V. Nasedkina: <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты, участвующие в исследовании, или их представители, подписали информированное согласие на размещение их данных в публикации.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients or legal representatives of patients gave written informed consent to participate in the study.

Метод изолированной перфузии конечности в лечении саркомы мягких тканей: эволюция, характеристики, перспективы применения

Н.С. Петроченко¹, Д.А. Буров¹, А.Е. Маникайло², Б.Ю. Бохян¹, Т.К. Харатишвили¹, Д.В. Мартынков¹, З.Ю. Кумехов³, Н.В. Баткаева⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

³ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФНМО МИ Российского университета дружбы народов; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Петроченко Николай Сергеевич petrochenko_nikolay@rambler.ru

В работе проведен анализ данных литературы об этапах развития метода изолированной перфузии конечностей (ИПК) в лечении сарком мягких тканей (СМТ), его клинической эффективности и безопасности. Рассмотрены исторические аспекты внедрения метода в клиническую практику. Отмечено, что уже более двух десятилетий метод применяется при местно-распространенных саркомах конечностей, унифокальных опухолях с локализацией в сосудисто-нервном пучке с инвазией в пучок или в кость, рецидивах опухоли в ранее облученных участках без возможности радикальной резекции. Описаны техника выполнения метода, лекарственные средства (мелфалан и фактор некроза опухоли α) и режимы их применения.

Отмечено, что системная токсичность при проведении ИПК прямо ассоциирована с объемом препарата, поступающего в системную циркуляцию, как правило, величина этого показателя составляет менее 3–4 %. Освещены дискуссионные вопросы критериев эффективности лечения СМТ, указано, что в качестве основного результата при проведении ИПК большинством авторов используется критерий частоты спасения конечностей, величина его составляет от 72 до 96 %. Выживаемость без признаков локальных рецидивов в течение 5 лет после ИПК с применением мелфалана/фактора некроза опухоли α и выполнением резекции опухоли составляет от 73 до 87 %.

Сформулированы задачи совершенствования ИПК, в том числе обоснована необходимость поиска схем комбинированного лечения, локальной и системной терапии у пациентов, которым выполняется это лечение. Перспективными направлениями представляются совершенствование инструментов прогнозирования и создание инновационных препаратов, которые могут быть использованы при ИПК, что будет способствовать более высокой клинической эффективности и безопасности метода в лечении СМТ.

Ключевые слова: саркома мягких тканей, метод регионарной перфузии, изолированная перфузия конечностей, мелфалан, фактор некроза опухоли, клиническая эффективность, безопасность

Для цитирования: Петроченко Н.С., Буров Д.А., Маникайло А.Е. и др. Метод изолированной перфузии конечности в лечении саркомы мягких тканей: эволюция, характеристики, перспективы применения. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(4):40–7.

ISOLATED LIMB PERFUSION IN THE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMA: EVOLUTION, CHARACTERISTICS, PROSPECTS OF APPLICATION

N.S. Petrochenko¹, D.A. Burov¹, A.E. Manikaylo², B.Yu. Bokhyan¹, T.K. Kharatishvili¹, D.V. Martynkov¹, Z.Yu. Khumekhov³, N.V. Batkaeva⁴

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegetskaya St., Moscow 127473, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Medical Institute of the RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Petrochenko Nikolay Sergeevich petrochenko_nikolay@rambler.ru

It performed the analysis of literature data on development of isolated limb perfusion (ILP) in the treatment of soft tissue sarcomas (STS), its clinical efficacy and safety. The historical aspects of the method introduction into clinical practice are considered. It is noted that for more than two decades the method has been used for locally advanced limb sarcomas, unifocal tumors localized in the neurovascular bundle with invasion into the bundle or bone, tumor recurrence in previously irradiated areas without the possibility of radical resection. The technique of performing the method, drugs (melphalan and tumor necrosis factor- α) and their modes of application are described.

It was noted that systemic toxicity during ILP is directly associated with the volume of the drug entering the systemic circulation, as a rule, the value of this indicator is less than 3–4 %. Discussion issues of the criteria for the effectiveness of STS treatment are considered, it is indicated that the main result of ILP is used by most authors the criterion of the extremity rescue frequency, its value ranges from 72 to 96 %. Survival without signs of local recurrence within 5 years after ILP with melphalan/tumor necrosis factor- α and tumor resection is from 73 to 87 %.

The tasks of improving ILP are described, including the need to search for combined treatment regimens for local and systemic therapy in patients who undergo this treatment. Promising directions are the improvement of forecasting tools and the creation of innovative drugs that can be used in ILP, which will contribute to a higher clinical efficacy and safety of the method in the treatment of STS.

Key words: soft tissue sarcoma, regional perfusion method, isolated limb perfusion, melphalan, tumor necrosis factor, clinical efficacy, safety

For citation: Petrochenko N.S., Burov D.A., Manikailo A.E. et al. Isolated limb perfusion in the treatment of soft tissue sarcoma: evolution, characteristics, prospects of application. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020;12(4):40–7. (In Russ.).

Введение

Доля сарком мягких тканей (СМТ) составляет 1 % в структуре злокачественных новообразований у взрослых. Это гетерогенная группа опухолей, включающая более 50 гистологических подтипов с различными биологическими и молекулярными характеристиками, что, в свою очередь, обуславливает вариабельность ответа этих опухолей на применение различных методов лечения [1, 2]. Образование сарком может происходить в любой части тела, однако в абсолютном большинстве случаев (60 %) эти опухоли выявляются в конечностях, 6–10 % из них относятся к местно-распространенным [3, 4].

Многoletний опыт хирургического лечения СМТ путем выполнения ампутации не выявил существенного увеличения общей выживаемости данной категории пациентов, в связи с чем именно консервативное лечение рассматривается в качестве приоритетного подхода к терапии этого вида опухолей [1, 4].

С целью повышения эффективности местного контроля и увеличения общей выживаемости рассматривается также применение комбинированного лечения СМТ, в рамках которого проводятся неoadъювантная лучевая терапия (ЛТ) и/или химиотерапия (ХТ). Перед выполнением щадящей резекции конечностей при местно-распространенной опухоли необходимо уменьшение размеров опухоли. С этой целью применяется изолированная перфузия конечностей (ИПК) мелфаланом и фактором некроза опухоли α (ФНО- α). Начало применению такого подхода было положено в 1996 г., когда в результате многоцентрового исследования были получены данные о частоте сохранения конечности на уровне 82 % и аналогичном уровне общего ответа (82 %) пациентов с СМТ при данном методе лечения [5].

С момента официального одобрения регуляторными инстанциями ФНО- α для ИПК при лечении СМТ прошло более 20 лет. Несмотря на активное совершенствование процедуры в техническом плане, с начала 1990-х годов не было достигнуто значительного прогресса в отношении эффективности применения альтернативных схем с использованием других препаратов при выполнении ИПК. При этом технические детали протоколов выполнения процедуры различаются в разных медицинских центрах, отсутствует четкая стандартизация метода. В связи с этим актуальным представляется совершенствование используемых протоколов ИПК на базе оценки данных об исходах применения метода в лечении СМТ. Результаты такого рода исследований позволят обосновать рекомендации по проведению ИПК у данной категории пациентов и оценить перспективы дальнейшего применения метода у больных СМТ.

Цель настоящей работы – анализ данных литературы об этапах развития метода ИПК в лечении СМТ, его клинической эффективности и безопасности.

В 1958 г. О. Creech и соавт. предложили модель изоляции конечности с использованием аппарата искусственного кровообращения с оксигенируемой экстракорпоральной системой. В ходе реализации такого подхода авторы подвергали опухоли воздействию доз препаратов, в 20–25 раз превышающих уровни, используемые при проведении системной терапии саркомы [6]. Работы авторов были основаны на результатах ранее проведенных исследований по внутриартериальному введению производных бис- β -хлорэтиламина с осуществлением венозной окклюзии, в которых наблюдалось снижение системных эффектов вводимых препаратов [7].

Первоначальный опыт О. Creech был успешным, что позволило авторам предложить выполнение перфузии

с использованием мелфалана для лечения меланомы. Однако результаты лечения пациентов с саркомой были неутешительными, оценка возможности применения других препаратов также не выявила какого-либо существенного улучшения исходов терапии.

В 1992 г. F.J. Lejeune и соавт. впервые применили ФНО- α в Институте Жюля Борде в Брюсселе, это исследование рассматривается в качестве момента «перезапуска» истории применения ИПК в лечении СМТ [8]. Вскоре после их публикации было проведено первое многоцентровое исследование, в котором сообщалось о выдающихся результатах: полный ответ наблюдался у 29 %, частичный ответ – у 53 % пациентов, при средней длительности наблюдения 2 года. Кроме того, на примере когорты из 186 пациентов с 20 различными гистологическими типами саркомы сообщалось об уровне сохранения конечностей 82 %, при этом наблюдались проявления региональной и системной токсичности от легкой до умеренной [1, 4].

После одобрения ФНО- α Европейским агентством по оценке лекарственных средств (ЛС) в ноябре 1998 г. различные исследовательские центры начали применять эту схему лечения, в том числе у пациентов с СМТ. Показания к процедуре были описаны А. Eggermont и в настоящее время не претерпели существенных изменений:

- местно-распространенные саркомы, определяемые как многоочаговые первичные опухоли или множественные рецидивирующие опухоли конечностей;
- унифокальные опухоли с локализацией в сосудисто-нервном пучке или инвазией в него и/или в кость;
- рецидивы опухоли в ранее облученных участках без возможности радикальной резекции (резекция с захватом края здоровой ткани) на основании данных обследования с применением компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии [5].

В целом большинством специалистов было признано, что ИПК может рассматриваться в качестве эффективного метода, позволяющего в дальнейшем выполнять щадящие процедуры в отношении конечности, пораженной опухолью.

Техника проведения процедуры

На нижней конечности процедура может выполняться на 4 уровнях (подвздошный, уровень верхней части бедра/пахы, бедренно-подколенный, подколенный), на верхней конечности – на 2 уровнях (подмышечный, плечевой), в зависимости от локализации и степени распространения заболевания.

Процедура проводится под общей анестезией. После рассечения соответствующих артерии и вены, а также лигирования коллатеральных сосудов выполняется общая гепаринизация. После того как конечность изолирована от системного кровообращения, соответствующие артерию и вену канюлируют катетерами 8–16 Fr (в зависимости от калибра сосудов), которые связаны с системой

экстракорпорального кровообращения. Температуру измеряют с помощью специальных датчиков, установленных в подкожной клетчатке и мышцах. В ряде центров конечность оборачивают в теплое одеяло [9].

Утечку препаратов в системный кровоток контролируют, как правило, с помощью радиоактивных изотопов. После достижения желаемого уровня гипертермии в артериальную инфузию добавляют цитостатические агенты, при этом должна обеспечиваться безопасность – отсутствие утечки препаратов в системный кровоток. Корректировка скорости потока и артериального давления пациента, а также адекватная изоляция конечности обеспечивают оптимальное выполнение процедуры. После выполнения перфузии конечности осуществляют вымывание химиотерапевтических препаратов, затем производят восстановление целостности сосудов, при необходимости вводят антагонисты гепарина [10].

Препараты для ИПК, режимы применения

Эффективность локальной ХТ обусловлена возможностью вводить в ткань опухоли высокие дозы соответствующих ЛС, избегая их токсического действия на жизненно важные органы, а также улучшением доставки препаратов вследствие исключения влияния на их уровни печеночного метаболизма и почечного клиренса.

Комбинация мелфалана и ФНО- α в настоящее время является стандартной в лечении СМТ в рамках выполнения ИПК. Изучение возможностей применения других агентов при этой процедуре показало ограниченный ответ на их введение и более высокую токсичность по сравнению с комбинацией мелфалана и ФНО- α . В 2016 г. М. Rastrelli и соавт. опубликовали результаты применения ИПК с использованием различных препаратов в течение 24 лет в Институте онкологии Венето. Авторы выделили 3 временных периода, в каждом из которых предпринимались попытки применения определенных ЛС или их комбинаций: с 1989 по 1998 г. стандартным препаратом был доксорубин; с 1999 по 2003 г. – ФНО- α и доксорубин; с 2004 г. используется комбинация ФНО- α и мелфалана. В упомянутом исследовании был показан менее токсичный профиль последней комбинации [11]. Подобная, направленная на поиск лучшего ответа при минимальной токсичности, эволюция ЛС, используемых при выполнении ИПК, была отмечена специалистами большинства онкологических центров. Еще ранее, в 2011 г., другое исследование подтвердило более высокую токсичность метода, связанную с применением доксорубина (в 45 % случаев – проявления токсичности III степени, в 58 % случаев – IV степени) [12].

Другими агентами, которые использовали до одобрения ФНО- α , были хлорэтиламины, актиномицин D и цисплатин; эти ЛС применяли либо в качестве монотерапии, либо в сочетании с мелфаланом. С 1993 по 2006 г. предпринимались попытки использования интерферона γ в сочетании с мелфаланом и ФНО- α при выполнении ИПК, однако по их результатам не было установлено увеличения уровня ответа на лечение или общей выживаемости [13].

Мелфалан является алкилирующим агентом, относительно неэффективным при системном применении вследствие его дозозависимых системных эффектов. Препарат вызывает повреждение клеток путем алкилирования нуклеиновых оснований ДНК и образования сшивок между различными участками ДНК [14]. Мелфалан эффективен при местном введении благодаря короткому периоду полувыведения, ограниченной специфичности в отношении клеточного цикла, низкой токсичности в отношении эндотелия сосудов и мягких тканей, а также поскольку для него характерна линейная зависимость «доза – ответ» в отношении проявлений цитотоксичности. При лечении меланомы было показано, что график ответа на местное применение мелфалана имеет тенденцию к плато при уровне дозы 25 мкг/мл [15].

Исторически выбор дозы был основан на массе тела, при этом не принимались во внимание изменения размеров пораженной конечности. Однако подобный метод больше не используется, в настоящее время предпочтительным является расчет доз на основе объема конечности с целью снижения риска местной токсичности. Целевая доза составляет 10 и 13 мг/л для нижней и верхней конечности соответственно. Несколько более высокие дозы мелфалана используются при проведении ИПК верхней конечности в связи с меньшей концентрацией препарата при небольших объемах перфузии [16].

Добавление в перфузат ФНО- α плейотропного цитокина, одной из мишеней которого является эндотелий сосудов опухоли, приводит к увеличению поглощения мелфалана опухолью в 4–6 раз [17]. E. Pennacchioli и соавт. (2007) сообщили об использовании фиксированной дозы 50 мг для верхней конечности и 100 мг – для нижней конечности [18]. Избирательность эффекта ФНО- α была показана на основании данных магнитно-резонансной спектроскопии, при которой полное «выключение» метаболизма опухоли происходит через 16 ч после введения препарата [19]. Результаты позитронно-эмиссионной томографии до и после перфузии также позволили выявить быстрое исчезновение зон гиперметаболизма в опухоли, наличие которых связано с гипертрофикацией ткани новообразования [8]. На гистопатологическом уровне наблюдаются агрегация тромбоцитов, эритростаз и разрушение эндотелия сосудов. Эти морфологические изменения приводят к увеличению проницаемости сосудов, что облегчает поглощение мелфалана опухолевыми клетками [20]. Изначально ФНО- α использовали в дозе 4 мг для нижней и 3 мг для верхней конечности, достаточно долго эти дозы оставались неизменными, поскольку в первоначальных исследованиях для них была продемонстрирована высокая частота ответов при приемлемой токсичности. Однако в 2005 г. S. Bonvalot и соавт. провели рандомизированное исследование II фазы, по результатам которого было проведено сравнение четырех доз ФНО- α (0,5; 1; 2 и 3–4 мг) при выполнении ИПК. В этой работе была доказана эффективность используемых схем перфузии

при более низких дозах (по сравнению с ранее опубликованными исследованиями), что подтверждалось уровнями показателей общих ответов и частоты сохранения конечностей. Также авторы сообщили об отсутствии системной токсичности ФНО- α в группе пациентов, у которых применяли низкие дозы препарата. Более того, было показано, что сдвиг в сторону использования более низких доз позволяет проводить послеоперационное наблюдение в хирургическом отделении без обязательного перевода пациентов в отделение интенсивной терапии [21]. Описанные выше результаты были одобрены, и в настоящее время большинство центров выступают за проведение ИПК с использованием низких доз ФНО- α , – на уровне 1 мг.

Известно, что гипертермия повышает эффективность действия алкилирующих агентов, особенно при температуре выше 41 °C. На основании свидетельств о синергическом цитотоксическом эффекте гипертермии в исследованиях *in vitro* R. Cavaliere первым использовал гипертермию в сочетании с местной перфузией мелфаланом в конце 1960-х годов [22]. В клинической практике гипертермия приводит к сильным проявлениям токсичности с развитием тяжелых некрозов тканей и необходимостью выполнения ампутаций. В контексте выполнения ИПК нормотермия определяется как 37–38 °C, умеренная гипертермия – 39–40 °C, пограничная истинная гипертермия – 40–41 °C, истинная гипертермия – на уровне 41–43 °C [23]. Из-за повышенной токсичности, непосредственно связанной с гипертермией, в настоящее время предпочтительным является баланс между эффективностью и токсичностью, поэтому, как правило, целевая температура составляет от 38 до 40 °C.

Увеличение распространенности ожирения в современной популяции осложнило подход к подбору требуемой дозы при проведении системной ХТ, в связи с этим были предложены альтернативные модели для выбора дозировки [24]. Это в полной мере относится к ИПК в отношении достижения адекватного терапевтического эффекта и низкой токсичности при реализации этой процедуры. Как было указано выше, доза мелфалана первоначально рассчитывалась на основе массы тела. J. Wieberdink и соавт. (1982) было предложено определение дозы препарата в зависимости от объема конечности, в настоящее время это наиболее часто используемый метод расчета дозы препарата [25].

Верхние и нижние конечности имеют различный объем в зависимости от ряда таких факторов, как возраст, масса тела и телосложение. Измерение объема конечности может осуществляться путем оценки объема вытеснения воды, измерения окружности с помощью объемной КТ либо на основании показателей, которые зависят от массы тела и роста пациента. В работе L. Podleska и соавт. (2014) была выполнена оценка точности измерения окружности конечности по сравнению с измерением объема при КТ, показано, что различия между результатами не более 5 %. Метод является легко воспроизводимым, экономически

доступным и может быть использован у иммобилизованных или лежачих пациентов [26]. D. Cecchin и соавт. (2016) было разработано программное обеспечение для обработки изображений, полученных при позитронно-эмиссионной и КТ, с целью расчета объема конечности. Авторами выявлены различия на уровне 2,4 % по сравнению с применением метода оценки окружности конечности [27].

Первоначально при проведении ИПК с использованием комбинации мелфалана и ФНО- α длительность перфузии составляла 90 мин. Впоследствии было продемонстрировано, что мелфалан поглощается тканями в основном в течение первых 30 мин, по истечении этого времени его эффект существенно уменьшается. На основании фармакокинетического профиля препарата было установлено, что минимальное время эффективной перфузии составляет 30 мин, более короткие процедуры характеризуются меньшей эффективностью [28].

В 2011 г. M.L. Hoven-Gondrie и соавт. сообщили об эквивалентных результатах для более коротких промежутков перфузии в отношении общего ответа, частоты сохранения конечности и качества оперативного лечения опухоли. Протокол, предложенный авторами, выполнялся в течение 60 мин, мелфалан добавляли к перфузии через 15 мин после начала введения ФНО- α , перфузия прекращалась через 45 мин [29].

В дальнейшем 60-минутная перфузия стала обычной процедурой, которая применяется в большинстве медицинских центров соответствующего профиля.

Безопасность метода

Системная токсичность при проведении ИПК прямо ассоциирована с объемом препарата, поступающего в системную циркуляцию, как правило, величина этого показателя составляет менее 3–4 % [30]. Токсичность оценивается по системе Всемирной организации здравоохранения от 0 до 4 [31]. Установлено, что при проведении этой процедуры примерно у 3 % пациентов отмечается развитие гипотонии [16].

В настоящее время в большинстве медицинских учреждений специалисты стремятся максимально снизить объем и скорость утечки препарата, а также проводят процедуру вымывания для снижения попадания ФНО- α в системный кровоток после восстановления кровообращения конечности, тем самым уменьшая риск развития системной токсичности. Сосудистые осложнения, такие как глубокая венозная тромбоземболия, отмечаются у 1,7–10 % пациентов. В то же время риск, связанный с выполнением этой процедуры, рассчитать достаточно сложно, поскольку его уровень также может зависеть от наличия сопутствующих заболеваний у пациента [1, 10, 32].

Локальная токсичность подразделяется на острую (сразу после проведения процедуры, до 3 мес) и хроническую (свыше 3 мес). В разных исследованиях показано, что уровень острой токсичности варьирует от 0 до 92 %, степень – от I до III, большинство случаев приходится на II степень, частота нежелательных явлений IV степени составляет от 1 до 7 %, V степени – от 0,5 до 2 % [33].

В нескольких исследованиях сообщается о долгосрочной токсичности, которая представлена преимущественно явлениями отека, ригидности, функциональных нарушений и мышечной атрофией [17, 26, 29].

Оценка ответа на лечение и исхода заболевания

Известно, что выраженность ответа на неoadъювантное лечение является важнейшим прогностическим фактором при лечении ряда опухолей, в том числе при остеосаркоме. В то же время в отношении СМТ остается ряд нерешенных вопросов. Считают, что «классическим» гистологическим изменением в ткани опухоли, которое наблюдается после проведения ИПК, является диффузный коагуляционный некроз с окружающей фиброзной тканью и очаговой грануляционной тканью [10].

В ряде исследований в качестве выраженного критерия эффекта рассматривалась доля некроза тканей с порогом ≥ 90 %. Тем не менее этот подход имеет ограниченную ценность, так как признаки некроза в ткани СМТ нередко выявляются и до проведения лечения, в связи с чем сложно дифференцировать, является ли некроз ответной реакцией на проводимую процедуру. Кроме того, показано, что выраженность некроза не коррелирует с развитием местных рецидивов или уровнем общей выживаемости пациентов [34].

Оценка размеров опухоли в качестве критерия ответа на лечение также не может использоваться, поскольку в ряде случаев такие изменения, как кистозная дегенерация, некроз или кровоизлияние, могут привести к увеличению размеров опухоли на фоне ее реакции на лечение [35]. Критерии оценки ответа, используемые применительно к солидным опухолям (RECIST), также не подходят для оценки ответа на ИПК, поскольку не отражают изменения, происходящие в тканях.

Исследования по поиску критериев, учитывающих не только морфологию, но и реакцию опухоли, позволили предложить использование критериев Choi в качестве простого и воспроизводимого способа измерения ответа на основе размеров и плотности опухоли, оцененных с помощью КТ [36]. Однако критерии Choi не оценивались в когорте пациентов, которым проводилась ИПК, их эффективность в этой группе не доказана. В 2016 г. Европейская организация по исследованиям и лечению опухолей мягких тканей и саркомы костей (EORTC – STBSG) предложила оценку ответа по 5 различным категориям на основе процента окрашиваемых клеток. M. Stevenson и соавт. (2018) оценили этот показатель ответа по результатам наблюдения когорты пациентов, перенесших ИПК. Была оценена воспроизводимость данных критериев с точки зрения местного рецидива и общей выживаемости. Однако ассоциации между реакцией опухоли на лечение и уровнями безрецидивной и общей выживаемости установлено не было [37].

В качестве основного зафиксированного результата в большинстве выборок пациентов, которым проводилась

ИПК, использовался критерий частоты сохранения конечностей. В настоящее время сообщают о степени сохранности конечностей, которая варьирует от 72 до 96 %. В 3 систематических обзорах приводятся общие показатели ответа на уровне 72–82,5 %, при этом в 22–31 % случаев наблюдается полный ответ, в 45,8–53,5 % случаев – частичный ответ [38, 39].

По результатам систематического обзора A. Bhangu и соавт. (2013) у 27 % пациентов с СМТ был отмечен местный рецидив после наблюдения в течение 14–31 мес. Медиана общей выживаемости больных составила 12–49 мес. Результаты трех включенных исследований продемонстрировали 5-летнюю болезнеспецифическую выживаемость в диапазоне от 47 до 56 %, общая длительность безрецидивного периода составила от 36 до 74 мес [40]. Выживаемость без признаков локальных рецидивов в течение 5 лет после ИПК с применением мелфалана/ФНО- α и резекции опухоли варьировала от 73 до 87 % [41].

Возможности комбинации с ЛТ

В настоящее время важность ЛТ в отношении лечения большинства СМТ не подвергается сомнению, тогда как ее эффективность в качестве дополнительного метода лечения к ИПК требует уточнения. Применение обоих методов может приводить к функциональным нарушениям и нетрудоспособности пациентов [42]. J. Seinen и соавт. (2018) продемонстрировали риск переломов на уровне 12 и 15 % соответственно через 5 и 10 лет у пациентов, получавших подобное комбинированное лечение. В когорте пациентов с опухолями, расположенными в области бедра и колена, которым выполнялись периостальные разрезы и проводилась ЛТ, величина этого риска достигала 50 % [43].

Недавнее ретроспективное сравнение «согласованных» когорт больных, которым проводилось хирургическое лечение и ИПК, с пациентами, которым проводилось хирургическое лечение и ЛТ, продемонстрировало низкие онкологические результаты. Не было обнаружено существенных различий по частоте осложнений при использовании различных подходов к лечению [42].

По результатам ретроспективного исследования J. P. Deroose и соавт. (2011) была определена группа пациентов с первичными унифокальными опухолями с хорошим гистологическим ответом (>50 % некроза) и отрицательными хирургическими краями, у которых не было выявлено повышения эффективности лечения при добавлении к нему ЛТ [41]. С другой стороны, специалисты группы Groningen рекомендуют использовать лучевое воздействие даже после выполнения радикальной резекции, что, по мнению авторов, позволяет достигнуть местного контроля опухоли на уровне 96 % по сравнению с 56 % без применения ЛТ [44]. В целом следует отметить, что на сегодняшний день необходимость проведения адъювантной ЛТ после ИПК не определена, что подтверждает важность дальнейших исследований.

Заключение

Изолированная перфузия конечностей – процедура, развитие и совершенствование которой происходило в течение десятилетий, при этом токсичность метода снижалась, тогда как эффективность сохранялась. В настоящее время метод применяется специалистами многих онкологических центров по всему миру, позволяя избегать выполнения калечащих операций. Успехи использования этой процедуры в качестве метода, способствующего улучшению местного контроля опухоли и сохранению конечности, позволяют многим авторам рассматривать этот подход в качестве эффективной и в ряде случаев предпочтительной стратегии лечения СМТ.

Одна из будущих задач совершенствования ИПК будет заключаться в точной идентификации целевой группы пациентов. Учитывая гистологическую гетерогенность сарком и различные ответы на лечение, дальнейшим шагом должно стать изучение реакции гистотипа опухоли на различные стратегии лечения: ХТ, ЛТ или ИПК. Имеются сообщения о различной эффективности применения этого метода в отношении патоморфоза опухоли и в зависимости от ее гистологических характеристик. Так, по данным E. Huis in 't Veld и соавт. (2017), эффективность ИПК в отношении местно-распространенной ангиосаркомы составляет 59 % полных ответов и 25 % частичных ответов [45]. H. G. Smith и соавт. (2018) продемонстрировали высокую эффективность метода при ангиосаркоме, синовиальной саркоме и прозрачной клеточной саркоме, в то же время для недифференцированной плеоморфной саркомы (UPS) эффективность ответа была невысока [46].

Следует отметить, что даже в тех случаях, когда частота ответа и местный контроль опухоли после выполнения ИПК достаточно высоки, примерно у половины пациентов развивается системное заболевание. Повышенный уровень частоты отдаленных рецидивов свидетельствует о необходимости поиска схем комбинированного лечения – локальной и системной терапии, поскольку у большинства пациентов, подвергнутых процедуре ИПК, имеются опухоли высокого риска. Возможно, с появлением более эффективных препаратов точные показания к ИПК будут сужены.

Другая область, представляющая большой интерес, – использование ИПК в качестве системы доставки ЛС в рамках применения новых методов лечения новообразований. В этом аспекте можно рассматривать онколитическую виротерапию, которая приводит к лизису опухоли с последующим высвобождением ассоциированных с опухолью антигенов, которые могут стимулировать специфический для опухоли иммунный ответ. Кроме того, перспективным является совершенствование инструментов прогнозирования, а также создание инновационных препаратов, которые могут быть использованы при ИПК, что будет способствовать более высокой эффективности и безопасности метода в лечении СМТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Teras J., Mägi A., Teras M. et al. Soft Tissue Cancer Management: Isolated Limb Infusion for Sarcoma. *Visc Med* 2019;35(6):373–9. DOI: 10.1159/000495888.
2. Hohenberger P., Wysocki W.M. Neoadjuvant treatment of locally advanced soft tissue sarcoma of the limbs: which treatment to choose? *Oncologist* 2008;13:175–86. DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0165.
3. Jiménez Herevia A.E., Tavares de la Paz L.A., Hinojosa Ugarte D., Nieves Condo J. Isolated Limb Perfusion on Nonmelanoma Skin Cancer for Limb Salvage: A Series of Four Cases. *Cureus* 2020;12(8):e9998. DOI: 10.7759/cureus.9998.
4. Rosenberg S.A., Tepper J., Glatstein E. et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196(3):305–15. DOI: 10.1097/0000658-198209000-00009.
5. Eggermont A.M., Schraffordt Koops H., Klausner J.M. et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996;224:756–64. DOI: 10.1097/0000658-199612000-00011.
6. Creech O., Krementz E.T., Ryan R.F., Winblad J.N. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958;148:616–32. DOI: 10.1097/0000658-195810000-00009.
7. Klopp C.T., Alford T.C., Bateman J. et al. Fractionated intra-arterial cancer; chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride; a preliminary report. *Ann Surg* 1950;132:811–32. DOI: 10.1097/0000658-195010000-00018.
8. Lejeune F.J., Kroon B.B., Di Filippo F. et al. Isolated limb perfusion: the European experience. *Surg Oncol Clin N Am* 2001;10:821–32.
9. Gruenewald J., Schaarschmidt B., Demircioglu A. et al. 18F-FDG PET/MRI for Therapy Response Assessment of Isolated Limb Perfusion in Patients with Soft-Tissue Sarcomas. *J Nucl Med* 2019;60(11):1537–42. DOI: 10.2967/jnumed.119.226761.
10. Martin-Tellez K.S., van Houdt W.J., van Coevorden F. et al. Isolated limb perfusion for soft tissue sarcoma: Current practices and future directions. A survey of experts and a review of literature. *Cancer Treat Rev* 2020;88:102058. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102058.
11. Rastrelli M., Campana L.G., Valpione S. et al. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced limb soft tissue sarcoma: a 24-year single-centre experience. *Int J Hyperthermia* 2016;32:165–72. DOI: 10.3109/02656736.2015.1101170.
12. Wray C.J., Benjamin R.S., Hunt K.K. et al. Isolated limb perfusion for unresectable extremity sarcoma: results of 2 single-institution phase 2 trials. *Cancer* 2011;117:3235–41. DOI: 10.1002/cncr.25850.
13. Seinen J.M., Hoekstra H.J. Isolated limb perfusion of soft tissue sarcomas: a comprehensive review of literature. *Cancer Treat Rev* 2013;39:569–77. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.10.005.
14. Hansson J., Lewensohn R., Ringborg U., Nilsson B. Formation and removal of DNA cross-links induced by melphalan and nitrogen mustard in relation to drug-induced cytotoxicity in human melanoma cells. *Cancer Res* 1987;47:2631–7.
15. Roberts M.S., Wu Z.Y., Siebert G.A. et al. Saturable dose-response relationships for melphalan in melanoma treatment by isolated limb infusion in the nude rat. *Melanoma Res* 2001;11:611–8. DOI: 10.1097/00008390-200112000-00007.
16. Eggermont A.M., ten Hagen T.L. Isolated limb perfusion for extremity soft-tissue sarcomas, in-transit metastases, and other unresectable tumors: credits, debits, and future perspectives. *Curr Oncol Rep* 2001;3:359–67. DOI: 10.1007/s11912-001-0090-8.
17. Nachmany I., Subhi A., Meller I. et al. Efficacy of high vs low dose TNF-isolated limb perfusion for locally advanced soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:209–14. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.01.007.
18. Pennacchioli E., Deraco M., Mariani L. et al. Advanced extremity soft tissue sarcoma: prognostic effect of isolated limb perfusion in a series of 88 patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2007;14:553–9. DOI: 10.1245/s10434-006-9251-1.
19. Sijens P.E., Eggermont A.M., van Dijk P.V., Oudkerk M. 31P magnetic resonance spectroscopy as predictor of clinical response in human extremity sarcomas treated by single dose TNF-alpha + melphalan isolated limb perfusion. *NMR Biomed* 1995;8:215–24. DOI: 10.1002/nbm.1940080506.
20. Hoekstra H.J., van Ginkel R.J. Hyperthermic isolated limb perfusion in the management of extremity sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2003;15:300–3. DOI: 10.1097/00001622-200307000-00004.
21. Bonvalot S., Laplanche A., Lejeune F. et al. Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF-alpha be better? *Ann Oncol* 2005;16:1061–8. DOI: 10.1093/annonc/mdi229.
22. Cavaliere R., Ciocatto E.C., Giovanella B.C. et al. Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies. *Cancer* 1967;20:1351–81. DOI: 10.1002/1097-0142(196709)20:9<1351::aid-cncr2820200902>3.0
23. Eggermont A.M., de Wilt J.H., ten Hagen T.L. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol* 2003;4:429–37. DOI: 10.1016/s1470-2045(03)01141-0.
24. Pai M.P. Drug dosing based on weight and body surface area: mathematical assumptions and limitations in obese adults. *Pharmacotherapy* 2012;32:856–68. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01108.x.
25. Wieberdink J., Benckhuysen C., Braat R.P. et al. Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982;18:905–10. DOI: 10.1016/0277-5379(82)90235-8.
26. Podleska L.E., Poeppel T., Herbrink M. et al. Drug dosage in isolated limb perfusion: evaluation of a limb volume model for extremity volume calculation. *World J Surg Oncol* 2014;12:81. DOI: 10.1186/1477-7819-12-81.
27. Cecchin D., Negri A., Frigo A.C. et al. Calculating regional tissue volume for hyperthermic isolated limb perfusion: Four methods compared. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:1898–1905. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.02.250.
28. Scott R.N., Kerr D.J., Blackie R. et al. The pharmacokinetic advantages of isolated limb perfusion with melphalan for malignant melanoma. *Br J Cancer* 1992;66:159–66. DOI: 10.1038/bjc.1992.235.
29. Hoven-Gondrie M.L., Bastiaannet E., van Ginkel R.J. et al. TNF dose reduction and shortening of duration of isolated limb perfusion for locally advanced soft tissue sarcoma of the extremities is safe and effective in terms of long-term patient outcome. *J Surg Oncol* 2011;103:648–55. DOI: 10.1002/jso.21885.
30. Харатишвили Т.К., Петроченко Н.С., Бохян Б.Ю. Эффективность и безопасность метода изолированной перфузии конечностей с гипертермией у больных с саркомами мягких тканей. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2016;4:32–9.
31. Vrounenraets B.C., Nieweg O.E., Kroon B.B. Thirty-five years of isolated limb perfusion for melanoma: indications and results. *Br J Surg* 1996;83:1319–28. DOI: 10.1002/bjs.1800831004.31.
32. Наркевич Б.Я., Ширяев С.В., Лагутина И.В. и др. Контроль химиотерапевтической перфузии изолированной конечности у больных меланомой или саркомой мягких тканей. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2019;2(2):28–35.
33. Moller M.G., Lewis J.M., Dessureault S., Zager J.S. Toxicities associated with hyperthermic isolated limb perfusion and isolated limb infusion in the treatment of melanoma and sarcoma. *Int J Hyperthermia* 2008;24:275–89. DOI: 10.1080/02656730701805520.

34. Vaynrub M., Taheri N., Ahlmann E.R. et al. Prognostic value of necrosis after neoadjuvant therapy for soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 2015;111:152–7. DOI: 10.1002/jso.23775.
35. Grabellus F., Stylianou E., Umutlu L. et al. Size-based clinical response evaluation is insufficient to assess clinical response of sarcomas treated with isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3375–85. DOI: 10.1245/s10434-012-2408-1.
36. Wardelmann E., Haas R.L., Bovée J.V. et al. Evaluation of response after neoadjuvant treatment in soft tissue sarcomas; the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) recommendations for pathological examination and reporting. *Eur J Cancer* 2016;53:84–95. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.09.021.
37. Stevenson M.G., Hoekstra H.J., Song W. et al. Histopathological tumor response following neoadjuvant hyperthermic isolated limb perfusion in extremity soft tissue sarcomas: Evaluation of the EORTC-STBSG response score. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(9):1406–11. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.05.011.
38. Neuwirth M.G., Song Y., Sinnamon A.J. et al. Isolated Limb Perfusion and Infusion for Extremity Soft Tissue Sarcoma: A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3803–10. DOI: 10.1245/s10434-017-6109-7.
39. Trabulsi N.H., Patakalvi L., Nassif M.O. et al. Hyperthermic isolated limb perfusion for extremity soft tissue sarcomas: systematic review of clinical efficacy and quality assessment of reported trials. *J Surg Oncol* 2012;106:921–8. DOI: 10.1002/jso.23200.
40. Bhanu A., Broom L., Nepogodiev D. et al. Outcomes of isolated limb perfusion in the treatment of extremity soft tissue sarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:311–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.12.018.
41. Deroose J.P., Eggermont A.M., van Geel A.N. et al. Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2011;29:4036–44. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6618.
42. Jakob J., Smith H.G., Wilkinson M.J. et al. Regional chemotherapy by isolated limb perfusion prior to surgery compared with surgery and post-operative radiotherapy for primary, locally advanced extremity sarcoma: a comparison of matched cohorts. *Clin Sarcoma Res* 2018;8:12. DOI: 10.1186/s13569-018-0098-6.
43. Seinen J.M., Jutte P.C., Been L.B. et al. Fractures after multimodality treatment of soft tissue sarcomas with isolated limb perfusion and radiation; likely to occur and hard to heal. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(9):1398–1405. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.04.012.
44. Thijssens K.M., van Ginkel R.J., Pras E. et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan for locally advanced soft tissue sarcoma: the value of adjuvant radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:518–24. DOI: 10.1245/ASO.2006.02.005.
45. Huis In't Veld E.A., Grünhagen D.J., Verhoef C. et al. Isolated limb perfusion for locally advanced angiosarcoma in extremities: A multi-centre study. *Eur J Cancer* 2017;85:114–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.023.
46. Smith H.G., Wilkinson M.J., Smith M.J.F. et al. The effect of age on outcomes after isolated limb perfusion for advanced extremity malignancies. *Eur J Cancer* 2018;100:46–54. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.04.014.

Вклад авторов:

Н.С. Петровиченко: концепция исследования;
Т.К. Харатишвили: концепция исследования;
Д.А. Буров: сбор и обработка материала;
Б.Ю. Бохян: сбор и обработка материала;
А.Е. Маникайло: написание текста статьи;
З.Ю. Кумехов: написание текста статьи;
Д.В. Мартынков: редактирование статьи;
Н.В. Баткаева: редактирование статьи.

Authors' contributions:

N.S. Petrochenko: developing the research desing;
T.K. Kharatishvili: developing the research desing;
D.A. Burov: obtaining data for analysis, statistical analysis of the obtained data;
B.Yu. Bokhyan: obtaining data for analysis, statistical analysis of the obtained data;
A.E. Manikaylo: article writing;
Z.Yu. Khumekhov: article writing;
D.V. Martynkov: text editing;
N.V. Batkaeva: text editing.

ORCID авторов / ORCID of authors:

Н.С. Петровиченко / N.S. Petrochenko: <https://orcid.org/0000-0001-8814-8381>
Д.А. Буров / D.A. Burov: <https://orcid.org/0000-0002-6232-1702>
А.Е. Маникайло / A.E. Manikaylo: <https://orcid.org/0000-0002-1574-0082>
Б.Ю. Бохян / B.Yu. Bokhyan: <https://orcid.org/0000-0002-13963434>
Т.К. Харатишвили / T.K. Kharatishvili: <https://orcid.org/0000-0002-8135-4841>
Д.В. Мартынков / D.V. Martynkov: <https://orcid.org/0000-0001-5920-8066>
З.Ю. Кумехов / Z.Yu. Khumekhov: <https://orcid.org/0000-0002-1421-8997>
Н.В. Баткаева / N.V. Batkaeva: <https://orcid.org/0000-0002-8350-5842>

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

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

Новый способ реконструкции вертлужной впадины после частичной ее резекции при опухолевом поражении

В.В. Тепляков, В.А. Солодкий, А.А. Шапошников, А.В. Лазукин, М.Н. Зиятдинов

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

Контакты: Валерий Вячеславович Тепляков oncolog59@yandex.ru

В статье описан новый способ реконструкции и пластики крыши вертлужной впадины после частичной резекции формирующих ее костей (лонная, седалищная, подвздошная) при опухолевых поражениях. Способ отличается тем, что благодаря использованию биосинтетической ткани и анкерных винтов с нитями и иглами, а также перемещаемых для пластики мышечных лоскутов позволяет соблюсти принципы онкологического радикализма, избежать эндопротезирования вертлужной впадины и тазобедренного сустава, предотвратить вывих головки бедренной кости, при неосложненном послеоперационном периоде дает возможность добиться в короткие сроки хороших и отличных функциональных результатов.

Ключевые слова: вертлужная впадина, таз, саркома, метастаз в кости, реконструкция

Для цитирования: Тепляков В.В., Солодкий В.А., Шапошников А.А. и др. Новый способ реконструкции вертлужной впадины после частичной ее резекции при опухолевом поражении. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(4):48–58.

A NEW METHOD FOR RECONSTRUCTION OF THE ACETABULUM AFTER PARTIAL RESECTION WITH TUMOR

V.V. Teplyakov, V.A. Solodkiy, A.A. Shaposhnikov, A.V. Lazukin, M.N. Ziyatdinov

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of the Russian Federation; 86, Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Valeriy Vyacheslavovich Teplyakov oncolog59@yandex.ru

The article is devoted to description of a new method of reconstruction and plastic surgery of the acetabulum after partial resection of the bones (pubic, sciatic, iliac) forming it, with tumor lesions. A new method characterized in that due to the use of biosynthetic tissue and anchor screws with threads and needles, as well as muscle flaps moved for plastic surgery – allows you to comply with the principles of cancer radicalism, to avoid endoprosthetics of the acetabulum and hip joint, to prevent dislocation of the femoral head, with an uncomplicated postoperative period and the ability to achieve good and excellent functional results in a short time.

Key words: acetabulum, pelvis, sarcoma, bone metastasis, reconstruction.

For citation: Teplyakov V.V., Solodkiy V.A., Shaposhnikov A.A. et al. A new method for reconstruction of the acetabulum after partial research with tumor. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020;12(4):48–58. (In Russ.).

При опухолевом поражении костей таза процент поражения вертлужной впадины (ВВ) составляет 19–34 % [1–5]. В зависимости от локализации опухолевого процесса в практике применимы различные варианты резекций костей таза. При вовлечении в процесс ВВ требуется ее резекция с дальнейшей реконструкцией и пластикой [6, 7]. Согласно онкологическим аспектам, как правило, производится тотальное удаление ВВ с реконструкцией эндопротезом (резекции I–II; II–III или I–II–III по Enneking) [8, 9].

Наиболее частыми вариантами реконструкции на сегодняшний день являются:

- 1) реконструкция эндопротезом (рис. 1) [10];
- 2) транспозиция тазобедренного сустава (ТБС) при помощи эндопротеза в область крестца или оставшегося фрагмента крестцово-подвздошного сочленения (рис. 2) [11];
- 3) реконструкция ВВ индивидуальным эндопротезом (рис. 3) [12, 13].



Рис. 1. Реконструкция вертлужной впадины эндопротезом «Люмик»

В нашей повседневной работе встречались пациенты, у которых опухолевый процесс прилежал к ВВ, либо частично вовлекал ее, т. е. была необходимость и возможность ее частичной резекции (рис. 4) (варианты I–II, I–III, II–III или I–II–III по Enneking).

Показания для предлагаемой методики:

- локализация опухолевого процесса по Enneking I–II; I–III; II–III; I–II–III;
- метастатические и первичные опухоли G1–2; G3 с хорошим ответом на предоперационную химиотерапию, прилежащие, но не вовлекающие суставной хрящ ВВ;
- центральное, центрально-медиальное и медиальное расположение опухоли относительно ВВ;
- при резекциях типа II–III и I–II–III – возможность оставления не менее 25–30 % латеральных отделов крышки ВВ, без ущерба для радикализма;
- достаточный объем мышечной ткани для пластики перемещенными лоскутами (портняжная, прямая и приводящие мышцы бедра – длинная и короткая).



Рис. 3. Реконструкция вертлужной впадины индивидуальным эндопротезом

Противопоказания:

- общие противопоказания при операциях на тазовом кольце;
- вовлечение латеральных отделов ВВ;
- вовлечение >25–30 % крышки ВВ;
- остеопороз костей таза и бедра.

Использование в клинической практике заявляемого способа имеет следующие **положительные моменты и преимущества:**

- снижение вероятности развития инфекционных осложнений;
- уменьшение объема операционной травмы и кровопотери;
- сокращение продолжительности операции;
- сохранение собственного функционально активного ТБС;
- предотвращение вывиха головки бедренной кости;
- снижение показателя койко-дней;
- улучшение качества жизни пациента;
- быстрая ортопедическая и социальная реабилитация;

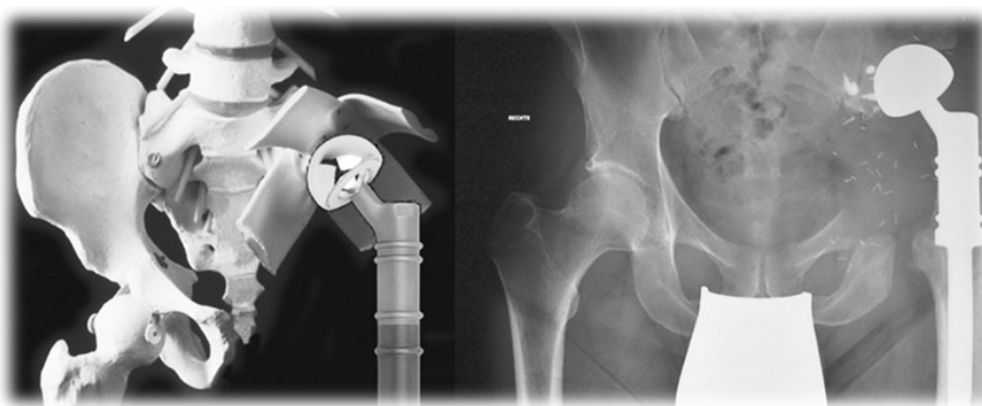


Рис. 2. Транспозиция тазобедренного сустава при помощи эндопротеза в область крестца или оставшегося фрагмента крестцово-подвздошного сочленения

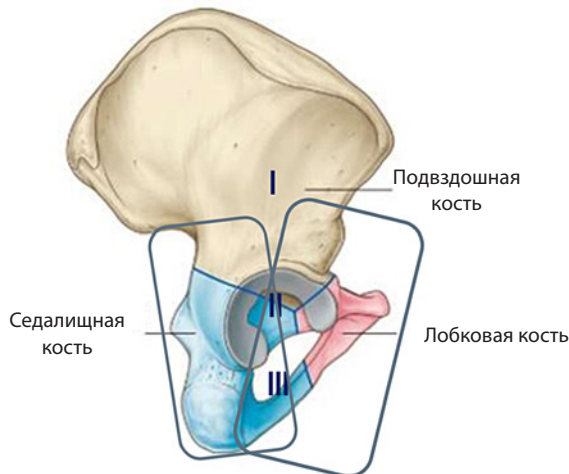


Рис. 4. Области таза по W. Enneking [8]. Схема вариантов резекции центрально-, передне- и заднемедиальных отделов вертлужной впадины, при которых возможна ее реконструкция и пластика предлагаемым способом

- стоимость расходных материалов значительно меньше, чем при эндопротезировании.

Отрицательные моменты:

- небольшое число пациентов, которым можно применить методику, соблюдая принципы радикализма.

Особенность заявляемого способа заключается в том, что сформированный дефект ВВ укрывают биосинтетической нерезорбирующей сеткой, размер которой на 5–6 см больше площади дефекта, последняя фиксируется анкерными винтами к краю собственно ВВ и области малого вертела либо к дистальным отделам шейки бедренной кости. Нитями, которые соединены с анкерными винтами, осуществляется подшивание сетки к местным тканям с пластикой перемещенной портняжной, прямой и приводящей мышцами бедра путем адаптирования их в зону интереса, для полного укрытия трансплантата.

Нами получен патент на изобретение №2692029 «Способ реконструкции и пластики крыши вертлужной впадины после частичной резекции костей (лонная, седалищная, подвздошная), формирующих ее, при опухолевых поражениях». Патентообладатель – ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения РФ. Авторы: В.В. Тепляков, А.А. Шапошников, А.В. Лазукин, В.А. Солодкий. Заявка №2017120393. Приоритет изобретения 09.06.2017. Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений РФ 20.06.2019. Бюл. № 17 (рис. 5).

Суть изобретения. Авторами изобретения разработана методика реконструкции и пластики крыши ВВ после ее частичной резекции, которая позволяет сохранить функцию ТБС, не прибегая к тотальному эндопротезированию. Указанный лечебный результат достигнут за счет использования биосинтетической ткани, анкерных винтов с нитями и пластики перемещаемыми мышечными лоскутами на осевом кровообращении (рис. 6, 7, 9).



Рис. 5. Патент на изобретение № 2692029

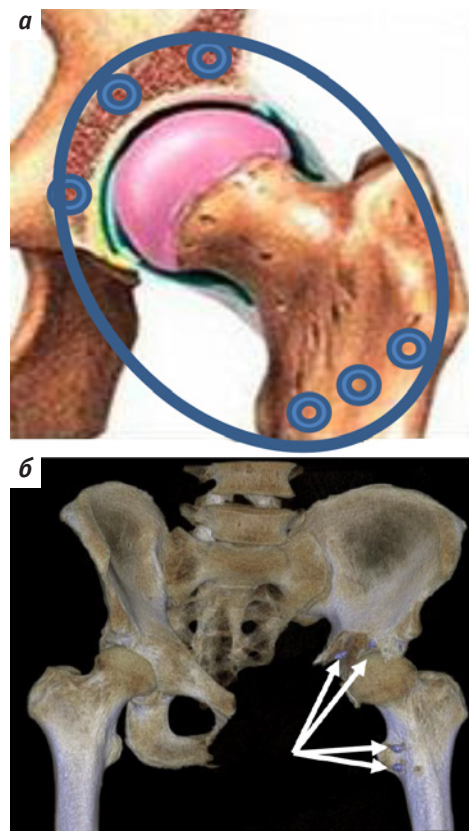


Рис. 6. Схема расположения анкерных винтов в зоне опила вертлужной впадины и в межвертельном пространстве (а). Компьютерная томография (3D-режим) после резекции и реконструкции вертлужной впадины (стрелками указаны рентгенопозитивные головки анкерных винтов) (б)

Описание способа. Резекцию костей таза, формирующих ВВ, проводят под общей или спинальной анестезией. Положение больного на спине. Разрез кожи и подкожной клетчатки производят от передней верхней ости подвздошной кости по ходу пупартовой связки до лонного симфиза,



Рис. 7. Устройство для введения анкерного винта с рукоятью и нитями, расположенными в ней



Рис. 8. Переднемедиальный доступ с включением зоны биопсии в препарат

продолжая дистально до границы верхней и средней трети медиальной поверхности бедра (рис. 8). Тупым и острым путем мягкие ткани отсепаровывают в стороны. Вторым этапом осуществляют выделение сосудисто-нервного пучка и отведение его в сторону. Третьим этапом производят мобилизацию ветвей лонной, седалищной, подвздошной костей, формирующих крышу ВВ, без нарушения целостности опухоли.

После мобилизации производят резекцию костей, вовлеченных в опухолевый процесс и формирующих крышу ВВ (рис. 9, 10).

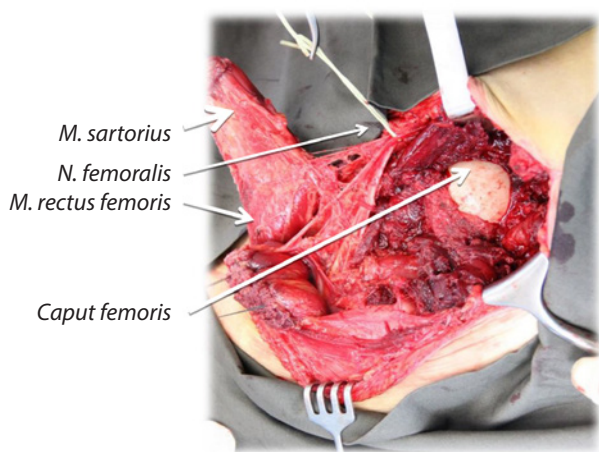


Рис. 9. Вид раны после резекции лонной, седалищной костей, частичной резекции крыши вертлужной впадины. Видна головка бедренной кости и мобилизованные для последующей пластики мышцы

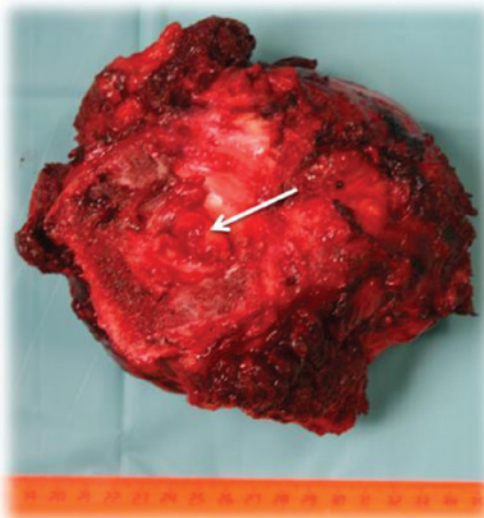


Рис. 10. Макропрепарат. Стрелкой указан резецированный фрагмент вертлужной впадины (≈35%)

По размеру дефекта моделируют фрагмент биосинтетической сетки, которую укладывают на зону дефекта (рис. 11) и фиксируют к зоне опилов ВВ, к малому вертелу или к дистальному отделу шейки бедренной кости 2–3 анкерными винтами с нитями, на каждую область (рис. 12).

Далее нитями с иглами, закрепленными в анкерных винтах, осуществляется подшивание сетки к местным тканям (см. рис. 11, рис. 13). На 4-м этапе производят

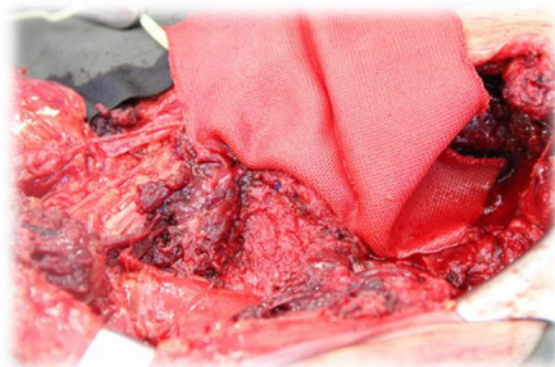


Рис. 11. Укладывание и подшивание сетки к остаткам мягких тканей в зоне резекции

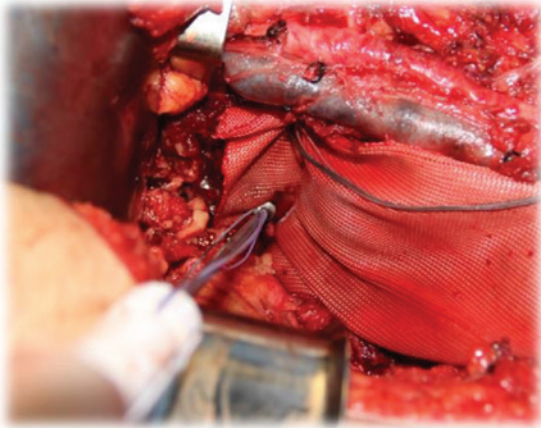


Рис. 12. Фиксация сетки анкерными винтами к крыше вертлужной впадины и малому вертелу бедренной кости

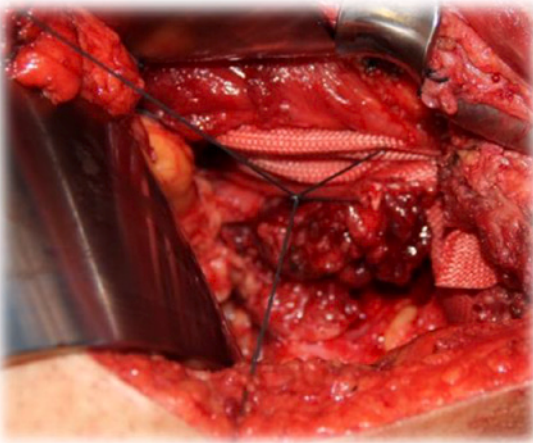


Рис. 13. Нитями с иглами осуществляется подшивание сетки к местным тканям и укрытие ее прилежащими мышцами

пластику портняжной, прямой и приводящей мышцами бедра с укрытием сосудисто-нервного пучка и комбинированной вставки (рис. 14). Накладывают послойные швы на рану. В ране на 2–3 дня оставляют 2 активных дренажа.



Рис. 14. Пластика портняжной, прямой и приводящей мышцами бедра с укрытием сосудисто-нервного пучка

Эта методика применена у 5 пациентов мужского пола в возрасте от 19 до 75 лет: с хондросаркомой G2 у 2 больных, остеосаркомой G3, миксофибросаркомой G2, солитарным метастазом рака мочевого пузыря – по 1 больному соответственно. У 4 больных использован передний доступ, у 1 – задний. Тип резекции по Enneking: I–II, II–III и I–II–III – по 1 больному и II–III–III – 2 пациента. В ходе операции выполнялась резекция передне-медиальных (4 пациента) и центрального (1 пациент) отделов ВВ. Резецировано от 25 до 70 % объема ВВ (см. рис. 10). Для реконструкции ВВ у всех больных применялась биосинтетическая ткань Trevira с 4–5 анкерными винтами с нитями для фиксации ее к опилю ВВ и межвертельной области бедренной кости. Для пластики использовались перемещенные *mm. sartorius, rectus femoris, adductor longus*. Продолжительность операции – от 175 до 360 мин, кровопотеря – от 500 до 4500 мл. Морфологические края резекции у всех больных – R0. Осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах не было (табл. 1).

В пред- и послеоперационном периодах все больные проходили пререабилитацию, которая заключалась в обучении хождению на костылях, комплексу лечебной физкультуры, надеванию и ношению жесткого ортеза на ТБС. Реабилитационные мероприятия в послеоперационном периоде заключались в следующем:

- адекватная реконструкция ВВ с надежной фиксацией анкерными винтами биосинтетической ткани, при необходимости пластика перемещенными мышечными лоскутами;
- физиотерапия со 2-х суток послеоперационного периода (лазерная и магнитотерапия № 10);
- механотерапия ТБС на аппарате «Артромонт» со 2-х суток до угла сгибания 90–100°;
- ЛФК с 1-х суток послеоперационного периода;
- ранняя активизация в тазобедренном ортезе (2–4-е сутки);
- использование жесткого регулируемого тазобедренного ортеза при вертикализации до 90 сут.

Отказ от средств дополнительной опоры через 28–90 сут.

В результате были получены хорошие и отличные функциональные результаты – MSTS 75–100 %. Сроки наблюдения от 20 до 80 мес. У 4 пациентов в процессе динамического наблюдения признаков местного рецидива и метастазов не выявлено. Один пациент выбыл из под наблюдения через 46 мес от момента операции без проявлений заболевания, остальные находятся в процессе динамического наблюдения. У больного с солитарным метастазом рака мочевого пузыря в седалищную кость через 11 мес после операции при контрольном обследовании выявлен метастаз в подвздошную кость, вне и выше зоны оперативного вмешательства. Находится в процессе специального лечения, при сроке наблюдения 20 мес. Сводные данные пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Сводные данные пациентов, перенесших резекцию костей таза с вертлужной впадиной (ВВ) и ее реконструкцией

№	Пол, возраст, лет	Диагноз, дата операции	Тип резекции по Enneking	Доступ/вариант резекции ВВ	Резекция ВВ, %	Пластика перемещенными мышцами	Время операции, мин / кровопотеря, мл	Индекс R	MSTS, %	Осложнения	Рецидив/метастаз	Срок наблюдения, мес
1	Муж., 50	Хондросаркома правой лонной и седалищной костей T2N0M0 G2, IIB стадия, 26.09.2012	II-III-III	Передний/переднезадний медиальный	40	<i>Mm. sartorius, rectus fem., adductor long.</i>	300/4000	0	90	Нет	Нет	46 (выбыл из-под наблюдения)
2	Муж., 19	Хондросаркома левой лонной и седалищной костей T2N0M0 G2, IIB стадия, 09.10.2013	II-III-III	Передний/переднезадний медиальный	35	<i>Mm. sartorius, rectus fem., adductor long.</i>	300/3500	0	90	Нет	Нет	80 (жив)
3	Муж., 75	Миксофибросаркома левой подвздошной кости T2N0M0 G2, IIB стадия, 09.12.2015	I-II	Передний/верхне-центральное-медиальный	35	<i>M. sartorius</i>	240/550	0	90	Нет	Нет	54 (жив)
4	Муж., 45	Остеосаркома седалищной кости слева T2N0M0, G3, IIB стадия. Состояние после 4 курсов полихимиотерапии по схеме AP, 04.10.2016	I-II-III	Передний/переднезадний центрально-медиальный	70	<i>Mm. sartorius, rectus fem., adductor long.</i>	360/4500	0	75	Нет	Нет	50 (жив)
5	Муж., 33	Солидарный метастаз рака мочевого пузыря в левую седалищную кость, 13.11.2018	I-III	Задний/заднемедиальный	25	Местные ткани	175/500	0	100	Нет	Метастаз в левую подвздошную кость через 11 мес	22 (жив, в процессе специализации)

Ниже мы приводим клинический пример пациента с наибольшим объемом резекции ВВ (70 %) из всей группы (см. табл. 1, пациент №4).

Больной Б., 45 лет, история болезни ТА-3127. Находился на лечении в отделении онкологической ортопедии комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России с диагнозом: остеосаркома левой лонной и седалищной костей T2bN0M0, G3, IIb стадия. Патологический перелом верхней ветви лонной кости.

Считает себя больным с сентября 2015 г., когда впервые отметил появление болей в левой паховой области. В связи с выраженным болевым синдромом самостоятельно выполнил мультиспиральную компьютерную томографию (КТ) таза. Заключение: гигантоклеточная опухоль седалищной и лонной костей слева. Обратился в Российский научный центр рентгенорадиологии. Выполнена трепанбиопсия новообразования под КТ-навигацией. Гистологическое заключение 13767–76/16. Остеосаркома лонной и седалищной костей G3.

20.05.2016. Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастированием: на серии МР-томограмм в проекции лонной и ветви седалищной кости слева определяется многоузловое солидное образование, неоднородной МР-структуры, приблизительными размерами 60 мм (вертикальный) × 40 мм (поперечный) × 90 мм (переднезадний), сопровождающееся деструкцией кортикального слоя практически на всем протяжении лонной и ветви седалищной костей, суставная поверхность лонного сочленения с деструкцией. В верхней ветви лонной кости определяется патологический перелом. Вышеописанное объемное образование без четких контуров с запирательными мышцами слева, нельзя исключить вовлечение в процесс запирательных сосудов слева. Образование прилежит к медиальным отделам левой ВВ. Также вышеописанное образование тесно прилежит к левым апикальным отделам предстательной железы и уретре, без признаков инвазии. После введения контрастного вещества накопление парамагнетика вышеописанным образованием

интенсивное, неоднородное, с наличием участков сниженного накопления преимущественно в центральных отделах – вероятно, полости распада. Мочевой пузырь достаточного наполнения с четкими контурами. Прямая кишка без видимых патологических изменений. Свободной жидкости в полости малого таза не определяется. Заключение: объемное образование лонной и ветви седалищной кости слева, с наличием деструкции вышеуказанных костей, с признаками инвазии в наружную и внутреннюю запирательные мышцы слева. Патологический перелом верхней ветви лонной кости (рис. 15).

17.05.2016. Остеосцинтиграфия: при исследовании в режиме «все тело» через 3 ч после внутривенного введения 555 МБк Технефор 99mTc в проекции левой лонной кости отмечается незначительная гиперфиксация радиофармацевтического препарата диффузного характера. В других отделах скелета аномалии в распределении радиондикатора в костях и суставах нет. Заключение: очаговое поражение левой лонной кости (с учетом данных мультиспиральной КТ от 16.05.2016). В других отделах скелета данных за очаговый остеобластический процесс нет.

КТ органов грудной клетки от 19.05.2016 и 19.09.2016: метастатическое поражение легочной ткани не выявлено.

На I-м этапе комбинированного лечения больному проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме AP.

17.09.2016. МРТ таза: сравнение с МРТ таза от 20.05.2016: уменьшение мягкотканного компонента левых седалищной и лонной костей до 10,4 × 2,5 см (ранее 10,4 × 3,5 см) от лонного сочленения. В дорсальной части левой седалищной кости сохраняются отдельные «отсевы» неправильной формы до 1,1 см. Появление в левой лонной кости у ВВ неоднородности сигнала костного мозга (ранее отсутствие нормального костного мозга – тотальное замещение) за счет наличия гиперинтенсивного сигнала (желтый костный мозг). Исчезновение на фоне структуры опухоли кистозных компонентов (округлых, до 0,6 см, гиперинтенсивных на T2ВИ). Сохраняется отек наружной и внутренней запирательных мышц слева, небольшое количество жидкости в лонном

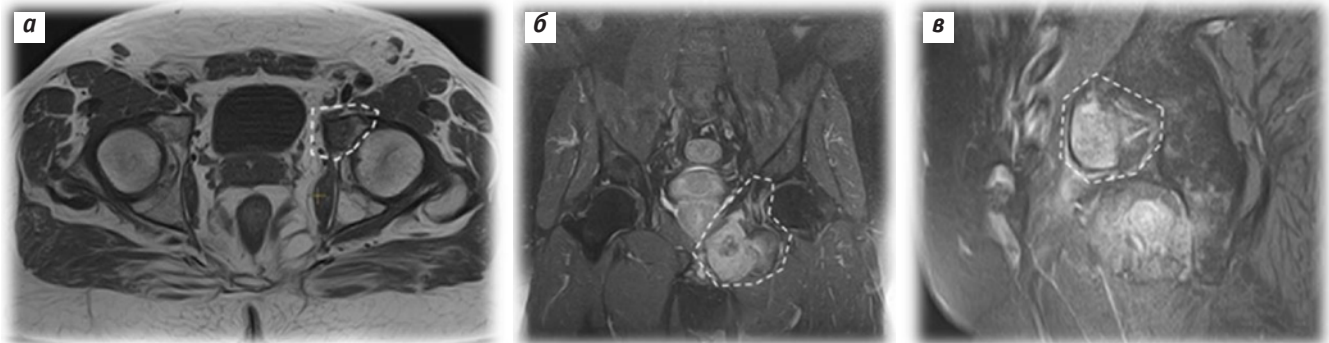


Рис. 15. Магнитно-резонансная томография таза от 20.05.2016: горизонтальный (а), фронтальный (б), сагиттальный срезы (в). Распространение опухоли на вертлужную впадину

сочленении, патологический перелом верхней ветви лонной кости. Паховые лимфатические узлы слева несколько больше правых, средней интенсивности накопление контрастного препарата клетчаткой вокруг них. Заключение: 1. Остеосаркома левых седалищной и лонной костей с патологическим переломом верхней ветви лонной кости. Уменьшение размеров опухоли. 2. Метастазы в паховые лимфатические узлы слева (под вопросом).

19.09.2016. КТ костей таза в динамике по сравнению с 05.08.2016: лонная кость и ветвь седалищной кости слева утолщены, с неоднородной перестройкой костной структуры по смешанному типу и деструкцией кортикального слоя на всем протяжении, размером около $8,5 \times 3,2$ см. При сравнении с предыдущим исследованием отмечается остеопластическая перестройка структуры опухоли (ранее однородная зона остеолитизиса), уменьшение мягкотканного компонента, выходящего за пределы кости, протяженность изменений без динамики. В верхней ветви лонной кости определяются 2 линии перелома без смещения костных отломков. Также отмечается более

четкая визуализация очагов остеобластоза (отсевы) в теле левой седалищной кости размером $1,0$ и $0,5$ см в диаметре. Без динамики. Мякотканый компонент опухоли без четких контуров с внутренней и внешней запирающей мышцами слева, небольшая асимметрия запирающих мышц по сравнению с правой стороной в виде их нерезкого истончения слева. Левая суставная поверхность лонного сочленения с деструкцией.

Лимфатические узлы не увеличены в размере. Суставные щели ТБС умеренно сужены, суставные поверхности конгруэнтны. В теле подвздошной кости у суставных поверхностей симметричные кистовидные перестройки. В шейке левой бедренной кости участок остеосклероза овальной формы, размерами $0,5 \times 0,3$ см – компактный островок. Заключение: остеосаркома лонной и седалищной кости слева. Патологический перелом верхней ветви лонной кости. Не исключается распространение в запирающие мышцы слева. Небольшое уменьшение размеров и остеопластическая перестройка структуры опухоли (на фоне химиотерапии) (рис. 16).

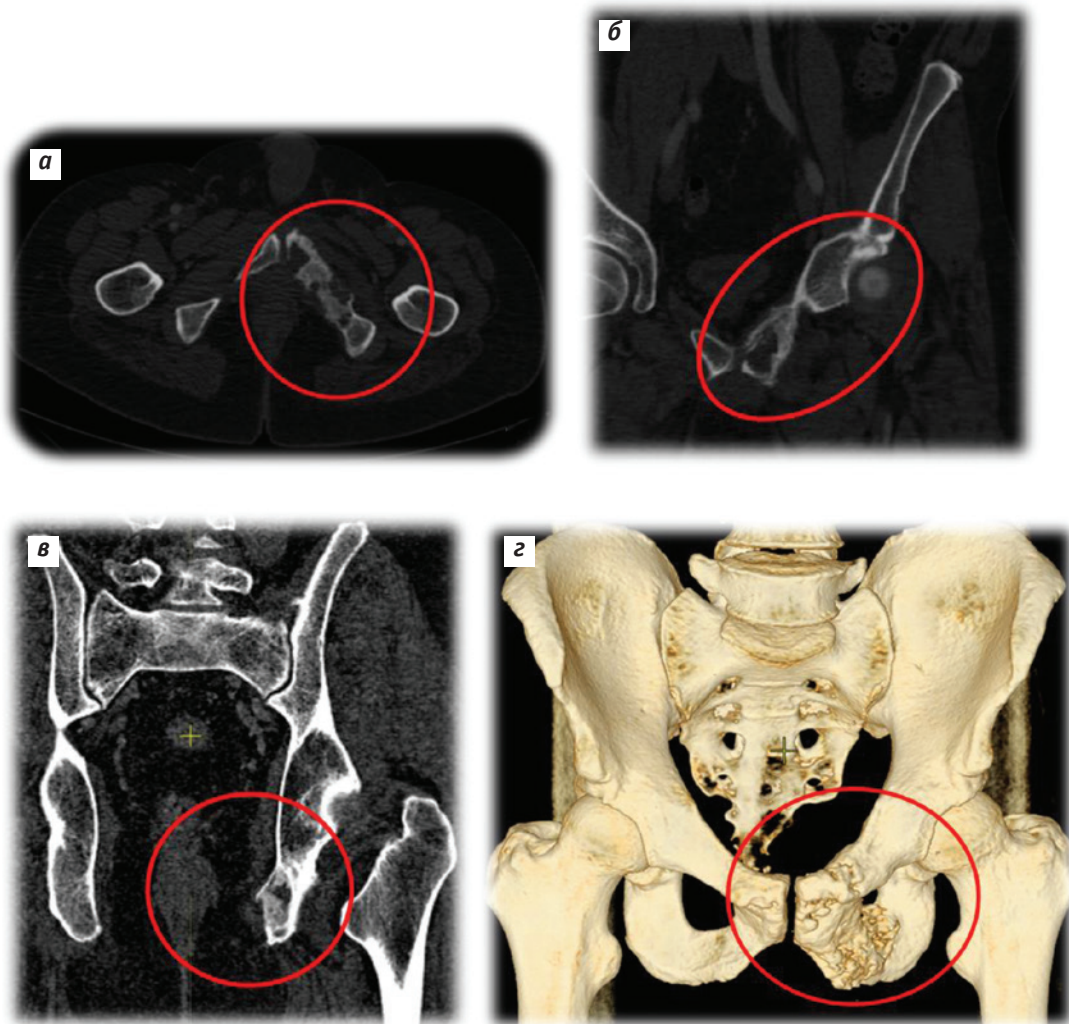


Рис. 16. Компьютерная томография костей таза от 19.09.2016: горизонтальный (а), фронтальный (б, в) срезы; 3D-реконструкция (z)

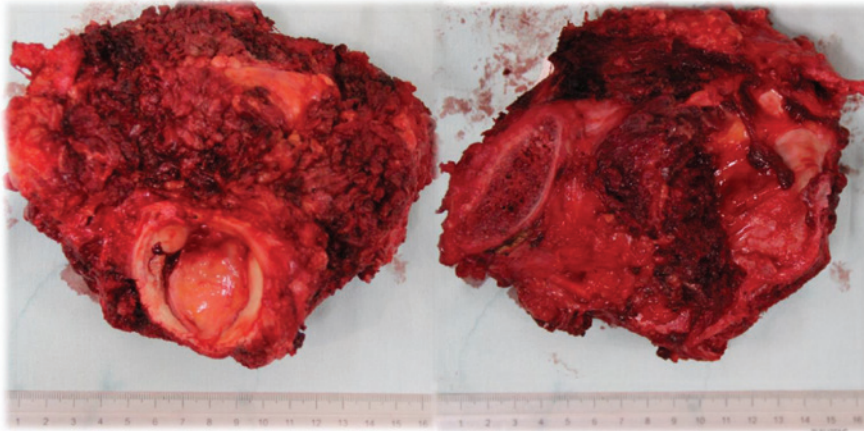


Рис. 17. Макропрепарат. Слева – на переднем плане фрагмент вертлужной впадины, справа – опил лонного сочленения

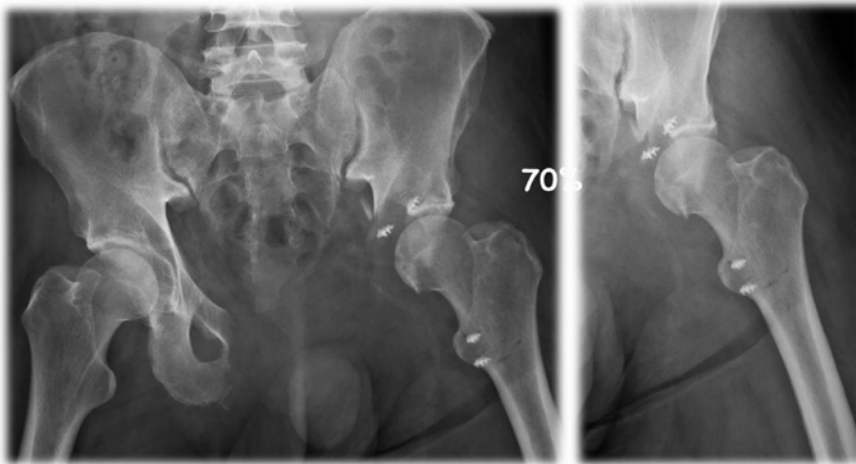


Рис. 18. Рентгенография костей таза, состояние после резекции лонного сочленения, лонной, седалищной костей слева и вертлужной впадины (70 %)

04.10.2016 выполнено оперативное вмешательство – резекция лонного сочленения, левых лонной и седалищной костей с резекцией до 70 % центрально-медиальных отделов ВВ с реконструктивно-пластическим компонентом (биосинтетическая сетка, анкерные винты, пластика портняжной, прямой и приводящей мышцами бедра), подвздошно-пахово-бедренная лимфаденэктомия слева (рис. 17, 18).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Подкожный и глубокий дренажи удалены на 3-и и 4-е сутки после операции соответственно. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 16-е сутки. В послеоперационном периоде с 3-го по выписной день проводилась пассивная, с 7-го дня – активная разработка ТБС. При выписке объем движений в ТБС: сгибание – 30°, разгибание – 120°, приведение и отведение – 0°.

Гистологическое исследование №23267–79/16. Макро: 1. Единым блоком: лонное сочленение, левая лонная, седалищная кости, фрагмент левой ВВ с окружающими мягкими тканями размерами 16 × 13,5 × 6 см (см. рис. 17).

В губчатом веществе лонной и седалищной кости – опухолевый узел 5,5 × 3,5 × 2,5 см. Ткань опухоли однородная, серо-желтая, мягкая. Опухоль разрушает кортикальный слой лонной и седалищной кости. Не обнаружено врастания опухоли в окружающие мягкие ткани. Ширина края резекции опилов лонной кости – 1,5 см медиально и 2,5 см латерально. Микро: 1. Остеосаркома с признаками лечебного патоморфоза II степени лобковой и седалищной кости. Пригодно к идентификации 10–15 % саркоматозных клеток, остальное – остеоид, реактивная кость, фиброзная ткань. В краях опилов лонной, седалищной и подвздошной костей опухолевые клетки не обнаружены. В пахово-бедренных лимфоузлах опухолевые клетки не обнаружены. В дерме кожи фиброз.

В послеоперационном периоде проведено еще 3 курса полихимиотерапии по прежней схеме. Лечение окончено из-за выраженной гематологической токсичности. В процессе динамического наблюдения – без признаков прогрессирования заболевания. Оценка функционального статуса проводилась через 3, 12, 24 и 49 мес соответственно (табл. 2).

Таблица 2. Динамика функционального результата в зависимости от сроков послеоперационного периода

Активный объем движений в ТБС в градусах и оценочные шкалы	Ранний послеоперационный период	3 мес	12 мес	24 мес	49 мес	Норма
Сгибание	30°	75°	90°	95°	95°	120°
Разгибание и переразгибание	120°	120°	120°	130°	140°	160°
Приведение	0°	0°	0°	10°	15°	30°
Отведение	0°	0°	10°	20°	45°	45°
Пронация (вращение внутрь)	0°	0°	0°	10°	20°	35°
Супинация (вращение наружу)	0°	0°	0°	10°	30°	45°
Круговое вращение	–	–	–	выполняет	выполняет	360°
MSTS	17 %	40 %	70 %	75 %	75 %	100 %
Шкала Харриса (Harris Hip Score, HHS)*	20	34	39	61	64	77
Количественная шкала J. Charnley*	1	2	3	3	4	6
ВАШ (визуально-аналоговая шкала)*	7	4	3	2	1	0

*Оценка в баллах.

Как видно из табл. 2, в раннем послеоперационном периоде (7-е сутки после хирургического лечения) функциональность ТБС практически полностью отсутствует ввиду объема и травматичности хирургического пособия. Оценки по шкалам: визуально-аналоговая шкала (ВАШ) – 7 баллов, MSTS – 17 %, шкала J. Charnley – 1 из 6 баллов, шкала Харриса – 20 из 77 максимальных баллов.

Через 3 мес отмечается постепенное восстановление движений в ТБС на сгибание и большая уверенность при движении пациента за счет восстановления опороспособности и возможности нагрузки на сустав, отказа от ношения ортеза, а также в результате реабилитационной терапии и физиотерапии, проводимой согласно описанию выше. Оценка по шкалам: ВАШ – 4 балла, MSTS – 40 %, шкала J. Charnley – 2 из 6 баллов, шкала Харриса – 34 из 77 баллов. Достигнут удовлетворительный функциональный результат.

Через полгода-год происходит полное фиброзирование вновь созданной капсулы сустава. Пациент в помещении передвигается уже без средств дополнительной опоры и прибегает к трости лишь при ходьбе на длительные расстояния, самостоятельно может управлять автомобилем с механической коробкой передач, продолжает заниматься реабилитационными мероприятиями. Появляется минимальная возможность отведения нижней конечности до 10°. Оценка по шкалам: ВАШ – 3 балла, MSTS – 70 %, шкала J. Charnley – 3 из 6 баллов, шкала Харриса – 39 из 77 баллов. Функциональный результат ближе к хорошему.

При контрольном осмотре через 24 мес после хирургического лечения отмечается уверенное передвижение пациента на небольшие расстояния без трости (100–200 м), увеличился угол отведения нижней конечности до 20°. Без отдыха и боли может пройти до 1,5 км. Пациент продолжает дальнейшую реабилитационную терапию. Оценка по шкалам: ВАШ – 2 балла, MSTS – 75 %, шкала J. Charnley – 3 из 6 баллов, шкала Харриса – 61 из 77 баллов.

На 4-й год наблюдения объем движений в ТБС: сгибание – 95/120°, разгибание – 140/160°, отведение – 45/45°, пронация – 20/35°, супинация – 30/45°, круговое вращение в полном объеме. Функция коленного, голеностопного суставов в полном объеме. Оценка по шкалам: ВАШ – 1 балл, MSTS – 75 %, шкала J. Charnley – 4 из 6 баллов, шкала Харриса – 64 из 77 баллов, что является хорошим функциональным результатом. Без отдыха и боли по ровной поверхности может пройти 3 км и более.

По данным контрольного обследования от 26.11.2020 (КТ органов грудной клетки и таза, МРТ таза, рентгенография костей таза) метастазы и рецидив не выявлены (см. рис. 18).

Таким образом, тщательное предоперационное планирование позволяет отобрать пациентов для выполнения предлагаемого оперативного вмешательства в радикальном объеме.

Предлагаемая методика реконструкции ВВ возможна при центральном, центрально-медиальном и медиальном расположении опухоли относительно ВВ, при локализации опухоли по Enneking I–II; II–III; I–III; I–II–III.

При резекциях типа II–III и I–II–III необходимо сохранение не менее 25–30 % латеральных отделов крыши ВВ, без ущерба для радикализма.

При дефиците мягких тканей для пластики могут быть использованы перемещенные мышцы этого региона, так называемые *mm. sartorius, rectus femoris, adductor longus*.

Осложнений в раннем и отсроченном послеоперационном периодах не отмечено.

У всех пациентов морфологический край резекции – R0, при этом в сроки наблюдения от 20 до 80 мес

прогрессирования заболевания не отмечено, за исключением пациента с метастазом рака мочевого пузыря в седалищную кость. Через 11 мес от момента операции выявлен метастаз в подвздошную кость с той же стороны.

Предлагаемая методика позволяет сохранить функциональный ТБС при резекциях до 70 % ВВ, предотвращая вывихи/подвывихи.

У всех больных благодаря комплексным реабилитационным мероприятиям достигнуты хорошие и отличные функциональные результаты, MSTs – 75–100 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мусаев Э.Р. Современные подходы к хирургическому лечению больших опухолями костей таза: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14; ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН». Москва, 2008.
2. Krishnan C.K., Han I., Kim H. Outcome after Surgery for Metastases to the Pelvic Bone: A Single Institutional Experience. *Clin Orthop Surg* 2017;9(1):116–25.
3. Picci P., Manfrini M., Fabbri N. et al. Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions. Berlin, Germany: Springer, 2014.
4. Müller D.A., Capanna R. The Surgical Treatment of Pelvic Bone Metastases. *Adv Orthop* 2015;2015:525363. DOI: 10.1155/2015/525363. Epub 2015 Feb 24.
5. Kakhki V.R., Anvari K., Sadeghi R. et al., Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2013;16(2):66–9.
6. Тепляков В.В., Чиссов В.И., Франк Г.А. и др. Хирургическое лечение пациентов с опухолями тазового кольца. *Российский онкологический журнал* 2011;3:15–21.
7. Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Державин В.А. и др. Реконструктивные операции при лечении пациентов со злокачественными опухолями костей тазового кольца. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2012;3:16–29.
8. Enneking W., Dunham W., Gebhardt M. et al. A system for the classification of skeletal resections. *La Chirurgia degli Organi di Movimento* 1990;75(1):217–40.
9. Qu H., Li D., Tang S. et al. Pelvic reconstruction following resection of tumour involving the whole ilium and acetabulum. *J Bone Oncol* 2019;16:100234. DOI: 10.1016/j.jbo.2019.100234.
10. Bus M.P.A., Szafranski A., Sellevold S. et al. LUMiC® Endoprosthetic Reconstruction After Periacetabular Tumor Resection: Short-term Results. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(3):686–95. DOI: 10.1007/s11999-016-4805-4.
11. Gebert C., Wessling M., Hoffmann C. et al. Hip Transposition as a Limb Salvage Procedure Following the Resection of Periacetabular Tumors. *J Surg Oncol* 2011;103(3):269–75. DOI: 10.1002/jso.21820.
12. Щипахин С.А. Хирургическое лечение опухолей костей таза с использованием виртуального моделирования и компьютерной навигации: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12; ГУ «Российский онкологический научный центр РАМН». Москва, 2013.
13. Rudert M., Holzapfel B.M., Pilge H. et al. Partial Pelvic Resection (Internal Hemipelvectomy) and Endoprosthetic Replacement in Periacetabular Tumors. *Oper Orthop Traumatol* 2012;24(3):196–214.

Вклад авторов:

В.В. Тепляков: идея, концепция, дизайн исследования; сбор и обработка материала; хирургическое обеспечение исследования; редактирование статьи; В.А. Солодкий: идея, концепция, дизайн исследования; хирургическое обеспечение исследования;

А.А. Шапошников: идея, концепция, дизайн исследования; сбор и обработка материала; хирургическое обеспечение исследования; статистическая обработка данных и написание текста статьи;

А.В. Лазукин: сбор и обработка материала; хирургическое обеспечение исследования; статистическая обработка данных и написание текста статьи; М.Н. Зиятдинов: хирургическое обеспечение исследования.

Authors' contributions:

V.V. Teplyakov: idea, concept, research design; collection and processing of material; surgical support of research; editing an article;

V.A. Solodkiy: idea, concept, research design; surgical support of research;

A.A. Shaposhnikov: idea, concept, research design; collection and processing of material; surgical support of research; statistical data processing and writing the text of the article;

A.V. Lazukin: collection and processing of material; surgical support of research; statistical data processing and writing the text of the article;

M.N. Ziyatdinov: surgical support of research.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Авторы утверждают, что права пациентов, приведенных в этой статье, и правила биоэтики соблюдены.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The authors claim that the rights of the patients referred to in this article and the rules of bioethics are respected.

2021 КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

12–13 февраля	ESMO Summit ESMO Virtual Summit Africa 2021 Cape Town, South Africa	www.esmo.org/meetings/ esmo-summits
7–9 апреля онлайн	XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, посвященный 25-летию АДИОР с участием EESG	www.adior-onco2021.com
13–15 мая	XI Съезд онкологов России с участием EESG Ярославль, Россия	www.oncology-association.ru
20–21 мая	Конференция Восточно-Европейской группы по изучению сарком, посвященная 93-й годовщине со дня рождения академика Н.Н. Трапезникова: 6 лет отделению онкологической ортопедии ФГБУ «РНЦ рентгенорадиологии» Минздрава России Москва, Россия	www.eesg.ru
4–8 июня	ASCO Chicago, IL, USA	meetings.asco.org/am/ meeting-info
25–26 июня	Евразийский ортопедический форум Форум EESG EOF 2021 Москва, Россия	www.eoforum.ru
24–27 июня онлайн	Форум «Белые ночи» с участием EESG	www.forum-onco.ru
14–17 сентября	ISOLS 2021 Los Angeles, USA	www.isols.com
15–18 сентября	41 st SICOT Orthopaedic World Congress Budapest, Hungary	www.sicot.org
24–26 сентября	Вреденовские чтения с участием EESG Санкт-Петербург, Россия	www.vredenreadings.org
20–24 сентября	Forum for Life Третий международный форум онкологии и радиологии с участием EESG Москва, Россия	www.forum-forlife.ru
27 сентября	День памяти академика Н.Н. Трапезникова	
10–13 ноября	CTOS 2021 Vancouver Convention Centre Vancouver, Canada	www.ctos.org
1–3 декабря	33 EMSOS Graz, Austria	www.emsos.org

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

